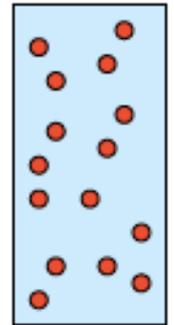
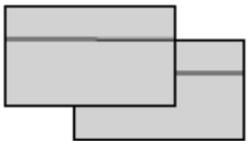


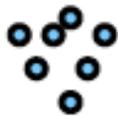
Soluzioni



Sospensioni



Cartine



Granulati



Paste



Bustine

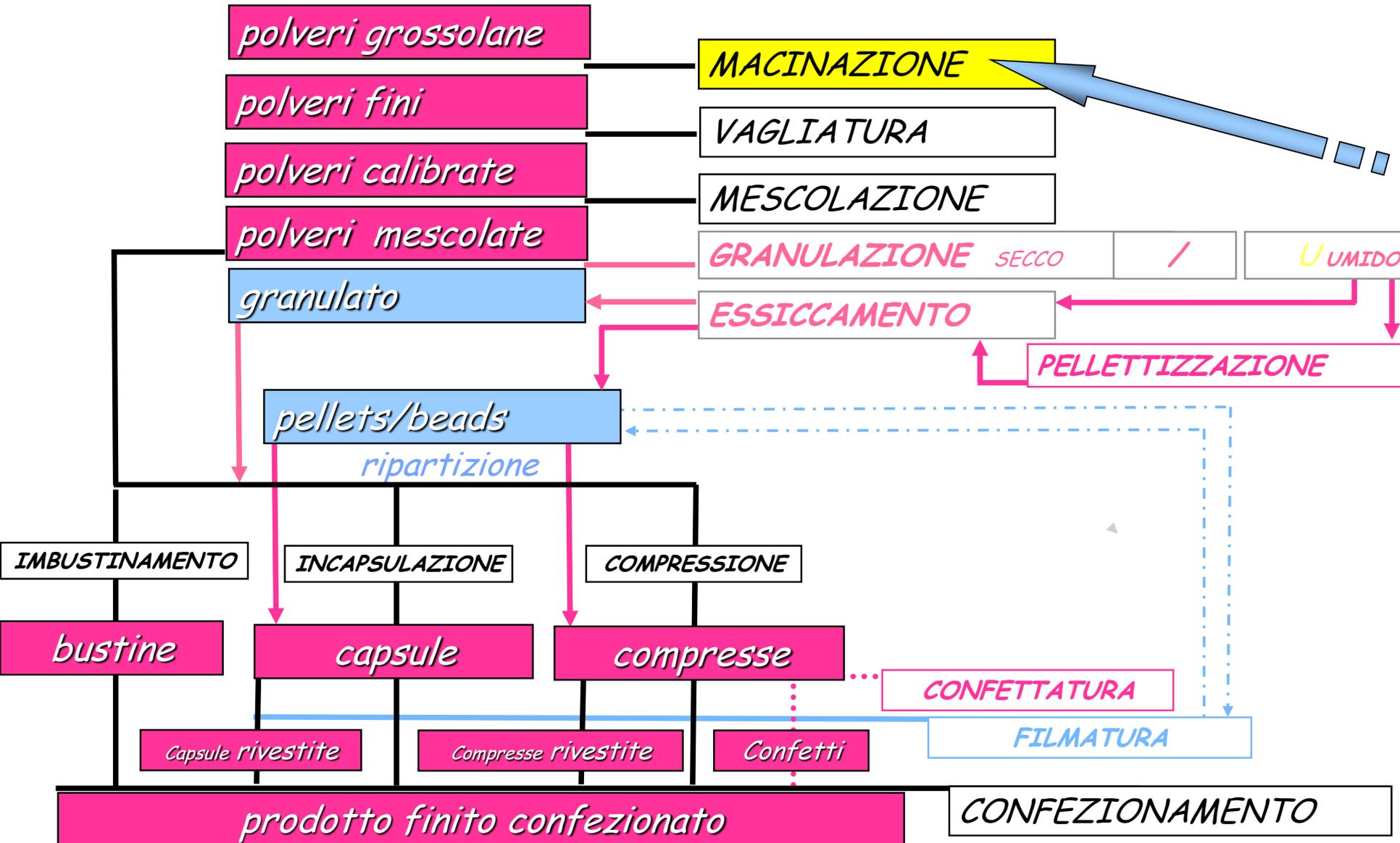


Compresse



Capsule

FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



2.9.12. CLASSIFICAZIONE GRANULOMETRICA DELLE POLVERI MEDIANTE SETACCIA-TURA

Il grado di finezza di una polvere può essere espresso facendo riferimento a setacci conformi alle specifiche dei setacci per operazioni non analitiche (2.1.4).

Quando il grado di finezza delle polveri è determinato per setacciatura, esso è definito, in relazione al numero o ai numeri del o dei setacci utilizzati, con uno dei termini sottoelencati o, quando tali termini non possono essere usati, esprimendo la finezza della polvere come percentuale (m/m) che passa attraverso il(i) setaccio(i) utilizzato(i).

I seguenti termini sono utilizzati per la descrizione delle polveri:

Polvere grossolana. Non meno del 95 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 1400 e non più del 40 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 355.

Polvere moderatamente fine. Non meno del 95 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 355 e non più del 40 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 180.

Polvere fine. Non meno del 95 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 180 e non più del 40 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 125.

Polvere molto fine. Non meno del 95 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 125 e non più del 40 per cento in massa della polvere passa attraverso il setaccio numero 90.

Se viene indicato il numero di un solo setaccio, salvo indicazione contraria, non meno del 97 per cento della polvere passa attraverso il setaccio di quel numero.

Montare i setacci e operare in maniera adatta fino a setacciatura praticamente completa. Pesare le frazioni separate della polvere.

CLASSIFICAZIONE GRANULOMETRICA DELLE POLVERI

(setacciatura – F.U. XI ed. pag 273)

XII ed. pag 363

polvere	almeno 95%	non più del 40 %
grossolana	1400	355
moderatam. fine	355	180
fine	180	125
molto fine	125	90

POLVERE



insieme di particelle diverse per dimensione

(sistema polidisperso)

Caratterizzate da:

- *Forma irregolare (diversa superficie)*
- *Intervallo dimensionale (particle size distribution)*

Non esiste un metodo conosciuto per definire una particella irregolare in termini geometrici

Una particella non sferica, pur avendo volume e superficie ben precisi, non può essere univocamente definita da un solo parametro

diametro di una sfera



$$\pi d^2$$

area



$$\pi d^3/6$$

volume

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 proiezione
$d_{..}$

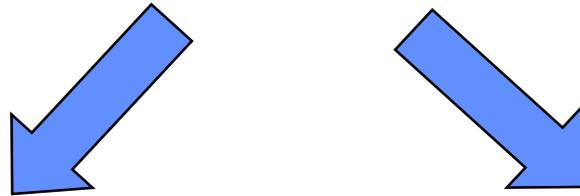
CLASSIFICAZIONE POLVERI IN BASE ALLE DIMENSIONI

0.5- 10 μm	polveri micronizzate
10-50 μm	polveri fini(sub sieve)
50-100 μm	polveri fini
150-1000 μm	polveri grossolane
1000-3360 μm	aggregati o granuli

MACINAZIONE

Processo meccanico di riduzione delle dimensioni delle particelle di un solido

RAZIONALI



Biofarmaceutico

Tecnologico

Biofarmaceutico

- maggiore velocità di dissoluzione
biodisponibilità

 **efficienza terapeutica**
(somministrazione per via orale di
farmaci poco solubili)

- sospensioni oleose per uso
oftalmico

- aerosol (posizioni e ritenzione
delle particelle in determinate
posizioni del sistema
broncopolmonare)

Tecnologico

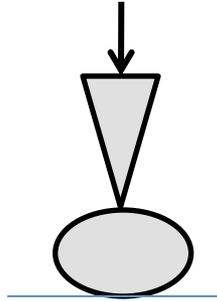
- mescolazione (*granulometria
omogenea*)
 uniformità di contenuto
- estrazione di p.a. (*anche da
organi*)
- stabilità delle sospensioni
- reologia (*siringabilità delle
sospensioni iniettabili*)
- scorrevolezza delle polveri
(*riempimento capsule, compresse*)
- essiccamento

Meccanismi di riduzione:

- *urto*
- *taglio*
- *compressione*
- *sfregamento*

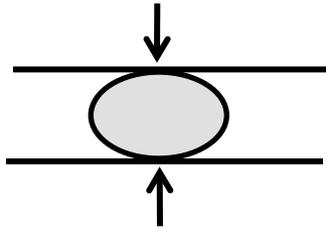
MECCANISMI DI POLVERIZZAZIONE

Taglio



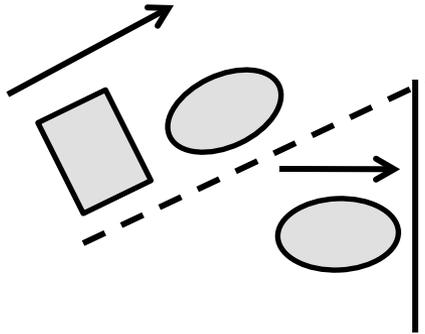
Molino a Coltelli

Compressione



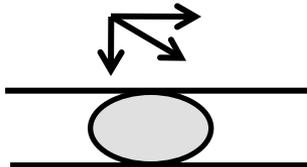
Mortaio e
Molino a Cilindri

Impatto



Molino a martelli

Attrito



Mortaio
Molino a Cilindri

Scelta delle apparecchiature

a) tipo di materiale

- *durezza*
- *igroscopicità*
- *dimensioni particellari*
- *punto di fusione*
- *termolabilità*
- *infiammabilità*
- *materiali fibrosi*
- *elasticità*

b) tipo di operazione

- **dimensioni desiderate:**
- pulizia
- sterilità
- versatilità
- capacità
- a secco, a umido
- velocità di alimentazione
- costi
- a batch o in continuo
- spazio occupato



frantumazione
polverizzazione
micronizzazione

50-10 mm
100 μm
1 μm

FRANTUMAZIONE

Riduzione del materiale in frammenti grossolani
(da blocchi di un 1 m  50 - 10 mm)

operazione poco utilizzata nell'industria farmaceutica

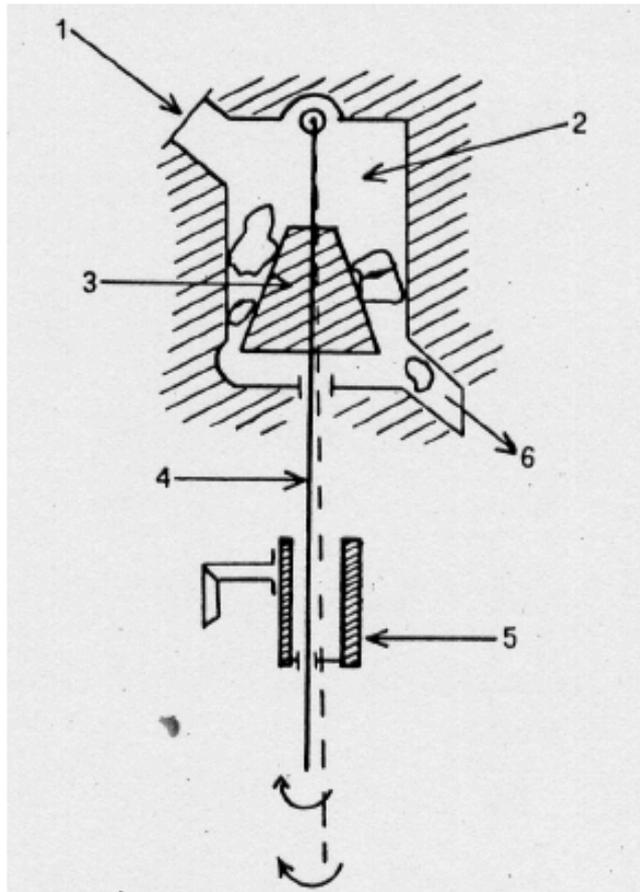
 es. frantumazione dopo granulazione a secco (precompressione)

FRANTUMATORE conico

FRANTUMATORE a lame

FRANTUMATORE a cilindri

FRANTUMATORE CONICO



E' UN FRANTUMATORE USATO PER MATERIALI PARTICOLARMENTE DURI.

E' ESSENZIALMENTE COSTITUITO DA UN ALBERO CENTRALE (4) SU CUI E' MONTATO L'ELEMENTO MACINANTE (3), A FORMA DI TRONCO DI CONO E CON SUPERFICIE LISCIA O SCANALATA. L'ALBERO PUO' SOLO RUOTARE ATTORNO AL PROPRIO ASSE (FRANTUMATORE AD ASSE VERTICALE FISSO) OPPURE PUO' ANCHE OSCILLARE (FRANTUMATORE CONICO PENDOLARE).

I PEZZI OTTENUTI VANNO DA 7 A 0.5 cm.

