



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
FACOLTÀ DI SCIENZE DEL FARMACO

# Applicazione del Quality by Design per lo sviluppo formulativo di compresse divisibili e orodispersibili

Dott.ssa Lisa Carapezza, Dott. Luca Palugan

Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche «Maria Edvige Sangalli»  
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche  
Università degli studi di Milano

# INTRODUZIONE: COMPRESSE DIVISIBILI

## Razionali:

- somministrazione di diversi dosaggi
- maggiore flessibilità posologica
- maggiore personalizzazione della terapia
- aumento della *compliance*
- possibile risparmio per la spesa sanitaria



## Requisiti:

- omogeneità della distribuzione del farmaco al suo interno
- suddivisione in frazioni di massa riproducibile con minima perdita di materiale
- facilità di divisione

# INTRODUZIONE: COMPRESSE DIVISIBILI

## Requisiti:

### ... facilità di divisione

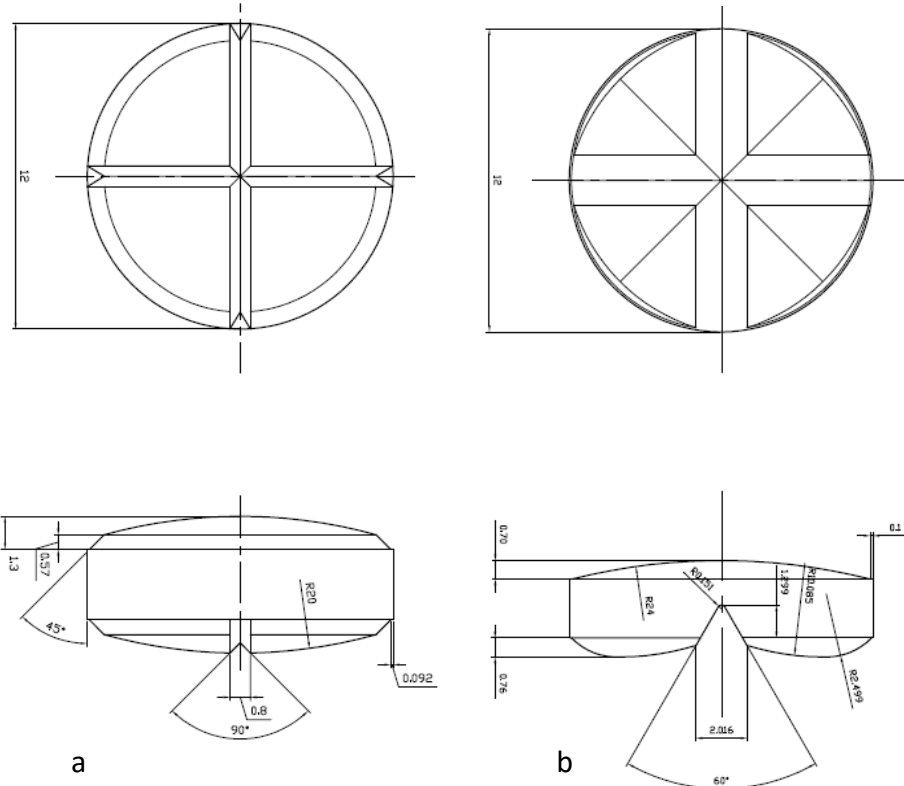
punzone con **due linee di frattura a croce** per la produzione di compresse divisibili

la cui geometria è studiata per facilitare il frazionamento dei compatti ottenuti.

(B&D Italia)



# INTRODUZIONE: COMPRESSE DIVISIBILI



Proiezioni ortogonali di compresse bombate di diametro 12 mm  
con due linee di frattura:

a, geometria classica; b, geometria innovativa



# SCOPO

Obiettivo del lavoro è stato la valutazione della possibilità di preparare, con questo tipo di punzoni, compresse divisibili con:

- adatte caratteristiche di resistenza meccanica
- ridotta resistenza al frazionamento
- uniformità di massa delle singole porzioni
- ridotta perdita di materiale al frazionamento
- omogenea distribuzione del principio attivo

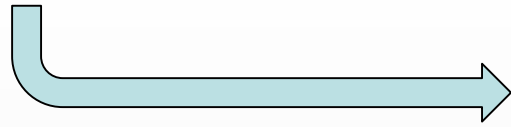


# Selezione di una formulazione critica per il processo di compressione diretta



# COMPRESSE ORODISPERSIBILI (ODTs)

Selezione di una formulazione critica per il processo di compressione diretta



**Compresses orodispersibili**  
(scarse proprietà meccaniche)





# COMPRESSE ORODISPERSIBILI (ODTs)

Una compressa orodispersibile (ODT) dovrebbe:

- **disgregare** a contatto con i fluidi biologici entro pochi secondi
- **non richiedere acqua** per la somministrazione orale
- conferire una **piacevole sensazione** in bocca
- possedere una **resistenza meccanica** sufficiente per sopportare le sollecitazioni delle fasi di confezionamento e di gestione post-produzione



**migliorata compliance**  
(disfagia)

# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

Eccipiente	Azienda	Composizione
<b>Ludiflash</b>	BASF	mannitolo, crospovidone, polivinil acetato
<b>GalenIQ 721</b>	Beneo	agglomerato di isomalto
<b>Prosolv ODT G2</b>	JRS Pharma	cellulosa microcristallina, mannitolo, fruttosio, crospovidone
<b>Pharmaburst 500</b>	SPI Pharma	mannitolo e crospovidone
<b>Mannogem EZ</b>	SPI Pharma	mannitolo spray-dried,
<b>Pearlitol SD</b>	Roquette	mannitolo sferonizzato granulato
<b>Glucidex IT</b>	Roquette	maltodestrine spray-dried
<b>F-Melt</b>	Fuji Chemical Industries	carboidrati co-processati con disgreganti e composti inorganici
<b>Orocell 200 / Orocell 400</b>		mannitolo sferonizzato
<b>Advantose</b>	SPI Pharma	maltosio spray-dried
<b>Polacrilin Potassium</b>	Rohm and Haas	sale di potassio di un polimero cross linkato derivato da acido metacrilico e divinil benzene



