



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI SCIENZE DEL FARMACO

Case study:

**disegni sperimentali
per la valutazione di nuovi stampi
per compresse divisibili ed orodispersibili**

Luca Palugan

Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche ME 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
- facilità di divisione

INTRODUZIONE: COMPRESSE DIVISIBILI

Requisiti:

... **facilità di divisione**

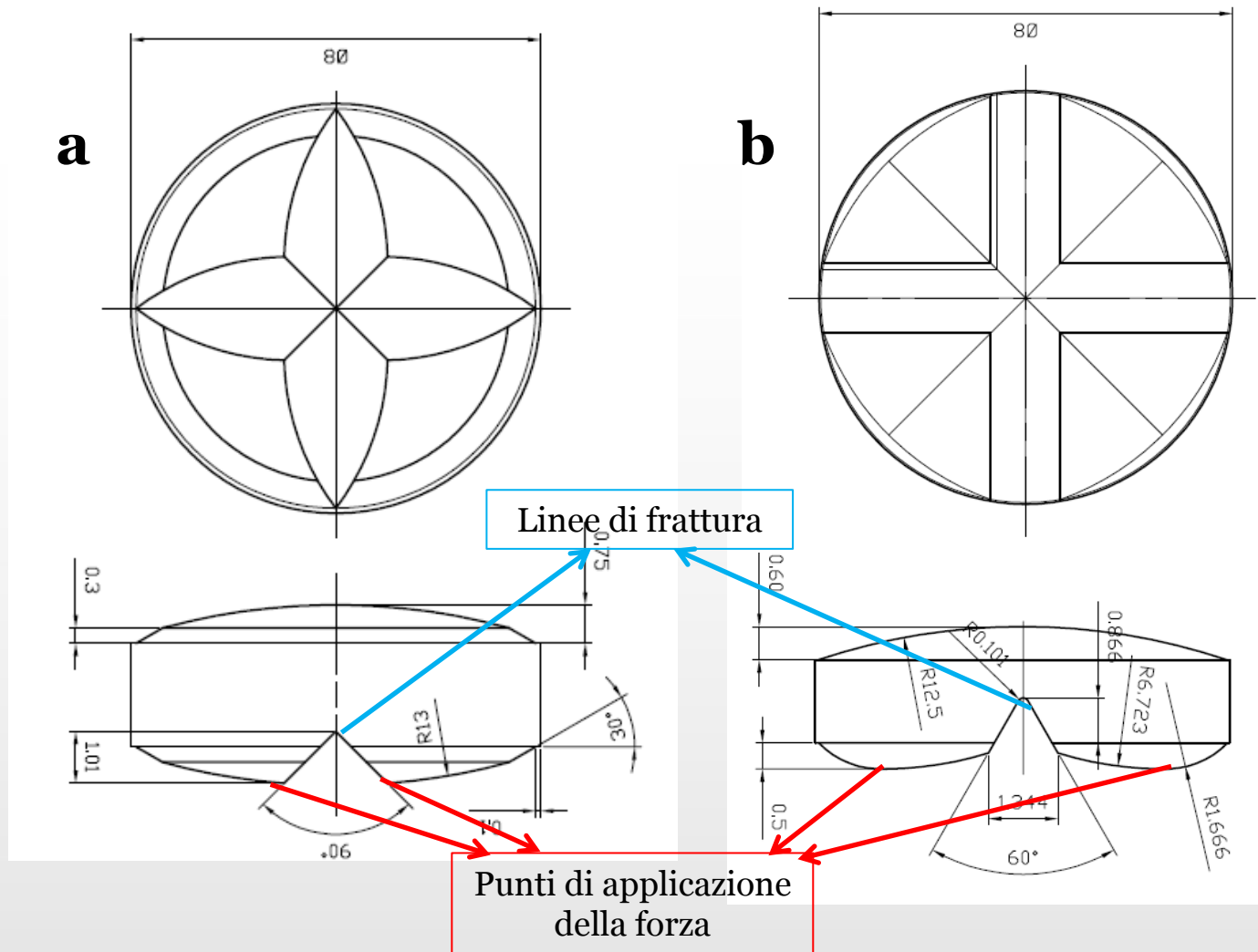
Stampo con **due linee di frattura a croce** per la produzione di compresse divisibili