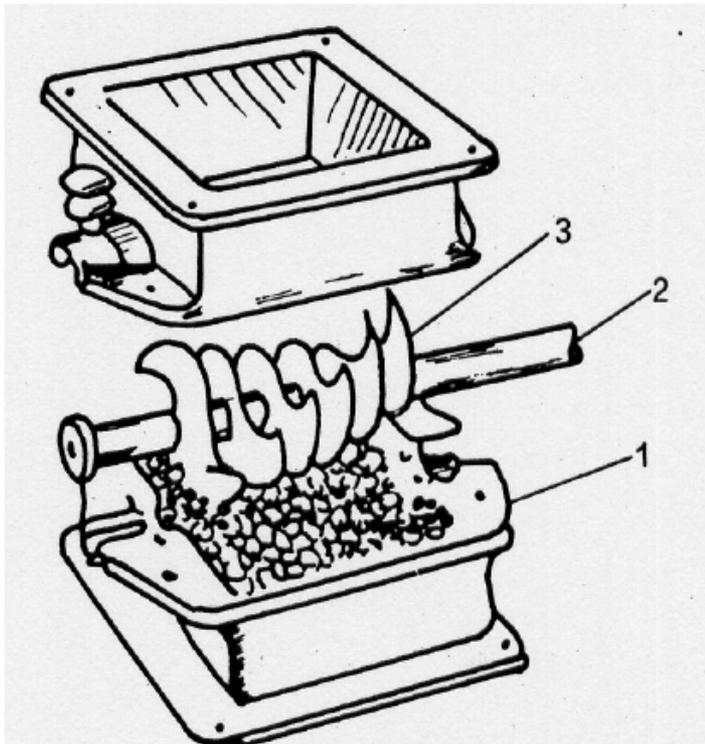
1=ALIMENTAZIONE

2=CAMERA DI MACINAZIONE

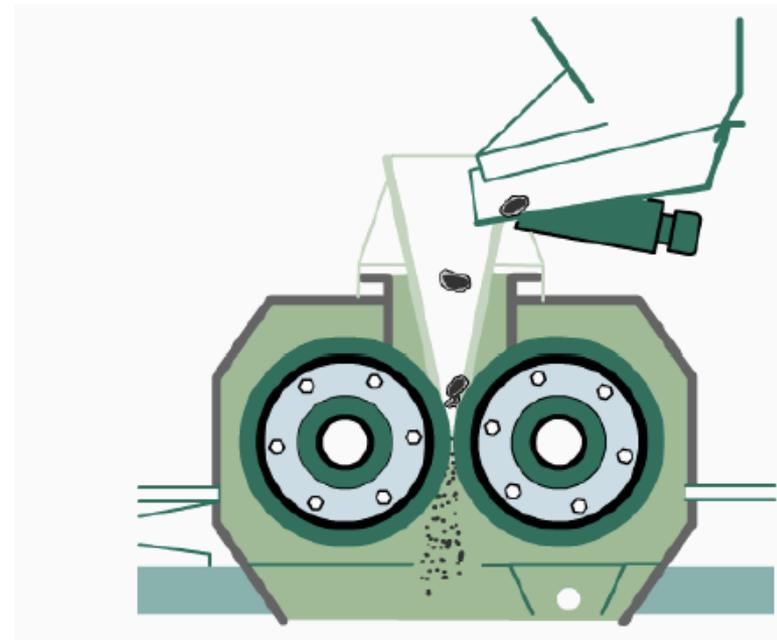
5=ECCENTRICO

6=SCARICO

FRANTUMATORE A LAME



FRANTUMATORE A CILINDRI



FRANTUMATORE A CILINDRI AUBEMA; ARRIVA FINO A <math><1\text{mm}</math>

POLVERIZZAZIONE

Riduzione del materiale fino a 100 μm

Forte sviluppo di calore

Molini

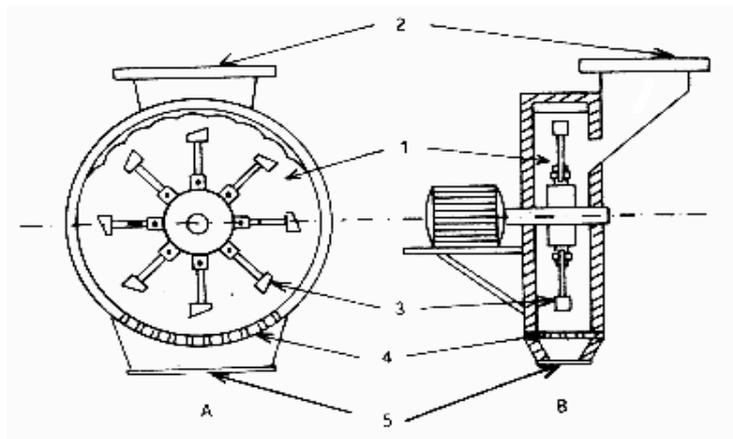
Elementi comuni

- a) tramoggia di carico
- b) camera di macinazione
- c) sistema di scarico

Meccanismo

- a) pressione diretta
- b) impatto per colpo netto
- c) attrito
- d) taglio

POLVERIZZAZIONE

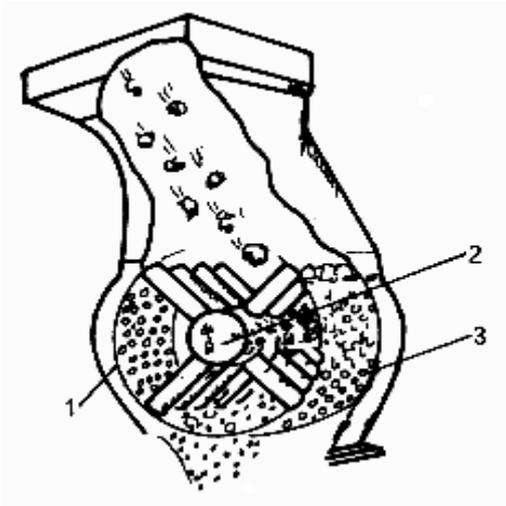


molino a martelli

(A: visto di fronte; B: visto di lato)

1. camera di macinazione cilindrica
2. tramoggia di carico
3. martelli snodati
4. griglia intercambiabile
5. bocca di scarico del macinato

POLVERIZZAZIONE



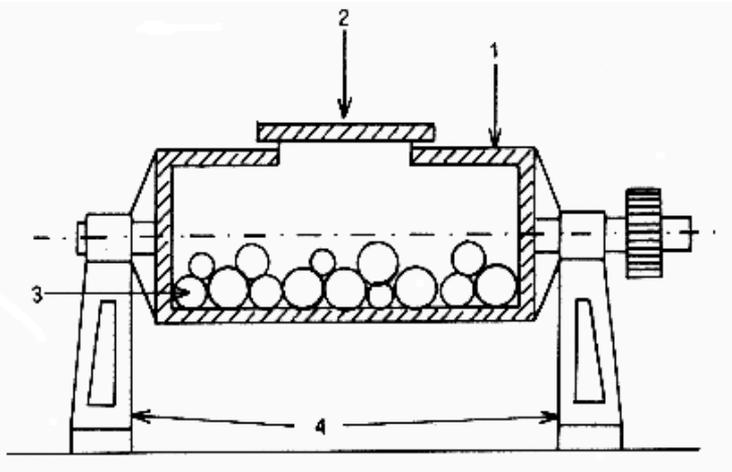
molino a coltelli

1. camera di macinazione

2. albero con coltelli

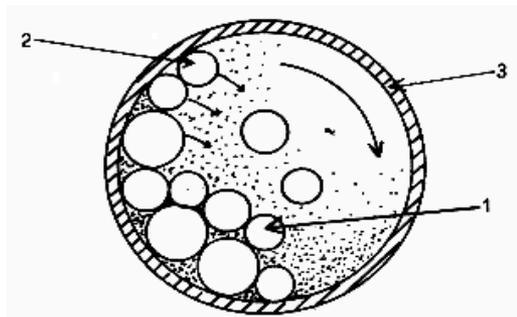
3. griglia

POLVERIZZAZIONE



molino a palle

1. cilindro rotante
2. bocca di carico e scarico
3. sfere
4. sostegno o incastellatura



1. sfere in rotazione
2. sfere in caduta
3. parete del cilindro rotante

POLVERIZZAZIONE

molino a palle:

carico utile 60% del volume totale,

velocità di rotazione ottimale \approx 60-80% della *velocità critica* a cui:

F_g forza gravitazionale

F_c forza centrifuga

$$F_g = F_c$$

$$mg = \omega^2 rm$$

$$\omega = \sqrt{\frac{g}{r}}$$

ω velocità angolare

g accelerazione di gravità

m massa della sfera

r distanza del centro della sfera dall'asse del cilindro rotante

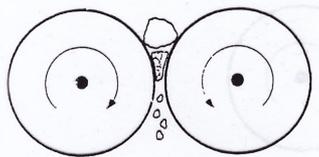


Figura 3.4.
Molino a martelli

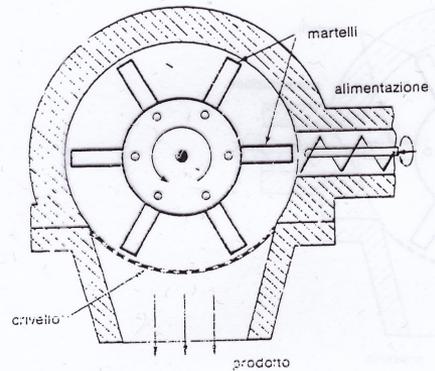


Figura 3.2.
Molino a coltelli

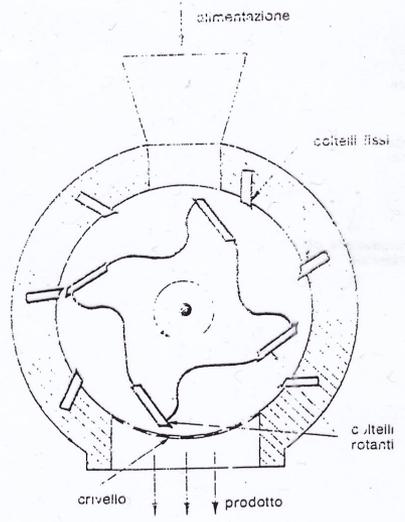
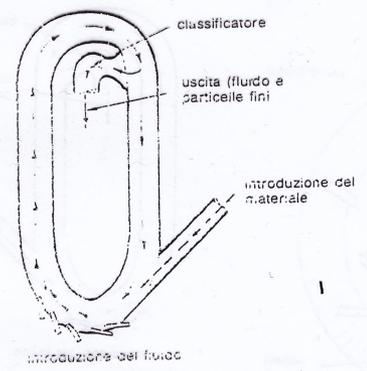


Figura 3.6.
Molino ad energia fluida

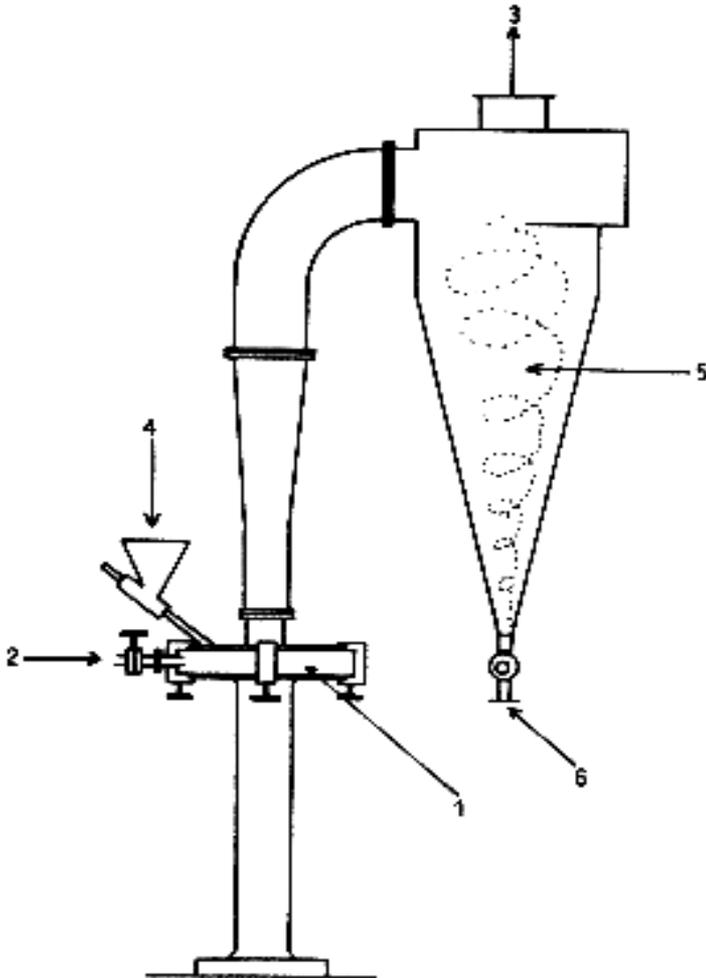


tipo di molino	azione	dimensioni (μ)	consigliato	inadatto
a coltello o lame	taglio	850 - 200	droghe veg., anim. grezze o, fibrose	materiale friabile
a sfere	impatto attrito	850 - 75	materiale abrasivo	solidi soffici
a martelli	impatto	40 - 20	quasi tutte le sostanze	materiale abrasivo
a cilindri	pressione	850 - 75	materiale soffice	materiale abrasivo
ad attrito	attrito	850 - 75	materiale soffice e fibroso	materiale abrasivo
a energia fluida	attrito e impatto	30 - 1	materiale friabile	materiale morbido e adesivo
colloidale	taglio turb. impatto	100 - <1	materiale disperso in un fluido	materiale secco

MICRONIZZAZIONE

- *a getto d'aria a camera circolare,*
 - *a getto d'aria a camera ellittica,*
 - *a getti d'aria contrapposti*
-
- *uniformità dimensionale (autoclassificazione), assenza di organi di movimento (manutenzione ridotta), rapidità di smontaggio, facilità di pulizia, inconvenienti legati alla agglomerazione delle particelle fini*

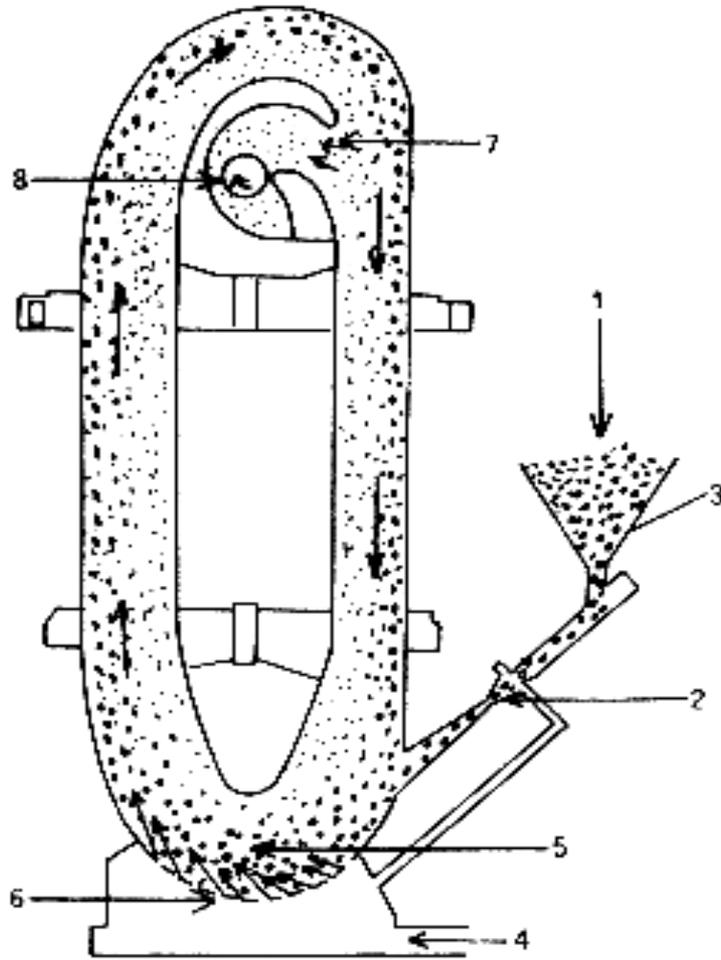
MICRONIZZAZIONE



**micronizzatore a camera
circolare orizzontale**

1. camera di macinazione
2. entrata del fluido vettore
3. uscita del fluido vettore
4. alimentazione
5. ciclone separatore
6. scarico del prodotto micronizzato

MICRONIZZAZIONE



micronizzatore a camera ellittica verticale

1. tramoggia di caricamento
2. alimentatore di Venturi
3. materiale da micronizzare
4. entrata del fluido vettore
5. zona di macinazione
6. ugelli
7. classificazione del prodotto
8. uscita del prodotto e del fluido vettore

POLVERE



insieme di particelle diverse per dimensione

(sistema polidisperso)

