



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

**Aplicació de la simulació de compressió a l'estudi
del comportament i optimització de comprimits
elaborats per compressió directa utilitzant
el sistema expert SeDeM**

Josep Tarrés Olivella



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**APLICACIÓ DE LA SIMULACIÓ DE COMPRESSIÓ A
L'ESTUDI DEL COMPORTAMENT I OPTIMITZACIÓ DE
COMPRIMITS ELABORATS PER COMPRESSIÓ
DIRECTA UTILITZANT EL SISTEMA EXPERT SeDeM**

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA, I
FISICOQUÍMICA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN INVESTIGACIÓ, DESENVOLUPAMENT I
CONTROL DE MEDICAMENTS

Isaac Nofrerias Roig, 2019

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT EN INVESTIGACIÓ, DESENVOLUPAMENT I
CONTROL DE MEDICAMENTS

**APLICACIÓ DE LA SIMULACIÓ DE COMPRESSIÓ A L'ESTUDI
DEL COMPORTAMENT I OPTIMITZACIÓ DE COMPRIMITS
ELABORATS PER COMPRESSIÓ DIRECTA UTILITZANT EL
SISTEMA EXPERT SeDeM**

Memòria presentada per Isaac Nofrerias Roig per optar al títol de Doctor per la
Universitat de Barcelona

Prof. Dr. Josep Ram3n Tic3

Director

Prof. Dr. Bernard Bataille

Director

Prof. Dra. Montserrat Miñarro

Tutora

Isaac Nofrerias Roig

Doctorand

Isaac Nofrerias Roig, 2019

AGRAÏMENTS

En primer lloc, agrair als meus pares haver decidit donar-me la vida, per deixar-me la llibertat d'escollir com la vull viure i per donar-me totes les facilitats que han pogut perquè sigui feliç. A la meva mare per totes les hores que va passar al meu costat quan necessitava ajuda amb els deures i per ensenyar-me el valor de la constància. Al meu pare per la seva paciència, per ensenyar-me que es pot aprendre jugant (a "Magic" amb cinc anys) i que la vida s'ha de viure. Gràcies, de tot cor.

En segon lloc als meus germans, a l'Èric, el meu tete i rival des de petit, per ajudar-me a ser una millor versió de mi mateix, gràcies Rojo. A la Sara, la meva Buu, per aquesta llum i alegria que portes allà on vas. També vull agrair a la meva parella, la Gemma, per fer-me sempre costat, per la seva paciència amb mi, per compartir la meva alegria o les meves penes i per estimar-me tant tot i conèixer els meus defectes. Malauradament, la meva àvia Aviota no m'ha pogut acompanyar en aquesta etapa així que agraeixo a la meva tieta i a vegades àvia en funcions, Tere, per la seva estima, confiança i per ser tan bona persona. Tots hauríem de ser més com ella. Gràcies, són precioses.

A tots els meus amics que m'han acompanyat durant aquesta etapa: Pol, Núria, Prado i Xavi, sou el millor record de la carrera: hem reivindicat, hem estudiat, ens han fet fora de la biblioteca i ens hem barallat però, sobretot, hem rigut i és que al vostre costat tot és més divertit. Al Joan i al Martí, pels llançaments d'Aerobie, pels Quicks a Montpeller i per tot allò que no quedaria correcte en uns agraïments de Tesis. Seria injust no mencionar als meus companys, i amics, de l'SDM: Sr. Roig, Dra. i "mama" Anna, Susana, Giuseppe, Marc, Joost, Luís, Francesc Petit i Francesc Gual, qui en menor o major mesura, d'una manera o altra, m'heu ensenyat, m'heu ajudat amb les tasques, m'heu alegrat un dia dolent o m'heu aguantat el meu mal humor de bon matí o de dia plujós; això sí que té mèrit. Gràcies per totes les històries a explicar.

Finalment, agrair al Dr. Josep Maria Suñé i Negre el vot de confiança que em va donar a l'acabar la carrera, la possibilitat de formar part de l'equip de l'SDM, on tant he crescut i que m'ha permès tirar endavant aquesta tesis. En la mateixa línia, agrair al Dr. Josep Ramón Ticó Grau, el meu director de tesis, i a la Dra. Montserrat Miñarro Carmona, la meva tutora, per oferir-me la possibilitat de començar aquest projecte amb ells, per creure en mi i per la seva atenta guia durant aquest llarg procés. I per últim al Dr. Bernard Bataille i codirector de la tesis, per la seva gentilesa i per obrir-me les portes del seu laboratori de Montpeller, una ciutat meravellosa plena de llocs i persones úniques. Gràcies per la vostra gentilesa.

Moltes gràcies a tots.

LLISTAT DE PUBLICACIONS

Aquesta tesis doctoral ha donat lloc a les següents publicacions en format d'article:

I. Nofrerias, A. Nardi, M. Suñé-Pou, J. Boeckmans, J.M. Suñé-Negre, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, J.R. Ticó-Grau, M. Miñarro-Carmona, Optimization of the Cohesion Index in the SeDeM Diagram Expert System and application of SeDeM Diagram: an improved methodology to determine the Cohesion Index, PLoS One 13 (2018), e0203846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203846>.

PLOS ONE → Factor d' Impacte: 2,766

I. Nofrerias, A. Nardi, M. Suñé-Pou, J.M. Suñé-Negre, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, J.R. Ticó, M. Miñarro, Comparison between Microcrystalline Celluloses of different grade made by four manufacturers using the SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool, Powder Technology 342 (2019) 780-788. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.10.048>

Powder Technology → Factor d' Impacte: 3,23

També ha donat lloc a les següents publicacions en format pòster pels següents congressos internacionals i nacionals:

I. Nofrerias, A. Nardi, M. Suñé-Pou, A. Fàbregas, J.R. Ticó, J.M. Suñé-Negre, M. Miñarro-Carmona, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, Application of the SeDeM Diagram in the comparison of two microcrystalline celluloses of the same grade manufactured by two different techniques, 10th PBP World Meeting, April 04-07, 2016 Glasgow, UK

I. Nofrerias, A. Nardi, M. Suñé-Pou, J.R. Ticó, M. Miñarro, J.M. Suñé-Negre, Application of SeDeM Diagram as quality control tool: Reproducibility study of three Emcompress[®] batches, Congreso SEFIG 2017, Alcalá de Henares

I. Nofrerias, A. Nardi, M. Suñé-Pou, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, M. Miñarro, J.M. Suñé-Negre, J.R. Ticó, Application of SeDeM Diagram as quality control tool: Reproducibility study of three Microcel[®] 102 batches, 2nd European Conference on Pharmaceutics, April 3-4, 2018 Krakow, Poland

I. Nofrerias, A. Nardi, M. Suñé-Pou, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, J.M. Suñé-Negre, J.R. Ticó, M. Miñarro-Carmona, Application of the SeDeM diagram to determine the Zidovudina's suitability to be compressed by direct compression, 11th PBP World Meeting, March 26-29, 2018 Granada, Spain

ÍNDIX

OBJECTIUS	11
PART BIBLIOGRÀFICA	15
1. Formes farmacéutiques sòlides: comprimits	17
2. Compressió	26
2.1. Cicle de compressió	28
2.2. Granulació	33
2.2.1. Granulació via humida	34
2.2.2. Granulació via seca	39
2.3. Compressió directa	41
2.3.1. Formulació per Compressió Directa: Excipients dissenyats per la CD	43
3. Sistema expert: Diagrama SeDeM	50
4. Instrumentalització i simuladors de compressió	63
4.1. Instrumentalització de les màquines de comprimir	63
4.1.1. Sensors de força: sensor piezoelèctric i galga extenso-mètrica	63
4.1.2. Sensors de desplaçament: Transformador diferencial de variació lineal (LVDT)	64
4.2. Simuladors de compressió	65
PART EXPERIMENTAL	71
MATERIALS I MÈTODES	73
1. Materials i equips	75
1.1. Optimització del sistema expert SeDeM	75
1.1.1. Optimització de la determinació de l'índex de cohesivitat	75
1.1.2. Augment de l'índex de fiabilitat del SeDeM	77
1.2. Estudis de compressió en simulador de compressió Styl'one	81
1.2.1. Materials	81
1.2.2. Equips	81
2. Mètodes	83
2.1. Optimització del sistema expert SeDeM	83
2.1.1. Optimització de la determinació de l'índex de cohesivitat	89
2.1.2. Augment de l'índex de confiança del SeDeM	91
2.2. Estudis de compressió en simulador Styl'one	93
2.2.1. Disseny de les formulacions	93
2.2.2. Metodologia de fabricació	94
2.2.3. Caracterització dels comprimits	97

RESULTATS EXPERIMENTALS _____ **99**

1. Optimització del sistema expert SeDeM _____ **101**

1.1. Objectiu _____ 101

1.2. Optimització de la metodologia per la determinació del paràmetre icd _____ 101

1.2.1. Objectiu _____ 101

1.2.2. Estudi de la influència de la densitat aparent en la determinació del paràmetre Icd102

1.2.3. Impacte de la modificació de la determinació de l'Icd en la caracterització i comparació de diferents cel·luloses microcristal·lines _____ 109

1.2.3.1. Comparació entre graus _____ 114

1.2.3.2. Comparació entre fabricants _____ 124

1.2.3.3. Suma (C+F+D/L) i IGC mitjà de cada fabricant _____ 129

1.2.3.4. Conclusions de la comparació entre MCCs _____ 129

1.2.4. Impacte de la modificació de la determinació de l'Icd en el disseny d'una formulació130

1.3. Conclusions _____ 135

1.4. Augment de l'índex de fiabilitat del SeDeM _____ 136

1.4.1. Objectiu _____ 136

1.4.2. Paràmetre Punt de fusió _____ 136

1.4.3. Paràmetre Força d'ejecció _____ 157

1.5. Conclusions _____ 167

2. Estudis de compressió en simulador Styl'one _____ **168**

2.1. Objectius _____ 168

2.2. Disseny de formulacions a simular _____ 168

2.3. Simulacions a escala industrial _____ 183

2.3.1. Referència 7– Sulfadimetoxina _____ 185

2.3.2. Referència 8 – Zidovudina _____ 197

2.3.3. Referència 9– Ibuprofè _____ 207

2.3.4. Referència 10 – Zidovudina Granulació Humida _____ 219

2.3.5. Referència 11 – Ibuprofè Granulació Humida _____ 229

2.4. Conclusions _____ 238

DISCUSSIÓ GENERAL _____ **239**

CONCLUSIONS _____ **299**

BIBLIOGRAFIA _____ **305**

ANNEX 1 _____ **319**

ANNEX 2 _____ **323**

ANNEX 3 _____ **329**

OBJECTIUS

L'objectiu principal de la present tesis doctoral és optimitzar la formulació de comprimits elaborats per compressió directa (CD) aplicant un estudi de simulació de compressió de màquines rotatòries a nivell industrial i una optimització del sistema expert SeDeM, eina galènica emprada en fases de preformulació i formulació de comprimits desenvolupats per compressió directa.

La optimització del SeDeM permetrà una caracterització millor i més acurada i comporta la consecució dels següents objectius:

- Optimització d'un o més paràmetres ja establerts amb la finalitat d'evitar o corregir possibles desviacions, crítiques, que puguin alterar la interpretació dels resultats per part del sistema expert SeDeM i, per tant, induir a errors en el desenvolupament de la formulació.
- Adició de paràmetres, tecnològics, la determinació dels quals aportin una informació crítica i rellevant de la susceptibilitat de la pólvora a ser comprimida per via directa i el desenvolupament de la seva metodologia sigui àmpliament utilitzada a la indústria farmacèutica.

La realització dels assajos de compressió amb un simulador de compressió, com l' Styl'ONE, permetran assolir els següents objectius:

- Caracterització de l'eficàcia del procés sota diferents condicions experimentals (cadències de fabricació, forces de compressió, perfils de compressió, etc...).
- Identificació dels paràmetres crítics del procés, susceptibles a originar deficiències en l'eficàcia de la compressió.
- Verificació de la robustesa del sistema expert SeDeM sota condicions simulades de compressió industrial.

La relació entre els resultats proporcionats per les dues eines permetrà facilitar el desenvolupament de la formulació i evitar pèrdues econòmiques.

PART BIBLIOGRÀFICA

1. FORMES FARMACÈUTIQUES SÒLIDES: COMPRIMITS

Les formes farmacèutiques sòlides destinades a ser administrades per via oral (mescles pulverulentes, granulats, càpsules, comprimits...) conformen la majoria de formes farmacèutiques comercialitzades en l'actualitat. En concret, el comprimit és la forma farmacèutica més administrada en humans d'entre totes les formes farmacèutiques existents. El seu ampli ús es deu a les següents raons: (1,2)

En primer lloc, el procés de fabricació és àmpliament utilitzat en el marc de la indústria farmacèutica ja que requereix un baix cost de producció mentre que l'automatització del procés i la productivitat són elevades.

En segon lloc, els comprimits ofereixen una alta uniformitat de dosis i una major estabilitat respecte altres formes farmacèutiques. També presenten una alta facilitat d'administració (podent ser fragmentats en alguns casos si es requereix un ajust de dosis) i es poden presentar sota diferents formes i colors. En la mateixa línia, el producte acabat pot ser recobert per tal d'emascarar el gust, protegir el seu contingut de factors externs o modificar l'alliberació del principi actiu.

Tanmateix, el comprimit també presenta les seves limitacions. En molts casos requereix que el pacient sigui capaç de deglutir la totalitat del comprimit presentant dificultats en infants, ancians o pacients en coma. A més cal que la disgregació del comprimit sigui completa per una correcta posterior alliberació del principi actiu, que s'haurà de dissoldre en els fluids biològics per poder realitzar l'acció farmacològica. Aquest factor pot dificultar la biodisponibilitat del fàrmac.

L'origen dels comprimits, o bé de les primeres formes farmacèutiques que s'acostaven al concepte actual de comprimit, es troba descrit a la literatura mèdica aràbiga. No obstant, és al S. XIX quan es patentava la fabricació de píndoles, pastilles i mines de llapis per pressió de matrius. A Europa, però, no és fins a principis del S. XX (1906) que França i Anglaterra inclouen el comprimit dins del Formulari Oficial. A Espanya, va ser al 1930 quan la Farmacopea Espanyola VIII ed. va incloure per primera vegada un capítol monogràfic de 10

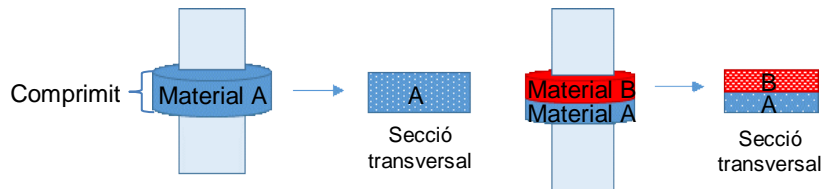
principis actius i la dosificació per a cada un d'ells en aquesta forma farmacèutica. (3)

L'ús del comprimit s'ha estès àmpliament des d'aquella data fins arribar a ser la forma farmacèutica més comercialitzada. Les possibilitats tecnològiques de la forma farmacèutica ha permès el desenvolupament de diferents classes de comprimits: dels clàssics comprimits que cal empassar sencers als comprimits efervescents, passant pels masticables, els bucodispersables, etc... Actualment, la Farmacopea Europea 9.3 Ed. compila una monografia exclusiva per als comprimits i n'explica les diferents categories.