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

Eccipiente	Azienda	Composizione
Ludiflash	BASF	mannitolo, crospovidone, polivinil acetato
GalenIQ 721	Beneo	agglomerato di isomalto
Prosolv ODT G2	JRS Pharma	cellulosa microcristallina, mannitolo, fruttosio, crospovidone
Pharmaburst 500	SPI Pharma	mannitolo e crospovidone
Mannogem EZ	SPI Pharma	mannitolo spray-dried,
Pearlitol SD	Roquette	mannitolo sferonizzato granulato
Glucidex IT	Roquette	maltodestrine spray-dried
F-Melt	Fuji Chemical Industries	carboidrati co-processati con disgreganti e composti inorganici
Orocell 200 / Orocell 400		mannitolo sferonizzato
Advantose	SPI Pharma	maltosio spray-dried
Polacrilin Potassium	Rohm and Haas	sale di potassio di un polimero cross linkato derivato da acido metacrilico e divinil benzene



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

Eccipiente	Azienda	Composizione
Ludiflash	BASF	mannitolo, <b>crospovidone</b> , polivinil acetato
GalenIQ 721	Beneo	agglomerato di isomalto
Prosolv ODT G2	JRS Pharma	cellulosa microcristallina, mannitolo, fruttosio, <b>crospovidone</b>
Pharmaburst 500	SPI Pharma	mannitolo e <b>crospovidone</b>
Mannogem EZ	SPI Pharma	mannitolo spray-dried,
Pearlitol SD	Roquette	mannitolo sferonizzato granulato
Glucidex IT	Roquette	maltodestrine spray-dried
F-Melt	Fuji Chemical Industries	carboidrati co-processati con <b>disgreganti</b> e composti inorganici
Orocell 200 / Orocell 400		mannitolo sferonizzato
Advantose	SPI Pharma	maltosio spray-dried
Polacrilin Potassium	Rohm and Haas	sale di potassio di un <b>polimero cross linkato</b> derivato da acido metacrilico e divinil benzene



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

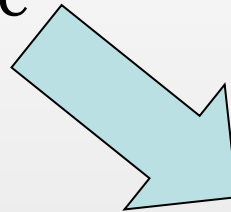
Eccipiente	Azienda	Composizione
<b>Ludiflash</b>	BASF	mannitolo, crospovidone, polivinil acetato
<b>GalenIQ 721</b>	Beneo	agglomerato di isomalto
<b>Prosolv ODT G2</b>	JRS Pharma	cellulosa microcristallina, mannitolo, fruttosio, crospovidone
<b>Pharmaburst 500</b>	SPI Pharma	mannitolo e crospovidone
<b>Mannogem EZ</b>	SPI Pharma	mannitolo spray-dried,
<b>Pearlitol SD</b>	Roquette	mannitolo sferonizzato granulato
<b>Glucidex IT</b>	Roquette	maltodestrine spray-dried
<b>F-Melt</b>	Fuji Chemical Industries	carboidrati co-processati con disgreganti e composti inorganici
<b>Orocell 200 / Orocell 400</b>		mannitolo sferonizzato
<b>Advantose</b>	SPI Pharma	maltosio spray-dried
<b>Polacrilin Potassium</b>	Rohm and Haas	sale di potassio di un polimero cross linkato derivato da acido metacrilico e divinil benzene



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

Eccipiente	Azienda	Composizione
<b>Ludiflash</b>	BASF	mannitolo, crospovidone, polivinil acetato
<b>GalenIQ 721</b>	Beneo	agglomerato di isomalto
<b>Prosolv ODT G2</b>	JRS Pharma	cellulosa microcristallina, mannitolo, fruttosio, crospovidone
<b>Pharmaburst 500</b>	SPI Pharma	mannitolo e crospovidone

Selezione eccipiente



metodologia multifattoriale  
(*Quality by Design*, ICH  
Q8)

# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

metodologia multifattoriale  
(*Quality by Design*, ICH Q8)

Fattori		
densità al versamento (g/ml)	$d_o$	$d_a = m/V_a$
indice di Carr%	$I_c$	$I_c = (d_c - d_a)/d_c * 100$
<i>LOD%</i>	<b>LOD%</b>	$LOD\% = (m_i - m_f)/(m_i) * 100$
igroscopicità%	<b>w.g.%</b>	$w.g.\% = (m_f - m_i)/(m_i) * 100$
indice di coesione	<b>I.C.</b>	$I.C. = F_c/F_a * 10^5$
tempo di effervescenza (s)	$t_{efferv}$	
tempo di disgregazione con i dischi (s)	$t_{disgr}$	
wetting time (s)		
water absorption ratio		

# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

	Pharmaburst 500	GalenIQ 721	Prosolv ODT G2	Ludiflash
<b>densità al versamento (g/ml)</b>	0,406	0,409	0,633	0,485
<b>indice di Carr%</b>	18,03	19,71	17,20	23,90
<b>LOD%</b>	1,83	2,80	1,35	0,86
<b>igroscopicità %</b>	5,60	8,58	8,15	7,89
<b>indice di coesione</b>	218	519	505	414
<b>t<sub>efferv</sub> (s)</b>	7,0	> 30	0,9	> 30
<b>t<sub>disgr</sub> (s)</b>	24	288	42	180
<b>wetting time (s)</b>	28,3	> 60	25,7	28,7
<b>water absorption ratio</b>	88,5	90,6	96,4	65,4





# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

Fattori	Valori limite	Valori limite normalizzati	Trasformazione applicata a $v^*$
densità al versamento (g/ml)	0-1	0-10	$10v$
indice di Carr%	0-50	0-10	$v/5$
LOD%	0-2	0-10	$v^*5$
	2-3	10-5	$10-(5^*(v-2))$
	3-10	5-0	$5-(5^*(v-3))/7$
igroscopicità%	20-0	0-10	$10-(v/2)$
indice di coesione	0-200	0-10	$v/20$
$t_{\text{efferv}}$ (s)	0-300	10-0	$(5-v)^*2$
$t_{\text{disgr}}$ (s)	0-180	10-0	$(3-v)^*3.333$
wetting time (s)	0-120	10-0	$(120-v)/12$
water absorption ratio	0-100	0-10	$v/10$

\* $v$  è il valore sperimentale



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

	Pharmaburst 500	GalenIQ 721	Prosolv ODT G2	Ludiflash
densità al versamento	4,06	4,09	6,33	4,85
indice di Carr%	3,61	3,94	3,44	4,78
LOD%	9,15	6,00	6,75	4,80
igroscopicità%	5,60	8,58	8,15	7,89
indice di coesione	10	10	10	10
t efferv	0	0	9,97	0
t disgr	8,78	0,00	7,78	0,00
wetting time	7,64	0,00	7,86	7,61
water absorption ratio	8,85	9,06	9,64	6,54



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

## *Parameter Profile Index*

*PPI = media ponderata dei valori normalizzati dei parametri*

In particolare, è stato proposto di attribuire i pesi in questo modo:

- densità al versamento: 0,15
- indice di Carr: 0,15
- indice di coesione: 0,15
- *loss on drying*: 0,075
- igroscopicità: 0,075
- tempo di effervescenza: 0,10
- tempo di disgregazione con i dischi: 0,10
- *wetting time*: 0,10
- *water absorption ratio*: 0,10

# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

	Pharmaburst 500	GalenIQ 721	Prosolv ODT G2	Ludiflash
densità al versamento	4,06	4,09	6,33	4,85
indice di Carr%	3,61	3,94	3,44	4,78
LOD%	9,15	6,00	6,75	4,80
igroscopicità%	5,60	8,58	8,15	7,89
indice di coesione	10	10	10	10
t efferv	0	0	9,97	0
t disgr	8,78	0	7,78	0
wetting time	7,64	0	7,86	7,61
water absorption ratio	8,85	9,06	9,64	6,54
PPI	6,22	4,40	<b>7,36</b>	4,92

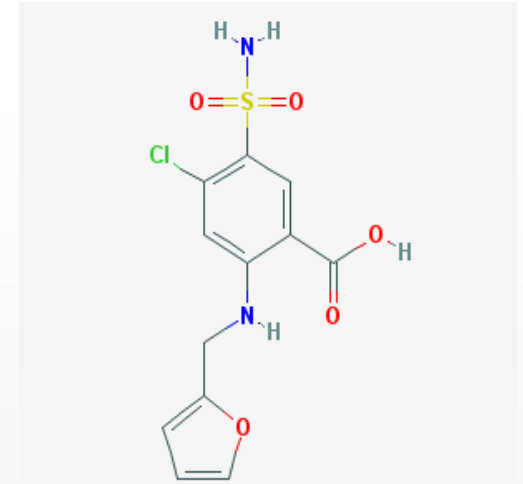
*Parameter Profile Index (PPI) = media ponderata dei valori normalizzati dei parametri*



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

## FUROSEMIDE

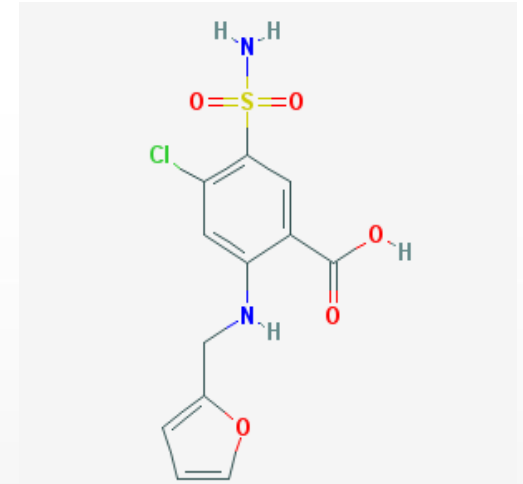
- diuretico dell'ansa (trattamento di edemi, ritenzione idrica e scompenso cardiaco)
- classe IV del BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), assorbito nello stomaco e nella parte superiore del piccolo intestino ( $pK_a$  3,8)



# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

## FUROSEMIDE

- diuretico dell'ansa (trattamento di edemi, ritenzione idrica e scompenso cardiaco)
- classe IV del BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), assorbito nello stomaco e nella parte superiore del piccolo intestino ( $pK_a$  3,8)



micronizzazione

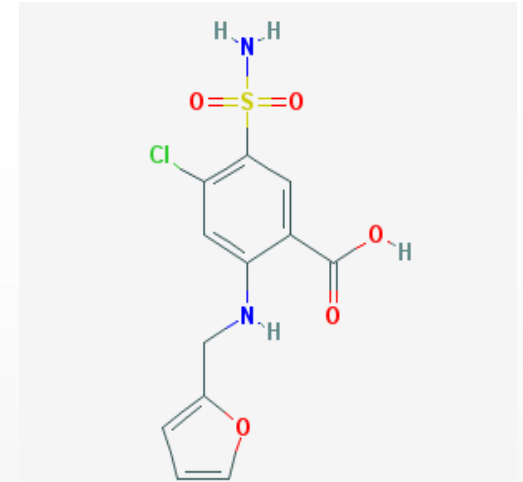


scarsa scorrevolezza

# STUDIO DELLA FORMULAZIONE

## FUROSEMIDE

- diuretico dell'ansa (trattamento di edemi, ritenzione idrica e scompenso cardiaco)
- classe IV del BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), assorbito nello stomaco e nella parte superiore del piccolo intestino ( $pK_a$  3,8)



micronizzazione



scarsa scorrevolezza

Materie prime	Composizione % p/p
furosemide	15,00
Prosolv ODT G2	82,25
silice colloidale	1,25
magnesio stearato	1,50