Caratterizzate da:

- *Forma irregolare (diversa superficie)*
- *Intervallo dimensionale (particle size distribution)*

Non esiste un metodo conosciuto per definire una particella irregolare in termini geometrici

Una particella non sferica, pur avendo volume e superficie ben precisi, non può essere univocamente definita da un solo parametro

diametro di una sfera



$$\pi d^2$$

area



$$\pi d^3/6$$

volume

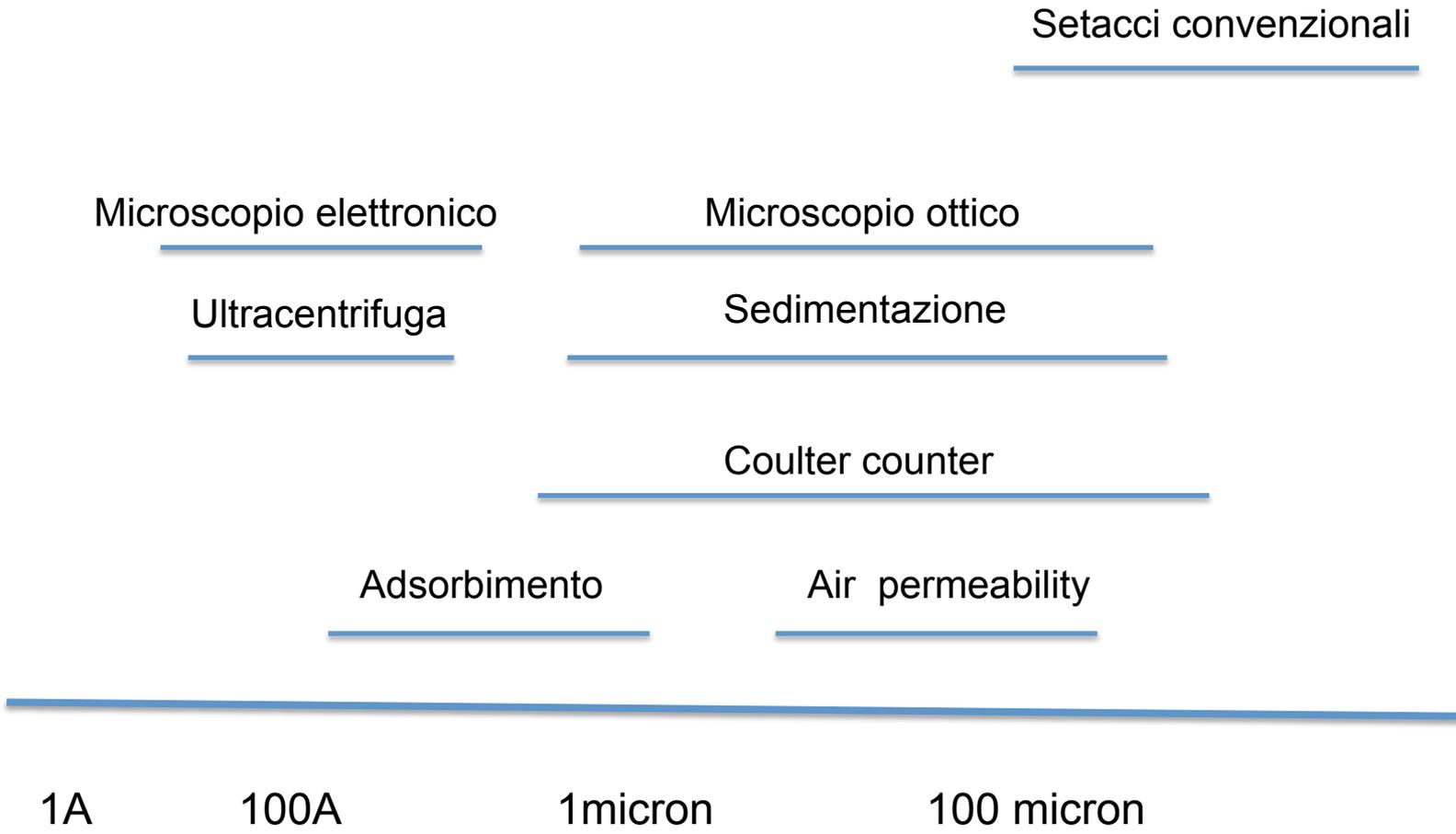
All'aumentare dell'*asimmetria* della particella aumenta la *difficoltà* nell'esprimere la dimensione della particella stessa in termini di un *diametro* che *mantenga un certo significato*



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 ...

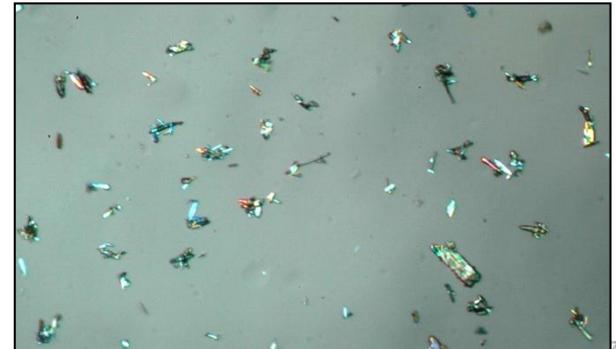
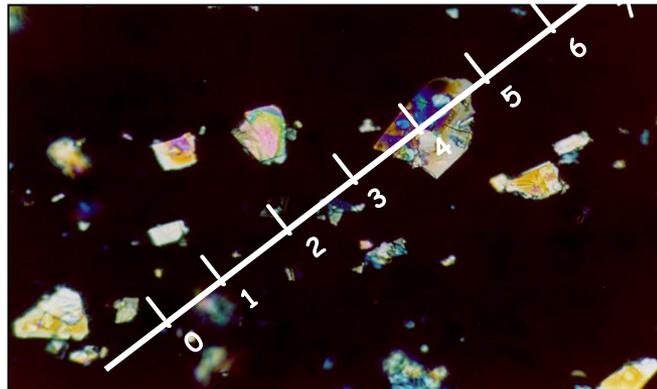
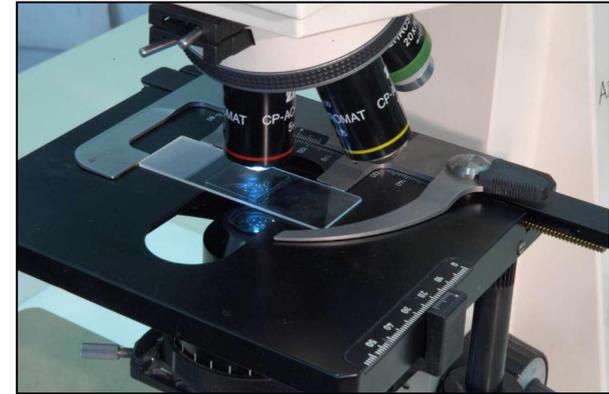
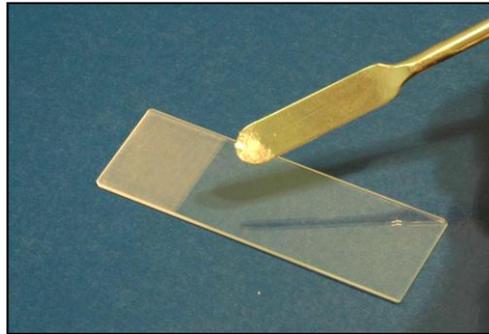
d_v	diametro volume
d_s	diametro superficie
d_p	diametro proiezione
$d..$

METODI DI ANALISI IN FUNZIONE DELLE DIMENSIONI DELLE PARTICELLE



Analisi al microscopio ottico

- Misurazione diametro proiezione delle particelle*
- Preparazione di un vetrino con polvere dispersa in opportuno sospendente*
- Lettura agevolata dall'osservazione attraverso reticolo o righello inserito lungo il percorso ottico*
- Attibuzione del diametro proiezione alle varie classi granulometriche*



Analisi al microscopio ottico

Es. misurazione diametro proiezione di 261 particelle

L.Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia (1986)

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
		<u>261</u>

Possibilita' di calcolo dei diametri medi aritmetico e geometrico

n	5	15	46	68	58	32	22	10	2	2	0	1	261
d	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	μ

calcolo del diametro medio aritmetico d_{ave} delle 261 particelle misurate

Media aritmetica



$$d_{ave} = \frac{n_1 d_1 + n_2 d_2 + \dots + n_n d_n}{n_1 + n_2 + \dots + n_n} = \frac{\sum (nd)}{\sum n}$$

n_1 = numero di particelle con diametro d_1 e

$$d_{ave} = \frac{5366}{261} = 20,6 \mu$$

MICROSCOPIO OTTICO

Range: 0,2- 100 μ

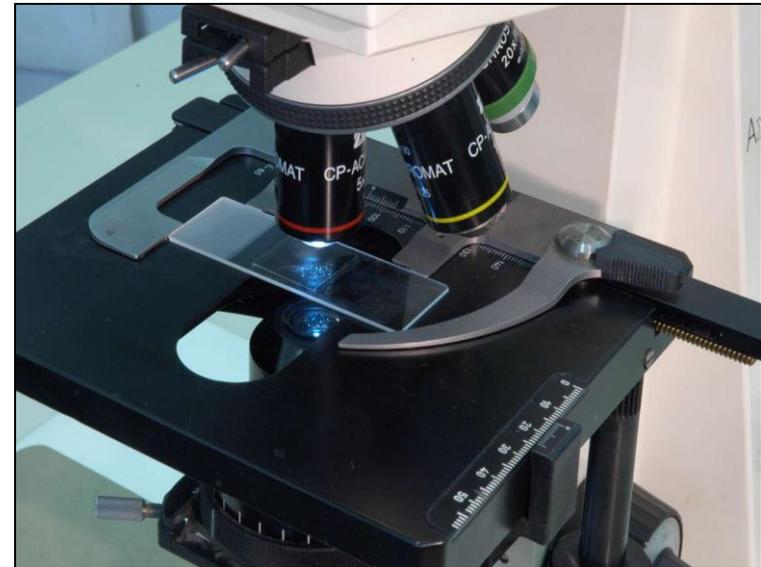
Campione disperso (sospensione) su di un vetrino.

- Obiettivi muniti di scala micrometrica --- \rightarrow stima dimensioni
- Possibilità di proiettare su uno schermo.
- Possibilità di prendere fotografie.
- Sistemi a lettura automatica e computerizzata (costosi).



Generalmente si indica il range entro il quale è compresa la particella.

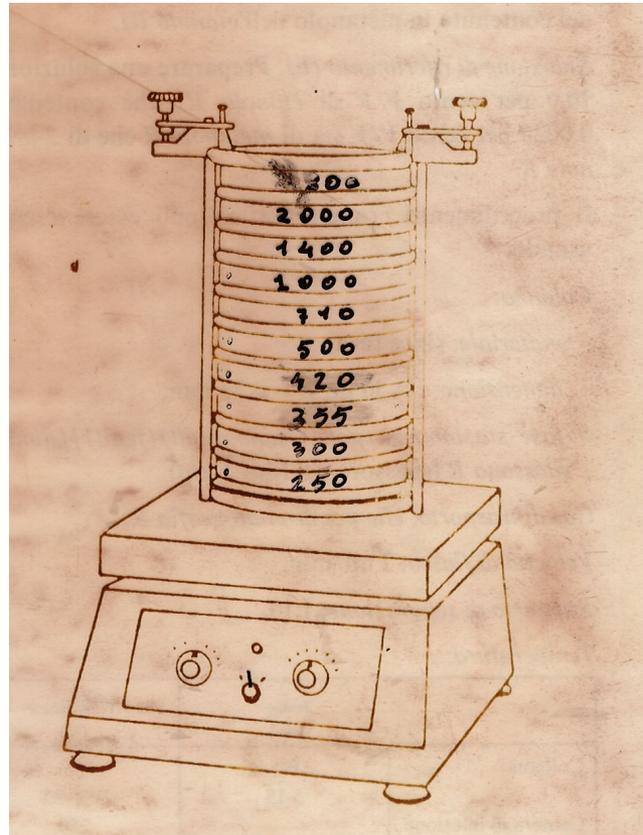
- Si contano almeno 625 particelle (British Standard)- distribuzione in numero
- Si utilizzano più obiettivi per poter valutare dimensioni anche molto diverse fra loro.



- Esecuzione semplice ma lunga e noiosa*
- Valutazione di due sole dimensioni: Lunghezza e Larghezza, nessuna informazione sullo spessore*
- Distribuzione in numero*

analisi al microscopio generalmente eseguita in via preliminare, es. per la verifica della presenza di aggregati di particelle, ed anche per guidare la scelta del metodo piu' adatto all'analisi e/o dei parametri operativi dell'analisi stessa

SETACCI



SETACCI

Si utilizza una serie calibrata di setacci
Generalmente per polveri grossolane: 0,5mm-44 μ
Sono disponibili setacci con apertura di 5 μ
(aumentano le possibilità di intasamento)

maglie generalmente quadrate

SCELTA DEI SETACCI [5-10]

Sequenza setacci: $\sqrt{2}$; $4\sqrt{2}$

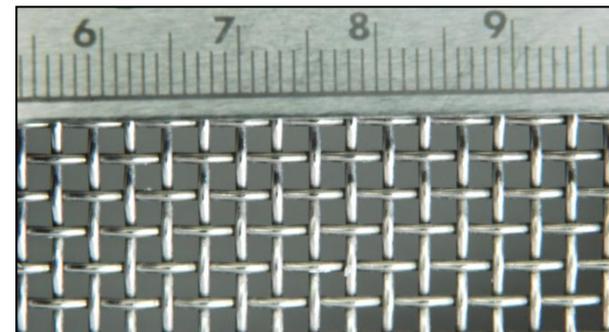
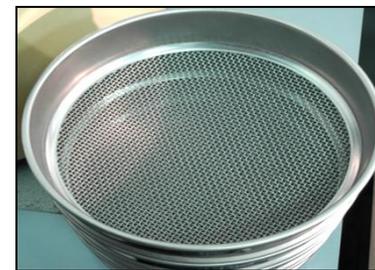
- si caricano 100 g di polvere
- setacciatrice vibrante
- movimento per un tempo definito
- si pesa la polvere rimasta sui setacci
- si ripete fino a quando il peso sui diversi setacci non varia di molto

Distribuzione in peso

Vari modi per classificare le frazioni:

- passato da ...ritenuto da ...
- media aritmetica delle aperture di due setacci successivi
- media geometrica delle aperture di due setacci successivi

variabili: - **quantità di polvere impiegata**
- **tempo di setacciatura**



SETACCI



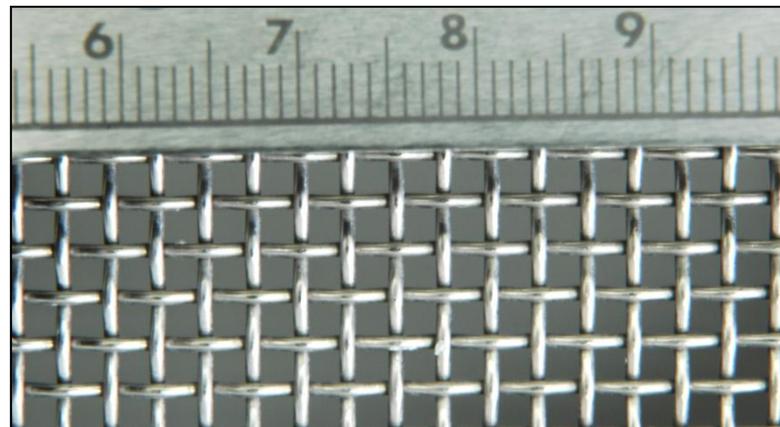
Sequenza setacci: $\sqrt{2}$; $4\sqrt{2}$

*lato
maglia
micron* *Log lato
maglia
micron*

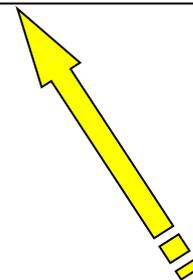
2000	3.30
1400	3.15
1000	3.00
710	2.85
500	.
355	.
250	.
180	.
125	.
90	.
63	.
45	.