En aquesta monografia es defineixen els comprimits com a preparacions sòlides d'una única dosi d'un o més principis actius, els quals s'obtenen per reducció d'un volum uniforme de partícules o per altres tècniques de fabricació, com per exemple l'extrusió o la liofilització (4). Generalment, s'obtenen per l'aplicació d'una força de compressió sobre una mescla pulverulenta continguda en una matriu. El procés de compressió implica una reducció del volum de la pólvora disminuint la quantitat d'aire interparticular i donant lloc a la creació de nous enllaços que permeten la formació del comprimit (5–8).

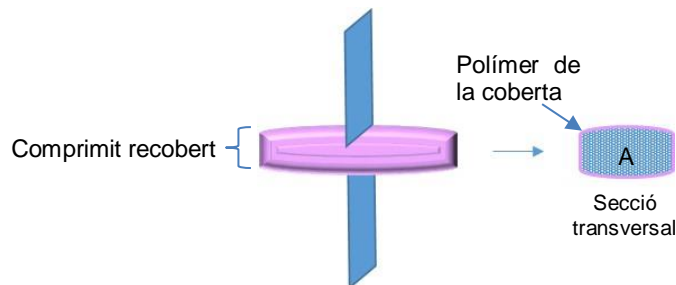
Els comprimits es poden classificar en les següents categories segons farmacopea Europea (4):

- Comprimits no recoberts: Conformen la definició general de comprimits. Són tots aquells comprimits on els excipients de la formulació no tenen com a objectiu modificar l'alliberació dels principis actius en els fluids digestius. Aquests poden ser o bé mono-capa, obtinguts com a conseqüència d'una única compressió, o multi-capa, comprimits amb varies capes concèntriques o paral·leles resultants de múltiples compressions successives de diferents mescles pulverulentes. Si s'observa la secció transversal d'un comprimit no recobert, aquest presenta una textura relativament homogènia (comprimits mono-capa) o diferents textures estratificades (comprimits multi-capa) tal com es mostra a la Il·lustració 1.



II-lustració 1. Esquema de la visió d'una secció transversal d'un comprimit mono-capa (esquerra) i un comprimit multi-capa (dreta).

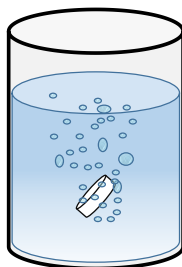
- **Comprimits recoberts:** Són comprimits en els que, posteriorment, s'aplica una o més capes externes de recobriment. Aquestes capes són mesclades de substàncies naturals o resines sintètiques, gomes, gelatines, sucres, plastificants, diluents insolubles, poliols ceres, colorants, saboritzants i inclús poden ser principis actius. Les substàncies utilitzades en el recobriment s'apliquen generalment per atomització d'una solució o suspensió vehiculitzants dels polímers de recobriment, les quals s'evaporen durant el procés. Les superfícies d'un comprimit recobert presenten una superfície llisa i suau. Una secció transversal mostra un nucli de comprimit envoltat d'una o més capes de textura diferent tal com s'indica a la II-lustració 2.



II-lustració 2. Esquema de la visió d'una secció transversal d'un comprimit recobert amb una capa, en aquest cas es podria tractar d'un colorant.

- **Comprimits d'alliberació modificada:** Els comprimits d'alliberació modificada són aquells comprimits que, recoberts o no, estan formulats amb uns determinats excipients o elaborats amb una tècnica concreta amb la finalitat de modificar el lloc o el temps de l'alliberació del principi actiu. Aquesta categoria engloba també els comprimits gastroresistent, els comprimits d'alliberació prolongada i els comprimits d'alliberació repetida.

- Comprimits gastroresistents: Aquests comprimits presenten una alliberació del principi actiu retardada amb l'objectiu de no alliberar el fàrmac en fluids gàstrics (estómac) però sí en fluids intestinals (intestí). Generalment s'elaboren aplicant un recobriment sobre el comprimit que li confereix aquestes característiques. Una altra tècnica possible és l'obtenció del comprimit a partir de microgrànuls o partícules prèviament recobertes de polímer gastroresistent.
- Comprimits efervescents: Són comprimits no recoberts els quals contenen substàncies àcides i carbonats o hidrogen carbonats. Aquests components reaccionen ràpidament en presència d'aigua alliberant diòxid de carboni. Per tant, requereixen la seva dissolució o dispersió en aigua abans de l'administració.



Il·lustració 3. Esquema d'un comprimit efervescent en el moment de la seva disgregació, quan els seus components reaccionen en medi aquós es produeix l'alliberació del diòxid de carboni.

- Comprimits solubles: Aquesta categoria de comprimits inclou tant comprimits no recoberts com recoberts, però requereixen la seva dissolució en aigua abans de l'administració.
- Comprimits dispersables: Com la categoria anterior engloba comprimits recoberts i no recoberts els quals requereixen la seva dispersió prèvia en aigua abans de l'administració.
- Comprimit bucodispersable: Aquests comprimits no recoberts es col·loquen a la boca on s'efectua la seva dispersió, ràpidament, amb el que no requereix la seva deglució.
- Comprimits masticables: Són comprimits elaborats amb l'objectiu de ser mastegats abans d'efectuar la seva deglució. Aquests comprimits

s'elaboren perquè siguin susceptibles a ser triturats fàcilment quan es masteguen.

Independentment del tipus de comprimit i la metodologia de fabricació, tots els comprimits han de complir una sèrie de requisits per considerar-se un producte acabat de qualitat i acceptable.

En primer lloc, els comprimits han d'assolir una duresa suficient (cohesió entre els lligams formats per les partícules). És a dir, els comprimits han de ser suficientment resistents als impactes i l'abració (poc friables) de les manipulacions fins a l'administració al pacient: posteriors etapes d'elaboració, condicionament i transport. En contraposició a la necessitat d'un comprimit dur, cal que el principi actiu del comprimit sigui biodisponible. Per tant, els comprimits s'han de disgregar i el principi actiu s'ha de dissoldre en els fluids biològics. Els comprimits també han de presentar una uniformitat de pes i una uniformitat de dosis, és a dir, que lògicament tots els comprimits d'un mateix lot han de presentar un mateix pes, dins d'uns marges de desviació, i de la mateixa manera han de presentar una quantitat igual de principi actiu per cada comprimit. Les metodologies per la determinació de tots aquests paràmetres dels comprimits es troben descrites en monografies a la Farmacopea Europea. Finalment, els comprimits han de poder mantenir aquestes característiques al llarg del temps, és a dir, ser estables i eficaços (9).

Generalment, els principis actius no posseeixen unes característiques reològiques adequades perquè la seva compressió resulti en uns comprimits que reuneixin els requisits exposats anteriorment. Ja sigui per una manca de la capacitat de formació de lligams entre les partícules o per una deficiència de fluïdesa en estat pulverulent, entre d'altres (9). És per aquesta raó que cal formular el principi actiu amb diferents excipients que permetin corregir les deficiències del principi actiu. L'elecció d'aquests excipients així com la seva concentració dins de la formulació és una etapa crítica per assolir un comprimit de qualitat (10).

La formulació d'un comprimit, doncs, es basa en tres factors, estretament relacionats entre si (3):

- El procés o mètode d'elaboració del comprimit: generalment condicionat pel principi actiu però en cas d'elecció el factor econòmic té un pes important.
- El tipus de comprimit: com s'ha explicat prèviament el tipus de comprimit pot influenciar en l'elecció dels excipients que conformen la formulació i l'elecció del tipus de comprimit és condicionada per la dosis del principi actiu i les seves característiques.
- El principi actiu: Les seves propietats fisicoquímiques tant com les seves propietats biofarmacèutiques són els factors més rellevants. La zona i l'extensió d'absorció del principi actiu en el tracte gastrointestinal condicionaran la selecció de la tecnologia adequada per garantir la seva biodisponibilitat, així com els excipients requerits. De la mateixa manera, l'estabilitat de la substància medicamentosa enfront a la humitat o la calor poden determinar o descartar l'elecció de certs processos d'elaboració. També cal tenir en compte possibles incompatibilitats entre els actius i els altres components de la formulació ja que pot condicionar l'ús de determinats excipients. La dosis requerida de principi actiu també és un paràmetre crític ja que limita les dimensions del comprimit i la concentració disponible per poder formular amb excipients. Tanmateix, la solubilitat de la substància medicamentosa, que en funció de la seva concentració pot condicionar l'ús i la concentració de disgregants o de coadjuvants.

Els excipients utilitzats en la formulació de comprimits es poden classificar en sis categories generals segons la funció específica que efectuen en els comprimits: diluents, lubricants, disgregants, aglutinants colorants i saboritzants.

Els diluents són substàncies que s'afegeixen al principi actiu per tal de donar cos al comprimit, és a dir, obtenir un comprimit de dimensions raonables. El marge de concentració de diluent és més gran com menys dosis de principi actiu es requereix (10). El nombre de productes diluents disponibles al mercat és elevat i per tant, un coneixement adequat de les seves característiques és necessari per seleccionar correctament els més adequats en funció del principi actiu a formular. Exemples d'excipients diluents són, entre d'altres, la lactosa per la seva ràpida dissolució, el seu agradable sabor i que es deforma per fragmentació sota

pressió. El fosfat dicàlcic, insoluble en aigua però que proporciona bona duresa i és menys higroscòpic que la lactosa. La cel·lulosa microcristal·lina que tot i que algunes presenten una fluïdesa deficient, en general presenten unes qualitats per a la compressió excel·lents. El manitol, un sucre altament soluble que la seva dissolució dona sensació de frescor, el que el fa excipient d'elecció per comprimits masticables o bucodispersables.

A part dels diluents, els comprimits es formulen amb lubricants. Actualment, diferents autors diferencien els lubricants en 3 grups (11):

- Lliscants: Milloren la fluïdesa de la mescla per facilitar l'ompliment de la matriu duran el procés de compressió i per tant obtenir una uniformitat de pes.
- Antiadherents: Impedeixen l'adhesió de les partícules de la mescla pulverulenta als punxons i a la matriu.
- Lubrificants: Prevenen l'adhesió entre els laterals dels comprimits i les parets de la matriu quan el punxó inferior ejecta el comprimit reduint les forces de fricció entre les dues parts.

L'acció dels lubricants i antiadherents es pot efectuar per un dels següents mecanismes: per una desaglomeració de l'agent lubricant que forma una capa fina que recobreix les partícules de la mescla pulverulent, per adsorció de les partícules lubricants (que generalment presenten una mida de partícula molt petita) o bé per difusió o penetració del lubricant en el sòlid.

Dels estearats, en concret l'estearat de magnesi, són els lubricants més àmpliament utilitzats i possiblement dels més eficients. Redueixen les forces de fricció amb concentracions molt minoritàries a la fórmula (0,5 – 2,0 %). Això és degut a la seva naturalesa untuosa i a la seva mida de partícula petita (9).

Per contra, es troba ben descrit a la bibliografia que l'ús de l'estearat de magnesi influeix negativament en determinades característiques del comprimit.

En primer lloc, l'estearat de magnesi, com tots els lubricants d'estructura similar, és una substància de caràcter lipòfil i durant la compressió es posiciona en la superfície externa del comprimit. Per tant, dificulta la posterior penetració de

l'aigua i en conseqüència augmenta el temps de disgregació del comprimit i en el retard de l'alliberació del principi actiu.

En segon lloc, degut al seu mecanisme d'acció, explicat anteriorment, el lubricant es col·loca en els espais interparticulars, augmentant així la distància entre les partícules de la mescla pulverulenta, dificultant i debilitant els lligams que es formen durant la compressió que enlloc de ser unions substrat-substrat són unions lubricant-lubrificant. Aquests darrers es realitzen per mitjà de cadenes d'hidrocarburs i acostumen a ser unions dèbils. Com a resultat la duresa del comprimit disminueix (11).

Els efectes negatius descrits es troben estretament relacionats amb el temps i la metodologia de la mescla i cal ajustar-los en funció de cada formulació (9).

Tot i que en general els excipients es classifiquin com a lubricants, la majoria de lubricants també tenen un efecte antiadherent (més lleuger) i viceversa. En canvi, les substàncies que presenten un efecte lliscant important solen ser lubricants/antiadherents de baixa eficàcia. Els lliscants posseeixen una mida de partícula molt petita i ocupen espais en la superfície de les altres substàncies, homogeneïtzant-la i com a resultat disminuint les forces de fricció, el que augmenta la fluïdesa de la mescla (10).