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

(B&D Italia)



INTRODUZIONE: COMPRESSE DIVISIBILI



Proiezioni ortogonali di compresse bombate diametro 8 mm con due linee di frattura:
a, geometria classica; b, geometria innovativa (EBT)

SCOPO

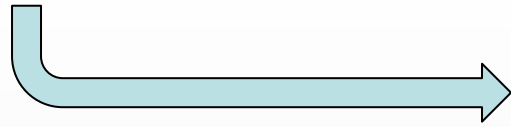
Obiettivo del lavoro è stato la valutazione della possibilità di preparare, con questo nuovo tipo di stampi, compresse divisibili con:

- 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



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

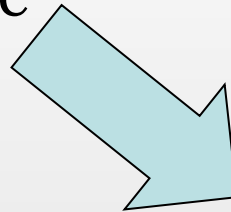
Eccipiente	Azienda	Composizione
Ludiflash	BASF	mannitolo, crospovidone, polivinil acetato
GalenIQ 721	Beneo	agglomerato di isomalto
Prosolv ODT G2	JRS Pharma	cellulosa microcristallina, mannitolo, fruttosio, crospovidone
Pharmaburst 500	SPI Pharma	mannitolo e crospovidone
Mannogem EZ	SPI Pharma	mannitolo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

Selezione eccipiente



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

STUDIO DELLA FORMULAZIONE

Fattori	Parametri	Simbolo	Formule
Dimensione	densità al versamento (g/ml)	da	$da = m/Va$
	densità al tapping (g/ml)	dc	$dc = m/Vc$
Compressibilità	porosità interparticellare	Ie	$I_e = (d_c - d_a) / (d_c * d_a) = I_c / d_a$
	indice di Carr	Ic	$I_c = (d_c - d_a) / d_c * 100$
	indice di coesione	I.C.	$I.C. = F_c / F_a * 10^5$
Scorrevolezza	indice di Hausner	I _H	$I_H = d_c / d_a$
	angolo di riposo (°)	α	$\alpha = \arctg h/r$
	powder flow (sec)		
Lubrificazione-stabilità	loss on drying	LOD%	$LOD\% = (m_i - m_f) / (m_i) * 100$
	igroscopicità	w.g.%	$w.g.\% = (m_f - m_i) / (m_i) * 100$
Lubrificazione-dosaggio	particle size <50 μm (μm)	%Pf	
	indice di omogeneità (μm ⁻¹)	I _θ	
Disgregabilità	tempo di effervescenza (sec)		
	tempo di disgregazione con i dischi (sec)		
	tempo di disgregazione senza i dischi (sec)		

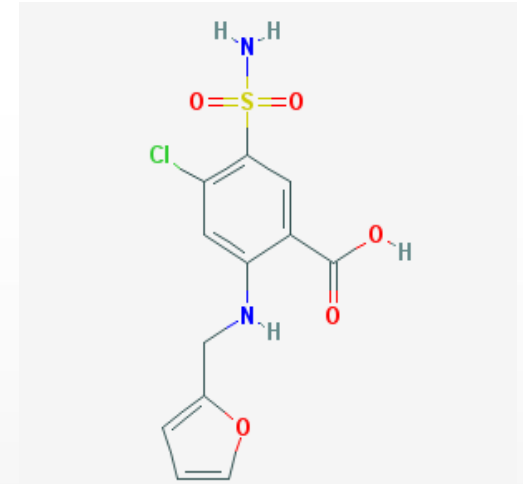
Parameter Profile Index (PPI) = media ponderata dei valori normalizzati dei parametri

selezione diluente \Longrightarrow **Prosolv ODT G2**

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)
 - tipo di stampo

STUDIO DEL PROCESSO: DoE

➤ variabili indipendenti o fattori:

➤ *range* di livelli

	Livelli		
Fattore	-1	0	1
VelRot (rpm)	10	---	20
F _a (kN)	4,8	6,0	7,2
Massa (mg)	160	200	240
Stampo	EBT	---	Classic