*lato
maglia
micron*

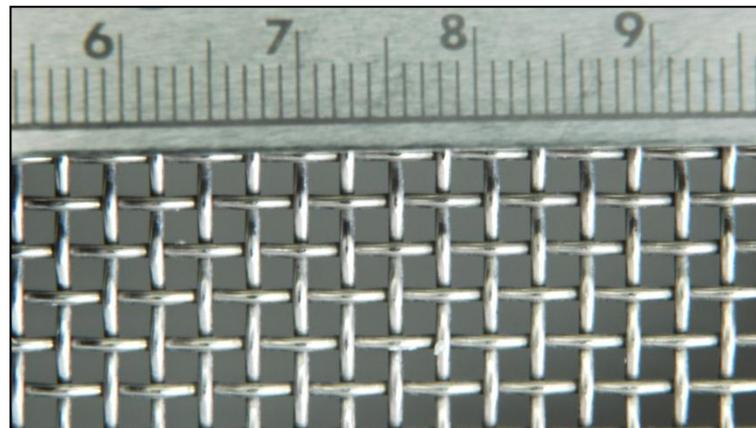
2000
1700
1400
1180
1000
850
710
600
500
425
355
300
250
212
180
150
125
.



*Area apertura delle
maglie in
progressione
geometrica*



SETACCI



Classificazione Setacci

Confronto esemplificativo tra le classificazioni Italiana e degli USA per i setacci più usati.

Serie Italiana UNI N. del setaccio	Luce netta approssimata per maglia in mm	Serie USA (espressa in mesh = maglie /pollice lineare)
7	2,000	10
14	0,850	20
19	0,600	30
21	0,425	40
25	0,300	50
26	0,250	60
27	0,212	70
29	0,180	80
31	0,150	100
32	0,125	120
37	0,075	200

Classificazioni internazionali:

Italiana, Francese, Tedesca, Inglese, Araba, USA,..... [Tabelle di Conversione](#)



Classification of Powder (USP)	D₅₀ Sieve Opening
(Very Coarse)	>1000 μm
(Coarse)	355-1000 μm
(Moderately coarse)	180-355 μm
(Fine)	125-180 μm
(Very fine)	90-125 μm

Classificazione delle polveri secondo USP*

• **Classification of Powder Fineness** - Powder fineness may be classified by determining the smallest sieve opening through which a specified quantity of material passes.

Results are typically reported as :

d_{90} = smallest sieve opening through which 90% or more of the material passes

d_{50} = smallest sieve opening through which 50% or more of the material passes

d_{10} = smallest sieve opening through which 10% or more of the material passes

The upper and lower limit of the sieve opening values may be reported when results of two or more test lots are combined, e.g., "Lot A has a d_{50} value of 1000 μm with a range of 850 - 1180 μm ."

SETACCI



SETACCI

ISO3310-1:00

LABORATORY TEST SIEVE

APERTURE

500 Mic.

TOLERANCE

MESH
NO.

INS.

PAT. NO. 667924

ENDECOTTS LTD.
LONDON, ENGLAND.

ISO3310-1:00
FRAME
MAT'L S/Steel

MESH
MAT'L S/Steel

SER. NO. 55519

SETACCI

Vibrotaglio Endecotts

Pesata: 101,1g

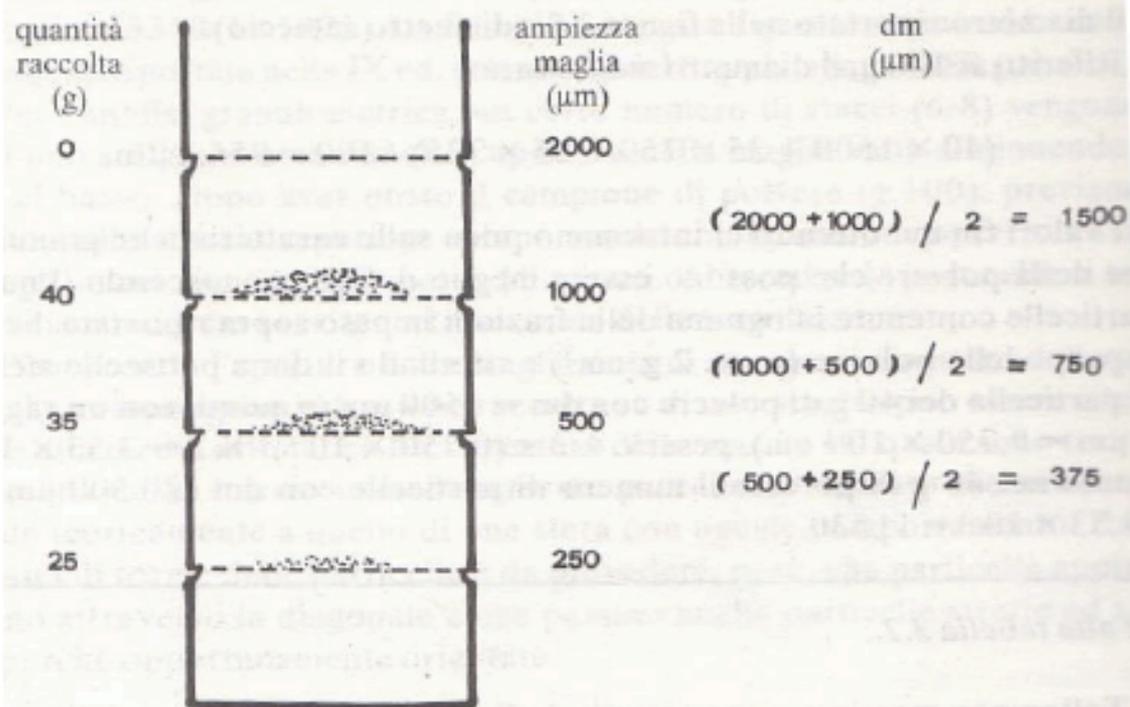
Setacci: diametro 200 mm



Tempo: 5min + 2min
Amplitude: 4

APERTURA maglie (μm)	Tara	Lordo	Netto	Percentuale
<125	245.4	246.3	0.9	0.9
125-180	276.2	292.5	16.3	16.1
180-250	283.6	308.1	24.5	24.3
250-355	288.7	332.5	43.8	43.4
355-500	288.2	302.4	14.2	14.1
>500	311.3	312.6	1.3	1.3
			101 0	100 0

Figura 3.8.
Analisi granulometrica di una polvere con gli stacci



$$(40 \times 1500 + 35 \times 750 + 25 \times 375) / 100 =$$

956,2 μm



Diametro medio rispetto al peso di polvere nei diversi setacci

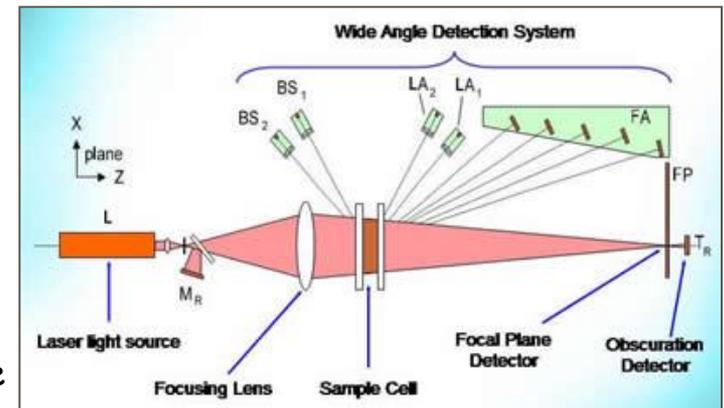
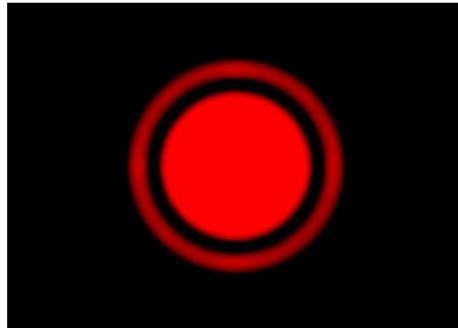
LASER PARTICLE SIZER

Range: 0.1 μ - 1.2 mm

Particelle solide sia in sospensione (dispersione in bagno US) che allo stato secco

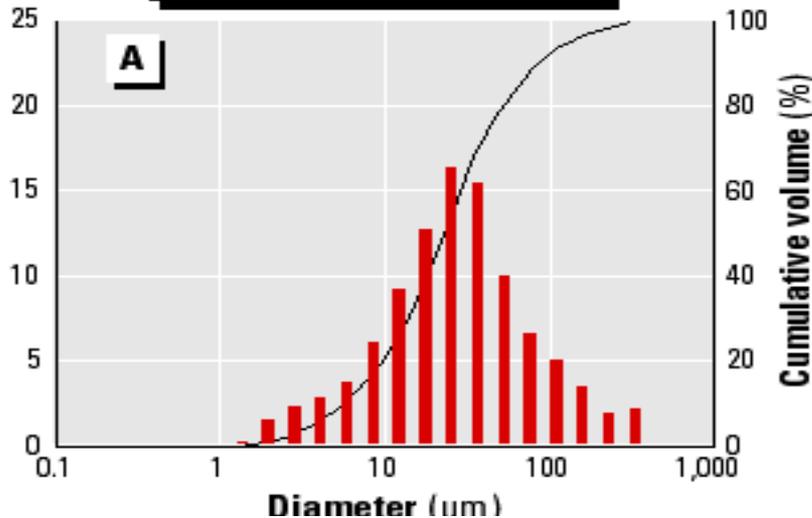
Laser a bassa potenza attraversa il campione disperso e genera un pattern di diffrazione

Si hanno differenti angoli del pattern di diffrazione in funzione del particle size di ciascuna particella [distribuzione in volume]

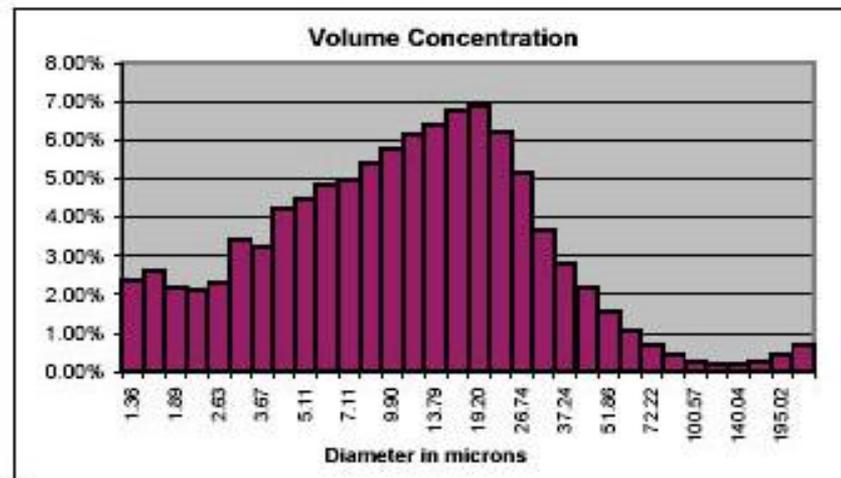


■ Particle volume distribution
— Cumulative volume distribution

non necessita di calibrazione



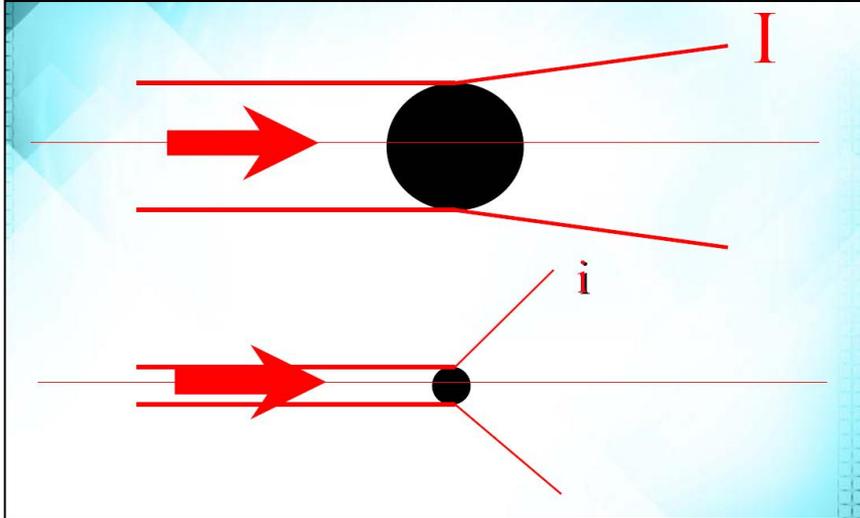
anche 50 canali



LASER PARTICLE SIZER

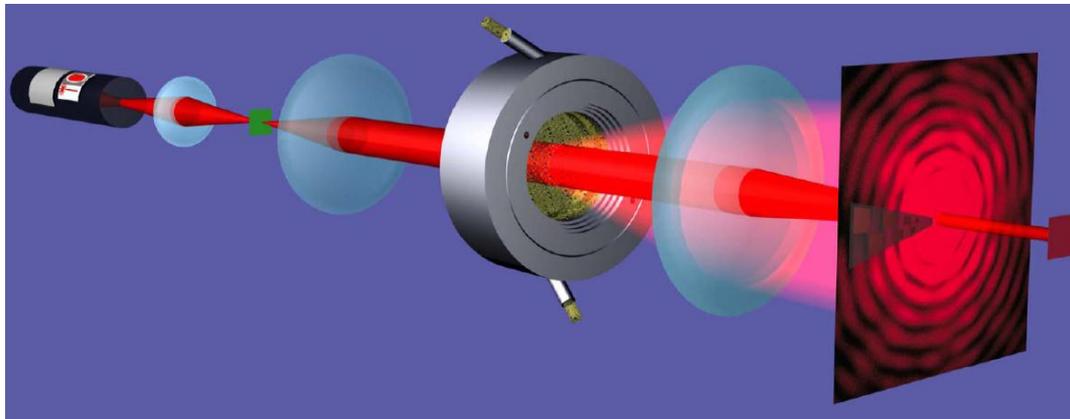
LALLS (Low Angle Laser Light Scattering)