# STUDIO DEL PROCESSO

- variabili indipendenti o fattori:
  - velocità di rotazione del piatto della comprimitrice (VelRot)
  - forza applicata durante il processo di compressione ( $F_a$ )
  - massa delle compresse (Massa)



# STUDIO DEL PROCESSO: DoE

- variabili indipendenti o fattori:
- *range* di livelli

	Livelli		
Fattore	-1	0	1
VelRot (rpm)	10	15	20
F <sub>a</sub> (kN)	5,6	7,0	8,4
Massa (mg)	400	450	500

# STUDIO DEL PROCESSO: DoE

➤ variabili indipendenti o fattori:

➤ *range* di livelli

	Livelli		
Fattore	-1	0	1
VelRot (rpm)	10	15	20
F <sub>a</sub> (kN)	5,6	7,0	8,4
Massa (mg)	400	450	500

➤ variabili dipendenti o risposte:

- CV% massa cpr
- CV% massa 4 parti
- % perdita alla frattura
- CV% titolo 4 parti
- F<sub>cd</sub>
- F<sub>ca</sub>
- *tensile strenght*
- F<sub>e</sub>
- indice di coesione
- t disgr
- t efferv

# STUDIO DEL PROCESSO: DoE

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ii} x_i^2$$

$y$  = valore della risposta

$x_i$  e  $x_j$  = valori della variabile indipendente i-esima  
e j-esima

$b_0$  = intercetta

$b_i$  = coefficiente dell'effetto principale della  
variabile indipendente i-esima

$b_{ij}$  = coefficiente dell'effetto di interazione tra le  
variabili indipendenti i-esima e j-esima

$b_{ii}$  = coefficiente dell'effetto quadratico della  
variabile indipendente i-esima

# STUDIO DEL PROCESSO: D<sub>o</sub>E

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ii} x_i^2$$

$y$  = valore della risposta

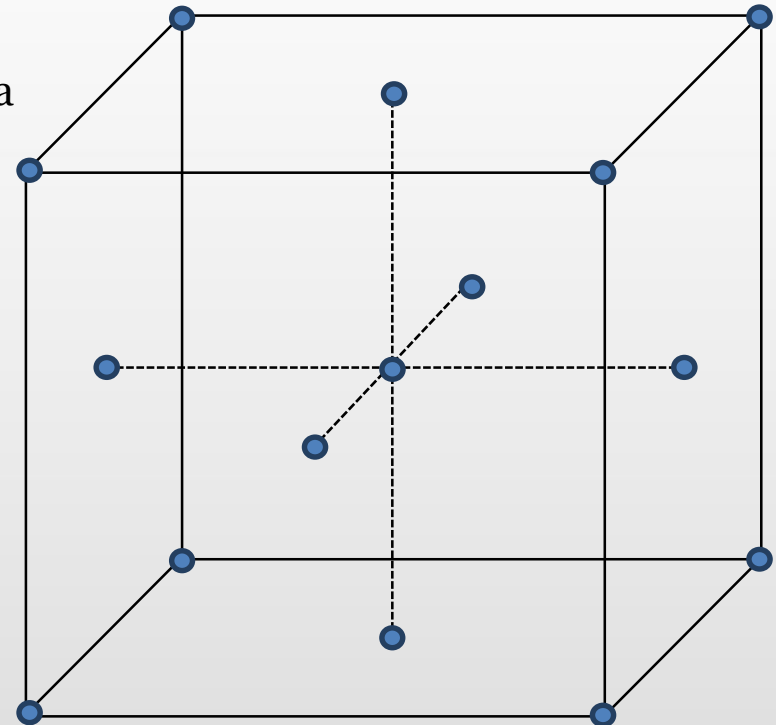
$x_i$  e  $x_j$  = valori della variabile indipendente  $i$ -esima  
e  $j$ -esima

$b_0$  = intercetta

$b_i$  = coefficiente dell'effetto principale della  
variabile indipendente  $i$ -esima

$b_{ij}$  = coefficiente dell'effetto di interazione tra le  
variabili indipendenti  $i$ -esima e  $j$ -esima

$b_{ii}$  = coefficiente dell'effetto quadratico della  
variabile indipendente  $i$ -esima



## *Face Centered Central Composite*

### *Design (17 prove)*

15 combinazioni dei livelli dei 3 fattori

I 3 assi rappresentano i 3 fattori

# STUDIO DEL PROCESSO: MATRICE D<sub>oE</sub>

Prova	Livelli codificati			Livelli previsti		
	Massa	VelRot	F <sub>a</sub>	Massa (mg)	VelRot (rpm)	F <sub>a</sub> (kN)
1	1	1	1	500	20	8,4
2	1	1	-1	500	20	5,6
3	1	-1	1	500	10	8,4
4	1	-1	-1	500	10	5,6
5	-1	1	1	400	20	8,4
6	-1	1	-1	400	20	5,6
7	-1	-1	1	400	10	8,4
8	-1	-1	-1	400	10	5,6
9	-1	0	0	400	15	7,0
10	+1	0	0	500	15	7,0
11	0	-1	0	450	10	7,0
12	0	+1	0	450	20	7,0
13	0	0	-1	450	15	5,6
14	0	0	+1	450	15	8,4
15	0	0	0	450	15	7,0
16	0	0	0	450	15	7,0
17	0	0	0	450	15	7,0