➤ variabili dipendenti o risposte:

- CV% massa cpr
- F_{cd}
- F_{ca}
- *tensile strenght*
- indice di coesione
- CV% massa 4 parti
- % perdita alla frattura
- friabilità
- t disgr
- t efferv
- water absorption ratio
- wetting time

STUDIO DEL PROCESSO: D_oE

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

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

Mixed Level Full Factorial Design

(36 prove)



***Mixed Level Fractional
Factorial Design***

(24 prove)

STUDIO DEL PROCESSO: MATRICE DoE

Prova	Livelli codificati				Livelli reali			
	F _a	Massa	VelRot	Stampo	F _a (kN)	Massa (mg)	VelRot (rpm)	Stampo
1	-1	-1	-1	-1	4,8	160	10	EBT
2	+1	-1	-1	-1	7,2	160	10	EBT
3	-1	+1	-1	-1	4,8	240	10	EBT
4	+1	+1	-1	-1	7,2	240	10	EBT
5	-1	-1	+1	-1	4,8	160	20	EBT
6	+1	-1	+1	-1	7,2	160	20	EBT
7	-1	+1	+1	-1	4,8	240	20	EBT
8	+1	+1	+1	-1	7,2	240	20	EBT
9	-1	-1	-1	+1	4,8	160	10	Classic
10	+1	-1	-1	+1	7,2	160	10	Classic
11	-1	+1	-1	+1	4,8	240	10	Classic
12	+1	+1	-1	+1	7,2	240	10	Classic
13	-1	-1	+1	+1	4,8	160	20	Classic
14	+1	-1	+1	+1	7,2	160	20	Classic
15	-1	+1	+1	+1	4,8	240	20	Classic
16	+1	+1	+1	+1	7,2	240	20	Classic
17	-1	0	-1	+1	4,8	200	10	Classic
18	+1	0	+1	-1	7,2	200	20	EBT
19	0	-1	+1	-1	6,0	160	20	EBT
20	0	+1	-1	+1	6,0	240	10	Classic
21	0	0	-1	+1	6,0	200	10	Classic
22	0	0	+1	-1	6,0	200	20	EBT
23	0	0	+1	+1	6,0	200	20	Classic
24	0	0	-1	-1	6,0	200	10	EBT



STUDIO DEL PROCESSO: RISPOSTE D₀E

Prova	CV% massa cpr	F _{cd} (N)	F _{ca} (N)	tensile strenght (N/mm ²)	indice di coesione	CV% massa 4 parti	perdita frattura %	friabilità %
1	1,09	48	37	1,27	1000	3,81	0,60	0,49
2	1,30	65	46	1,93	903	5,00	1,27	0,31
3	1,17	67	68	1,11	1396	8,96	0,83	0,63
4	1,59	138	160	4,16	3306	3,92	0,00	0,36
5	1,30	38	21	0,98	792	12,81	0,00	1,05
6	1,86	64	38	2,01	889	10,17	0,66	0,07
7	1,62	73	80	1,20	1521	7,63	0,00	0,67
8	1,10	84	108	1,54	1167	11,69	0,42	0,34
9	0,96	36	37	0,82	750	2,06	1,25	0,37
10	0,89	54	61	1,30	750	4,74	1,23	0,19
11	1,35	49	69	0,74	1021	1,92	0,00	0,34
12	1,36	124	155	1,99	1722	13,50	3,67	0,04
13	1,29	42	36	0,97	875	17,53	0,00	0,55
14	1,06	52	56	1,26	722	5,74	0,62	0,29
15	1,81	63	71	0,93	1313	2,50	0,00	0,39
16	1,35	107	139	1,67	1486	3,07	0,82	0,25
17	1,97	59	73	1,10	1229	12,21	0,00	0,25
18	1,28	94	87	2,00	1306	5,50	0,49	0,32
19	1,91	53	41	1,51	883	17,54	1,24	0,35
20	0,82	121	150	1,90	2017	6,22	0,41	0,16
21	0,80	67	72	1,24	1117	18,40	0,00	0,30
22	2,10	78	76	1,76	1300	11,54	0,49	0,38
23	1,56	99	99	1,87	1650	6,80	0,48	0,05
24	0,78	97	89	2,08	1617	14,37	0,48	0,22