Principio: light scattering



La luce viene diffratta dalla particella con un angolo inversamente proporzionale alla dimensione della stessa

L'energia associata alla diffrazione diminuisce all'aumentare dell'angolo



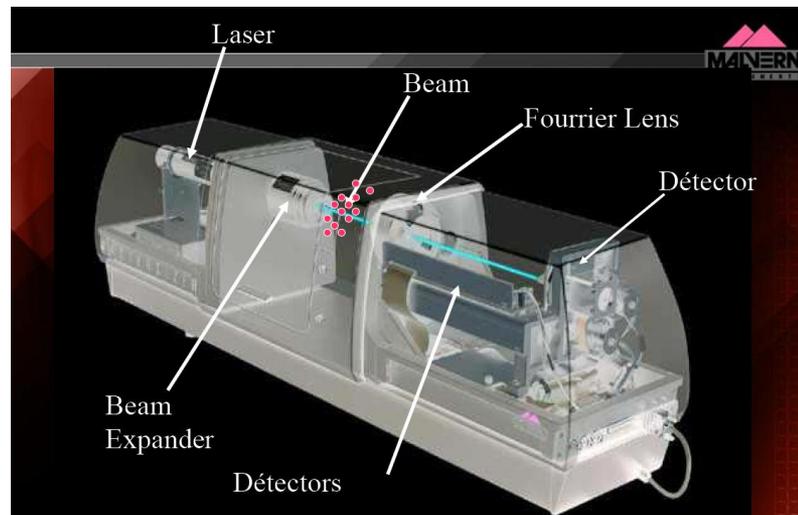
Un raggio laser a bassa potenza attraversa il campione disperso e genera un pattern di diffrazione. Si hanno differenti angoli del pattern di diffrazione in funzione del particle size di ciascuna particella

LASER PARTICLE SIZER

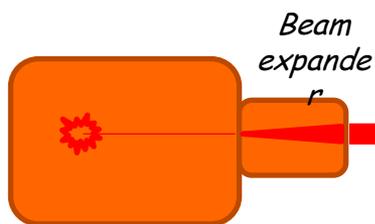
LALLS (Low Angle Laser Light Scattering)

**a umido, in sospensione: uso di agenti disperdenti, sistemi di agitazione per far ricircolare il prodotto all'interno di una cella a flusso, ultrasuoni*

**a secco: per caduta davanti al raggio laser, per sonic jet (aria compressa)*

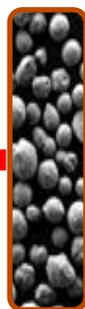


Laser source



sorgente laser
(luce intensa, a lunghezza d'onda fissa): laser a gas He-Ne ($\lambda=0,63 \mu\text{m}$)

Measuring cell



sistema per far passare il campione attraverso il laser: campione disperso a umido o a secco *

Fourier Lens



Detector

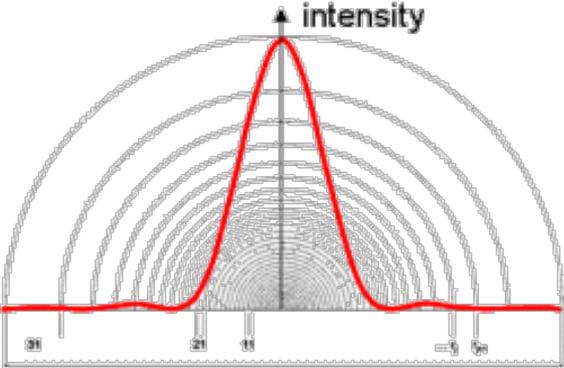
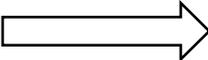


rivelatore
(fotodiodi costituiti da slides di silicio fotosensibili)

LASER PARTICLE SIZER

LALLS (Low Angle Laser Light Scattering)

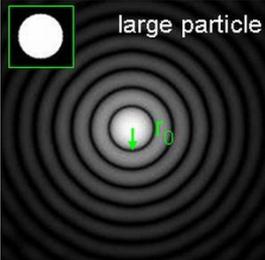
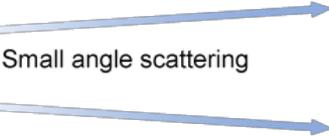
Cosa rileva il detector)



Incident light



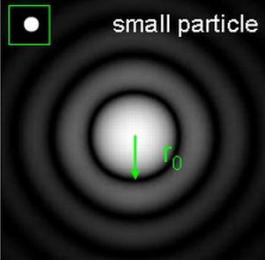
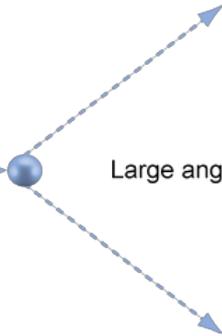
Small angle scattering



Incident light



Large angle scattering



particelle perfettamente sferiche

Peculiarità e vantaggi

- ✓ tecnica adatta per analisi di particelle nel range dimensionale 0,02-3500 μm
- ✓ metodo assoluto, non richiede calibrazione
- ✓ possibilità di operare a umido e a secco
- ✓ tutto il campione è analizzato; metodo rapido (< 1 min) non distruttivo (il campione può essere recuperato), facilmente automatizzabile
- ✓ elevata risoluzione (fino a 50 canali di lettura -> classi granulometriche)

COULTER PARTICLE COUNTER/SIZER

Le particelle sospese in un elettrolita vengono fatte passare attraverso un orifizio posto fra due elettrodi (uno interno e l'altro esterno alla provetta che porta l'orifizio/apertura)

Il passaggio delle particelle provoca una variazione di conducibilità proporzionale al loro volume.

Sospensioni diluite per far sì che diminuisca la probabilità che passino contemporaneamente più particelle.

Analisi veloce

Calibrazione iniziale

Conteggio di 4000 particelle/secondo
> 100 classi granulometriche [canali]

Distribuzione in numero

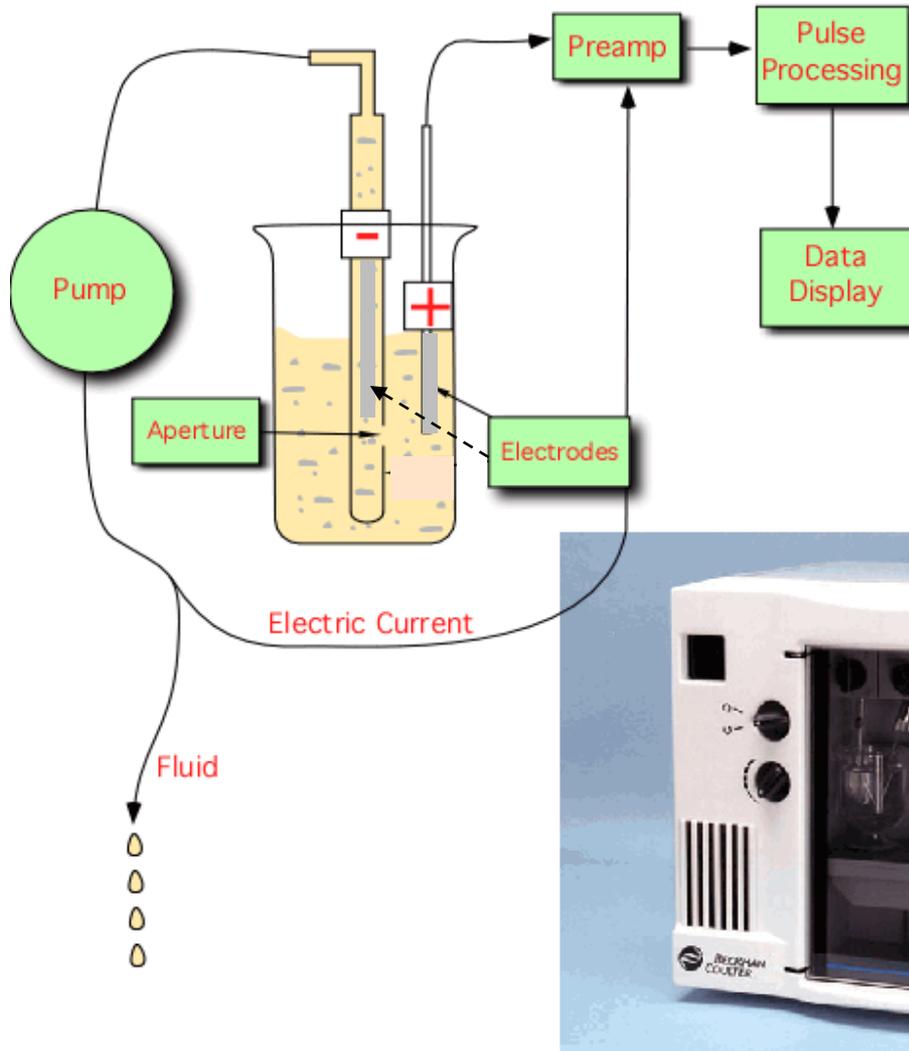
range: da frazioni di μ a 1 mm

Criticita'

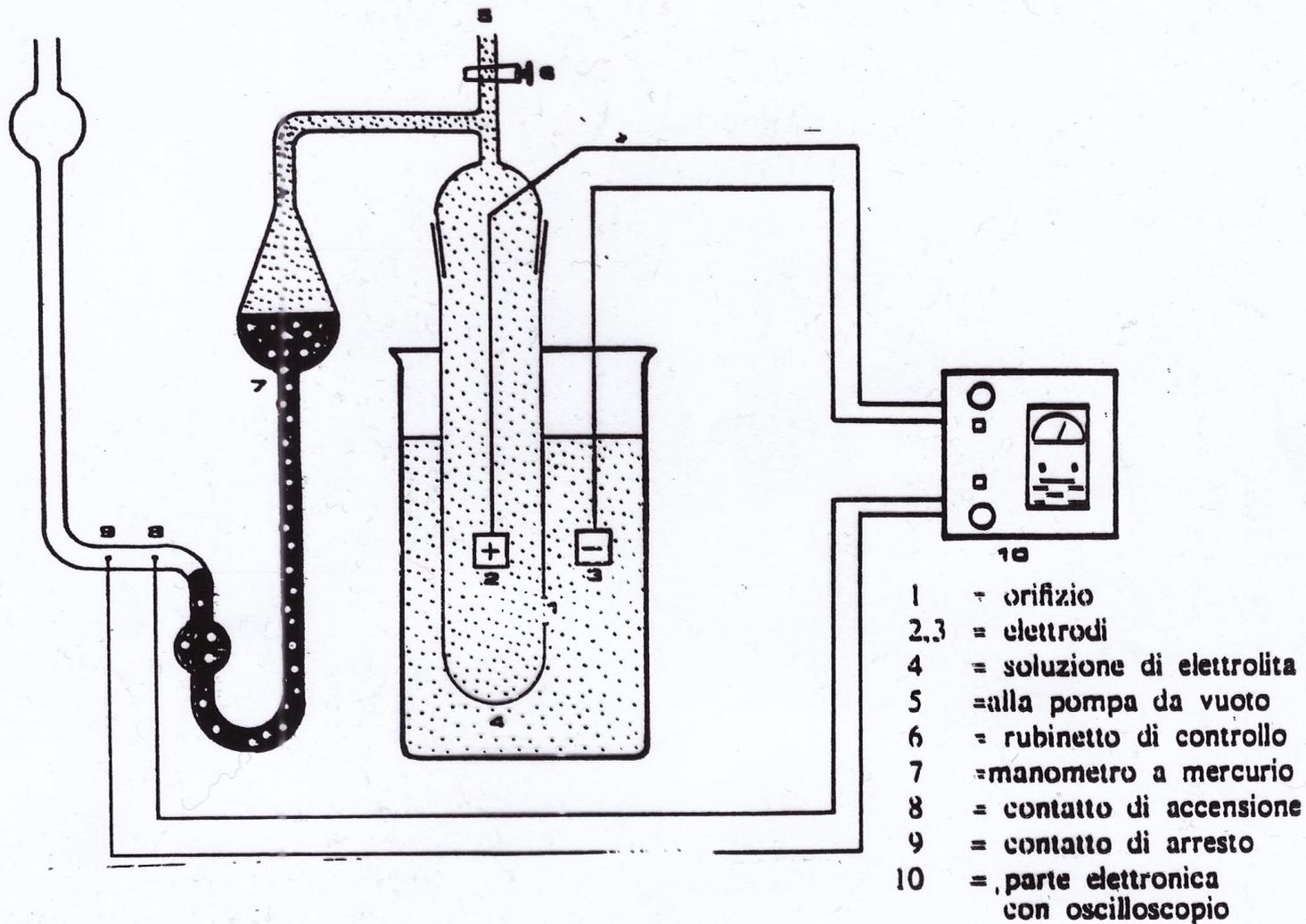
solubilita'/solventi
diametro orifizio

altre applicazioni

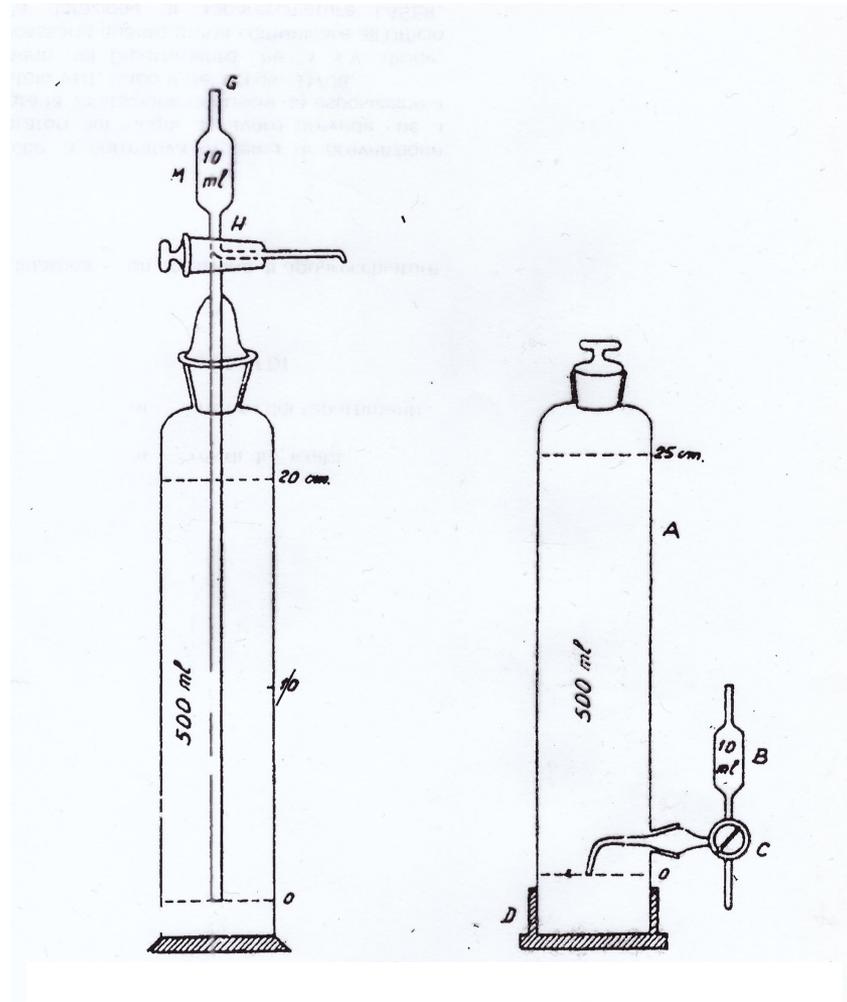
-crescita particelle cristalli
-velocita' dissoluzione - IDR



