

Bigger is NOT Better – Preparazione del campione nell'industria farmaceutica

Autore: Dr. Andreas Theisen, Retsch GmbH – Haan, Germania

Introduzione: La tendenza è quella di avere quantità di campione dalle dimensioni sempre minori e controllate ma comunque rappresentative.

Nell'analisi dei materiali solidi certamente non si applica il detto popolare "più grande è meglio".

L'obiettivo è produrre particelle sufficientemente piccole da soddisfare i requisiti delle analisi, garantendo nel contempo una rappresentazione accurata del materiale originale.

Le "particelle" d'interesse per l'analista vanno generalmente da 10 µm a 2 mm, ma in molte applicazioni sono necessarie granulometrie ancora più fini.

Un esempio sono i principi attivi, dove è necessario operare nel range dei submicron. Infine, per l'estrazione di DNA ed RNA, la tecnica della lisi cellulare è già ben consolidata.

I materiali differiscono sia nella composizione sia nelle caratteristiche fisiche. Possono quindi essere applicati diversi principi di macinazione, insieme ad altre variabili, come il dosaggio del campione, la dimensione in ingresso, la finezza necessaria e la quantità di campione disponibile: il ricercatore ha a disposizione un'ampia gamma di variabili da valutare. Alcuni processi di macinazione potrebbero richiedere ausili per aiutare il processo, e mantenere allo stesso tempo il materiale incontaminato e inalterato.

L'esempio più comune è quello della macinazione criogenica, in cui, materiali morbidi (tessuti animali/plastiche) vengono macinati solo dopo essere stati infragiliti utilizzando ghiaccio secco o azoto liquido.

La scelta del mulino più appropriato richiede spesso l'aiuto e il supporto del produttore, anche attraverso prove di macinazione sul campione.

Particelle più piccole, macinazione più fine

Nell'industria farmaceutica la scienza e lo studio delle particelle, inclusa la loro dimensione e la loro forma sono un argomento molto critico.

Le caratteristiche delle particelle possono influenzare differenti aree, come i sistemi di inalazione, le caratteristiche di dissoluzione di una pasticca, la formulazione di un composto, la solubilità o l'assorbimento. Dal momento

che diverse aziende si muovono verso particelle sempre più fini, da qui la necessità di macinare sempre più fine.

Di seguito vengono riportate specifiche applicazioni comuni nell'industria farmaceutica:

1. **Tessuti animali/umani:** per estrarre DNA e RNA dai tessuti animali, è necessario omogenizzare e macinare il campione. Poiché la maggior parte del tessuto animale, in particolare polmoni, fegato e muscoli, sono morbidi anche a temperatura ambiente e suscettibili ai danni a causa del calore generato naturalmente durante il processo di macinazione, bisogna raffreddare il materiale in azoto liquido prima o durante la macinazione. I mulini criogenici o i piccoli vibromulini sono l'ideale per questo in quanto le giare possono essere raffreddate insieme al campione nell'azoto liquido durante la macinazione (es. Cryomill RETSCH, fig. 1) o immersi completamente nell'azoto prima di iniziare il processo. La potente macinazione si tradurrà nella completa omogeneizzazione prima che il campione si surriscaldi.
2. **Principi attivi:** i principi attivi nel range submicron si possono ottenere con il mulino planetario a sfere (fig. 2), il quale macina il materiale all'interno di una giara con l'utilizzo di sfere dello stesso materiale. In modo simile al sistema solare, il mulino ruota la giara su di un asse rotante e allo stesso tempo la giara ruota sul proprio asse in direzione opposta al sistema di rotazione. Questo genera una potente macinazione con conseguente rapida riduzione del materiale. Dimensioni in micron e submicron possono essere raggiunte mediante macinazione ad umido, solitamente con alcol, mentre la macinazione a secco viene utilizzata quando non è richiesta un'elevata riduzione delle dimensioni. Le giare di macinazione sono disponibili in diverse misure e materiali, anche in acciaio anticontaminazione per evitare la contaminazione da metalli pesanti durante il processo di macinazione. I vibro mulini sopra menzionati possono essere utilizzati anche per la macinazione di principi attivi e sono particolarmente adatti per la nanomacinazione o per macinare piccole quantità di campione.
3. **Prodotti finiti:** nell'industria farmaceutica, i prodotti finiti si traducono in compresse o capsule, rappresentano quindi una sfida al momento della macinazione. Le tecniche di macinazione classiche coinvolgono metodi come macinare le compresse in un mortaio, il che comporta tempistiche lunghe e lavoro intensivo. I vibro mulini possono fare il lavoro con tempistiche molto più ridotte, producendo una quantità di campione più consistente disponibile per le successive lavorazioni. Le

