



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI SCIENZE DEL FARMACO

Caso di studio:
disegni sperimentali (DoE)
applicati alla preparazione di compresse

Luca Palugan

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACEUTICHE

SEZIONE DI TECNOLOGIA E LEGISLAZIONE FARMACEUTICHE 'M.E. SANGALLI'

SCOPO

Messa a punto del metodo di preparazione di tavolette (*compressed lozenges*) contenenti un principio attivo basso dosato.



MESSA A PUNTO



i primi passi ...



MESSA A PUNTO

- **Scelta del metodo produttivo:**
compressione diretta, granulazione per fusione, granulazione ad umido
- **Selezione della formulazione:**
tipo diluente – saccarosio CD, aromatizzanti e eccipienti *taste masking*
- **Valutazione della stabilità**
3 mesi, 40°C/75%RH o 25°C/60%RH – blister PVC/PVCD/Alu o PVC/Alu
- **Studio della compatibilità** termica PA con eccipienti (DSC)
- **Scelta metodo di miscelazione e miscelatore** (bin vs alta velocità)
- **Valutazione delle proprietà organolettiche** (sapore – palatabilità)
- **Valutazione lubrificante:**
tipo lubrificante, tempo miscelazione lubrificanti
- **Messa a punto della fase di miscelazione**
- **Messa a punto della fase di compressione**



MESSA A PUNTO

- **Scelta del metodo produttivo:**
compressione diretta, granulazione per fusione, granulazione ad umido
- **Selezione della formulazione:**
tipo diluente – saccarosio CD, aromatizzanti e eccipienti *taste masking*
- **Valutazione della stabilità**
3 mesi, 40°C/75%RH o 25°C/60%RH – blister PVC/PVCD/Alu o PVC/Alu
- **Studio della compatibilità termica** PA con eccipienti (DSC)
- **Scelta metodo di miscelazione e miscelatore** (bin vs alta velocità)
- **Valutazione delle proprietà organolettiche** (sapore – rugosità)
- **Valutazione lubrificante:**
tipo lubrificante, tempo miscelazione lubrificanti
- **Messa a punto della fase di miscelazione**
- **Messa a punto della fase di compressione**



PREPARAZIONE TAVOLETTE

Principio attivo 0,73%

setacciatura/miscelazione

Miscela
di polveri

compressione

Compresse

Eccipienti:
Saccarosio CD
Talco
Silice Colloidale
Magnesio Stearato
Aromi e agenti *taste
masking*



PREPARAZIONE TAVOLETTE

Principio attivo 0,73%

setacciatura/miscelazione

Miscela
di polveri

compressione

Comprese

Eccipienti:
Saccarosio CD
Talco
Silice Colloidale
Magnesio Stearato
Aromi e agenti *masking*

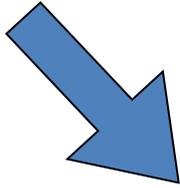


- Setacciatrice vibrante, Endecotts Octagon 200
- Miscelatore, Cyclops Zanchetta con contenitore in acciaio, Logica Progetti (4,5 L)
- Comprimitrice rotativa, AM8S, Ronchi punzone Ø 15 mm piano smussato
- Sistema di rilevazione delle forze, FTI 2008 Technology, B&D

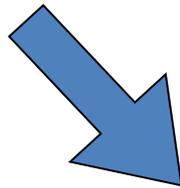


STUDIO DEL PROCESSO

Criticità del processo?



Possibilità approfondimento del know how

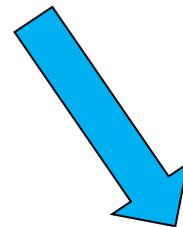
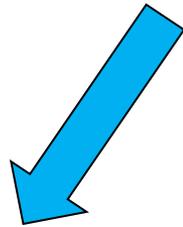


*Investigazione degli effetti dei fattori
sulle caratteristiche del prodotto*



STUDIO DEL PROCESSO

Investigazione degli effetti dei fattori sulle caratteristiche del prodotto



Metodo tradizionale 'trial and error':

- una variabile per volta
- costoso e poco efficiente

Ottimizzazione statistica - disegni sperimentali:

- più fattori simultaneamente
- interazioni tra i fattori
- alta efficienza sperimentale



OTTIMIZZAZIONE STATISTICA

Studio delle possibili correlazioni matematiche tra alcuni parametri di processo (variabili indipendenti) e alcune caratteristiche del prodotto (variabili dipendenti), per mezzo del Design of Experiments.