CONTATORE COULTER



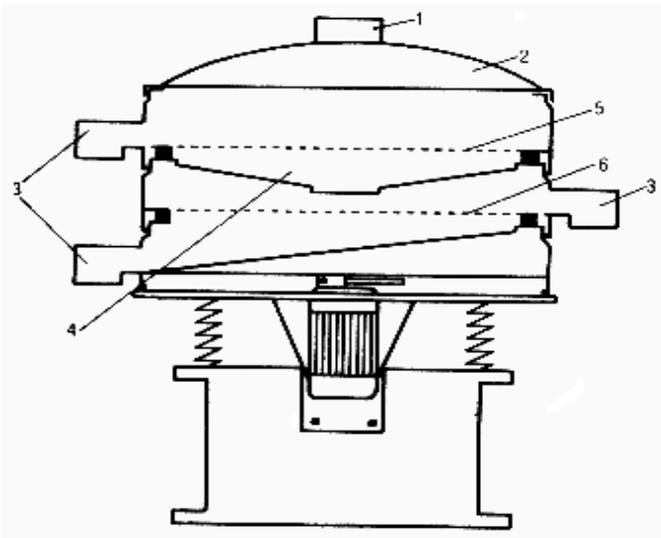
PIPETTA DI ANREASEN



Stokes' law
$$V = \frac{(\rho - \rho_0) \times g \times D^2}{18 \times \mu}$$

SETACCIATRICI

setacciatrici vibranti



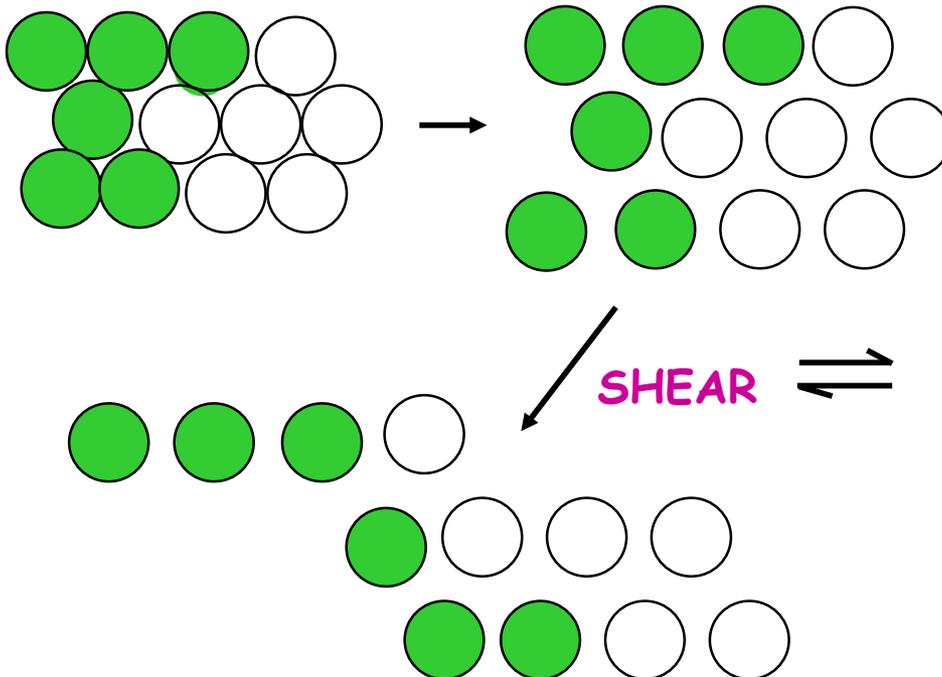
1. bocca di carico
2. coperchio
3. bocca di scarico
4. imbuto convogliatore
5. primo setaccio
6. secondo setaccio

MISCELAZIONE DI SOLIDI

uniformità di contenuto delle forme di dosaggio
intimamente correlata alla mescolazione

Per mescolare due polveri bisogna rendere possibile il movimento delle particelle una rispetto all'altra

BED EXPANSION



*espansione
del
letto
di
polvere
e
taglio*

TIPOLOGIA DELLE MISCELE

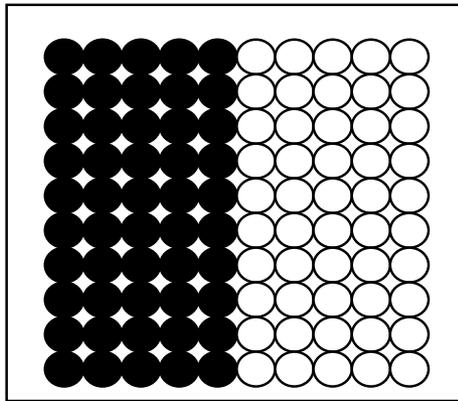
Miscela positive: materiali che si mescolano spontaneamente e tendono a formare miscele perfette (gas e liquidi miscibili).

Miscela negative: in cui i componenti tendono a sperarsi, si dovrebbe fornire costantemente energia per mantenerli omogeneamente dispersi (sospensioni, emulsioni, creme).

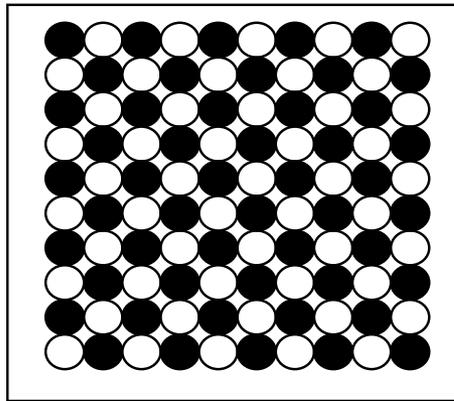
Miscela neutre: stabili, in cui i componenti non tendono a miscelarsi e non vanno spontaneamente incontro a segregazione (polveri, paste, unguenti).

MESCOLAZIONE: operazione tesa a far sì che ogni particella di ciascun componente si trovi il più vicino possibile ad una particella degli altri componenti.

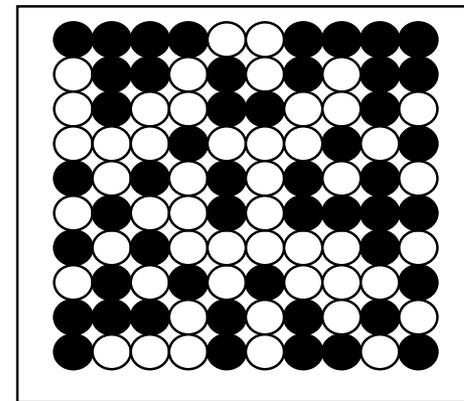
CASO IDEALE: 2 componenti di = forma e dimensione



A



B



C

100 particelle bianche e 100 nere

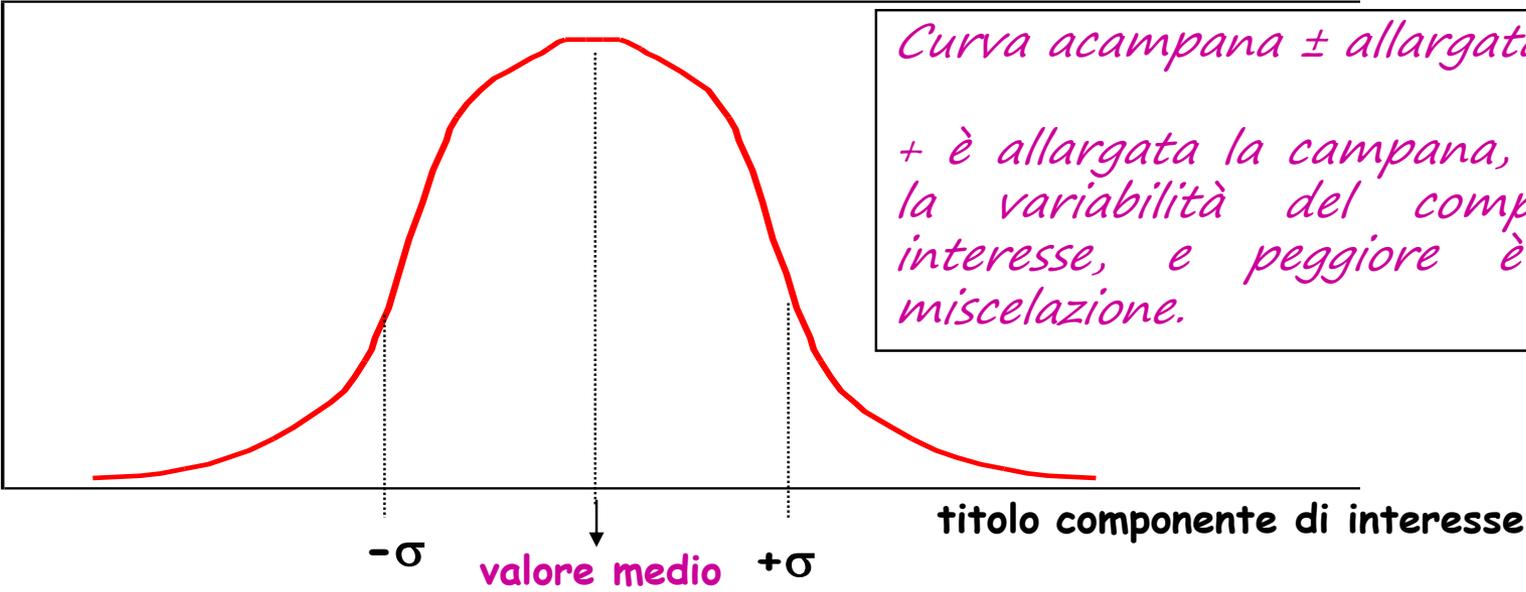
- A** prima della miscelazione
- B** distribuzione teorica IDEALE
- C** distribuzione CASUALE (RANDOM) posizione stabilita sulla base della tavola dei numeri random (non é possibile sulla base del colore di ogni pallina dire quale sarà il colore di quella successiva)

Come valutare/calcolare il grado di mixing?

(la mescolazione dovrà essere condotta in modo tale che, alla fine del processo, ogni campione prelevato contenga la corretta quantità di ogni componente entro limiti strettamente specificati)

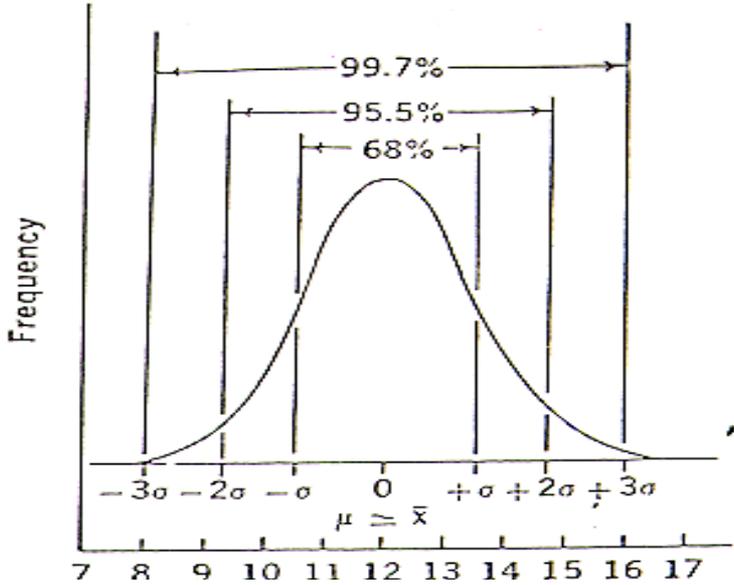
- 1) Si stabilisce la **quantità** di miscela, peso del campione sul quale condurre l'analisi. (es. per compresse che dovranno pesare 500 mg si preleveranno campioni dello stesso ordine di grandezza).
- 2) Si stabilisce la **frequenza** di campionamento (a quali tempi prelevare i campioni di miscela)
- 3) Si stabilisce, su base sperimentale in funzione della criticità della miscela, il **numero** dei campioni da prelevare ad ogni tempo (campionatura → approccio statistico, *varie possibilità, tutte soddisfacenti purché la campionatura sia corretta*)
- 4) A ogni tempo di campionamento si determina il **titolo** medio del componente di interesse (principio attivo) sui vari campioni prelevati
- 5) Si calcolano la **media e la deviazione standard** [o la deviazione standard % (CV) o altro indice di dispersione dei dati] del titolo

frequenza



Curva acampana \pm allargata [# s.d.]
 $+$ è allargata la campana, maggiore è la variabilità del componente di interesse, e peggiore è stata la miscelazione.

The normal curve for the distribution of indeterminate errors

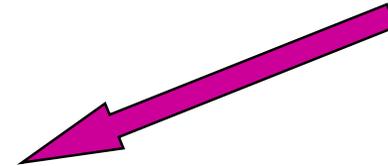


competizione fra diversi tipi di forza:

*a) forze che tendono a separare
(far muovere) due particelle o
due gruppi di particelle
adiacenti:*

FORZE DI ACCELERAZIONE
(prodotte dai movimenti di traslazione
o rotazionali)

l'interscambio fra movimento rotazionale
e traslazionale é funzione di:



- **elasticità** del materiale (*piu' rapido al diminuire dell'elasticità*)
- **forze gravitazionali e forze centrifughe** (*tendono a suddividere aggregati di particelle in aggregati più piccoli e quindi a favorire il processo di mixing - diversa densità dei componenti*)

competizione fra diversi tipi di forza:

b) forze che tendono a mantenere particelle adiacenti nella loro posizione fissa relativa

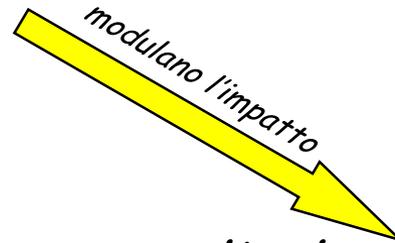
INTERAZIONI INTERPARTICELLARI

associate a:

dimensioni, forma, caratteristiche di superficie influenzate da:

- ⌘ *polarità della superficie*
- ⌘ *cariche di superficie*
- ⌘ *sostanze adsorbite in superficie (umidità)*
- ⌘ *fenomeni di elettrizzazione*

- *Distribuzione granulometrica*
- *Densità*
- *Dimensione*
- *Forma*



- forze gravitazionali (causano movimento interparticellare)
- forze inerziali e forze coesive (tendono a frenare questo movimento **(FRIZIONE)**).

raramente polveri con dimensione $<100 \mu\text{m}$ presentano buone proprietà di flusso (FREE FLOWING)  le forze coesive superano le forze gravitazionali ed inerziali.