# STUDIO DEL PROCESSO: MATRICE D<sub>oE</sub>

Prova	Livelli codificati			Livelli reali		
	Massa	VelRot	F <sub>a</sub>	Massa (mg)	VelRot (rpm)	F <sub>a</sub> (kN)
1	1	1	1	524	20	6,73
2	1	1	-1	502	20	5,43
3	1	-1	1	509	10	8,03
4	1	-1	-1	502	10	6,02
5	-1	1	1	404	20	8,63
6	-1	1	-1	387	20	4,88
7	-1	-1	1	411	10	8,90
8	-1	-1	-1	387	10	5,99
9	-1	0	0	400	15	7,04
10	+1	0	0	506	15	7,28
11	0	-1	0	455	10	7,02
12	0	+1	0	447	20	5,47
13	0	0	-1	444	15	4,47
14	0	0	+1	458	15	8,63
15	0	0	0	458	15	7,22
16	0	0	0	452	15	6,50
17	0	0	0	447	15	6,13



# STUDIO DEL PROCESSO: MATRICE D<sub>oE</sub>

Prova	Livelli codificati reali			Livelli reali		
	Massa	VelRot	F <sub>a</sub>	Massa (mg)	VelRot (rpm)	F <sub>a</sub> (kN)
1	1,48	1	-0,19	524	20	6,73
2	1,04	1	-1,12	502	20	5,43
3	1,18	-1	0,26	509	10	8,03
4	1,04	-1	-0,70	502	10	6,02
5	-0,92	1	1,16	404	20	8,63
6	-1,26	1	-1,51	387	20	4,88
7	-0,78	-1	1,36	411	10	8,90
8	-1,26	-1	-0,72	387	10	5,99
9	-1	0	0,97	400	15	7,04
10	1,12	0	0,20	506	15	7,28
11	0,10	-1	0,02	455	10	7,02
12	-0,06	+1	-1,09	447	20	5,47
13	-0,12	0	-1,81	444	15	4,47
14	0,16	0	1,16	458	15	8,63
15	0,16	0	0,16	458	15	7,22
16	0,04	0	-0,36	452	15	6,50
17	-0,06	0	-0,62	447	15	6,13

# STUDIO DEL PROCESSO: RISPOSTE D<sub>o</sub>E

Prova	CV% massa cpr	CV% massa 4 parti	%perdita divisione	t disgr (s)	t efferv (s)	F <sub>cd</sub> (N)	F <sub>ca</sub> (N)	tensile strenght (N/mm <sup>2</sup> )	CV% titolo 4 parti	F <sub>e</sub> (N)	indice di coesione
1	1,5	12,3	0,38	41	179	38	18	0,678	3,58	138	560
2	1,6	14,2	1,49	45	116	14	7	0,252	1,27	118	263
3	1,2	14,6	0,51	46	128	43	16	0,836	2,19	146	539
4	2,2	11,2	0,58	58	151	27	10	0,473	2,94	115	449
5	2,0	16,5	1,41	36	109	18	2	0,452	2,97	127	208
6	2,6	16,8	3,18	25	93	6	0	0,136	1,35	63	113
7	2,2	13,2	0,63	38	82	21	4	0,523	2,90	116	234
8	2,6	15,1	1,71	43	92	6	1	0,142	1,82	75	103
9	3,5	15,4	0,25	37	68	7	1	0,177	5,94	101	105
10	1,2	15,2	0,85	46	182	29	10	0,548	3,08	139	400
11	1,8	15,6	0,97	41	98	17	4	0,342	1,88	101	256
12	1,8	13,5	1,54	49	100	13	2	0,277	2,37	68	209
13	0,9	11,1	1,22	40	102	9	2	0,193	3,31	66	176
14	1,5	15,8	0,61	46	130	27	8	0,598	1,66	133	318
15	1,3	14,7	1,47	54	120	17	5	0,346	1,66	111	231
16	0,2	14,7	0,93	38	125	16	3	0,333	3,73	95	237
17	1,1	13,0	0,72	47	84	18	5	0,384	3,38	78	256



# STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ii} x_i^2$$

	CV% massa cpr		CV% massa 4 parti		% perdita divisione		CV% titolo 4 parti	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
<b>Intercetta</b>	1,231	0,000	14,703	0,000	0,886	0,000	2,980	0,000
<b>Massa L</b>	-0,535	0,027	-1,405	0,027	-0,550	0,004	-0,030	0,939
<b>Massa Q</b>	1,101	0,011					1,532	0,082
<b>VelRot L</b>			0,834	0,065	0,299	0,038	-0,157	0,643
<b>VelRot Q</b>					0,362	0,087	-1,601	0,021
<b>F<sub>a</sub> L</b>	-0,013	0,963	2,196	0,006	-0,254	0,255	-0,462	0,422
<b>F<sub>a</sub> Q</b>			-1,376	0,210				
<b>M*V</b>								
<b>M*F<sub>a</sub></b>	-0,590	0,223	2,284	0,049	0,780	0,035	-2,074	0,037
<b>V*F<sub>a</sub></b>								
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,484		0,485		0,697		0,283	

CV% massa cpr: coefficiente di variazione percentuale della massa delle compresse

CV% massa 4 parti: coefficiente di variazione percentuale delle 4 porzioni ottenute dalla compressa

% perdita divisione: percentuale di massa persa durante la divisione delle compresse

CV% titolo 4 parti: coefficiente di variazione percentuale del titolo di principio attivo nelle singole porzioni ottenute



# STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ii} x_i^2$$

	CV% massa cpr		CV% massa 4 parti		% perdita divisione		CV% titolo 4 parti	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
<b>Intercetta</b>	1,231	0,000	14,703	0,000	0,886	0,000	2,980	0,000
<b>Massa L</b>	-0,535	0,027	-1,405	0,027	-0,550	0,004	-0,030	0,939
<b>Massa Q</b>	1,101	0,011					1,532	0,082
<b>VelRot L</b>			0,834	0,065	0,299	0,038	-0,157	0,643
<b>VelRot Q</b>					0,362	0,087	-1,601	0,021
<b>F<sub>a</sub> L</b>	-0,013	0,963	2,196	0,006	-0,254	0,255	-0,462	0,422
<b>F<sub>a</sub> Q</b>			-1,376	0,210				
<b>M*V</b>								
<b>M*F<sub>a</sub></b>	-0,590	0,223	2,284	0,049	0,780	0,035	-2,074	0,037
<b>V*F<sub>a</sub></b>								
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	0,484		0,485		0,697		0,283	

CV% massa cpr: coefficiente di variazione percentuale della massa delle compresse

CV% massa 4 parti: coefficiente di variazione percentuale delle 4 porzioni ottenute dalla compressa

% perdita divisione: percentuale di massa persa durante la divisione delle compresse

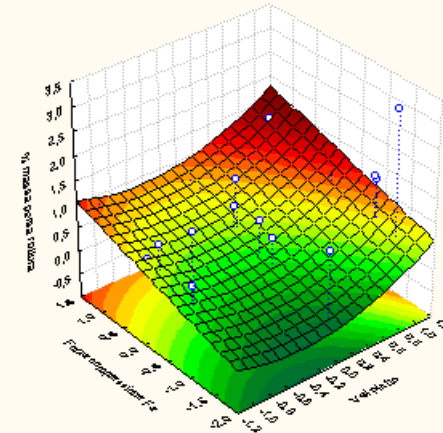
CV% titolo 4 parti: coefficiente di variazione percentuale del titolo di principio attivo nelle singole porzioni ottenute



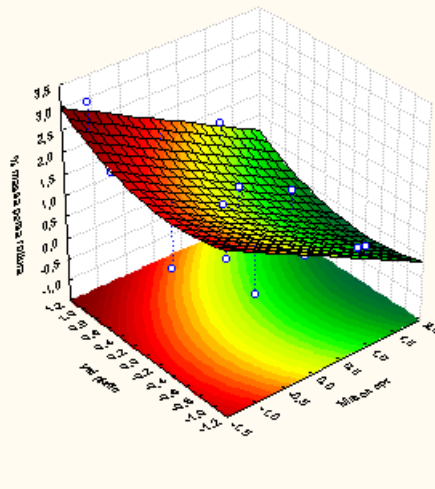
# STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

Superfici di risposta per  
la variabile dipendente:  
% perdita frattura

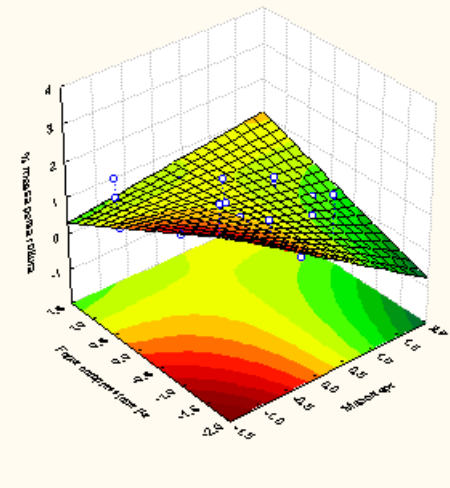
Fitted Surface; Variable: % massa persa rottura  
3 factors, 1 Blocks, 17 Runs; MS Residual=,1488994  
DV: % massa persa rottura



Fitted Surface; Variable: % massa persa rottura  
3 factors, 1 Blocks, 17 Runs; MS Residual=,1488994  
DV: % massa persa rottura



Fitted Surface; Variable: % massa persa rottura  
3 factors, 1 Blocks, 17 Runs; MS Residual=,1488994  
DV: % massa persa rottura



# STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ii} x_i^2$$

	$F_{cd}$		$F_{ca}$		<i>tensile strenght</i>		$F_e$		indice di coesione	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
<b>Intercetta</b>	16,03	0,000	4,316	0,000	0,314	0,000	95,85	0,000	246,62	0,000
<b>Massa L</b>	14,51	0,000	7,537	0,000	0,245	0,000	31,50	0,000	193,93	0,000
<b>Massa Q</b>			4,022	0,003			18,41	0,002		
<b>VelRot L</b>	-0,86	0,563			-0,016	0,622	0,70	0,758	-7,43	0,667
<b>VelRot Q</b>	4,22	0,076			0,082	0,103			59,95	0,038
<b>F<sub>a</sub> L</b>	11,37	0,001	3,202	0,002	0,257	0,000	32,73	0,000	89,18	0,008
<b>F<sub>a</sub> Q</b>	3,92	0,309			0,115	0,174	9,09	0,143		
<b>M*V</b>										
<b>M*F<sub>a</sub></b>	10,47	0,017	2,623	0,076	0,205	0,026			88,56	0,063
<b>V*F<sub>a</sub></b>							4,76	0,249		
<b>R<sup>2</sup>adj</b>	0,841		0,907		0,788		0,944		0,866	

$F_{cd}$ : resistenza alla rottura diametrale della compressa

$F_{ca}$ : resistenza alla rottura assiale della compressa

*tensile strenght*: resistenza alla rottura normalizzata alla sezione delle compresse

$F_e$ : forza di estrazione della compressa

indice di coesione: attitudine della miscela di polvere al processo di compressione



# STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + \sum b_{ii} x_i^2$$

	t <sub>disgr</sub>		t <sub>efferv</sub>	
	Coeff	p	Coeff	p
<b>Intercetta</b>	<b>45,412</b>	<b>0,000</b>	<b>113,437</b>	<b>0,000</b>
<b>Massa L</b>	<b>6,322</b>	<b>0,014</b>	<b>40,747</b>	<b>0,000</b>
<b>Massa Q</b>	-6,168	0,131	15,137	0,206
<b>VelRot L</b>	-2,712	0,162	6,428	0,269
<b>VelRot Q</b>				
<b>F<sub>a</sub> L</b>			14,718	0,133
<b>F<sub>a</sub> Q</b>				
<b>M*V</b>				
<b>M*F<sub>a</sub></b>			28,001	0,075
<b>V*F<sub>a</sub></b>			18,181	0,085
<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	<b>0,421</b>		<b>0,734</b>	

t<sub>disgr</sub>: tempo di disgregazione in apparato disgregatore: 800 ml acqua demineralizzata, 37,0 ± 0,5 °C, 29-31 cicli/min; con dischi

t<sub>efferv</sub>: tempo di disgregazione in un becker: 200 ml acqua demineralizzata, 25 °C, senza agitazione



# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

$$D = (d_1 \cdot d_2 \cdot \dots \cdot d_{11})^{1/11}$$

dove  $d_1, d_2 \dots d_{11}$  = sono le funzioni di desiderabilità di ogni risposta  
 $m$  = numero di risposte

# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

variabile dipendente ( $Y_j$ )	livello	desiderabilità
CV% massa cpr	$y_j < 3$	1
	$3 < y_j < 5$	$[(5-y_j)/(2)]$
	$y_j > 5$	0
CV% massa porzioni	$y_j < 5$	1
	$5 < y_j < 20$	$[(20-y_j)/(20-5)]$
	$y_j > 20$	0
% massa persa divisione	$y_j < 3$	1
	$3 < y_j < 5$	$[(5-y_j)/(5-3)]$
	$y_j > 5$	0
$t_{disgr}$	$0 < y_j < 60$	1
	$60 < y_j < 180$	$[(180-y_j)/(120)]$
	$y_j > 180$	0
$t_{efferv}$	$0 < y_j < 180$	1
	$180 < y_j < 300$	$[(300-y_j)/(120)]$
	$y_j > 300$	0

# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

variabile dipendente ( $Y_j$ )	livello	desiderabilità
CV% massa cpr	$y_j < 3$	1
	$3 < y_j < 5$	$[(5-y_j)/(2)]$
	$y_j > 5$	0
CV% massa porzioni	$y_j < 5$	1
	$5 < y_j < 20$	$[(20-y_j)/(20-5)]$
	$y_j > 20$	0
% massa persa divisione	$y_j < 3$	1
	$3 < y_j < 5$	$[(5-y_j)/(5-3)]$
	$y_j > 5$	0
$t_{disgr}$	$0 < y_j < 60$	1
	$60 < y_j < 180$	$[(180-y_j)/(120)]$
	$y_j > 180$	0
$t_{efferv}$	$0 < y_j < 180$	1
	$180 < y_j < 300$	$[(300-y_j)/(120)]$
	$y_j > 300$	0



# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

variabile dipendente ( $Y_j$ )	livello	desiderabilità
% massa persa divisione	$y_j < 3$	1
	$3 < y_j < 5$	$[(5-y_j)/(5-3)]$
	$y_j > 5$	0



# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

variabile dipendente ( $Y_j$ )	livello	desiderabilità
$F_{cd}$	$0 < y_j < 35$	$((y_j)/(35))^{0,5}$
	$35 < y_j < 70$	$((70-y_j)/35)^{0,5}$
	$y_j > 70$	0
$F_{ca}$	$0 < y_j < 15$	$((y_j)/(15))^{0,5}$
	$15 < y_j < 30$	$((30-y_j)/15)^{0,5}$
	$y_j > 30$	0
<i>tensile strength</i>	$0 < y_j < 0,8$	$((y_j)/(15))^{0,5}$
	$0,8 < y_j < 1,6$	$((30-y_j)/15)^{0,5}$
	$y_j > 1,6$	0
CV% massa porzioni	$0 < y_j < 5$	1
	$5 < y_j < 20$	$((20-y_j)/(15))$
	$y_j > 20$	0
$F_e$	$0 < y_j < 200$	1
	$200 < y_j < 400$	$((400-y_j)/(200))$
	$y_j > 400$	0
indice di coesione	$0 < y_j < 200$	$((y_j - 0)/(200))$
	$y_j > 200$	1