STUDIO DEL PROCESSO: RISPOSTE D_{0E}

Prova	t disgr (min)	t efferv (min)	Water absorption ratio %	Wetting time (min)
1	1,40	2,99	30,08	0,67
2	3,03	4,84	31,30	1,34
3	1,96	2,90	35,92	0,88
4	5,13	8,88	21,86	2,49
5	0,18	2,38	37,71	0,35
6	3,16	4,13	24,89	0,91
7	2,21	2,92	27,20	0,43
8	3,78	6,37	32,90	2,09
9	2,15	2,63	46,03	0,68
10	3,06	4,50	27,50	1,11
11	2,39	3,47	40,28	0,61
12	5,43	8,85	14,58	2,24
13	1,67	2,29	45,63	0,42
14	2,45	4,18	17,90	0,67
15	2,70	3,95	19,79	0,71
16	5,36	7,28	13,78	0,89
17	2,17	5,39	17,81	0,49
18	2,90	4,78	39,59	1,14
19	1,42	2,73	29,81	0,69
20	5,51	9,04	18,51	1,27
21	3,04	5,16	22,95	0,89
22	3,09	4,15	27,51	1,07
23	3,32	6,48	22,36	1,04
24	3,61	5,81	34,99	0,71



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		Fcd (N)		Fca (N)		tensile strenght (N/mm ²)		indice di coesione	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
Intercetta	1,347	0,000	76,2	0,000	79,3	0,000	1,591	0,000	1318,6	0,000
F_a L			17,2	0,000	21,0	0,000	0,475	0,000	132,3	0,134
F_a Q			5,3	0,183	6,4	0,047			87,4	0,316
Massa L			20,6	0,000	33,7	0,000	0,188	0,071	408,7	0,000
Massa Q			4,2	0,282			0,115	0,261		
VelRot L	0,173	0,024	-3,3	0,232	-5,0	0,078	-0,145	0,108	-115,8	0,135
Punzone L			-1,9	0,477	5,1	0,073	-0,240	0,013	-101,8	0,184
F_a *M			8,1	0,023	12,7	0,001	0,183	0,093	161,4	0,086
F_a *V			-4,7	0,148	-3,8	0,227	-0,188	0,074	-137,4	0,121
F_a *P							-0,147	0,155		
M*V			-3,6	0,259			-0,182	0,080	-118,1	0,183
M*P							0,165	0,072		
V*P			4,1	0,140			1,591	0,000	131,5	0,094
R²_{adj}	0,174		0,805		0,899		0,668		0,605	



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 4 parti		perdita frattura %		friabilità %	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
Intercetta	8,950	0,000	0,646	0,000	0,344	0,000
F_a L	-0,414	0,715	0,393	0,028	-0,158	0,000
F_a Q					-0,075	0,024
Massa L	-1,036	0,366				
Massa Q	2,256	0,062				
VelRot L	0,673	0,497	-0,208	0,166	0,041	0,143
Punzone L			0,081	0,579	-0,089	0,004
F_a *M	1,357	0,265				
F_a *V	-1,469	0,212			-0,051	0,118
F_a *P			0,276	0,110	0,054	0,096
M *V	-2,385	0,048				
M *P						
V *P						
R²_{adj}	0,180		0,217		0,654	



STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

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

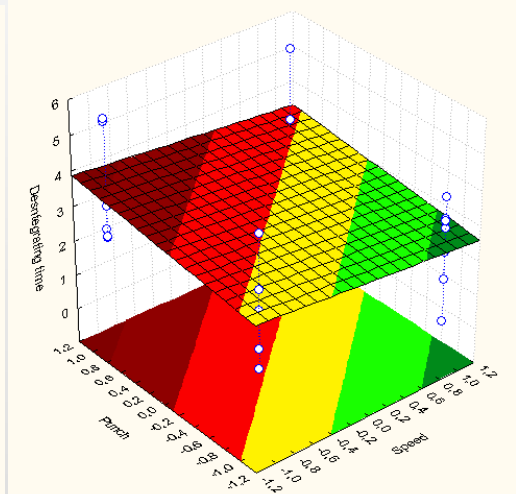
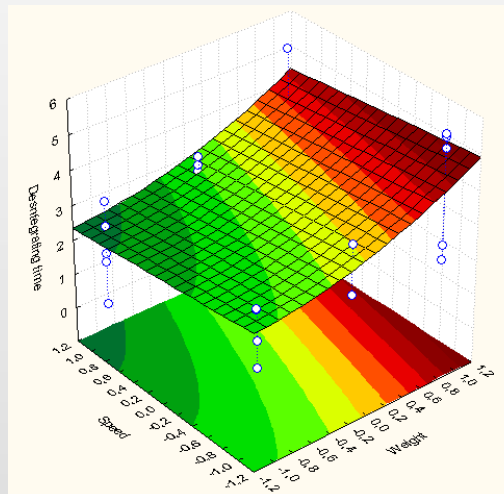
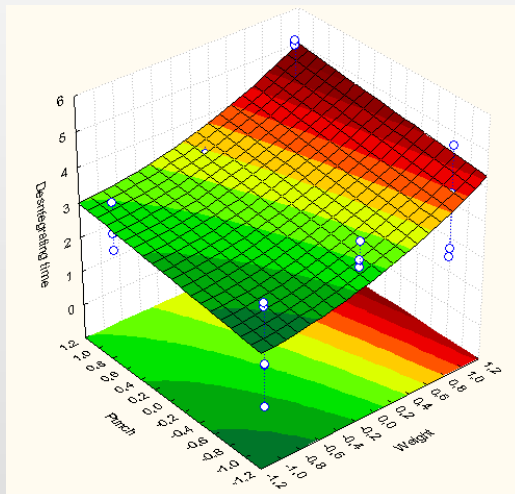
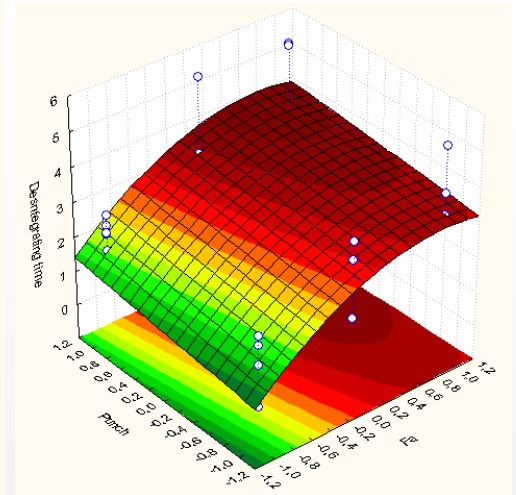
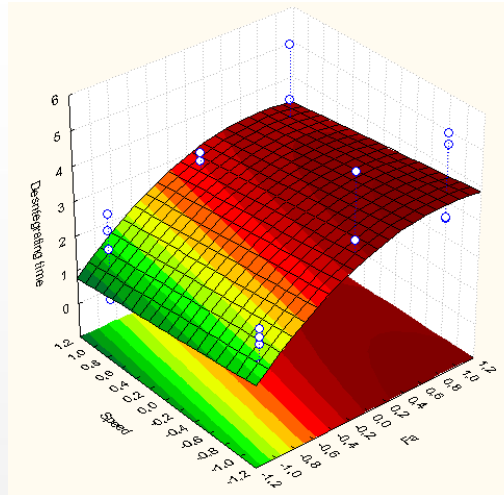
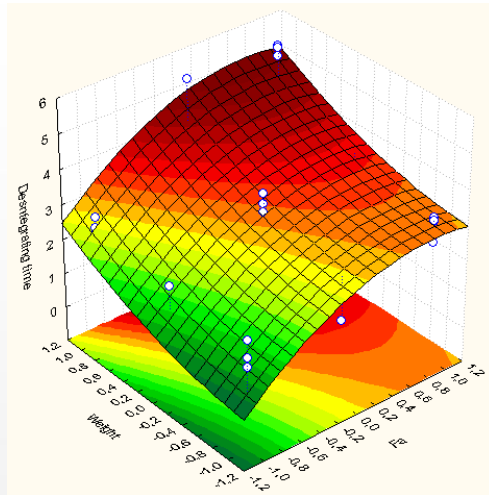
	t disgr (min)		t efferv (min)		water absorption ratio %		wetting time (min)	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
Intercetta	3,004	0,000	4,893	0,000	28,33	0,000	0,985	0,000
F_a L	1,029	0,000	1,479	0,000	-4,54	0,015	0,432	0,000
F_a Q	0,246	0,072	0,446	0,054				
Massa L	0,827	0,000	1,181	0,000	-3,34	0,064	0,259	0,001
Massa Q							-0,072	0,279
VelRot L	-0,246	0,044	-0,497	0,017			-0,152	0,015
Punzone L	0,283	0,023	0,373	0,063	-2,88	0,067	-0,084	0,149
F_a *M	0,259	0,074	0,674	0,008			0,199	0,009
F_a *V							-0,115	0,090
F_a *P					-3,26	0,070	-0,117	0,086
M*V								
M*P			0,223	0,315	-2,82	0,113	-0,065	0,315
V*P								
R²_{adj}	0,938		0,814		0,415		0,783	