Identificazione delle condizioni sperimentali adatte all'ottenimento del risultato desiderato (condizioni sperimentali ottimali)



OTTIMIZZAZIONE STATISTICA

Selezione della/e variabile/i dipendente/i o risposta/e adatta/e



*Proprietà del prodotto che descrivono la sua qualità
(caratteristiche fisico-tecnologiche, biofarmaceutiche, ...)*

Selezione delle variabili indipendenti o fattori



*Fattori sperimentali la cui potenziale correlazione con le risposte
dev'essere valutata e investigata*

Selezione dei range di valori (livelli) dei fattori che verranno usati (spazio sperimentale)



Impostazione dei valori per i fattori selezionati

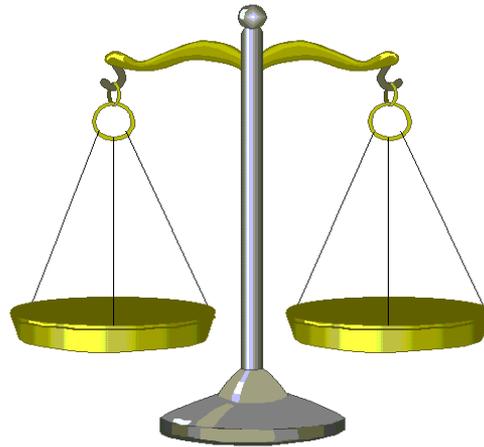
Selezione del modello matematico da valutare



che può includere effetti principali, interazioni, effetti quadratici, ...



OTTIMIZZAZIONE STATISTICA



**Contemporaneamente, sulla
base dell'esperienza e di
ragionevolezza pratica ...**



OTTIMIZZAZIONE STATISTICA

Selezione del modello matematico da valutare

Selezione di un adatto Design of Experiments (DoE)

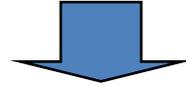


Disegni di screening, frazionali, completi, central composite, Plackett-Burmann, ...



OTTIMIZZAZIONE STATISTICA

Esecuzione delle prove previste dal Design of Experiments



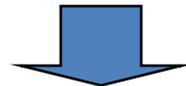
Caratterizzazione del prodotto e raccolta dei dati



Analisi dei dati (multiple linear regression)



Calcolo dei coefficienti del modello matematico



Validazione statistica del modello matematico



OTTIMIZZAZIONE STATISTICA



Nel caso di studio ...



FASE DI MISCELAZIONE

Variabili indipendenti o fattori

Principio attivo 0,73%

setacciatura/miscelazione

Miscela
di polveri

compressione

Comprese

Eccipienti:
Saccarosio CD
Talco
Silice Colloidale
Magnesio Stearato
Aromi e agenti *taste masking*

tempo,
ampiezza oscillazioni,
dimensioni maglie
setaccio, ordine ...

tempo, velocità rotazione,
vol riempimento, aggiunta
lubrificante, senso
rotazione, inclinazione bin...

Caratteristiche fisico-
tecnologiche delle polveri,
tipo e quantità eccipienti
(agente di scorrimento,
lubrificante, antiaderente) ...

- Setacciatrice vibrante,
- Miscelatore, Cyclops Z
- Comprimitrice rotativa,
- Sistema di rilevazione c

logica Progetti (4,5 L)
ano smussato
D



FASE DI MISCELAZIONE

Selezione dei fattori e dei loro livelli

Fattore	-1	+1
Tipo formulazione	A	B
Tempo di mescolazione (min)	20	40
Riempimento Bin (%)	30	70
Apertura rete setaccio (μm)	1000	1400
Aggiunta Mg stearato	t=-3'	t=0'

Sostanza	Formulazione A (%)	Formulazione B (%)
PA	0,730	0,730
Saccarosio CD	92,395	93,895
Talco	4,000	2,000
Magnesio stearato	1,000	1,000
Silice colloidale	0	0,500
Aromi, taste masking	1,875	1,875