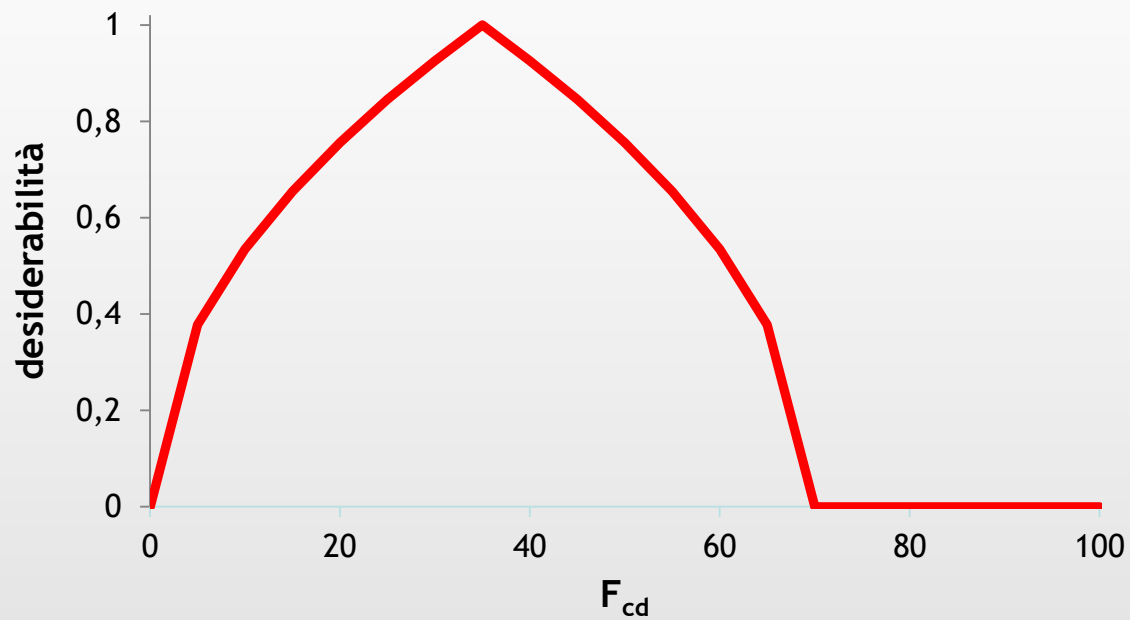


# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

variabile dipendente ( $Y_j$ )	livello	desiderabilità
$F_{cd}$	$0 < y_j < 35$	$((y_j)/(35))^{0,5}$
	$35 < y_j < 70$	$((70-y_j)/35)^{0,5}$
	$y_j > 70$	0
$F_{ca}$	$0 < y_j < 15$	$((y_j)/(15))^{0,5}$
	$15 < y_j < 30$	$((30-y_j)/15)^{0,5}$
	$y_j > 30$	0
<i>tensile strength</i>	$0 < y_j < 0,8$	$((y_j)/(15))^{0,5}$
	$0,8 < y_j < 1,6$	$((30-y_j)/15)^{0,5}$
	$y_j > 1,6$	0
CV% massa porzioni	$0 < y_j < 5$	1
	$5 < y_j < 20$	$((20-y_j)/(15))$
	$y_j > 20$	0
$F_e$	$0 < y_j < 200$	1
	$200 < y_j < 400$	$((400-y_j)/(200))$
	$y_j > 400$	0
indice di coesione	$0 < y_j < 200$	$((y_j - 0)/(200))$
	$y_j > 200$	1



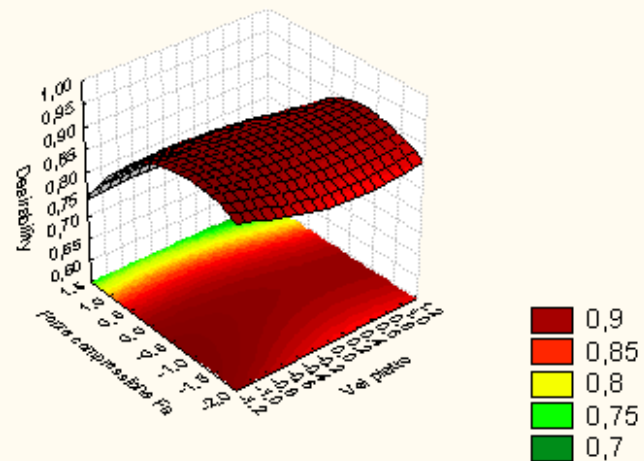
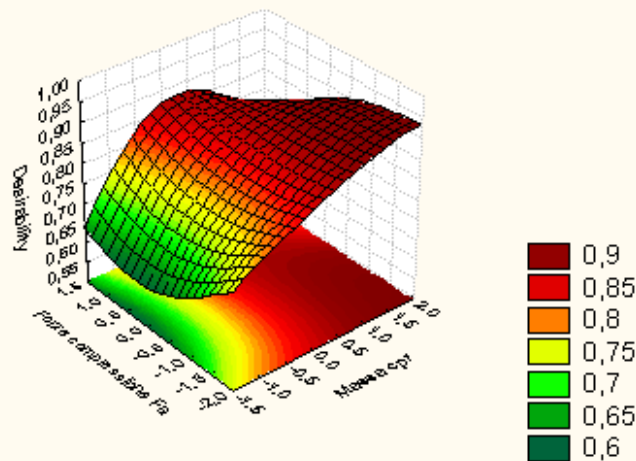
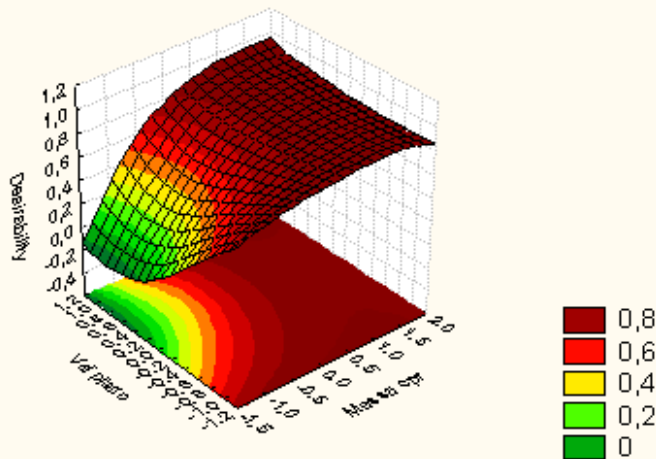
variabile dipendente ( $Y_j$ )	livello	desiderabilità
$F_{cd}$	$0 < y_j < 35$	$((y_j)/(35))^{0,5}$
	$35 < y_j < 70$	$((70-y_j)/35)^{0,5}$
	$y_j > 70$	0



# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

$$D = (d_1 \cdot d_2 \cdot \dots \cdot d_m)^{1/m}$$

Desirability Surface/Contours; Method: Spline Fit



# FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

Variabili indipendenti	Livello codificato	Livello reale
Massa	1,48	524 mg
VelRot	-1	10 rpm
$F_a$	-1,016	5,6 kN

# CONCLUSIONI

- produzione di compresse orodispersibili con caratteristiche soddisfacenti all'interno del disegno sperimentale
- limite riscontrato: insufficienti caratteristiche di resistenza meccanica, (elevata friabilità) da ovviare con un ridefinizione della formulazione o una valutazione del tipo di confezionamento.
- il punzone proposto è adatto alla produzione di compresse divisibili anche impiegando una formulazione abbastanza critica

Grazie per l'attenzione!