STUDIO DEL PROCESSO: ANALISI MULTIVARIATA

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

Superfici di risposta e contour plots:
y: tempo di disgregazione



FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

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

dove $d_1, d_2 \dots d_m$ = sono le funzioni di desiderabilità di ogni risposta
 m = numero di risposte

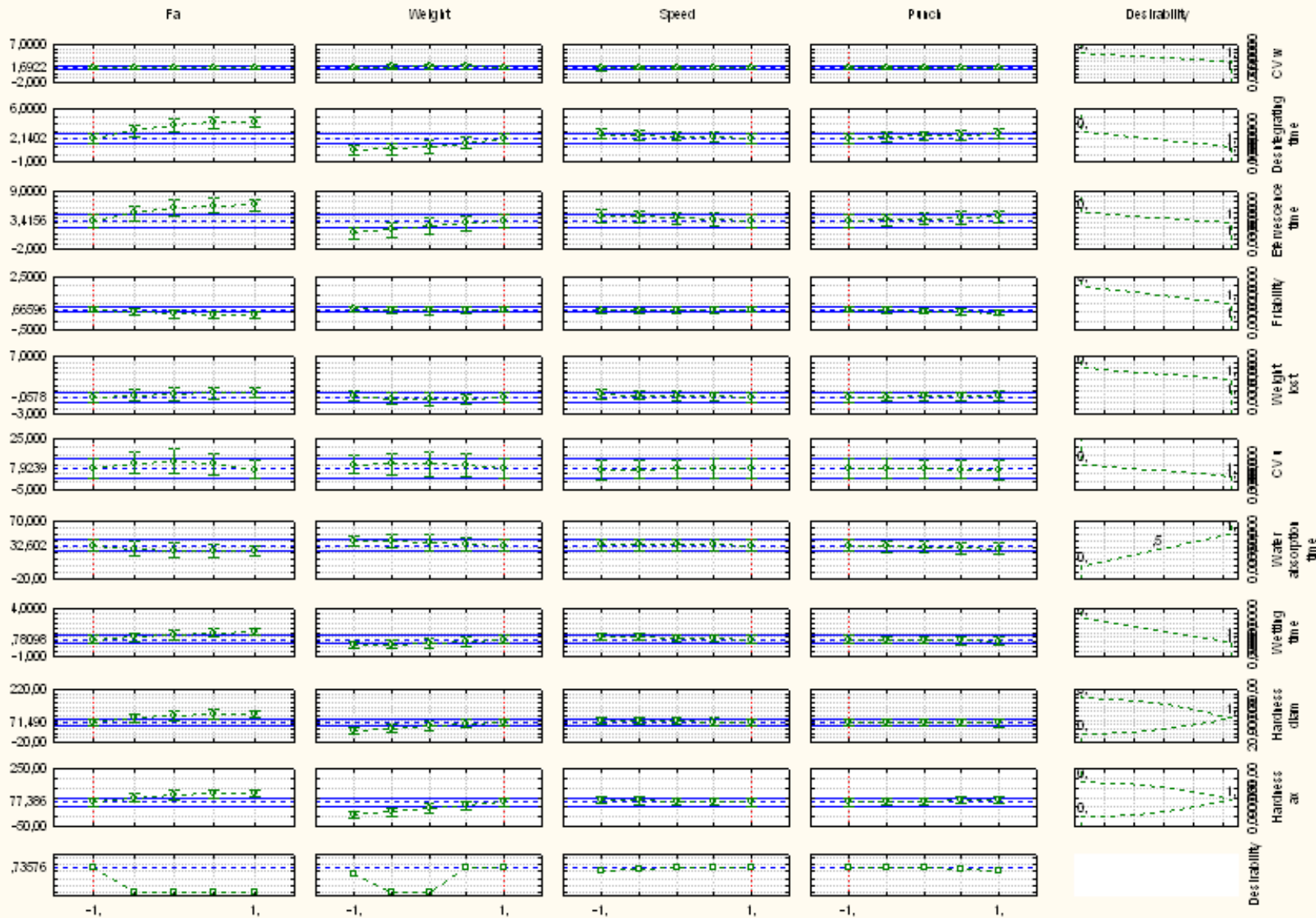
Variabile dipendente	Limiti	Desiderabilità
CV% massa cpr	$y_i < 3$ $3 < y_i < 5$ $y_i > 5$	1 $(5-y_i)/(5-3)$ 0
F_{cd} (N)	$y_i < 20$ $20 < y_i < 90$ $90 < y_i < 180$ $y_i > 180$	0 $((y_i)/(90-20))^{0,5}$ $((180-y_i)/(180-90))^{0,5}$ 0
F_{ca} (N)	$y_i < 90$ $90 < y_i < 180$ $y_i > 180$	$((y_i)/(90-0))^{0,5}$ $((180-y_i)/(180-90))^{0,5}$ 0