Els disgregants són un altre tipus d'excipients que solen estar presents en les formulacions de comprimits. Com el seu nom indica els seu objectiu és promoure la disgregació del comprimit en un medi aquós on els fluids biològics. La disgregació del comprimit augmenta la seva superfície específica i per tant accelera l'alliberació del principi actiu. La disgregació es pot considerar el procés invers a la granulació o a la compressió, és a dir, que consisteix al trencament de les unions formades en el comprimit tals com les forces de Van der Waals, capil·lar, ponts d'hidrogen, unions per fusió, etc... Els disgregants es poden classificar en tres grups principals (3):

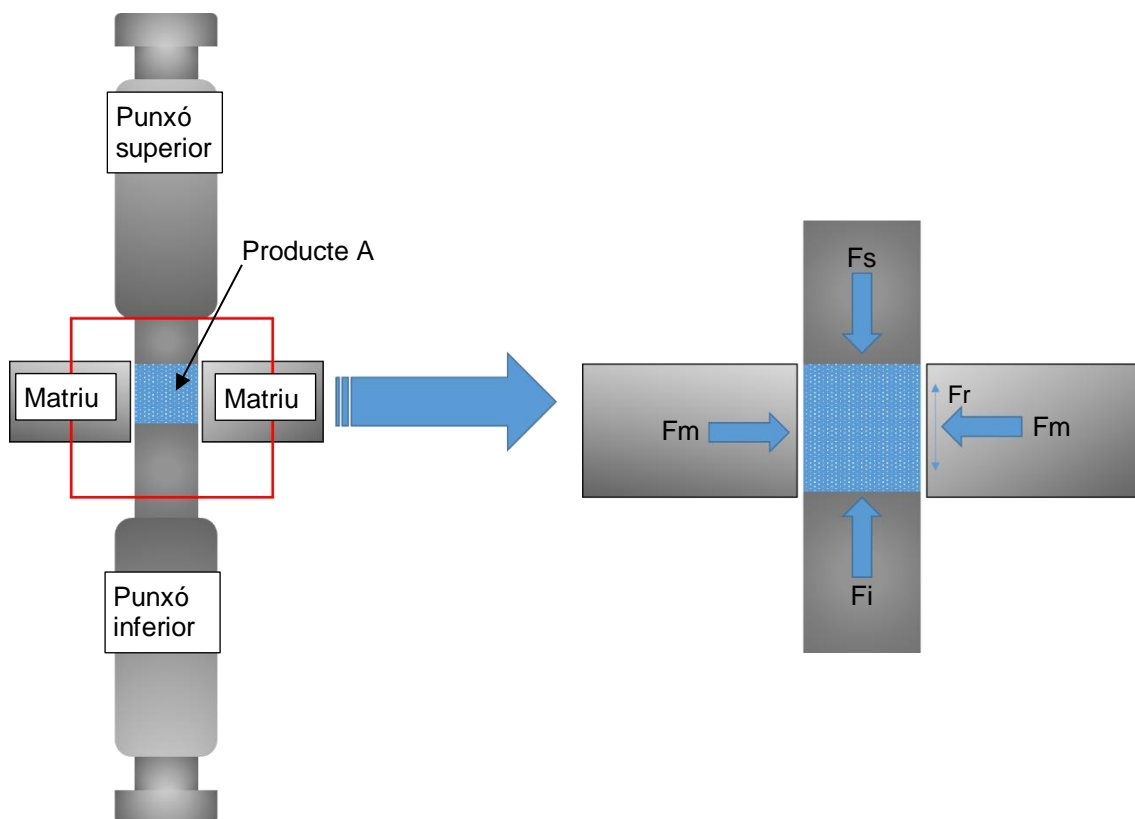
- Substàncies que augmenten la capil·laritat, absorbeixen la humitat i s'inflen:
La majoria de disgregants es classifiquen en aquest grup com per exemple el midó de patata o el de blat de moro, o bé els alginats de calci i de sodi entre d'altres.
- Substàncies que desprenen gas a causa de la humitat: Són substàncies que es disgreguen ràpidament alliberant diòxid de carboni a l'estómac.
- Substàncies que augmenten la humectabilitat dels comprimits: El tercer grup el conformen les saponines o escumant sintètics. Tenen una funció secundària que és promoure l'acció disgregant de les substàncies dels dos grups explicats anteriorment, sobretot en comprimits lipòfils, tan que augmentant la humectabilitat dels comprimits faciliten el contacte de l'aigua amb els disgregants i per tant, que aquests puguin efectuar la seva funció.

En cas que la tècnica d'elaboració sigui una granulació per via humida, s'inclouen aglutinants en la formulació. Els aglutinants són substàncies que s'incorporen a la solució durant la realització de l'amassat amb la finalitat d'augmentar la compressibilitat de la mescla pulverulenta. És a dir, els aglutinants permeten l'obtenció d'aglomerats de major mida durant la granulació augmentant l'energia i les forces d'unió entre les partícules. Exemples d'aglutinants són l'engrut de midó, la gelatina, la polivinilpirrolidona o derivats de la cel·lulosa (3).

Finalment, els colorants i els saboritzants són excipients que també s'inclouen en les formulacions de comprimits. Els colorants poden ser usats com a distintiu per marcar les diferents línies de producció, per evitar confusions entre productes o bé per raons d'estètica i màrqueting. Els saboritzants, com el seu nom indica, tenen la funció de millorar el sabor del comprimit i per tant el seu ús és important en comprimits masticables o bucodispersables (10).

2. COMPRESSIÓ

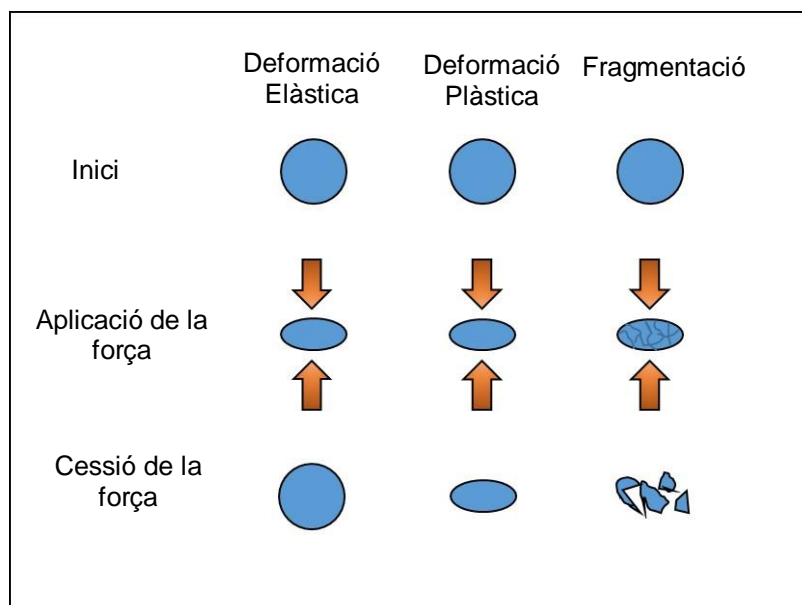
Existeixen diferents processos tecnològics que permeten l'obtenció de comprimits adequats per mitjà de la compressió. Independentment del mètode utilitzat, el principi bàsic de la compressió és el mateix. La mescla pulverulenta, prèviament carregada dins d'una cavitat anomenada matriu, se sotmet a una força axial aplicada per dos punxons (veure Il·lustració 4). Els punxons es denominen punxó superior i punxó inferior. En una màquina de comprimir excèntrica, el punxó superior efectua un descens per tal de poder penetrar dins de la matriu on aplica la força de compressió i després torna a elevar-se per tal de sortir de la matriu. En canvi, el punxó inferior es troba sempre a l'interior de la matriu i efectua el descens per permetre l'ompliment de la matriu i l'ascens per realitzar l'ejecció del comprimit (3).



Il·lustració 4. Esquema dels elements bàsics i les forces implicades en el procés de la compressió. On F_s és la força efectuada pel punxó superior, F_i la força efectuada pel punxó inferior, F_m la força (normal) aplicada per la matriu en resposta a la força del producte contra les parets de la matriu i F_r és la força de fregament produïda per la fricció del producte amb les parets de la matriu durant l'ejecció.

Les mescles pulverulentes són sistemes heterogenis de diferents sòlids i aire inter-particular, és per això que no segueixen un comportament de deformació uniforme quan se'ls aplica una força de compressió. No obstant, els principals comportaments de deformació que segueixen en funció de la intensitat de la força de compressió s'expliquen a continuació i es resumeixen a la Il·lustració 5.

Els materials es poden deformar de manera elàstica sota de forces de compressió dèbils, quan això succeeix els materials retornen a la seva forma original al retirar la força aplicada. Si la força aplicada dona prou energia al cos com per provocar una deformació irreversible, superant el límit d'elasticitat del cos, aquesta s'anomena deformació plàstica. Si la força aplicada no només deforma el cos, sinó que el fragmenta en dues o més parts s'anomena fragmentació. La fragmentació es dona quan la força aplicada supera el punt de fractura. Durant la compressió es solen donar els tres tipus de deformació ja sigui en diferents etapes o simultàniament (12–14).



Il·lustració 5. Esquema dels principals comportaments dels cossos sota una força de compressió

L'aproximació dels punxons suposa una reducció de volum, efectuant unes pressions i aportant unes energies que conduiran a la deformació de les partícules i a la formació d'unions entre elles. Si les energies de les unions són superiors a les energies elàstiques, d'expansió del comprimit i a les energies d'unio entre partícules-punxons i partícules-matriu, s'obtindrà la consolidació

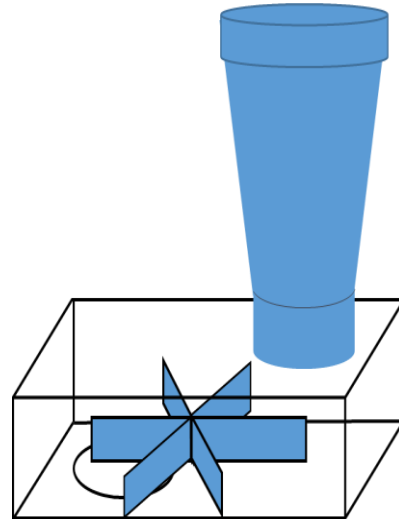
d'un cos sòlid, el comprimit. Els llits de mescles pulverulentes no segueixen un únic patró de comportament. De fet, tot i que en funció dels materials pot predominar un determinat comportament, es solen donar els tres comportaments simultàniament.

2.1. CICLE DE COMPRESSIÓ

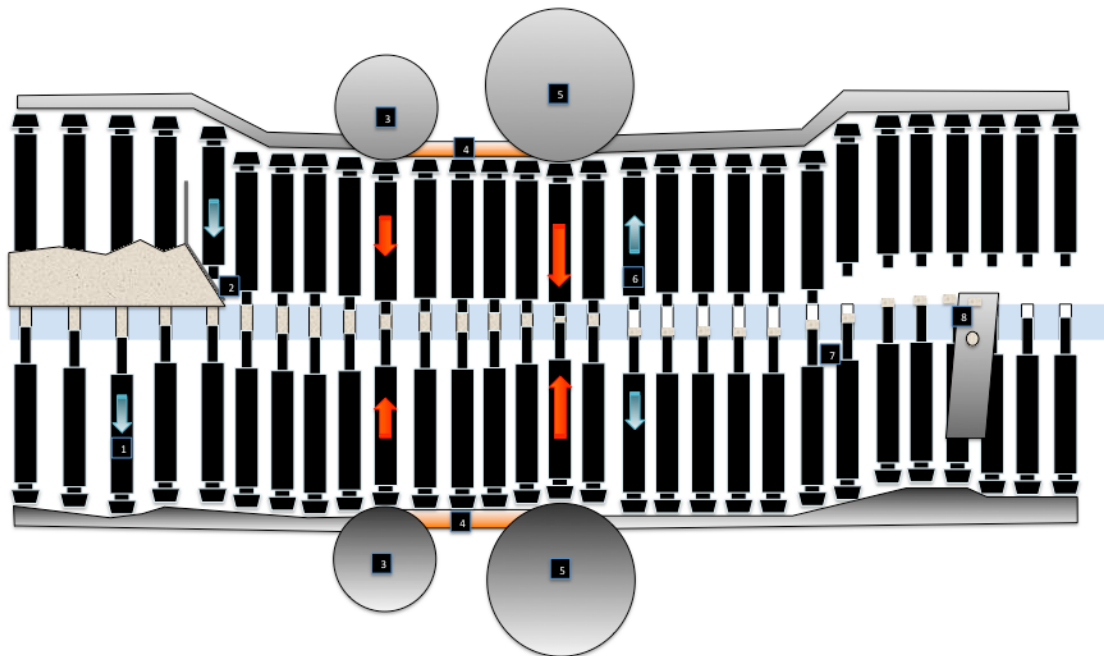
El cicle de compressió és el conjunt d'etapes que realitza la màquina de comprimir durant el procés de compressió. Hi ha diferents tipus de màquines de comprimir, des de les premses hidràuliques i les màquines de comprimir excèntriques (d'una única estació, és a dir un únic set de punxons i matriu) fins a les màquines de comprimir rotatòries de múltiples estacions. Generalment, a nivell industrial, la producció dels productes comercials es realitza amb aquestes últimes (veure Il·lustració 7).

Les màquines de comprimir rotatòries solen tenir entre 16 i 75 estacions, col·locades en una torreta giratòria. La torreta desplaça simultàniament les diferents estacions al llarg de les diferents etapes del cicle de compressió. La consolidació del comprimit es dona quan el joc de punxons passa a través dels rodets de compressió, que els aproxima. En canvi, en les màquines de comprimir excèntriques l'estació dels punxons és immòbil mentre que la tremuja és mòbil. El punxó inferior es manté immòbil durant la fase de compressió i és el superior el que s'aproxima per realitzar la consolidació del comprimit, tal com es mostra en la Il·lustració 8. Independentment de la màquina de comprimir utilitzada, el cicle de compressió es pot resumir en quatre etapes: Alimentació de la matriu, enràs de la matriu, compressió i expulsió (15).

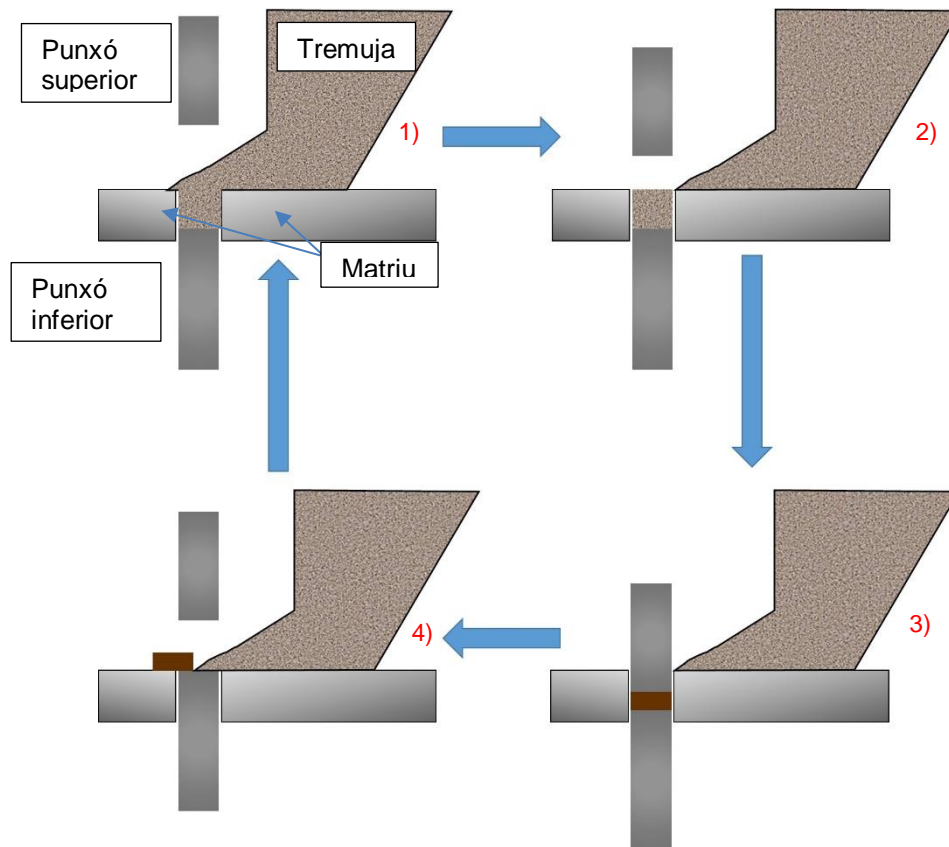
Alimentació de la matriu: El punxó inferior baixa permetent així l'entrada de la mescla pulverulenta a la cambra de compressió de la matriu. Perquè això succeeixi, cal que la mescla pulverulenta tingui una fluïdesa adequada. Una alimentació de la matriu homogènia i regular afavoreix a una correcta uniformitat de pes dels comprimits resultants. Aquesta etapa és crítica en les màquines de comprimir rotatòries. Doncs, l'alta velocitat de producció obliga que el temps d'alimentació de la matriu sigui molt inferior i la tremuja estàtica tampoc afavoreix el lliscament de la mescla pulverulenta. Per afavorir l'alimentació de la matriu, en cas que sigui necessari, les tremuges poden efectuar vibracions o bé efectuar alimentació forçada per mitjà de pal·les (Il·lustració 6). No obstant, cal remarcar que la primera pot causar segregació de la mescla i la segona una pre-compactació de la mescla.