... e gli altri parametri sono mantenuti costanti a livelli prefissati



FASE DI MISCELAZIONE

Selezione delle variabili dipendenti o risposte

Principio attivo 0,73%

setacciatura/miscelazione

Miscela
di polveri

compressione

Comprese

Eccipienti:
Saccarosio CD
Talco
Silice Colloidale
Magnesio Stearato
Aromi e agenti *taste masking*

densità *bulk* e *tapped*,
scorrevolezza (Carr Index),
...

forza di compressione (F_a),
forza di estrazione (F_e),
massa e uniformità,
titolo PA e uniformità,
resistenza meccanica (F_c e
friabilità),
tempo di disgregazione,
altezza e diametro, ...



FASE DI MISCELAZIONE

Selezione dell'adatto Design of Experiments (DoE)

All'aumentare del numero dei fattori e dei livelli, il numero degli esperimenti cresce notevolmente e, di conseguenza, i costi e i tempi richiesti possono superare le risorse disponibili

In questo caso, un disegno sperimentale fattoriale completo richiederebbe:

$$2^5 = 32 \text{ prove}$$



FASE DI MISCELAZIONE

Selezione dell'adatto Design of Experiments (DoE)

*I disegni frazionali sono estremamente utili
per risolvere queste situazioni*



2^{5-2} disegno frazionale = 8 prove

Selezione del modello matematico da valutare

$$Y = b_0 + b_A X_A + b_B X_B + b_C X_C + b_D X_D + b_E X_E$$



FASE DI MISCELAZIONE

Selezione dell'adatto Design of Experiments (DoE)

Prova	Fattori				
	Formul	Vol riemp	t mesc	Apert rete	Mesc MgSt
1	+1	+1	+1	+1	+1
2	+1	+1	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1	+1	+1
4	-1	+1	-1	-1	-1
5	-1	-1	+1	+1	-1
6	-1	-1	+1	-1	+1
7	+1	-1	-1	+1	-1
8	+1	-1	-1	-1	+1



FASE DI MISCELAZIONE

Esecuzione prove, caratterizzazione lotti e raccolta dei dati

Risposte

Prova	F _a (kN)	F _e (N)	Friab (%)	F _c (N)	Massa (mg)	CV % massa	Titolo %	CV % titolo	T disgr (min)	Altezza (mm)	Diametro (mm)	d _{vers} (g/mL)	d _{imp} (g/mL)	Ind Carr
1	20,9	1094	0,535	10,9	1232	0,867	98,64	4,54	13,7	5,21	14,97	0,681	0,856	20,5
2	21,5	975	0,494	11,3	1214	0,342	97,40	1,50	13,4	5,13	14,98	0,696	0,855	18,6
3	20,8	910	1,144	8,9	1214	0,741	100,27	2,78	14,8	5,07	15,08	0,715	0,859	16,7
4	20,8	851	0,727	8,8	1171	0,495	100,46	1,10	14,7	4,90	15,06	0,651	0,856	23,9
5	20,3	794	1,057	7,9	1185	0,410	99,62	1,61	15,0	4,96	15,04	0,681	0,857	20,5
6	20,9	792	1,098	7,7	1197	0,278	99,70	1,30	15,0	4,99	15,08	0,732	0,883	17,1
7	20,4	828	0,905	9,9	1197	0,378	98,40	1,42	13,1	5,07	15,04	0,665	0,855	22,2
8	20,8	874	0,655	10,2	1196	0,174	96,17	2,10	13,1	5,08	15,06	0,712	0,831	14,3



FASE DI MISCELAZIONE

Calcolo dei coefficienti del modello matematico

Termine del polinomio	Coefficienti di regressione													
	F _a	F _e	Friab	F _c	Massa	CV % massa	Titolo	CV % titolo	t disgr	Altezza	Diametro	d _{vers}	d _{imp}	Carr Index
Intercetta	20,798	889,98	0,827	9,47	1200,47	0,462	98,83	2,015	14,103	5,050	15,040	0,692	0,856	19,21
Formul	0,086	53,00	-0,179	1,13	8,95		-1,18	0,322	-0,760	0,070	-0,025		-0,007	
Vol riemp	0,210	67,71	-0,102	0,52	7,13	0,150	0,36	0,438	0,040	0,026	-0,016			
t mesc	0,096	24,19			6,22				0,176	0,023	-0,020		0,006	
Apert rete	-0,218	16,91	0,083		6,29	0,140	0,40	0,546	0,052	0,027	-0,006			
Mesc MgSt		27,83			9,02	0,053		0,626	0,052	0,034	0,008	0,018		-2,09
Coefficienti di determinazione														
R ² _{adj}	0,727	0,932	0,732	0,979	0,738	0,885	0,774	0,745	0,986	0,888	0,915	0,443	0,351	0,416