Più basse sono queste interazioni (coesione, frizione) più facile é mescolare, ma anche più facilmente può avvenire la segregazione.

mixing  processo dinamico che chiama in gioco diversi tipi di FORZE:

1) Compression force

tende ad avvicinare le particelle l'una all'altra

2) Tensile force

tende ad allontanare le particelle l'una all'altra

3) Shear force

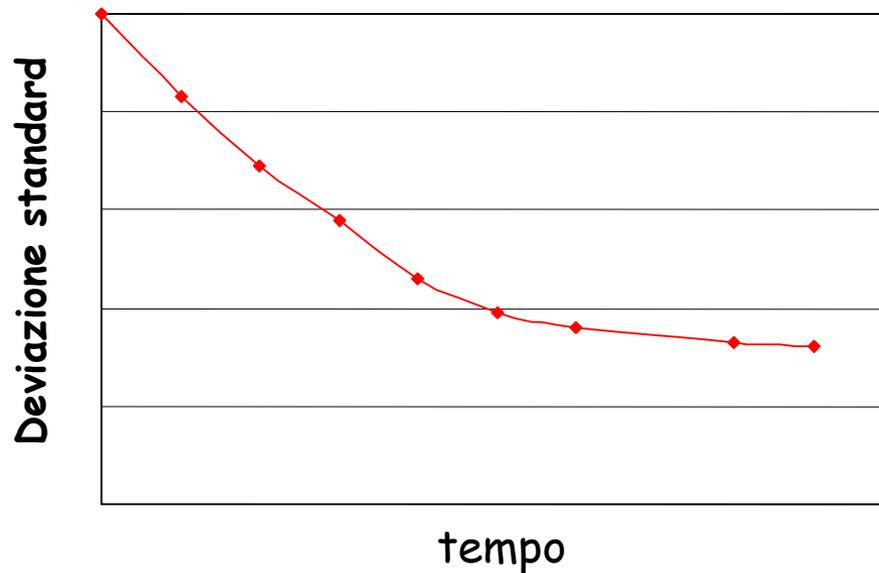
tende ad inserire le particelle le une fra le altre

... qualunque sia il metodo usato, bisogna instaurare una azione convettiva tale da OBBLIGARE tutta la massa a passare attraverso la zona di taglio ad intervalli regolari e frequenti

GRADO DI MISCELAZIONE

Il grado di mixing é funzione del tempo, durante del processo

Esiste un grado di **mixing massimo**, che corrisponde alla formazione di una *situazione random*, che la miscela reale puo' raggiungere solo *asintoticamente*



... per tutti i processi di mescolazione di sistemi solido-solido esiste un "economic time" di mixing

⇒ stabilire il tempo di mescolazione diventa di grande importanza.

SEGREGAZIONE

Particelle solide tendono a segregare in virtù delle differenze in dimensioni, densità, forma, ecc.

Il processo di SEGREGAZIONE avviene tanto durante il mixing che dopo completa miscelazione a causa dell' "handling" del prodotto.

+ facile per polveri free-flowing con poche interazioni interparticellari.

Con materiali free-flowing si deve mirare all'utilizzo di componenti il più possibile simili per Size, Shape, Densità.

Miscelatori

A MISCELATORI A CORPO FISSO

B MISCELATORI A CORPO ROTANTE

A **Contenitore fisso di forma variabile e organi ruotanti**

- BUONA MISCELAZIONE
- FACILITA' CARICO e SCARICO DELLE POLVERI
- POSSIBILITA' DI MISCELAMENTO POLVERI UMIDE -PASTE
- FACILITA' DI TERMOREGOLAZIONE

- *PULIZIA DIFFICILE*
- *MAGGIOR CONSUMO DI ENERGIA*
- *COSTO PIU' ELEVATO DI QUELLA A CORPO ROTANTE*

MISCELATORE PLANETARIO, A COCLEA IN CONTROCORRENTE, A NASTRO, A QUATTROVIE, A COLTELLI ROTANTI, ecc. ecc. ...

Miscelatori

A MISCELATORI A CORPO FISSO

B MISCELATORI A CORPO ROTANTE

B Apparecchi che prevedono la rotazione dei contenitori su se stessi

- PULIZIA EFFICACE E VELOCE

- BASSO CONSUMO ENERGETICO

-TENDENZA A SEGREGARE (DIVERSA DENSITA' DEI PRODOTTI DA MISCELARE)

-PROCESSO LENTO (il numero dei giri non supera i 20/min)

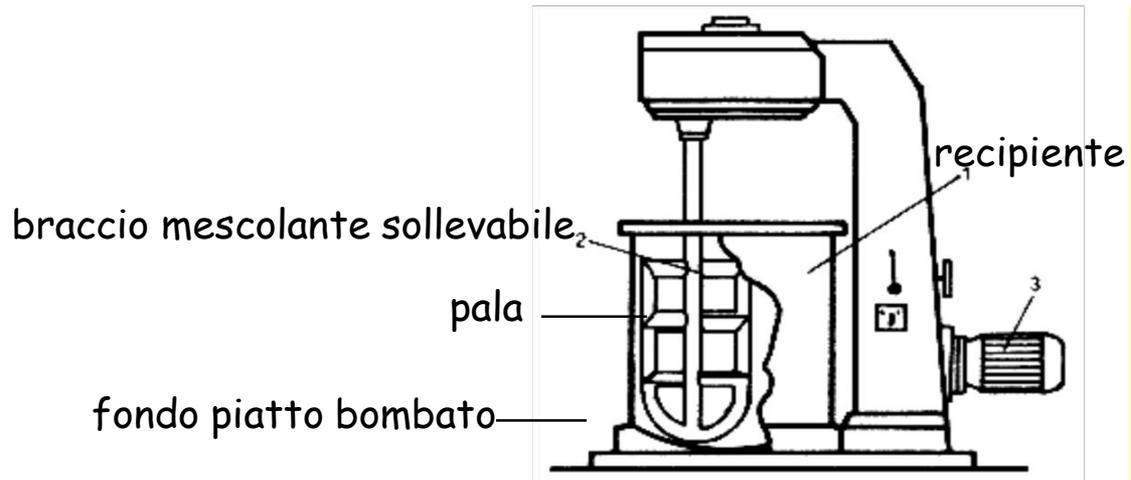
--- > forza centrifuga --- > MATERIALI SULLE PARETI

-NO POLVERI UMIDE (TENDENZA A FORMARE GRUMI)

-CAPACITA' UTILE NON SUPERIORE AL 50% DEL VOLUME DELLA GIARA

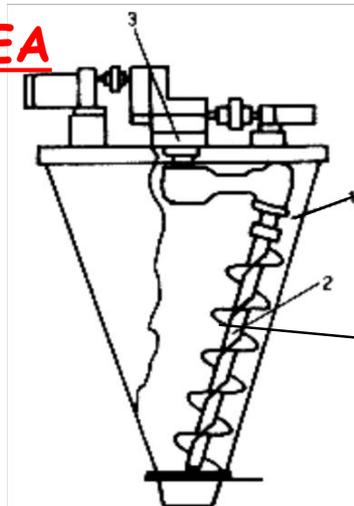
Miscelatori a corpo fisso

MISCELATORE PLANETARIO



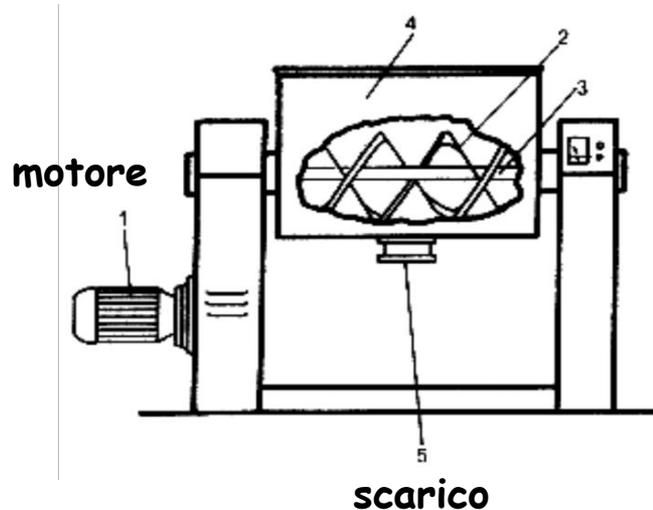
- possibilità di avere raschiatori → pareti
- possibilità di trasportare il recipiente
- pala con movimento planetario indipendente
- possibilità di avere 2 bracci mescolanti

MISCELATORE A COCLEA IN CONTROCORRENTE



- rotazione intorno al proprio asse e moto circolare lento intorno alle pareti
- doppio movimento della coclea (vite senza fine)
- materiale trasportato dall'alto verso il basso

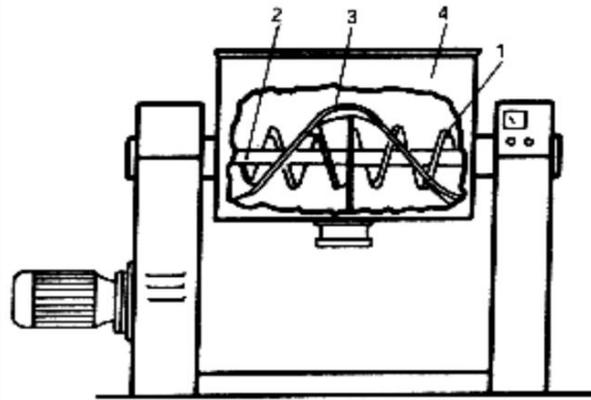
MISCELATORE A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE (A NASTRO)



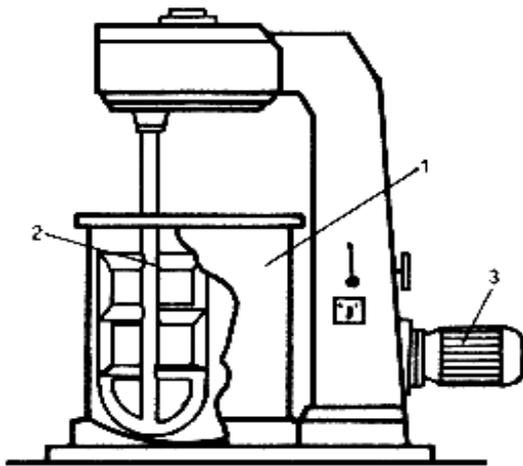
spirali (VITI DI ARCHIMEDE) una sposta il materiale verso dx e l'altra verso sx; una delle due raschia la culla
VERSATILE: piccoli o grandi quantitativi

MISCELATORE A QUATTRO VIE

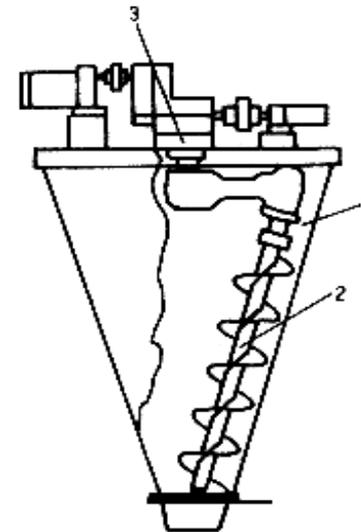
vite di Archimede meta' orientata a dx e meta' a sx



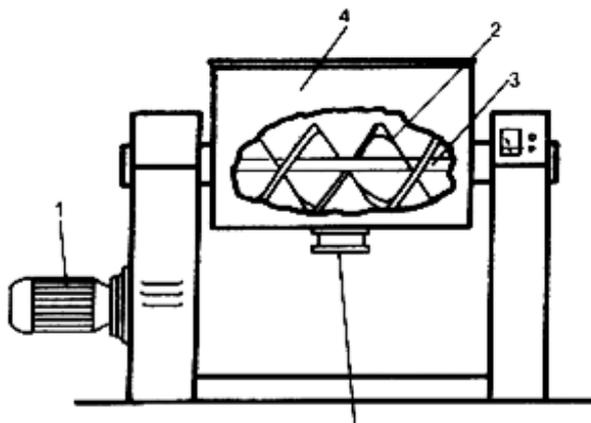
miscela continuamente divisa in 4 parti, da ognuna VIENE PRELEVATO un quantitativo → si miscela → SI RIDIVIDE IN 4, e così via...