Il·lustració 6. Esquema d'una tremuja d'alimentació forçada.



Il·lustració 7. Esquema d'una màquina de comprimir rotatòria industrial i el seu cicle de compressió: (1) Alimentació de la matriu, (2) Enràs de la matriu, (3-5) Compresió, (6-8) Expulsió del comprimit.



Il·lustració 8. Esquema d'una màquina de comprimir excèntrica i el seu cicle de compressió: 1) Alimentació de la matriu, 2) Enràs de la matriu, 3) Compressió i 4) Expulsió del comprimit

Enrasament de la matriu: La quantitat de mescla pulverulenta que es troba per sobre de la càmera de compressió de la matriu s'elimina. En el cas de les màquines excèntriques és la pròpia tremuja la que realitza l'enrasament mentre que en el cas de les màquines rotatòries industrials és un dispositiu auxiliar. En el cas de les rotatòries, el punxó superior inicia el descens fins a tapar la matriu per evitar que la mescla pulverulenta pugui sortir de la càmera de compressió degut a les altes velocitats de la torreta.

Compressió: En la màquina de comprimir excèntrica, el punxó superior penetra dins de la matriu acord amb l'equació de moviment de la lleva, reduint la distància entre els punxons i efectuant una pressió creixent en el llit de la mescla pulverulenta que es compacta. En les màquines rotatòries, el moviment ve imposat per uns rodets de compressió i tots dos punxons es mouen reduint la distància entre ells i compactant la mescla pulverulenta. En les màquines rotatòries, la compressió es realitza molt més ràpid que en les màquines

excèntriques. Tant és així, que el cicle de compressió complet pot comportar menys d'un segon. L'augment de velocitat dificulta la formació d'unions entre les partícules i per tant, la formació d'un sòlid compacte. És per això que les màquines rotatòries poden implementar uns rodets de precompressió on es realitza una compressió de menor pressió a la compressió principal. També pot existir el dispositiu de càrrega forçada, una barra que manté la pressió entre els dos rodets de compressió.

Com a resultat de la força axial aplicada en aquesta fase, les partícules de la mescla pulverulenta es compacten seguint una sèrie d'etapes successives però que es donen simultàniament i de manera solapada al llarg de tot el llit de la mescla pulverulenta. Aquestes etapes es detallen a continuació:

- Reordenament de les partícules: Inicialment, quan els punxons comencen a aproximar-se, les partícules es reordenen estructuralment gràcies a la primera energia aportada. Les partícules de menor mida llisquen i es recol·loquen en els espais inter-particulars. Com a resultat, es redueix el volum de la mescla pulverulenta i augmenten els punts de contacte entre les partícules.
- Deformacions elàstiques i plàstiques: quan una partícula no es pot reordenar més i els punxons continuen aproximant-se, l'energia que aporten provoca una deformació. Inicialment, la deformació és elàstica i reversible i quan s'assoleix una certa energia la deformació esdevé plàstica i irreversible, tal com s'ha explicat anteriorment. Com a resultat d'aquestes deformacions el volum del llit de la mescla es continua reduint i es segueix augmentant la superfície de contacte. A més es poden començar a originar unions entre les partícules que ja es trobaven en contacte. Aquestes partícules resultants també poden seguir deformant-se.
- Fragmentació: Els punxons es segueixen aproximant i per tant, augmentant l'energia de la compressió. Les partícules que ja no es poden deformar més es fragmentaran, donant lloc a partícules de mida més petita, que altra vegada es podran reordenar, deformar-se, formar noves unions i si es segueix aplicant energia es poden tornar a fragmentar.

- Formació d'unions inter-particular: Després de la deformació plàstica i la fragmentació, la reducció de volum i les superfícies de contacte interparticulars són màximes. En conseqüència, s'originen unions entre les partícules en aquests punts de contacte. Les unions que predominen en els comprimits solen ser degudes a una unió mecànica per bloqueig (entre superfícies irregulars), a atraccions inter-particulars (forces de Van der Walls, forces electrostàtiques, ponts d'hidrogen) i ponts sòlids (fusió). Les unions per bloqueig mecànic són les que requereixen més energia i es donen per un augment de la superfície de contacte (15). Posteriorment, les forces de Van der Walls (16) i els ponts d'hidrogen (17,18) poden succeir tan a nivell intramolecular com a intermolecular. A més, durant el procés es poden generar zones focalitzades d'altres pressions que poden donar lloc a fusions parcials o totals del material. Al retirar la força de compressió es refreden ràpidament donant lloc a una solidificació i podent originar un pont sòlid (3,15).

Expulsió del comprimit: el punxó superior es retira (en les màquines excèntriques) i tots dos punxons en les màquines rotatòries. En tot cas, la força de compressió desapareix. El punxó inferior puja fins al nivell de la matriu efectuant l'ejecció del comprimit. Aleshores, la tremuja, en el cas de les màquines excèntriques, avança fins efectuar l'evacuació del comprimit, moment en el que torna a començar el cicle. En el cas de les màquines rotatòries, el comprimit es topa amb una placa que efectua l'evacuació. En el moment en que es retira la força de compressió, el comprimit que, prèviament, ha emmagatzemat certes energies elàstiques, inicia la seva expansió. Aquesta perdura després de l'evacuació del comprimit, l'expansió provocada pot ser de l'ordre de mil·límetres. En cas que les energies d'expansió, així com les de contacte partícula-punxó siguin superiors a les energies de les unions formades es pot donar el fenomen d'exfoliació.

La comprensió del cicle de compressió posa en evidència els requisits de les partícules a comprimir, és a dir, de la mescla pulverulenta que haurà de posseir unes propietats de fluïdesa adequades per tal de poder omplir la matriu de

manera homogènia en un breu període de temps. A més, ha de posseir també unes capacitats per formar unions entre les partícules que la conformen.

Malauradament, no existeixen masses principis actius que posseeixin una o ambdues propietats adequades. És per aquesta raó que existeixen diferents metodologies que proposen un tractament previ al principi actiu o mescla per conferir-li les propietats adequades i augmentar-ne la susceptibilitat a la compressió. Aquests processos tecnològics es classifiquen en dos grans grups: els mètodes per via humida tals com la granulació per via humida o l'atomització i els mètodes per via seca tals com la granulació per via seca o la compressió per via directa. Els mètodes per via humida impliquen l'addició d'un líquid sobre la mescla pulverulenta mentre que la via seca no implica adició de substàncies líquides però els requeriments de les propietats de les substàncies són més exigents (3).

2.2. GRANULACIÓ

El mètode més comú per l'elaboració de comprimits és la granulació que consisteix en l'augment de la mida de partícula per unió de partícules de mida més petita, formant agregats o aglomerats. Aquests presenten una millor fluïdesa i una mida de partícula més homogènia. La raó de la granulació és que permet assolir o millorar els següents aspectes en relació a la mescla pulverulenta (9):

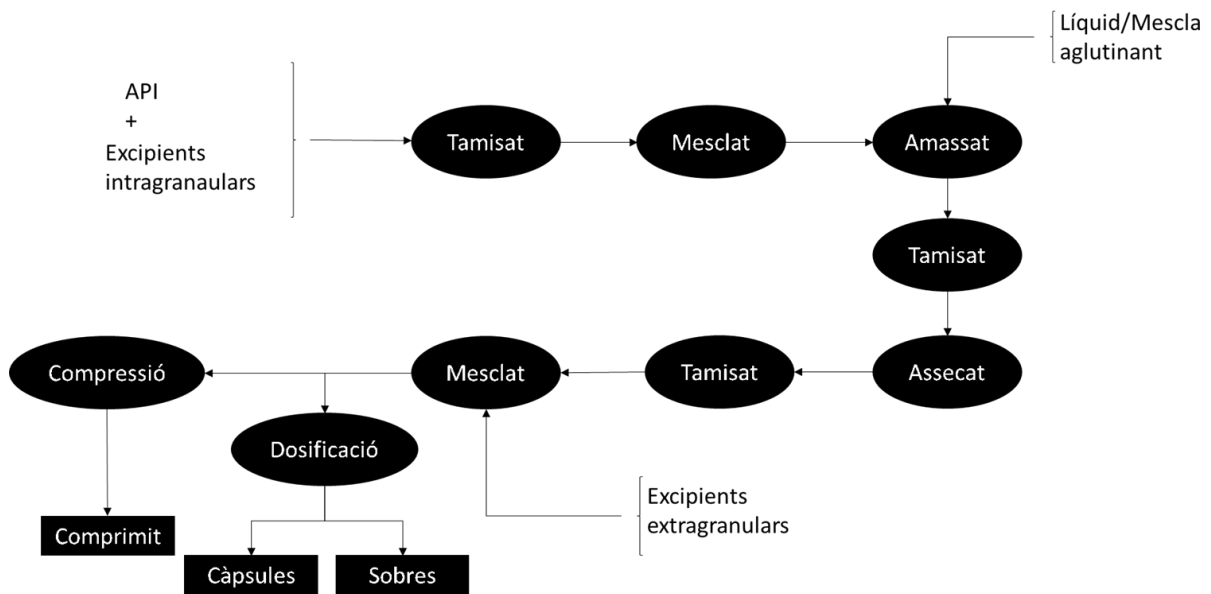
- Millora la fluïdesa de la mescla
- Densifica els materials
- Obtenció d'un granulat homogeni que no segregará les diferents substàncies
- Millorar la susceptibilitat a la compressió de la mescla
- Reduir les partícules fines
- Facilitar la dosificació
- En alguns casos es pot inclús modificar l'alliberació del principi actiu.

El granulat pot ser una forma farmacèutica final per si mateixa o bé un producte intermedi per la obtenció de càpsules o comprimits. Les substàncies aglutinants, juntament amb el líquid (en el cas de la granulació humida) i l'agitació mecànica, promouen la creació d'unions entre les partícules. Els paràmetres crítics que caracteritzen un granulat són els següents:

- Aspecte i característiques organolèptiques del granulat: color, olor, sabor, aroma i forma. La forma és un factor crític per la posterior compressió i convé que sigui el més regular possible.
- Dispersió granulomètrica: cal que sigui el més petita possible, és a dir, que el granulat sigui el més homogeni possible.
- Densitat aparent i volum aparent
- Friabilitat
- Comportament reològic
- Humitat o contingut en aigua
- Compressibilitat (si el granulat és posteriorment comprimit)
- Disgregació i solubilitat
- Relació de la mida del granulat amb la del comprimit: a comprimits més grans, granulats més grans.

2.2.1. Granulació via humida

És el mètode més convencional per la elaboració de comprimits. La tècnica es basa en l'adició d'una substància líquida sobre la mescla pulverulenta que per mitjà d'una agitació mecànica dona lloc a la formació d'aglomerats. La possibilitat d'utilitzar diferents substàncies líquides en les quals es pot vehicular diferents substàncies aporta molta versatilitat al procés. El diagrama de flux del procés es mostra a la Il·lustració 9 (9).



Il·lustració 9. Diagrama de flux del procés de la granulació de via humida segons metòdica convencional

L'elaboració del granulat consta d'una primera etapa de mesclat de la substància activa amb els diferents excipients, prèviament pesat i tamisats. Posteriorment, la mescla es col·loca a una amassadora on s'incorpora la solució aglutinant que consta del líquid i que pot vehicular substàncies aglutinants. La solució pot ser aquosa o anhidra si el principi actiu presenta incompatibilitats amb l'aigua. La quantitat d'aigua, el temps d'amassat i el tipus d'amassador són paràmetres crítics i tenen influència directa sobre les propietats del granulat obtingut. La massa obtinguda es granula forçant el seu pas a través d'un tamís. Posteriorment, s'elimina el dissolvent utilitzat per la realització de l'amassat. Aquesta etapa es pot realitzar per diferents processos dels quals destaquen; estufes amb corrent d'aire on el granulat es disposa en safates de manera estàtica, o bé, assecat en llit fluid on el granulat s'asseca de manera dinàmica elevant-se en suspensió degut a la corrent d'aire del procés. Una vegada s'ha aconseguit un granulat amb el contingut en aigua objectiu es torna a tamisar amb la finalitat de d'homogeneïtzar la mida del granulat. El granulat obtingut es pot mesclar amb altres excipients tal com disgregants, lubricants i facilitadors del lliscament, si escau, i es procedeix a la seva compressió (3,19).

Tot el procés de granulació de via humida també es pot fer en el llit fluid. La Il·lustració 10 mostra en forma d'esquema el procés de granulació per llit fluid. En el llit fluid es col·loca la mescla pulverulenta, que es troba en moviment degut a la corrent d'aire proporcionada pel llit i es polvoritza la solució aglutinant amb una pistola de polvorització des de la part superior del llit fluid (anomenat Top Spray). En el llit fluid l'amassat es forma per l'addició de la solució aglutinant a la vegada que s'asseca per contacte amb l'aire calent i es forma el granulat. És per això que el procés en llit fluid és un procés continu. Una vegada s'ha finalitzat el procés es procedeix a l'assecament del granulat fins que s'obté un contingut en aigua desitjat. El granulat sec es pot tamisar per garantir una mida de partícula homogènia, es poden mesclar els components extragranulars i també es procedir a la compressió si escau. La formació del granulat amb aquesta metodologia és ràpida i permet l'obtenció d'un granulat molt homogeni (19).