FASE DI MISCELAZIONE

Calcolo dei coefficienti del modello matematico

Termine del polinomio	Coefficienti di regressione													
	F _a	F _e	Friab	F _c	Massa	CV % massa	Titolo	CV titolo	t disgr	Altezza	Diametro	d _{vers}	d _{imp}	Carr Index
Intercetta	20,798	889,98	0,827	9,47	1200,47	0,462	98,83	2,015	14,103	5,050	15,040	0,692	0,856	19,21
Formul	0,086	53,00	-0,179	1,13	8,95		-1,18	0,322	-0,760	0,070	-0,025		-0,007	
Vol riemp	0,210	67,71	-0,102	0,52	7,13	0,150	0,36	0,438	0,040	0,026	-0,016			
t mesc	0,096	24,19			6,22				0,176	0,023	-0,020		0,006	
Apert rete	-0,218	16,91	0,083		6,29	0,140	0,40	0,546	0,052	0,027	-0,006			
Mesc MgSt		27,83			9,02	0,053		0,626	0,052	0,034	0,008	0,018		-2,09
Coefficienti di determinazione														
R ² _{adj}	0,727	0,932	0,732	0,979	0,738	0,885	0,774	0,745	0,986	0,888	0,915	0,443	0,351	0,416

... a titolo d'esempio per la forza di estrazione vale:

$$F_e = 899,98 + 53,00X_A + 67,71X_B + 24,19X_C + 16,91X_D + 27,83X_E$$



FASE DI MISCELAZIONE - CONCLUSIONI

La formulazione B presenta migliore resistenza meccanica delle compresse (maggiore F_c e minore friabilità)

Per le altre risposte considerate, le correlazioni matematiche calcolate dimostrano che, anche se i fattori considerati ne influenzano il valore, il processo è sufficientemente robusto perché si possa applicare il maggiore riempimento del miscelatore e il minor tempo di miscelazione. L'aggiunta del lubrificante può essere eseguita insieme alle altre polveri ed entrambe le aperture delle maglie del setaccio forniscono risultati sovrapponibili.



FASE DI COMPRESSIONE



FASE DI COMPRESSIONE

Variabili indipendenti o fattori

Principio attivo 0,73%

setacciatura/miscelazione

Miscela
di polveri

compressione

Comprese

Eccipienti:
Saccarosio CD
Talco
Silice Colloidale
Magnesio Stearato
Aromi e agenti *taste
masking*

densità e
scorrevolezza della
miscela,
lubrificazione, ...

velocità rotazione,
PMIPI, PMIPS,
dimensione e
geometria punzoni,
caricamento miscela, ...

- Comprimitrice rotativa, AM8S, Ronchi punzone Ø 15 mm piano smussato
- Sistema di rilevazione delle forze, FTI 2008 Technology, B&D



FASE DI COMPRESSIONE

Selezione dei livelli dei fattori applicati

Fattore	-1	0	+1
PMIPI	10	11	12
Vel rotazione (rpm)	10	20	30
Forza compressione – F_a (KN)	10	20	30