tensile strenght (N/mm ²)	$0 < y_i < 0,5$ $y_i > 0,5$	$(y_i)/(0,5-0)$ 1
indice di coesione	$0 < y_i < 500$ $y_i > 500$	$(y_i)/(500-0)$ 1
CV% massa 4 parti	$y_i < 3$ $3 < y_i < 15$ $y_i > 15$	1 $(15-y_i)/(15-3)$ 0

Variabile dipendente	Limiti	Desiderabilità
perdita frattura %	$y_i < 3$ $3 < y_i < 5$ $y_i > 5$	1 $(5-y_i)/(5-3)$ 0
friabilità %	$y_i < 1$ $1 < y_i < 2$ $y_i > 2$	1 $(2-y_i)/(2-1)$ 0
t disgr (min)	$y_i < 1$ $1 < y_i < 5$ $y_i > 3$	1 $(5-y_i)/(5-1)$ 0
t efferv (min)	$y_i < 3$ $3 < y_i < 10$ $y_i > 10$	1 $(10-y_i)/(10-3)$ 0
water absorption ratio %	$y_i > 50$ $0 < y_i < 50$ $y_i = 0$	1 $(y_i)/(50-0)$ 0
wetting time (sec)	$y_i < 0,5$ $0,5 < y_i < 3$ $y_i > 3$	1 $(3-y_i)/(3-0,5)$ 0



FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

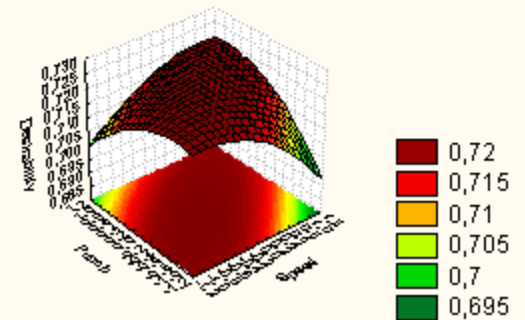
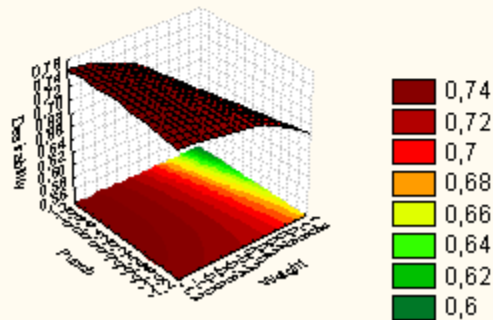
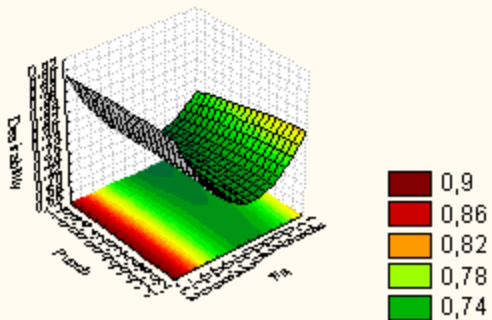
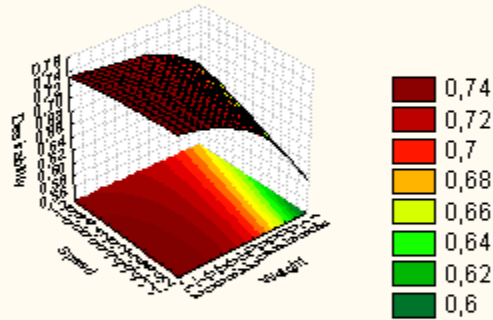
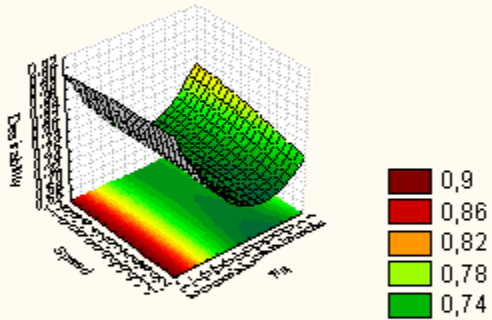
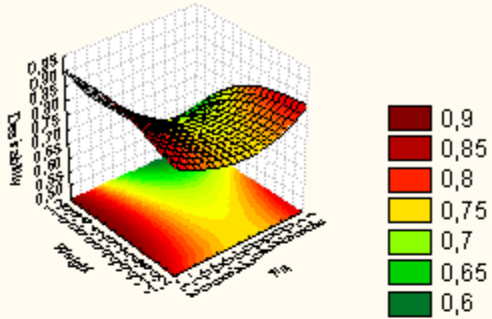
Profiles for Predicted Values and Desirability



FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

Desirability Surface/Contours; Method: Spline Fit

andamento della
Desiderabilità complessiva in
funzione dei 4 fattori studiati



FUNZIONE DI DESIDERABILITÀ

Valore massimo di Desiderabilità: 0,736

Condizione ottimale del processo:

Fattore	Livello codificato	Livello reale
F _a	-1	4,8 kN
Massa cpr	+1	240 mg
VelRot	+1	20 rpm
Stampo	-1	EBT

CONCLUSIONI

- produzione di compresse orodispersibili con caratteristiche soddisfacenti all'interno del disegno sperimentale.
- l'applicazione del disegno sperimentale selezionato ha permesso di ricavare modelli matematici che mostrano buone capacità descrittive per molte delle risposte considerate (F_{cd} , F_{ca} , tensile strength, friabilità, t_{disgr} , t_{efferv} , wetting time)
- i tools proposti per il Quality by Design si sono dimostrati utili per discriminare le diverse performance dei due stampi studiati
- lo stampo proposto (EBT) è adatto alla produzione di compresse divisibili anche impiegando una formulazione abbastanza critica dimostrandosi migliore di uno stampo con geometria 'classica'