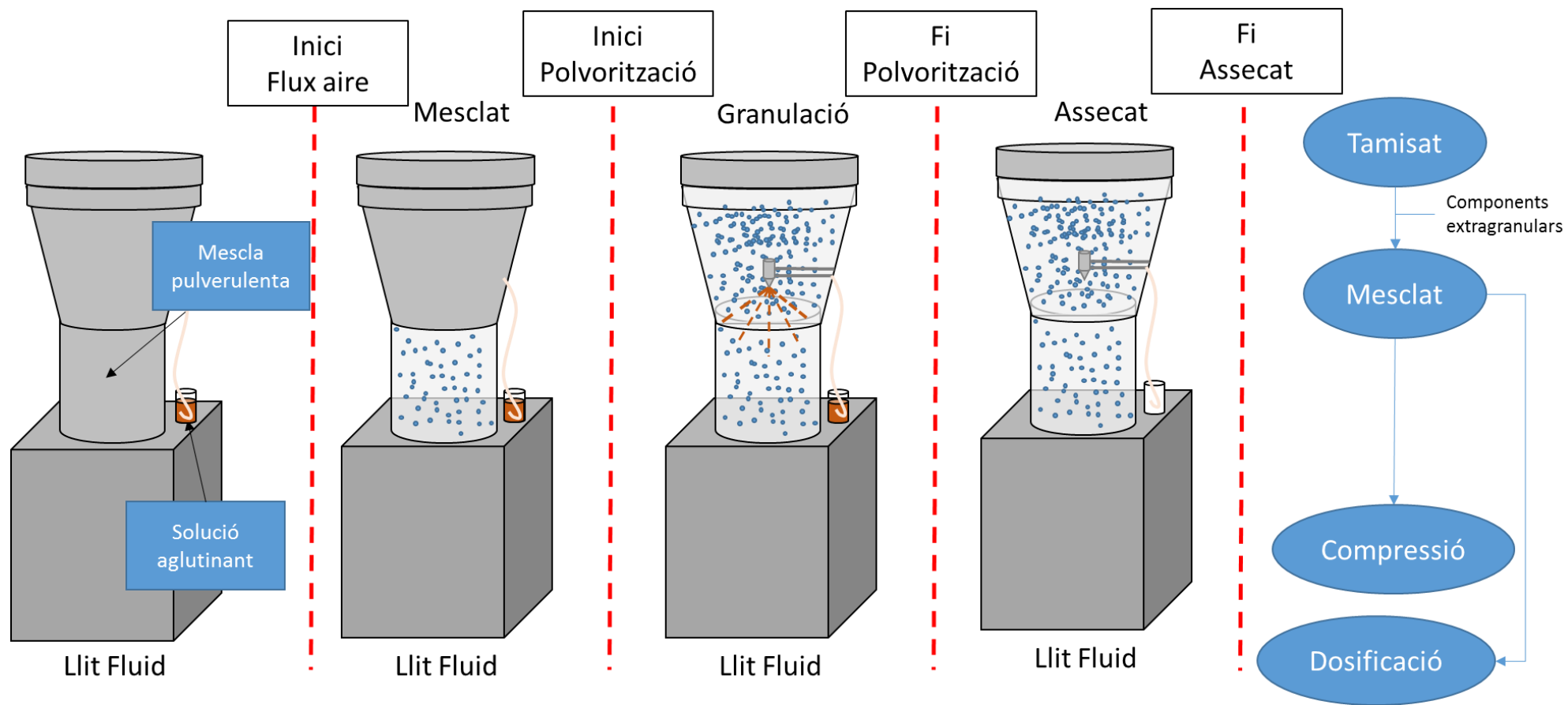
Per tant, es pot afirmar que el procés de granulació per via humida és un mètode versàtil i que, tot i ser més costós que una compressió directa, comporta una sèrie d'avantatges:

- Com ja s'ha explicat, l'avantatge principal és una millora en les propietats reològiques i la compressibilitat de la formulació, paràmetres crítics per l'obtenció d'uns bons resultats de compressió.
- L'addició d'aglutinant disminueix la pressió requerida per obtenir un comprimit d'una determinada duresa i per tant permet allargar la vida útil de la maquinària.
- Millora la homogeneïtat i la uniformitat de contingut.
- Redueix la quantitat de partícules fines i millora la densitat del producte afavorint la seva manipulació i reduint la contaminació.
- Amb la formulació adequada es pot millorar la solubilitat del principi actiu així com modificar l'alliberació d'aquest.

No obstant això, també cal tenir em compte que aquest procés també té les seves limitacions, les quals es troben ben descrites a la bibliografia:

- En primer lloc, el seu impacte econòmic. El procés requereix un equip costós, una llarga sèrie d'etapes amb requisits energètics elevats.
- Una sèrie d'etapes elevada també implica pèrdues durant el procés donant lloc a un rendiment del procés més baix que respecte altres tecnologies.
- El procés no és viable si la formulació requereix l'ús de components termolàbils o sensibles a la humitat.
- Requereix una formulació adequada ja que en cas contrari, la dissolució del principi actiu intra granular es pot esdevenir més lenta.

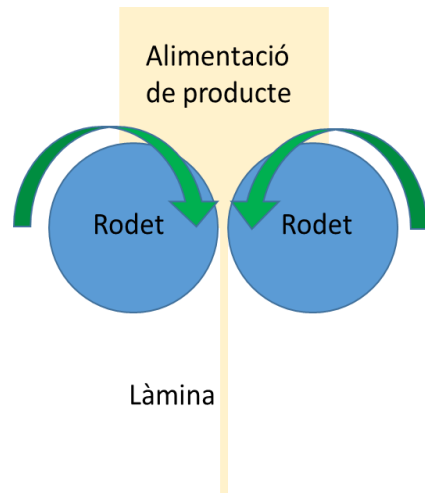
En resum, aquestes limitacions que presenta el procés de granulació per via humida tenen un important impacte econòmic. No obstant, aquesta tecnologia segueix essent usada a nivell mundial en el marc industrial degut a la seva versatilitat. Tot i que la tendència en l'actualitat és derivar cap a la compressió directa, sempre que el principi actiu ho permeti, la granulació per via humida segueix essent utilitzada per productes ja registrats o aquells pels quals no és viable la compressió directa per una falta d'uniformitat o una falta de compressibilitat d'un principi actiu d'alta dosi, entre d'altres exemples (9).



Il·lustració 10. Esquema de granulació via humida per Llit fluid

2.2.2. Granulació via seca

En casos on els components d'un producte són termolàbils o sensibles a la humitat es descarta la granulació per via humida. Per tant, en cas de requerir una granulació, aquesta serà per via seca o també anomenada granulació per compressió ja que consisteix en l'aplicació d'una força o pressió sobre una mescla pulverulenta per tal de formar unions entre les partícules. Aquesta pressió es pot efectuar per una força de compressió efectuada per una màquina de comprimir. Per aquesta tècnica s'obtenen unes formes anomenades pre-comprimits o pre-formes. No obstant aquesta metodologia presenta certs inconvenients, tals com generació elevada de partícules fines, un baixa eficiència (30-50 kg/h) i un baix control del procés. La compactació també es pot aplicar per mitjà d'una compactadora de rodets (Il·lustració 11) que efectuen una pressió sobre la substància que passa entre ells i dona



Il·lustració 11. Esquema d'una compactadora de rodets.

lloc a l'obtenció d'una placa o làmina d'un gruix determinat. Aquesta segona metodologia té més avantatges que l'anterior: En primer lloc presenta una alta eficiència de producció (100.000 kg/h) i més facilitats per l'escalat (19–22).

Per a l'obtenció d'una pre-forma o una làmina adequada cal que els material que la conformen tinguin una certa plasticitat (que es deformin plàsticament) per facilitar les subseqüents etapes de trossejaments. És per això que el procés requereix l'addició de substàncies tals com la cel·lulosa microcristal·lina, el fosfat dicàlcic o la lactosa monohidrat per atorgar un equilibri entre la plasticitat i la fragmentació per obtenir un compacte adequat en funció de cada principi actiu.

(20)

Les etapes que constitueixen el procés de granulació per via seca es troben àmpliament descrits a la bibliografia. En primer lloc, es procedeix al mesclat i tamisat dels components. Seguidament, es procedeix a la compactació de la mescla que es pot efectuar per alguns dels mètodes descrits anteriorment. La compactació de la mescla es pot realitzar les vegades necessàries per l'obtenció

d'un granulat amb les propietats adequades. Una vegada s'ha obtingut la preforma, cal fragmentar-la a través d'un tamís amb diàmetre de pas elevat o bé amb un morter. Els fragments obtinguts es granulen fent-los passar a través de tamisos de diàmetres progressius fins obtenir la mida de grànul objectiu. Aquest pot ésser dosificat o comprimit (19).

Tot i que aquest procés requereix menys espai i equips i és més simple que la granulació via humida (no requereix assecar, ni adició d'aigua), el procés no ha estat tan investigat com l'anterior i no es troben descrites a la bibliografia metodologies ben definides del procés "Quality by Design" (20). Per aquest procés predominen més metodologies en base a disseny experimentals (DoE) (23–26) tot i que en alguns estudis s'ha començat a modelar el procés i recents estudis han començat a utilitzar tècniques d'elements finits (26). El model de Johanson (24) va ser utilitzat per predir el comportament del material sota una deformació continua efectuada pels rodets. La tècnica d'elements finit (26) ha demostrat ser més versàtil perquè no només prediu el comportament de la pólvora sota deformació si no que prediu possible interaccions per friccions o geometries de la mescla pulverulenta. No obstant, l'aplicació pràctica d'aquestes tècniques en producció és infreqüent en l'actualitat.

En comparació a la granulació via humida aquesta tècnica presenta una sèrie d'avantatges:

- Permet la granulació de substàncies termolàbils ja que al no addicionar líquid no cal assecar.
- Permet la granulació de substàncies hidrolitzables sense haver de recórrer a l'ús de solvents orgànics.
- El procés requereix menys etapes, permetent un estalvi de temps i econòmic.
- El procés requereix menys equips, el que permet un estalvi d'espai i econòmic.

Per altra banda, el procés també presenta una sèrie d'inconvenients respecte la granulació de via humida:

- Procés bibliogràficament menys definit i estudiat.
- Requereix una predicció més acurada del comportament de la mescla pulverulenta.
- Requereix unes qualitats i un comportament de deformació sota pressió per part de la mescla pulverulenta més adequades que per la granulació via humida.

2.3. COMPRESSIÓ DIRECTA

La compressió de la mescla pulverulenta sense cap tractament previ més enllà de la mescla dels diferents excipients amb els principis actius és el procés conegut com a compressió directa. Fins el 1960 la majoria de comprimits requerien de la prèvia granulació però, l'aparició d'excipients específicament dissenyats per la compressió directa, així com de màquines de comprimir amb alimentació forçada i precompressió, varen facilitar l'aplicació de la compressió directa. La primera discussió rellevant sobre el concepte de compressió directa (DC) va ser presentada per Milosovitch al 1962 (27). Actualment, és el procés d'elecció en la compressió ja que és el més ràpid i simple sempre que sigui possible. No obstant, la simplicitat del procés requereix unes bones propietats fisicoquímiques i tecnològiques per a la compressió per part de la mescla pulverulenta. El procés de compressió directa requereix que la mescla pulverulenta tingui una densitat, una fluïdesa i una compactabilitat adequades. A més, la concentració del principi actiu també és limitant en l'elecció del procés. Formulacions amb concentracions molt baixes de principi actiu no són susceptibles a la compressió directa ja que és probable que succeeixi la segregació. En aquests casos (concentracions de principi actiu inferiors a 1%), cal utilitzar alguna tècnica de mesclat més enllà de la mescla prèvia, com per exemple les mescles progressives (28–30). Per altra banda, formulacions amb altes concentracions de principi actiu també poden presentar problemes per la compressió directa ja que, en general, els principis actius no presenten bones qualitats per a la compressió directa i per tant la seva correcció, inclús amb l'ús d'excipients destinats a la CD, és difícil. Aquest cas és freqüent en principis actius

de baixa activitat terapèutica que requereixen grans dosis on la impossibilitat d'empassar comprimits de mida gran queda reflectida. Generalment, el pes màxim d'un comprimit que no s'hagi formulat amb excipients d'alta densitat és de 1,2 a 1,5 grams.

Al reduir la quantitat d'etapes dràsticament respecte les tècniques per granulació, la tècnica de compressió directa redueix la complexitat, el risc i el cost d'elaboració. Com més complex és un procés més ampli és l'espai on poden sorgir problemes però la simplicitat del procés implica que les propietats de la matèria prima tindran un impacte crític en els resultats i que per tant, la robustesa de la matèria prima és un paràmetre crític en el procés. Actualment més de la meitat de la producció mundial de comprimits es realitza per CD i els excipients per CD són àmpliament utilitzats. El procés de la CD directa es resumeix en la mescla del principi actiu amb els altres components de la formulació: excipients elaborats per la compressió directa i disgregants. En una segona etapa s'afegeixen els lubricants a la mescla prèvia, per tal d'evitar dificultar la disgregació i la dissolució del principi actiu. Després es procedeix a la fase de compressió. Cal tenir en compte que la viabilitat del procés es pot veure reduïda durant l'etapa de l'escalat, això es pot explicar per l'increment de velocitat del procés que remarca les limitacions en fluïdesa i compressibilitat de la mescla pulverulenta. A gran escala, la segregació també pot succeir si el principi actiu té una mida de partícula o un densitat molt diferents a la resta d'excipients. En aquests casos cal reduir les diferències, tot i que una micronització o reducció de la mida de partícules dels altres components pot resultar en una disminució de la fluïdesa, que és un imperatiu per l'èxit del procés. Per altra banda, el procés de CD presenta més facilitats pel "Quality by Design" (QbD) que el procés de granulació, ja que hi ha menys variables en l'espai de disseny (27).

Per tant, es pot afirmar que el procés de CD presenta unes avantatges clares respecte al procés de granulació, les quals es troben ben descrites a la bibliografia (3):

- Reducció del nombre d'etapes.
- Reducció del nombre d'equips i personal necessari.
- Reducció de l'espai operatiu necessari.

- Reducció en el nombre de documentació exigida per complir les normes de correcta fabricació (GMP).
- No aplica temperatura ni humitat sobre el producte.
- Major biodisponibilitat: Generalment, presenta un temps de disgregació i de dissolució més adequats per a les formes d'alliberació immediat ja que el comprimit es disgrega directament, mentre que en les granulacions aquest es disgrega primer en grànuls que també s'han de disgregar.
- La influència del temps en el perfil de dissolució és menor en la CD que en la granulació per via humida (27).