FASE DI COMPRESSIONE

Variabili dipendenti o risposte

Principio attivo 0,73%

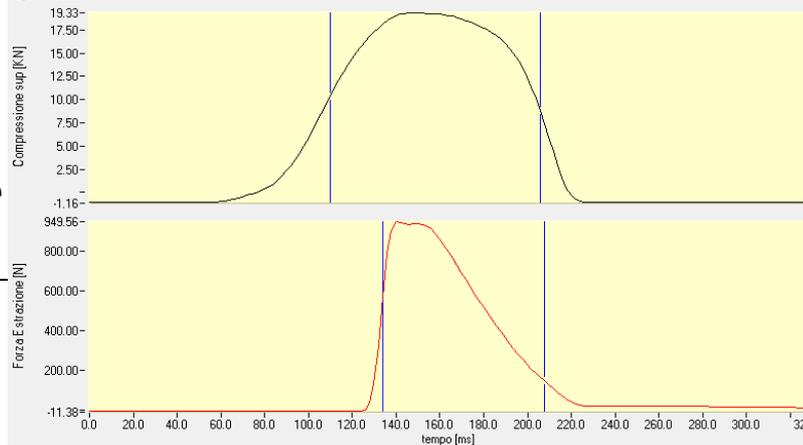
setacciatura/miscelazione

Miscela
di polveri

compressione

Comprese

Eccipienti:
Saccarosio CD
Talco
Silice Colloidale
Magnesio Stearato
Aromi e agenti *taste masking*



forza di compressione (F_a),
forza di estrazione (F_e),
massa e uniformità,
titolo PA e uniformità,
resistenza meccanica (F_c e
friabilità),
tempo di disgregazione,
altezza e diametro, ...

- Comprimitrice rotativa, AM8S, Ronchi punzone \varnothing 15 mm piano smussato
- Sistema di rilevazione delle forze, FTI 2008 Technology, B&D



FASE DI COMPRESSIONE

Selezione dell'adatto Design of Experiments (DoE)

All'aumentare del numero dei fattori e dei livelli, il numero degli esperimenti cresce notevolmente e, di conseguenza, i costi e i tempi richiesti possono superare le risorse disponibili

In questo caso, un disegno sperimentale fattoriale completo richiede:

$$3^3 = 27 \text{ prove}$$



FASE DI COMPRESSIONE

Selezione dell'adatto Design of Experiments (DoE)

*I disegni frazionali sono estremamente utili
per risolvere queste situazioni*



$3^{3-1} + 1$ central composite design = 10 prove

Selezione del modello matematico da valutare

$$Y = b_0 + b_A X_A + b_B X_B + b_C X_C + b_{AA} X_A^2 + b_{BB} X_B^2 + b_{CC} X_C^2$$



FASE DI COMPRESSIONE

Selezione DoE, esecuzione prove e caratterizzazione lotti

	VARIABILI DIPENDENTI			VARIABILI INDIPENDENTI					
Prova	PMIPI	Vel rot (rpm)	F _a (KN)	F _e (N)	Massa (mg)	CV % massa	F _c (Kp)	Altezza (mm)	Friabilità (%)
1	0	0	0	1150,09	1201,85	0,897	11,52	5,10	0,74
2	0	+1	0	1266,62	1203,05	1,230	10,43	5,39	0,73
3	0	-1	0	958,22	1208,95	0,733	12,23	5,11	0,64
4	+1	0	0	1272,00	1312,70	0,670	12,12	5,51	0,76
5	-1	0	0	892,66	1114,40	0,634	9,48	4,72	0,61
6	-1	-1	-1	420,35	1145,80	0,863	5,90	5,11	2,33
7	-1	+1	+1	1334,98	1040,05	4,410	13,16	4,26	0,44
8	+1	+1	-1	599,56	1127,55	1,375	5,30	5,07	1,88
9	+1	-1	-1	585,97	1365,65	0,878	7,15	6,02	2,50
10	0	0	+1	1618,40	1197,10	0,964	15,36	4,89	0,37



FASE DI COMPRESSIONE

Calcolo dei coefficienti del modello matematico

	Coefficients di correlazione							
	F _e	Massa	CV % massa	F _c	Altezza	Friabilità %	Eros % 5m	Eros % 10m
Intercetta	1039,6	1191,7	1,538	10,60	5,10	1,12	29,68	44,05
PMIPI L	115,6	84,3	-0,098	0,92	0,36	-0,11	-2,23	-2,75
PMIPI Q	61,9		-0,500	0,25				1,95
VelRot L	58,7	-58,3	0,357	-0,98	-0,20	-0,87	3,00	2,25
Vel Rot Q	46,9		-0,665			-0,32		0,74
Fc L	442,2		1,199	4,73	-0,17		-4,96	-7,52
Fc Q				0,32			-1,85	-2,29
	Coefficients di determinazione							
R ² _{adj}	0,920	0,719	0,694	0,986	0,655	0,960	0,707	0,883