seguenti tecniche possono essere utilizzate per la macinazione di compresse, così come per altre applicazioni farmaceutiche:

4.

- *Vibro mulini* sono particolarmente adatti per la macinazione rapida ed efficiente di compresse e capsule. La macinazione impiega circa due minuti e l'utilizzo di giare con tappo a vite evita perdite di materiale durante la macinazione. Questo processo è adatto per capsule di diverse dimensioni e durezza con capacità fino a 20 ml.
- *Mulini a coltelli* sono la scelta ideale per le compresse rivestite in quanto queste non possono essere macinate in un vibro mulino o in un mulino planetario a sfere a causa del loro rivestimento in zucchero o in gelatina. Con una capacità di oltre 10 ml, questo mulino è adatto per la macinazione anche di compresse di grosse dimensioni.
- *Mulini ultracentrifughi* hanno un ampio range di applicazioni. L'azione unica di macinazione li rende adatti per la macinazione di compresse medio-grosse quando sono richiesti certi volumi di processo (25 mL – 5 L)
- *Mulini a mortaio*, sono la versione meccanica del classico pestello e mortaio manuale, sono adatti per la macinazione di compresse così come per la miscelazione e l'omogeneizzazione di polveri, sospensioni e paste.

5. **Altre applicazioni farmaceutiche:** ci sono altre applicazioni che richiedono l'analisi granulometrica nelle applicazioni farmaceutiche e mediche. Un'applicazione interessante è la macinazione di ossa umane corticali per produrre materie prime utilizzate per la preparazione di innesti ossei o impianti. Il materiale osseo viene spesso processato in banche di tessuti e poi riprocessato in aziende che producono il prodotto finale. Il processo richiede solitamente l'utilizzo di due diversi mulini, il primo dei quali è un mulino a coltelli. Questi mulini sono stati disegnati per ridurre grosse quantità di ossa fino a dimensioni di pochi millimetri. Parte del materiale prodotto da questo mulino può essere utilizzato senza ulteriori elaborazioni, mentre il restante viene processato con l'utilizzo di un mulino ultracentrifugo RETSCH ZM 200 (fig. 3). Questo versatile mulino riduce quindi la dimensione dei pezzi di ossa alla dimensione necessaria per il loro utilizzo. L'intero processo è veloce, efficiente e ha un eccellente tasso di recupero. Entrambi i mulini sono sicuri e facili da pulire.

Conclusioni

Il mondo delle analisi diventa sempre più piccolo, sia in senso figurativo che in senso letterale.

L'importanza dell'industria farmaceutica nell'analisi granulometrica non può essere sottovalutata e, direttamente e indirettamente, è responsabile dei progressi avvenuti negli ultimi anni.

L'analisi granulometrica tende verso piccoli campioni rappresentativi con una dimensione delle particelle più piccola e più controllata. Le aziende devono offrire una gamma di strumenti ed accessori per la riduzione delle dimensioni.

Immagini

Figura 1: RETSCH CryoMill



Figura 2: RETSCH Mulino planetario a sfere PM 100



Figura 3: RETSCH Mulino Ultracentrifugo ZM 20