Cal tenir en compte que el procés també presenta una sèrie de dificultats (3):

- Els components de la formulació han de presentar per se uns requisits en relació als seus paràmetres més exigents. És a dir, la mescla pulverulenta ha de fluir i compactar adequadament sense la necessitat d'aplicar cap tractament previ.
- La segregació és més freqüent i plausible que en mescles granulades. La segregació implica no uniformitat de contingut i possiblement de pes. Cal que la diferència entre densitats i mides de partícules sigui el menor possible.
- La compressió es veu compromesa en funció de la concentració de principi actiu, essent limitada a concentracions molt elevades i a concentracions molt petites.
- Les propietats dels excipients com a matèria prima té un impacte més crític que en les granulacions. Per tant, alteracions en aquestes tindran un major impacte en els resultats de la compressió.
- Tot i que existeixen excipients específicament dissenyat per la CD, aquests solen presentar un cost més elevat.

2.3.1. Formulació per Compressió Directa: Excipients dissenyats per la CD

Com s'ha explicat en aquest mateix punt, la CD destaca per la seva simplicitat tant a nivell de procés com a nivell de formulació. A la Taula 1 es mostra un exemple dels diferents components que s'utilitzen en la formulació de comprimits

i el seu rang de concentracions que generalment s'utilitza en formulacions per CD (27).

Taula 1. Fórmula general de comprimits elaborats per CD

Component	Concentració (%)
API (principi actiu)	0,1 – 99
Excipient diluents	1 – 99
Disgregants	0,5 – 2
Lubrificants	0,5 – 2

Com es pot observar, el component majoritari més enllà del principi actiu és o són els excipients diluents. La seva elecció és crítica en una formulació de CD i cal que presentin per si mateixos una compressibilitat i fluïdesa adequades, ja que no s'aplica cap procés per millorar les seves característiques. La concentració de disgregants es pot disminuir respecte una formulació de granulació per via humida (0,5 – 4 % de disgregant). Tot i que si s'utilitza un excipient diluent soluble es pot requerir un augment de la concentració del disgregant per sobre del 2% ja que si no l'alliberament es condiciona pels fenòmens d'erosió i dissolució enlloc de la disgregació (7). Els lubricants també poden tenir un efecte crític en la compressió i en la posterior disgregació de comprimits elaborats per CD. Els lubricants poden formar una pel·lícula a la superfície de les partícules de la resta de la formulació. Si aquestes no es deformen per fragmentació durant la compressió, no s'originen noves superfícies lliures de lubricant el que comporta la formació d'unions dèbils, com s'ha explicat anteriorment. A més, degut a la naturalesa hidròfoba dels components lubricants generalment utilitzats es pot prolongar el temps de disgregació i l'alliberació de l'API. Per això, cal mesclar els lubricants com a últim component i el menor temps possible (2-5 min).

Per tant, els excipients diluents han de ser capaços de corregir o aportar una compactabilitat, una fluïdesa i una uniformitat de contingut adequades per la correcta fabricació de comprimits per CD. És per aquest motiu que s'han desenvolupat excipients específicament per a la CD. En la majoria dels casos, són excipients comuns que s'han modificat físicament durant la seva fabricació per tal d'atorgar-los una major fluïdesa i una major compactabilitat. Aquestes

modificacions poden ser molt diverses, des de modulacions en la mida de partícula, la forma o la densitat aparent fins a factors que milloren la seva estabilitat (contingut en aigua). A continuació es descriuen els excipient més comuns o més funcionals per a la CD descrits a la bibliografia, cal tenir en compte que un mateix excipient pot presentar-se sota diferents mides de partícules, formes i que aquestes depenen del grau i del fabricant (1,27,31,32):

Cel·lulosa microcristal·lina (MCC): La cel·lulosa microcristal·lina es produeix mitjançant la hidròlisi en la cel·lulosa i és el polímer natural més abundant a la Terra amb una producció de biomassa de 50 tones anuals. La cel·lulosa està formada per cadenes linears d'unitats de $\beta(1-4)$ -D glucopiranosil. Les cadenes macromoleculares de la cel·lulosa en estat pur s'estructuren per capes unides per forts ponts d'hidrogen (33). Acostumen a tenir una estructura fibrosa i semi-cristal·lina (34). La MCC deriva de la polpa de la fusta per hidròlisi àcida sota temperatures i pressions elevades. Aquesta despolimerització parcial elimina les parts més amorfes, donant lloc a agrupacions aciculars de microcristalls amb baixes unitats de glucosa o baix grau de polarització (DP). La cel·lulosa pulverulenta presenta una DP més elevat que la MCC. No obstant, Dybowski demostra en els seus estudis (35) que el valor DP no és més que un test d'identificació i un valor guia pel procés de fabricació, sense tenir una influència significativa en les propietats de compressió. En canvi, l'origen de la cel·lulosa prima i el seu mètode d'elaboració si que tenen una influència sobre les característiques de la MCC. En general, les MCC presenten una alta porositat intra-particular i es comercialitzen en una àmplia gamma de graus. El grau més utilitzat en CD és el 102, un aglomerat parcialment atomitzat i que presenta una mida de partícula quasi el doble de gran que el grau 101. Com a resultat s'obté una millor fluïdesa sense una reducció significativa de la compactabilitat o de l'àrea específica. La MCC es descriu com l'excipient amb més compactabilitat inclús entre els excipients dissenyats específicament per la CD i s'explica per la seva naturalesa microcristal·lina que es manté unida per la força dels ponts d'hidrogen. En la compressió, la MCC es deforma de manera plàstica originant grans superfícies de contacte que permeten la unió per ponts d'hidrogen donant lloc a un compacte dur. Es troben comercialitzades molts tipus diferents de MCC presentant diferent mida de partícula o diferint en la tècnica d'elaboració (27).

Tanmateix, també es troba descrit a la bibliografia (1,32) que MCC amb alts nivells de contingut en aigua (> 7%) són més susceptibles a l'exfoliació i s'explica perquè la humitat intraparticular interfereix en la formació de les unions per ponts d'hidrogen entre els microcristalls. Les MCC presenten un coeficient de fricció baix i es poden comprimir sense lubricant tot i que la presència d'API pot requerir-ne l'ús. A més es consideren substàncies inerts compatibles amb la majoria d'APIs. Per altra banda, es descriu que les MCC poden presentar una fluïdesa pobre però que es pot compensar amb la combinació d'altres excipients.

Lactosa: La lactosa és un disacàrid de glucosa i galactosa i industrialment s'extreu de la llet de vaca. La lactosa presenta dos estereoisòmers (α i β). L'isòmer β s'obté per cristal·lització per sobre de 93,5 °C donant lloc a una forma anhidre no higroscòpica. L'isòmer α s'obté per cristal·lització a baixes temperatures formant un monohidrat. Aquest pot ser deshidratat a 130 °C, donant lloc a una forma no higroscòpica o quedar-se com a monohidrat donant lloc a un compost higroscòpic. La lactosa amorfa és higroscòpica i recristal·litza en presència d'humitat. A la pràctica les lactoses cristal·lines no són totalment pures i es troba una mescla dels isòmers. Si la mida de partícula de la lactosa és superior a 150 μm presenta una bona fluïdesa però una manca de compactabilitat. Si es redueix la mida de partícula, es millora la compactabilitat però, al mateix temps, es redueix la fluïdesa.

Entre les lactoses, la més utilitzada en CD és aquella elaborada per atomització o "Spray-dried". L'atomització produeix un producte aglomerat que presenta una fluïdesa millor i una compactabilitat superior a la lactosa per si sola. El producte final conté una mescla de α -monohidrat i lactosa amorfa. Tot i que la lactosa produïda per "Spray-dried" (SDL) presenta millor compactabilitat que la lactosa per si sola, aquesta segueix trobant-se al límit de l'acceptabilitat i presenta un potencial de dilució baix i per tant, no pot usar-se per corregir APIs amb una compactabilitat deficient o de dosificació elevada. No obstant, presenta una fluïdesa excel·lent degut a que les partícules presenten una mida considerable i una forma esfèrica degut als agregats produïts durant el procés.

Tot i que la lactosa presenta fragmentació, també té una certa sensibilitat a la lubricació. Això s'explica perquè la fragmentació succeeix després del reordenament de les partícules, sense donar lloc a l'origen de noves superfícies lliures de lubricant (36).

Cal tenir en compte que la lactosa és un sucre reductor. La unitat de glucosa té la capacitat de tautomeritzar, donant lloc a una cadena oberta amb un aldehid. L'aldehid pot reaccionar amb amines i provocar la degradació de l'API. Aquesta reacció és coneguda com la reacció de Maillard.

Fosfat dicàlcic (DCP): És la sal inorgànica més utilitzada en la CD i està formada per agregats de petits micro-cristalls que es fragmenten sota compressió. És un excipient relativament econòmic i que presenta unes característiques físiques i químiques estables i no és higroscòpic. L'excipient utilitzat per la CD sol presentar-se en forma de di-hidrat. Aquest di-hidrat és estable tant a temperatura ambient com a temperatura fisiològica però perd contingut en aigua quan s'exposa a temperatures d'entre 40 i 60 °C. La fluïdesa del DCP és adequada i presenta una compactabilitat superior a la SDL. Es deforma per fragmentació formant superfícies lliures de lubricant durant la compressió, el que li aporta una certa insensibilitat a la lubricació. El DCP és insoluble en aigua i no disgrega fàcilment en aquest medi.

Midó: El midó per si sol no posseeix ni una compressibilitat ni una fluïdesa adequades. A la literatura es descriuen diversos intents de modificar les seves propietats per obtenir un excipient adequat per a la compressió directa. L'Starch 1500 és l'excipient de midó més acceptat dins del marc de la CD que consisteix en grans de midó intactes i grans parcialment hidrolitzats i aglomerats amb una fluïdesa millorada.

El midó presenta un alt contingut en aigua (12-13%) i tot i que compacta amb facilitat no forma comprimits amb altes dureses. No té una capacitat de dilució real però sí que presenta una acció disgregant. L'avantatge principal que aporta a la formulació és que segueix proporcionant la seva capacitat disgregant sense detriment de la fluïdesa i la compressibilitat de la formulació, a diferència del midó pur. La seva deformació principal és per elasticitat que és el motiu pel qual és sensible a la lubricació i afebleix les unions formades en el comprimit.

Sucrosa: No es troba disponible un producte pur de cristalls de sucrosa per la CD però sí que existeixen sucroses modificades. Per exemple, el Di-Pac[®] és sucrosa co-cristal·litzada amb un 3% de dextrans modificades, cada grànul és un conjunt de cristalls de sucrosa units per dextrina. Els resultats són unes propietats adequades de fluïdesa i un potencial com a diluent moderat (com la majoria de sucres). En general, els derivats de la sucrosa s'utilitzen en formulacions per comprimits masticables.

Dextrosa: L'excipient de dextrosa més utilitzat s'anomena Emdex[®]. Aquest excipient està format per un 3-5% de maltosa, dextrosa atomitzada i una petita quantitat d'oligòmers de glucosa. Es troba comercialitzada en forma anhidra i com a hidrat, essent el més utilitzat el monohidrat. Les dues formes presenten una alta compactabilitat però esdevenen molt higroscòpiques en humitats relatives superiors al 75% i poden liquar en humitats relatives per sobre del 80%. Presenta una mida de partícula gran que pot ocasionar problemes d'uniformitat. Aquests es poden reduir amb l'ús d'altres excipients més petits, tot i que les mescles progressives poden permetre que APIs micronitzats penetrin en els porus de les partícules d'Emdex[®].

Sorbitol: El sorbitol presenta una gran varietat de polimorfismes així com la forma amorfa i que poden tenir un efecte sobre l'estabilitat i la compactabilitat d'aquest. El sorbitol s'utilitza generalment en comprimits masticables. Forma un comprimit relativament dur i que presenta una sensació de frescor i gustosa a la boca. No obstant, és higroscòpic i es pot aglomerar a la tremuja i adherir-se a les superfícies de la matriu i dels punxons en humitats relatives superiors al 50%.

Mannitol: El mannitol forma uns comprimits menys durs en comparació al sorbitol però no és higroscòpic. Com el sorbitol, també presenta un sabor agradable i refrescant. A més, presenta una ràpida dissolució en aigua. Debord et al. varen estudiar la compactabilitat dels diferents polimorfismes del mannitol (37). La majoria de mannitols utilitzats per la CD corresponen al polimorfisme β o α .

Maltodextrina: El producte anomenat Maltrin[®] és maltodextrina aglomerada que es pot utilitzar per la CD. El producte presenta una alta compactabilitat, és completament soluble i molt poc higroscòpic.

Excipients coprocessats

Un excipient coprocessat és una combinació d'excipients els quals se'ls ha aplicat alguna modificació i que l'eficàcia resultant és superior a la simple mescla física entre ambdós excipients. La majoria de coprocessats en el camp de la CD es modifiquen per obtenir un equilibri en la fragmentació, la plasticitat i la ductilitat, al mateix temps que s'intenta reduir la sensibilitat a la lubricació. No obstant, els productes coprocessats per CD solen presentar millores en un paràmetre en detriment dels altres. La MCC pura és la substància que presenta millor compressibilitat i tot i que la mescla amb altres substàncies de caràcter fragmentari sí que redueix la sensibilitat a la lubricació, la duresa del comprimit final és inferior a la del comprimit amb MCC pura. El coprocessat de MCC i diòxid de sílice col·loïdal (SMCC) es coneix com a Prosolv[®]. El Prosolv[®] redueix la sensibilitat a la lubricació i la tendència a l'exfoliació sota altes velocitats de compressió però no presenta més contribucions pel que fa a la duresa del comprimits que una mescla física d'ambdós components (38).

3. SISTEMA EXPERT: DIAGRAMA SEDEM

Com s'ha descrit en els punts anteriors, la simplicitat del procés de CD presenta una sèrie d'avantatges econòmiques respecte la granulació. No obstant, aquesta simplicitat també requereix unes qualitats de les matèries primeres, és a dir, dels excipients, superiors. És lògic doncs, arribar a la conclusió que degut a la crítica dels diferents paràmetres de les matèries primeres en relació als resultats de la compressió directa, un coneixement exhaustiu de les característiques o els paràmetres d'aquests excipients facilitarà les fases de pre-formulació i formulació, accelerant-les i augmentant-ne la probabilitat d'èxit.

El sistema expert conegut com a diagrama SeDeM va ser creat pel Dr. Josep Maria Suñé i Negre i el Sr. Manel Roig (39) a la Universitat de Barcelona. Aquest sistema expert proposa una metodologia per la caracterització de substàncies pulverulentes, en forma de diagrama, ja siguin principis actius o excipients i determinar-ne la seva susceptibilitat a ser comprimides per la tecnologia de CD. Com a resultat, el diagrama indica quins són els paràmetres adequats de la substància pulverulenta o aquells que requereixen una correcció perquè la compressió es pugui efectuar de manera adequada, facilitant així el desenvolupament de la formulació. A més, la interpretació del diagrama també orienta quina és la forma farmacèutica sòlida més adequada en funció del principi actiu (comprimits, càpsules, granulats...).