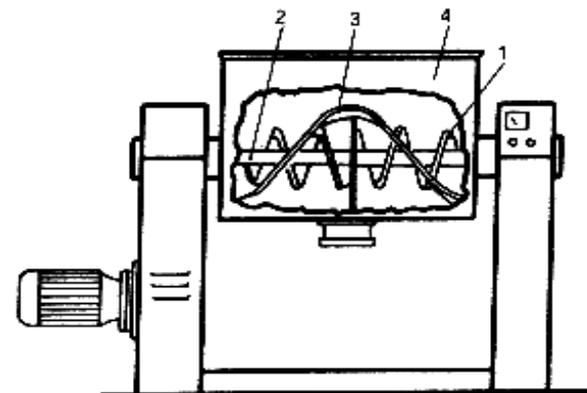
miscelatore planetario



miscelatore a coclea



miscelatore a nastro

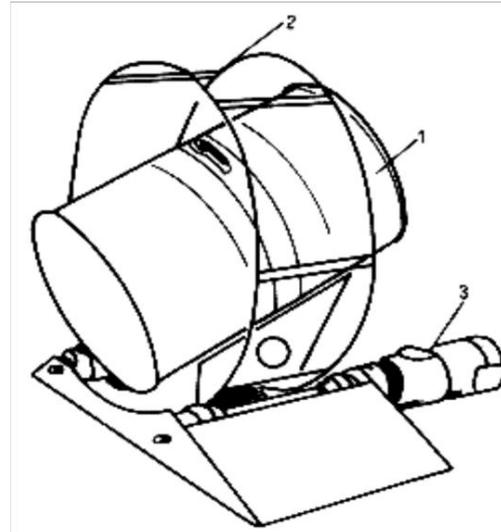


miscelatore a quattro vie

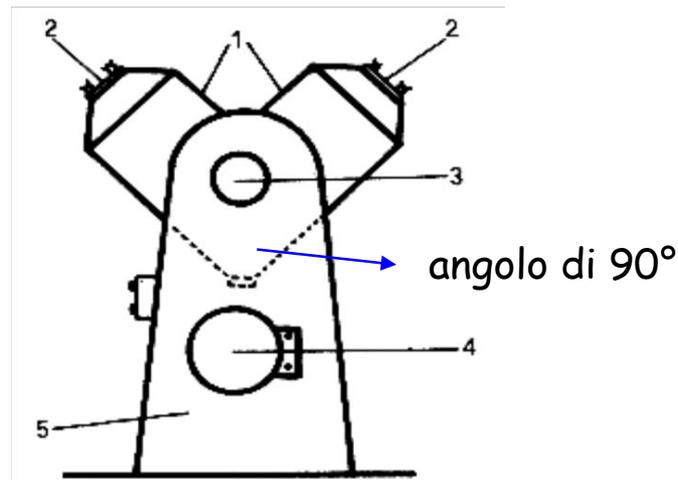
Miscelatori a corpo rotante

MISCELATORE A CILINDRO SU GIRAFUSTI

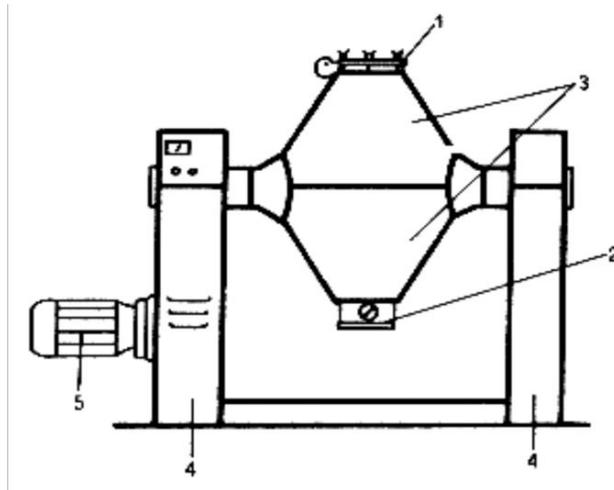
Moto rotatorio ed eccentrico



MISCELATORE A V



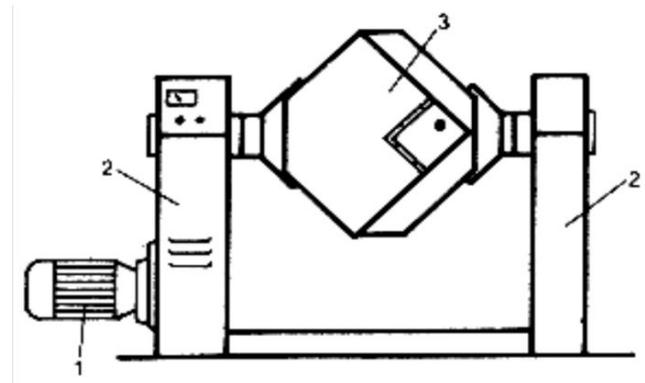
MISCELATORE BICONICO



**può essere staccato per
essere sterilizzato**

MISCELATORE A CUBO

cubo con angoli smussati disassato



Proprietà delle polveri

*particelle considerate
individualmente*

*particelle considerate nel
loro insieme (**bulk properties**)*

Proprietà della singola particella

- forma, dimensione, porosità, area superficiale

Proprietà della polvere nel suo insieme

- scorrevolezza
- area superficiale specifica (ASS)
- densità apparente

Coesione attrazione fra particelle dello **stesso tipo**

Adesione attrazione fra particelle di **tipo diverso**

Entrambe danno luogo ad una proprietà intrinseca della polvere in bulk

↳ resistenza al movimento differenziale delle particelle che la costituiscono

**INFLUENZA
DIRETTA**

↳ **scorrimento** (*dispositivi di alimentazione-riempimento*)

↳ **miscelazione**

↳ **compressione**

Resistenza al movimento differenziale delle particelle influenzato anche da

↪ *presenza di forze elettrostatiche (frizioni interne)*

↪ *strato di umidità assorbita*

↪ *dissipazione delle cariche elettrostatiche*

↪ *formazione di "ponti" liquidi fra una particelle e l'altra (tensione superficiale - capillarità)*

Caratteristiche di scorrimento delle polveri

influenzate da.....



proprietà delle polveri



apparecchiature impiegate

Equilibrio tra le forze che favoriscono lo scorrimento (F_s) e le forze che lo contrastano (F_c)

$$\Sigma F_s = \Sigma F_c$$

F_s

- forza di gravità
- densità vera delle particelle
- inclinazione del piano

F_c

- forze di coesione ed adesione

Questi contributi non possono essere valutati distintamente, ma esistono tecniche sperimentali per "quantizzare" la resistenza delle particelle al movimento.

Metodi sperimentali per valutare la resistenza delle particelle al movimento

1. metodi statici o indiretti

↪ *misurano un determinato parametro quando la polvere ha raggiunto una posizione di stasi*

2. metodi dinamici o diretti

↪ *misurano un determinato parametro quando la polvere e' in movimento*

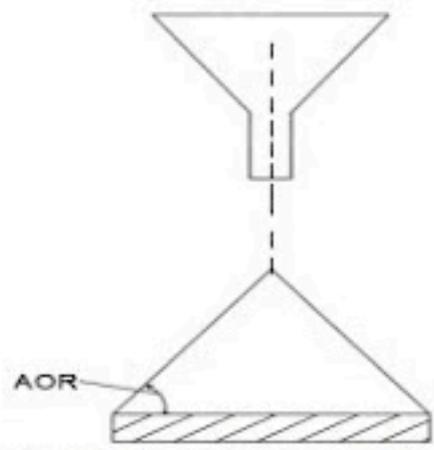
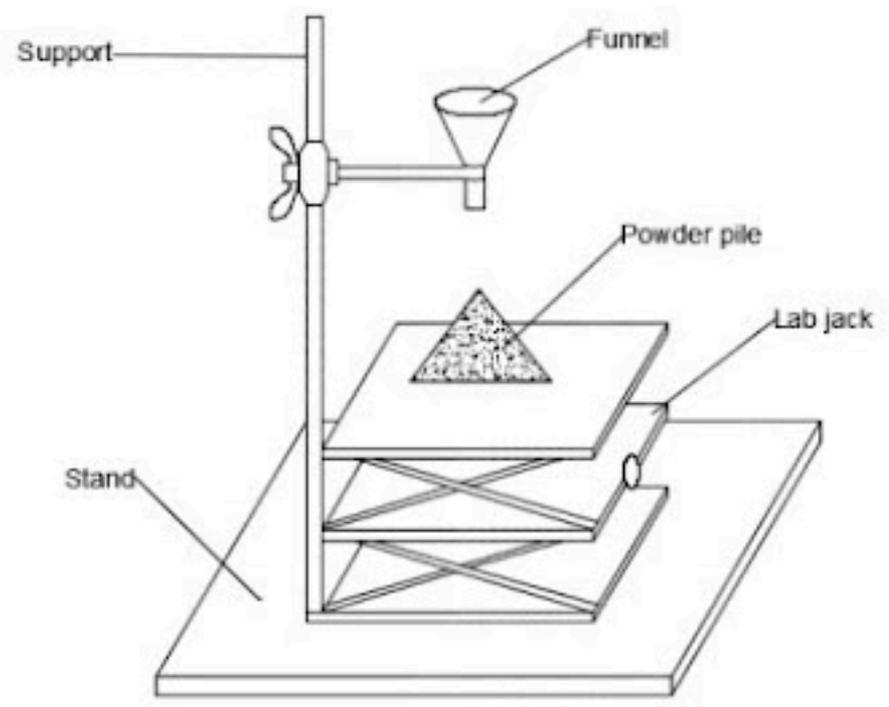


Fig. 1: Schematic of angle of repose (AOR) measurement



metodo statistico diretto basato sulla misurazione dell'ANGOLO DI RIPOSO

$$\text{Tg}\alpha = \text{sen}\alpha/\text{cos}\alpha = h/r$$

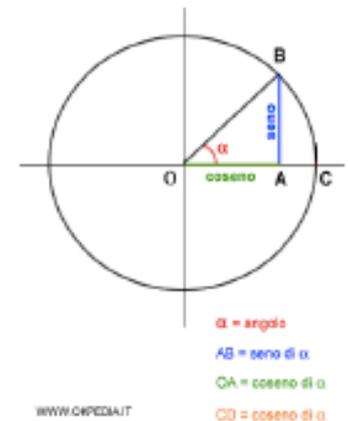
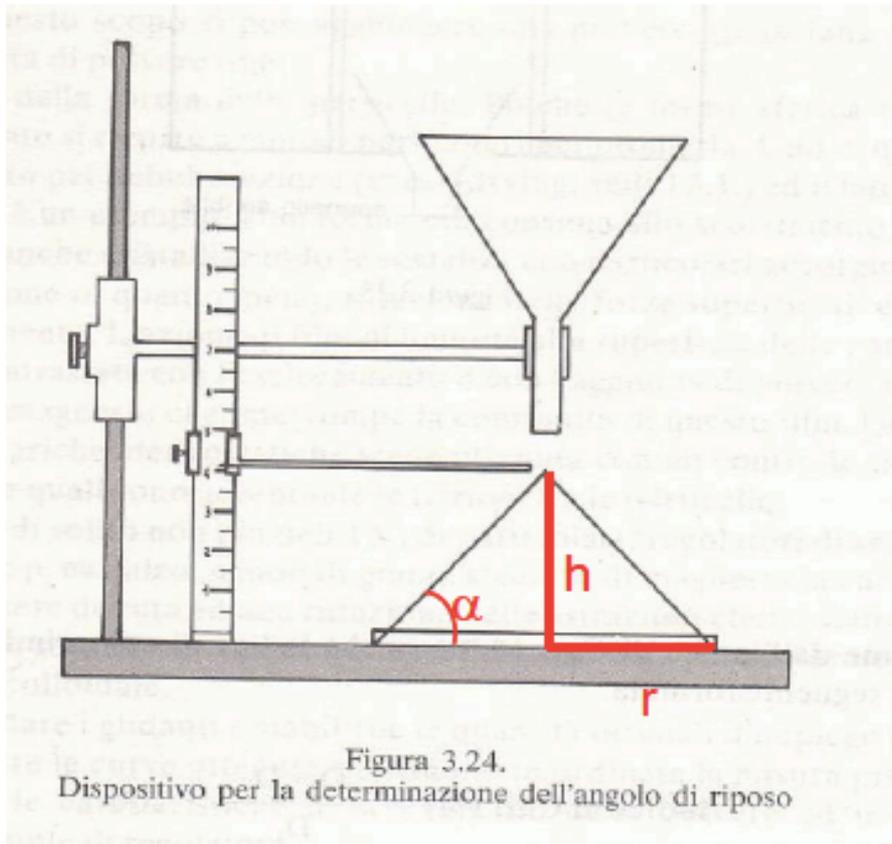


Tabella 2.9.36.-1. *Scala di scorrimento basata sull'angolo di riposo* ⁽¹⁾

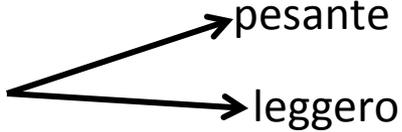
Attitudine allo scorrimento	Angolo di riposo (gradi)
Eccellente	25-30
Buona	31-35
Discreta (non necessita facilitazione)	36-40
Passabile (rischio di blocco)	41-45
Scadente (richiede facilitazione per agitazione o vibrazione)	46-55
Molto scadente	56-65
Estremamente scadente	> 66

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

PROPRIETA' TECNOLOGICHE

Va= Volume apparente

Vr= Volume reale

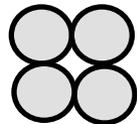
da= densità apparente 

ϵ = porosità

$$\epsilon = \frac{V_a - V_r}{V_a} \times 100$$

IMPACCAMENTO

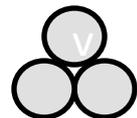
-cubico (lento)

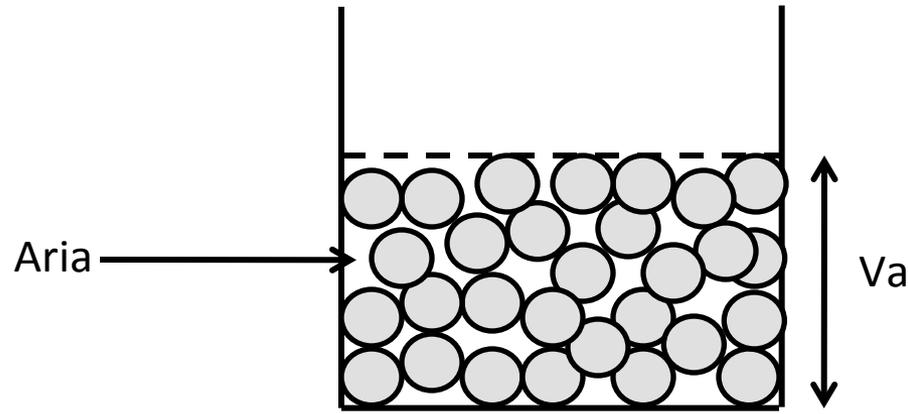


$\epsilon = 48\%$

$\epsilon = 26\%$

-rombico (stretto)



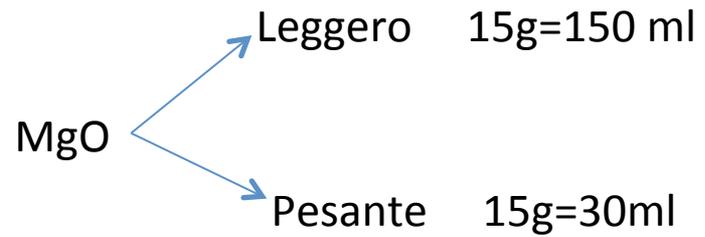


$\epsilon = \text{POROSITA}' = \% \text{ VUOTO}$

$$\epsilon = \frac{V_a - V_r}{V_a} \times 100$$

Densità Apparente

$$d_a = \frac{\text{peso}}{V_a}$$



Volume relativo (V_r)

$$V_r = \frac{V}{V_t}$$

V volume del campione a specifiche condizioni sperimentali

V_t volume vero



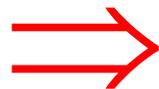
eliminando l'aria

$$V_r \rightarrow 1$$

la presenza dei vuoti può essere più significativa che non quella degli stessi componenti solidi



importante la rete capillare (capillary network) di vuoti (pori) per l'ingresso di fluidi nelle compresse



DISGREGAZIONE

per questo si fa ricorso ad un'altra proprietà caratteristica (adimensionale).....

Indice di compressibilità

indica la facilità con cui un materiale può essere indotto a scorrere

$$I = \left[1 - \frac{V}{V_o} \right] \times 100$$

V volume del campione sottoposto a "tapping" standard

V_o volume del campione prima del "tapping"

$I < 15\%$ buone caratteristiche di flusso

$I > 25\%$ cattive caratteristiche di flusso

***DIAGRAM OF APPARATUS FOR DETERMINING
THE BULK VOLUME OF POWDERS***