... a titolo d'esempio per la forza di estrazione vale:

$$F_e = 1039,6 + 115,6X_A + 58,7X_B + 442,2X_C + 61,9X_A^2 + 46,9X_B^2$$

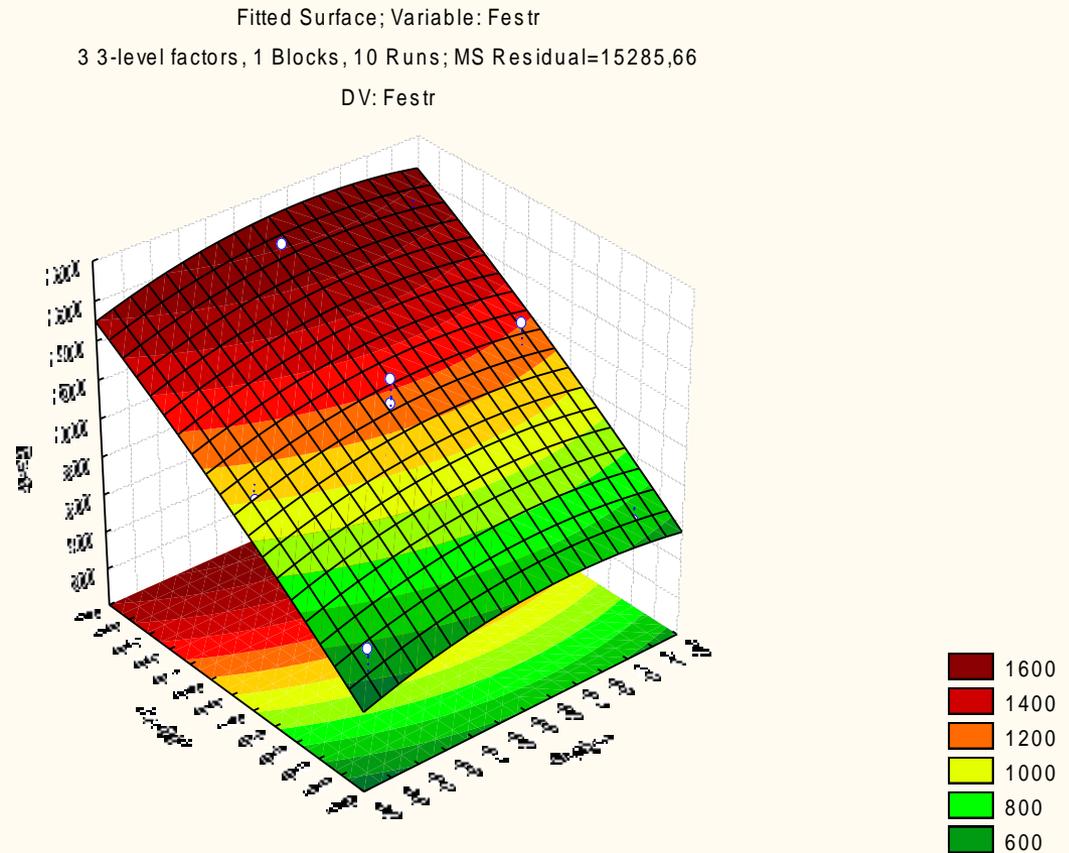


FASE DI COMPRESSIONE

Superfici di risposta

... a titolo d'esempio per la forza di estrazione vale:

$$F_e = 1039,6 + 115,6X_A + 58,7X_B + 442,2X_C + 61,9X_A^2 + 46,9X_B^2$$



FASE DI COMPRESSIONE

Ottimizzazione del processo

Approccio della funzione di desiderabilità

Fattore	ottimale
PMIPI	11
Vel rotazione (rpm)	20
Forza compressione – F_a (KN)	19

Risposta	
Fe (N)	995
Massa (mg)	1192
CV% massa	1,42
Fc (KP)	10,1
Altezza (mm)	5,1
Friabilità (%)	1,11
Erosione 5min (%)	30
Erosione 10min (%)	45



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