Tot i que inicialment els paràmetres establerts resulten en 12, posteriorment descrits, el SeDeM és un sistema obert. En estudis més recents s'han presentat diferents modulacions del sistema així com adicions de paràmetres. L'equació per determinar l'índex de Hausner i la humitat relativa van ser modificades per tal de simplificar el seu càlcul. Per mitjà d'un estudi estadístic es demostra que no hi ha diferències significatives entre els resultats experimentals obtinguts i les diferents equacions aplicades (40). En un altre estudi, el diagrama SeDeM s'amplia per caracteritzar comprimits bucodispersables (41,42). Es proposen 3 paràmetres addicionals (temps d'efervescència, temps de disgregació sense disc i temps de disgregació amb disc) que caracteritzen la capacitat de disgregació del comprimit, aspecte crític per aquest tipus de comprimits. L'estudi demostra la capacitat del diagrama per detectar aquells excipients disgregants que presenten

un poder disgregant major. A més l'addició de paràmetres permet augmentar l'índex de confiança a 0,971. Un dels objectius de la present tesis és millorar el SeDeM aplicant una optimització en un dels seus paràmetres i addicionant paràmetres al diagrama SeDeM original, és a dir, paràmetres crítics per a la elaboració de qualsevol tipus de comprimits. Tanmateix, la funcionalitat i l'efectivitat del SeDeM es basa en la selecció i l'aplicació dels paràmetres que conformen el diagrama. Aquests sempre s'han d'ajustar als següents criteris:

- 1) Els paràmetres han de ser significatius i adequats en relació a la tecnologia de compressió. És a dir, han de ser paràmetres crítics en relació als resultats de la compressió.
- 2) La caracterització del paràmetre ha de seguir una metodologia de fàcil aplicació a nivell experimental i teòric. Per tant, cal que la metodologia sigui assequible econòmicament.

La metodologia SeDeM agrupa els diferents paràmetres seleccionats (12 paràmetres) que aporten una informació crítica sobre la viabilitat d'una substància per la CD. En primer lloc, es troben els paràmetres dimensionals, la densitat aparent sense compactar (D_a) i la densitat aparent compactada (D_c). Aquests dos paràmetres incideixen sobre la dimensió del comprimit i de la mescla pulverulenta, que poden ser un factor limitant en funció de l'espai de la matriu de compressió i la capacitat de la pólvora per reordenar-se. A més, aquests dos paràmetres permeten el càlcul matemàtic de tres índexs considerats paràmetres dins del diagrama SeDeM. En segon lloc es troben els paràmetres en relació a la compressibilitat i la compactabilitat de la pólvora. A la bibliografia (43) es descriu la compressibilitat com la reducció del volum d'una pólvora sota una força de compressió i la compactabilitat com l'augment o consolidació de duresa d'una pólvora en relació a un augment de la seva densitat. L'índex de Carr i l'índex d'esponjositat, determinats pels paràmetres dimensionals, donen informació sobre la compressibilitat de la pólvora mentre que l'índex de cohesió en determina la compactabilitat. El tercer grup de paràmetres té relació amb la fluïdesa i el lliscament de la mescla pulverulenta i són l'índex de Hausner, també calculat a partir dels dos paràmetres dimensionals, l'angle de repòs i el temps de lliscament. El lliscament influeix en la uniformitat de càrrega de la matriu.

El quart grup té incidència en la lubrificació i l'estabilitat i els paràmetres que inclou són la humitat relativa de la mescla i la higroscopicitat. Finalment, el cinquè grup té relació amb la lubrificació i la dosificació. Els paràmetres que conformen aquest grup són el percentatge de partícules fines de la mescla pulverulenta (partícules amb una mida inferior a 50 µm) i l'índex d'homogeneïtat. Aquestes agrupacions s'anomenen mitjanes d'incidència.

A la taula següent es resumeixen els paràmetres que s'inclouen en el SeDeM, les sigles utilitzades, les seves unitats, i la seva mitjana d'incidència.

Taula 2. Paràmetres considerats en la metodologia SeDeM

Mitjana d'incidència	Paràmetres	Sigles	Unitats	Equacions
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	$Da = P/Va$
	Densitat compactada	Dc	g/mL	$Dc = P/Vc$
Compressibilitat ¹	Índex d'esponjositat	le	-	$le = (Dc - Da) / (Dc \times Da)$
	Índex de Carr ^a	IC	%	$IC = (Dc - Da) / Dc \times 100$
	Índex de cohesió	Icd	N	Experimental
Fluïdesa	Índex de Hausner	IH	-	$IH = Dc / Da$
	Angle de repòs	(α)	°	$Tg\alpha = h/r$
	Temps de lliscament	t''	s	Experimental
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	Experimental
	Higroscopicitat	%H	%	Experimental
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 µm	%Pf	%	Experimental
	Índex d'homogeneïtat	(IΘ)	-	$I\Theta = Fm / 100 + \Delta Fmn^a$

Per a la determinació dels paràmetres es segueix, sempre que sigui possible, la metodologia descrita a la Farmacopea Europea (4). No obstant, per aquells paràmetres que no es troba descrita una metodologia per la seva determinació es proposa una mètode pràctic i senzill basat en la investigació galènica (39,44–46). La metodologia seguida per la determinació dels paràmetres del SeDeM es troba descrita al punt de materials i mètodes.

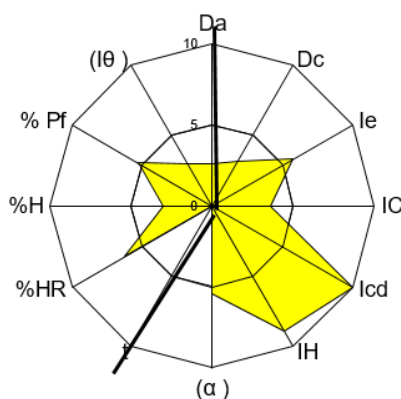
¹ Cal remarcar que la mitjana d'incidència de compressibilitat també té en compte la compactabilitat al determinar l'Índex de cohesió (Icd).

La metodologia SeDeM estableix valors límits per a cada paràmetre a partir de la informació bibliogràfica descrita per la majoria d'excipients utilitzats per la compressió directa (31) o bé a partir d'estudis experimentals (39). Aquests valors límits corresponen al valor experimental òptim que una substància pot presentar per a un paràmetre i el valor més precari o considerat totalment inacceptable. Aplicant una conversió, per mitjà d'una equació matemàtica simple, es permet establir els valor experimentals en una escala del 0 al 10, on 0 correspon al valor límit precari i 10 al valor límit òptim. El 5 es considera el límit de l'acceptabilitat. A la Taula 3 es mostren les diferents equacions utilitzades per realitzar aquesta conversió per a cada paràmetre així com els valors experimentals establerts com a valors límits.

Taula 3. Valors límits dels paràmetres del diagrama SeDeM i el factor aplicat per efectuar la seva conversió al valor del radi (r).

Mitjana d'incidència	Paràmetre	Valor límit	Radi (r)	Factor de conversió	de
Dimensions	Densitat aparent	0-1 g/mL	0-10	10v	
	Densitat compactada	0-1 g/mL	0-10	10v	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	0-1.2	0-10	10v/1.2	
	Índex de Carr ^a	0-50 %	0-10	v/5	
	Índex de cohesió	0-200 N	0-10	v/20	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	3-1	0-10	(30-10v)/2	
	Angle de repòs	50-0 (°)	0-10	10-(v/5)	
	Temps de lliscament	20-0 (s)	0-10	10-(v/2)	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	10-0 (%)	0-10	10-v	
	Higroscopicitat	20-0 (%)	0-10	10-(v/2)	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 µm	50-0 (%)	0-10	10-(v/5)	
	Índex d'homogeneïtat	0-2 x 10 ⁻²	0-10	(5x10 ²)v	

El diagrama SeDeM resulta de l'expressió en forma de radis dels valors experimentals de cada paràmetre convertits a l'escala de 0-10. Aquests originen un polígon amb un nombre de costats igual al nombre de paràmetres caracteritzats inscrit en una circumferència. En cas que el valor experimental de tots els radis fos 10, el diagrama esdevindria un polígon regular. A la següent il·lustració es mostra un exemple de diagrama SeDeM.



Il·lustració 12. Diagrama SeDeM d'un hipotètic excipient

A partir dels diferents valors experimentals (r) es poden calcular valors numèrics per a cada una de les mitjanes d'incidència, explicades anteriorment, així com diferents índex matemàtics. Les primeres es calculen realitzant la mitjana aritmètica dels paràmetres que les conformen i donen informació.

Per contra, els índexs matemàtics derivats dels valors (r) pretenen orientar numèricament l'objectiu plantejat, és a dir, l'acceptabilitat d'una pólvora per a la compressió directa. Aquests índexs són els següents:

Índex paramètric (IP): Aquest índex indica el tant per 1 de paràmetres acceptables i es calcula com es descriu a l'equació 1.

$$IP = \frac{n^{\circ}P_{\geq 5}}{n^{\circ}Pt} \quad (1)$$

On IP és l'Índex paramètric, $n^{\circ}P_{\geq 5}$ és el nombre de paràmetres amb un valor radi acceptable i $n^{\circ}Pt$ és el nombre de paràmetres caracteritzats en el diagrama SeDeM. Per aquest paràmetre el límit d'acceptabilitat és de 0,5.

Índex de perfil paramètric (IPP): L'IPP és la mitjana del valor radi de tots els paràmetres estudiats. Per aquest paràmetre el límit d'acceptabilitat és 5.

Índex de bona compressió (IGC): L'IGC es calcula aplicant un factor de confiança a L'IPP, tal com s'indica a l'equació 2.

$$IGC = IPP * f \quad (2)$$

On IGC és l'Índex de bona compressibilitat i f el factor de confiança. El valor del factor de confiança és variable en funció del nombre de paràmetres caracteritzats. Es determina a partir del quocient de l'àrea del polígon regular determinat de radi 10 entre l'àrea d'una circumferència d'igual radi, segons equació 3.

$$IGC = IPP * \frac{\text{\textit{Àrea del polígon}}}{\text{\textit{Àrea de la circumferència}}} \quad (3)$$

Per tant, si es caracteritzessin infinits paràmetres s'obtidria un polígon regular d'infinits costats Tendria a una circumferència i el factor de confiança tendiria a 1. En el cas del SeDeM de 12 paràmetres el valor de f correspon a 0,952 mentre que en un hipotètic SeDeM de sols 8 paràmetres, la f correspondria a un valor de 0,900.

També s'ha desenvolupat una equació matemàtica que permet calcular la concentració teòrica d'excipient necessària per corregir una determinada mitjana d'incidència d'un principi actiu (47). L'equació matemàtica es mostra a continuació com a equació 4:

$$CP = 100 - \left(\frac{RE-R}{RE-RP} \times 100 \right) \quad (4)$$

On CP és la concentració problema, és a dir, la concentració d'excipient a afegir, RE és el valor de la mitjana d'incidència a corregir de l'excipient a afegir, R és el valor radi objectiu i RP el valor radi de la mitjana d'incidència de la substància a corregir.

En estudis posteriors s'han demostrat les diferents aplicacions del SeDeM (48–50). S'ha relacionat el sistema SeDeM dins el context “Quality by Design” (QbD) (50), on es proposen diferents formulacions de matrius d'alliberament prolongat de Captopril. Aquestes formulacions presenten concentracions creixents d'un determinat excipient formador de la matriu en detriment d'un segon excipient formador de la matriu. Un estudi estadístic demostra que hi ha diferències

significatives en l'IGC resultant en funció de la concentració d'aquests excipients i en permet seleccionar la formulació més apte.

En un altre estudi (49) es proposa una nova classificació dels excipients utilitzant el SeDeM i es demostra que, degut als índexs matemàtics que conformen el SeDeM, la compressibilitat decreix quan la fluïdesa i el lliscament augmenten i viceversa. Es calcula el valor teòric màxim de la suma dels paràmetres que conformen els índex matemàtics i resulta que el cas òptim és quan la densitat aparent sense compactar i la densitat aparent compactada presenten valors alts però distants entre ells. Una caracterització d'una bateria d'excipients demostra la validesa dels resultats teòrics, on la puntuació màxima experimental és de 14,37 pel Vivapur[®] 12. L'estudi proposa possibles paràmetres addicionals tals com la friabilitat del granulat, les càrregues electrostàtiques i el punt de fusió del principi actiu i en calcula el factor de confiança per a cada un d'ells a partir de l'equació 3 però suposant un radi de 8 pel polígon regular. La mitjana dels 4 factors és el número d'or (1,618), un número que representa una relació en diverses disciplines (matemàtiques, geometria, arquitectura...) i és representat per la lletra grega φ (phi) en honor a l'escultor Phidias. En conseqüència, l'espai situat a l'interval entre el radi 8 i 10 s'anomena anell d'or i és on es situen els paràmetres de valor òptim. A més es demostra que el valor màxim per l'IGC és de 8,382.

En els treballs descrits a la bibliografia fins a l'actualitat, s'ha demostrat les diverses funcionalitats del sistema expert SeDeM així com la seva efectivitat en el desenvolupament d'una formulació. En la present tesis es proposarà una optimització per un dels seus paràmetres i l'adició de dos nous paràmetres.

El paràmetre a optimitzar és l'índex de cohesivitat (Icd), que és l'únic paràmetre que mesura la cohesió, o en altres paraules, la compactabilitat de la pólvora (21,39,40,43). Per tant, és crític que aquest paràmetre sigui precís i exacte. Tanmateix, s'han observat desviacions en els resultats quan els excipients presenten unes densitats aparents extremes. El valor radi es calcula a partir la mitjana de la força necessària efectuada per un duròmetre per provocar la fractura del comprimit, el que també es descriu com a duresa a la literatura farmacèutica (4,51). La duresa és un paràmetre àmpliament utilitzat per la seva

simplicitat i accessibilitat com a control farmacèutic. És un paràmetre molt rellevant ja que indica la capacitat d'una pólvora a formar enllaços quan s'aplica una força de compressió. Per tant, un bon índex de cohesivitat indica que la pólvora presenta una compactabilitat adequada. No obstant, cal destacar que la duresa no té en compte les dimensions del comprimit però, tal com es descriu a la bibliografia farmacèutica les dimensions sí que afecten a la duresa d'aquest (51). Existeixen fórmules matemàtiques que relacionen les dimensions del comprimit i la seva duresa però, les que es recullen en les monografies de les farmacopees requereixen que el comprimit presenti una geometria simple. Degut a que els punxons que s'utilitzen per la determinació de l' lcd són de 19x10 mm ovalats i convexes, no es poden aplicar tals equacions. Per tant, com que per la determinació de l' lcd, segons la metodologia SeDeM (49), el comprimit s'estableix a 1 (± 0.05) grams, els factors que intervenen en les dimensions finals d'aquest són les següents:

- Distància mínima entre els punxons: En una compressió teòrica d'un material completament plàstic, l'alçada del comprimit resultant esdevindria la distància mínima entre els punxons. Degut que la compressió es realitza a la màxima força permesa per cada excipient, la distància entre els punxons serà la mínima possible per a cada excipient. Aquesta depèn de la compressibilitat de la pólvora, de la porositat inter-particular, de la seva morfologia o el seu comportament sota deformació (fragmentari, plàstic, elàstic) (1,2,52).
- Recuperació elàstica: Durant la compressió, les pólvores acumulen part de l'energia total del procés com a forces elàstiques. Després de la compressió, el comprimit pateix una recuperació elàstica a causa d'aquesta energia acumulada, el que implica l'expansió del comprimit. La magnitud d'aquesta expansió, i en conseqüència, les dimensions finals del comprimit depenen de la naturalesa química de la pólvora (1,53,54).
- Densitat aparent: Per una massa definida, la densitat aparent de la pólvora presenta un impacte crític en les dimensions del comprimit final. Els productes amb una densitat aparent elevada, ocupen menys espai a la matriu, el que esdevé en comprimits més fins i viceversa.

Tenint en compte aquests factors, és obvi que les dimensions finals dels comprimits per una mateixa massa seran diferents en funció del material a comprimir. Per tant, l'índex de cohesivitat pot no ésser del tot acurat per aquelles substàncies pulverulentes que presentin densitats aparents molt baixes o pel contrari, molt elevades. Les pólvores amb una alta densitat aparent no poden ser comprimides a 1 gram degut al risc de col·lisió entre punxons o bé perquè resulten en comprimits fins que es trenquen amb facilitat, presentant unes dimensions no adequades pel seu ús. Aquest és el cas dels fosfats dicàlcics. Tot i que es descriuen a la literatura com excipients diluents per la CD (1,31), s'observen valors radi de l'lcd molt deficientes. Per altra banda, per excipients amb baixa densitat, com el Kollidon® Va 64 per exemple, no és possible assolir un gram de pólvora a la matriu amb els equips utilitzats per la determinació del diagrama SeDeM i també presenten dureses baixes. En aquest cas, la hipòtesis per explicar la manca de duresa és que el punxó superior no té suficient cos per penetrar en la matriu i assolir la màxima força de compressió per aquell excipient.

Mentre que la compressibilitat i la recuperació elàstica poden ser més difícils de definir, la densitat aparent sense compactar es troba ja determinada en el diagrama SeDeM. La hipòtesis de l'estudi és que un ajust del pes del comprimit en funció de la densitat aparent del producte incrementarà la fiabilitat del radi de l'lcd, on els excipients d'alta densitat requeriran comprimits de major pes i viceversa. En la present tesis es realitza un estudi per proposar una nova metodologia per la determinació de l' lcd.

L'adició de paràmetres pretén augmentar l'índex de confiança. Per això, s'afegiran paràmetres que s'ajustin al principi del SeDeM, és a dir, que siguin crítics per al desenvolupament del comprimit i a la vegada pràctics i assequibles de determinar. En la present tesis, és el primer cop en la literatura farmacèutica que es proposa l'addició de paràmetres del SeDeM en relació a comprimits d'alliberació immediata. Els paràmetres proposats són el punt de fusió (Mp) i la força d'ejecció (Fe).

El punt de fusió indica la temperatura en la qual una substància esdevé d'estat sòlid a estat líquid. És un paràmetre propi de cada substància i de control rutinari en l'anàlisi de substàncies, sobretot en principis actius. A més, la seva

determinació és ràpida i l'equip accessible. Es té per objectiu integrar, dins del sistema SeDeM, el punt de fusió de les substàncies que conformen la mescla pulverulenta. La importància de la inclusió d'aquest paràmetre en el diagrama SeDeM és deguda al fet que, des dels inicis de la compressió, ja es va observar un augment de la temperatura del producte lligada al procés de compressió (6). No obstant, aquests estudis inicials utilitzaven aproximacions teòriques basades en lleis de la termodinàmica. Al llarg del temps, s'han proposat diferents metodologies per determinar l'increment de temperatura durant la compressió però, tot i així és difícil saber l'augment de temperatura exacte (55). Entre elles destaca l'ús de compostos termocròmics, compostos que canvien de color d'acord amb un canvi de temperatura. Es van utilitzar pigments termocròmics (Detecto Temp 915-0900) al 5% en una mescla farmacèutica. Aquest pigment canvia de color rosa a blau quan es troba a una temperatura de 40 °C durant més de dos segons. Els resultats van ser positius. Amb l'ús d'altres pigments es va determinar que durant la compressió, durant 2 segons, s'assolia una temperatura entre 40 °C i 55 °C (56). No obstant, la temperatura assolida pot variar en funció de les condicions de treball (57,58) i de la composició de la mescla, doncs substàncies friables poden augmentar l'energia per fricció generada, augmentant la temperatura (56). En el mateix estudi, Hanus i King mesuren per calorimetria l'increment de temperatura de comprimits després de l'ejecció. Els comprimits es col·locaven en uns flascons amb aigua a temperatura coneguda i es mesurava l'augment de temperatura. Els resultats concordaven amb els obtinguts prèviament, indicant augments de la temperatura fins a 40 °C, aproximadament. Estudis posteriors mostren però, que hi ha diferències significatives entre la temperatura final del comprimit i el pic màxim assolit durant la compressió. En altres estudis es publica que materials amb punts de fusió de fins a 100 °C poden patir fusions parcials durant el procés de compressió.

En la mateixa línia, hi ha un gran nombre d'estudis diferents amb l'objectiu de determinar la temperatura assolida durant la compressió com ara l'ús de cristalls líquids, termografia per infra-rojos, energia computacional o compressions múltiples (55) fins a l'ús del model d'elements finits (59).

Les raons principals i l'interès per determinar l'augment de temperatura durant el procés és que, en primer lloc, un augment de la temperatura pot modificar les propietats fisico-químiques de les substàncies a comprimir, presentant canvis en les propietats finals del comprimit (60) o bé pot alterar l'estabilitat de determinats productes químics (55).

En segon lloc, també s'ha descrit que productes amb un punt de fusió, en presència d' augments de temperatura lligats al procés de compressió, promouen el fenomen d'adherència als punxons, originant defectes en els resultats de la compressió (61). En conseqüència, com és lògic, els excipients utilitzats en la compressió directa són excipients que solen presentar punts de fusió alts (31). Per aquesta raó el paràmetre del punt de fusió tindrà més rellevància pels principis actius que pels excipients.

El punt de fusió és una característica pròpia del mateix principi actiu i per tant, no es pot modificar el punt de fusió sense modificar la substància. A nivell galènic això pot suposar dificultats per tal de poder assolir el procés amb èxit, per altra banda, és un paràmetre que és àmpliament utilitzat per la caracterització de les substàncies i per tant, la metodologia per la seva caracterització és assequible i pràctica d'aplicar.

La inclusió del punt de fusió en el diagrama SeDeM aportarà una informació crítica pel desenvolupament dels comprimits i completament novadora respecte a la informació del SeDeM actual. A més, és intenció que, com a resultat d'aquests estudis, es proposi una equació que indiqui, de manera aproximada, la concentració màxima òptima d'una substància pel desenvolupament d'una fórmula farmacèutica per compressió directa en funció del seu punt de fusió.

El segon paràmetre a afegir és la Força d'ejecció. La Força d'ejecció és un paràmetre que s'ha usat com a control de producció des dels inicis de les màquines instrumentalitzades (55). La força d'ejecció és la força que ha d'efectuar el punxó inferior durant la fase d'ejecció per tal de poder elevar el comprimit dins de la matriu i permetre'n la seva extracció.

En un procés òptim, la Força d'ejecció hauria de ser mínima (el pes del comprimit i el pes del punxó). No obstant, la compressió provoca una expansió lateral del comprimit. En conseqüència, es pot generar una resistència degut al fregament

del comprimit amb les parets de la matriu que pot dificultar l'ejecció, augmentant la força necessària per elevar el punxó inferior. Com a resultat d'aquestes forces de fricció, es pot arribar a originar defectes en els laterals del comprimit o inclús fracturar-se.

L'ús de lubricants en la concentració adequada redueix el fregament evitant augments elevats en la força d'ejecció (11,38,62,63). Per tant, el paràmetre de la força d'ejecció pot ser utilitzat per verificar la qualitat de la lubricació de la mescla pulverulenta a comprimir sempre que es disposi d'una màquina instrumentalitzada durant el desenvolupament.

Integrar la força d'ejecció en el diagrama SeDeM donaria lloc al primer paràmetre mecànic amb una influència directa sobre la lubricitat. Aquest paràmetre podria formar una nova mitjana d'incidència juntament amb el punt de fusió, doncs ambdós són paràmetres mecànics que tenen influència directe amb l'adhesió del producte a comprimir als punxons o a les parets de la matriu. Per tant, es pot afirmar que la força d'ejecció proveeix informació sobre l'eficiència de la lubricació de la fórmula, la qual pot presentar efectes crítics sobre el resultat final del producte. És a dir, incloure aquest paràmetre en el diagrama SeDeM proveirà una informació crítica i diferent, a la ja existent, sobre la lubricació de la pólvora a comprimir. A més, l'assaig per la determinació del paràmetre no implicarà una inversió de temps major que l'existent per l'aplicació del diagrama SeDeM, ja que els valors de la força d'ejecció es podrien obtenir a partir de l'assaig de la determinació de l'índex de cohesivitat. No obstant, per poder mesurar la força d'ejecció es requereix d'una màquina de comprimir instrumentalitzada, on s'hagin instal·lat sensors de força en els punxons. Cal tenir en compte però, que a l'actualitat és freqüent la disposició de màquines instrumentalitzades i que a diferència dels sensors de desplaçament, l'ús dels sensors de força és estès en les màquines de comprimir rotatòries.

La suma d'aquestes raons és el que condueix a la realització de l'estudi per la integració d'ambdós paràmetres al diagrama SeDeM.

És ben descrit a la literatura farmacèutica que els lubricants més comuns presenten un potent efecte a baixes concentracions dins de la fórmula farmacèutica (de l'ordre del 0,2 fins al 2%) i que generalment sempre s'utilitza un

lubrificant per tal d'evitar problemes durant el procés de compressió. Per tant, tenint en ment que l'objectiu del diagrama SeDeM és determinar la viabilitat d'una determinada pólvora per a la compressió directa, fóra lògic addicionar una determinada quantitat de lubricant (estearat de magnesi és un dels lubricants més comuns) a la pólvora per caracteritzar el seu comportament sota les condicions més semblants a la compressió d'una fórmula final. A més, per la determinació de l'LCD ja s'addiciona una mescla de lubricants SeDeM (Veure Taula 7). Per tal de poder unificar la determinació dels dos paràmetres en un sol assaig es requereix, també, l'estudi de l'ús de la mateixa mescla

No obstant, és possible que l'addició de lubricant no permeti discernir diferències i més tenint en compte que la mescla de lubricants SeDeM també inclou talc i sílice col·loïdal anhidre. A més, la força d'ejecció pot variar en funció de les condicions de treball, ja que a més força de compressió, la pressió efectuada pel comprimit contra les parets de la matriu és major. És per aquesta raó que caldrà estudiar el comportament de diferents concentracions de lubricants envers aquest paràmetre en diferents condicions de compressió.

4. INSTRUMENTALITZACIÓ I SIMULADORS DE COMPRESSIÓ

4.1. INSTRUMENTALITZACIÓ DE LES MÀQUINES DE COMPRIMIR

La instrumentalització de les màquines de comprimir permet mesurar diferents paràmetres del procés. Els més comuns són la força efectuada pels punxons, el desplaçament dels punxons i la velocitat de compressió. Aquestes mesures són efectuades per una sèrie de sensors. Els sensor són aparells que permeten efectuar la conversió d'un paràmetre físic en una senyal elèctrica la qual pot ser mesurada i enregistrada.

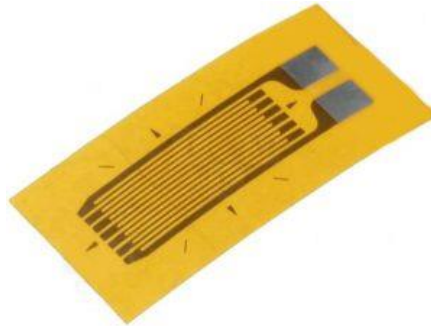
Els sensors més àmpliament utilitzats són els sensors de força els quals es troben freqüentment presents tant a les màquines de comprimir rotatòries com a les màquines de comprimir excèntriques i els simuladors de compressió. En canvi, els sensors de desplaçament són utilitzats principalment en les màquines de comprimir excèntriques o els simuladors de compressió (5,55).

4.1.1. Sensors de força: sensor piezoelèctric i galga extenso-mètrica

Entre els diferents sensors de força utilitzats per a la instrumentalització de màquines de comprimir els més emprats són els sensor piezoelèctrics i les galgues extensiomètriques.

Els primers consten d'uns materials, generalment el quars, els quals presenten la capacitat de produir un camp elèctric i polaritzar-se quan se'ls hi aplica una força mecànica. En altres paraules, quan s'aplica una força sobre aquest material es genera una diferència de potencial elèctric el qual pot ser mesurat i enregistrat. No obstant, són difícils de calibrar.

Per aquest motiu, actualment les galgues extenso-mètriques són més utilitzades tot i que també són més voluminoses. Les galgues extensiomètriques consten d'uns filaments metàl·lics, pròxims entre ells i situats en forma de reixeta a sobre d'una superfície rectangular pels quals hi circula la corrent (Il·lustració 13). Quan s'aplica una deformació sobre la galga, el filament canvia de longitud presentant un canvi en la resistència elèctrica proporcional a la força aplicada.



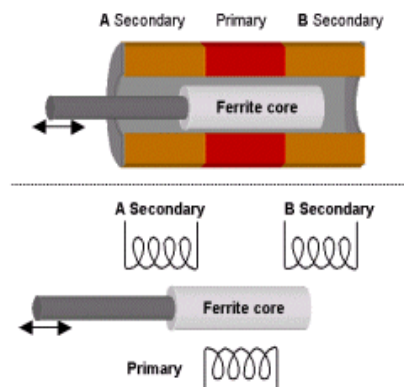
Il·lustració 13. Esquema d'una galga extenso-mètrica

Les galgues extensiomètriques es caracteritzen per ser uns sensors precisos, amb resultats reproduïbles i robustos i presenten una vida útil de 25 a 50 anys.

Els sensors de força s'utilitzen tant en la producció de comprimits com en el seu desenvolupament. En les màquines de comprimir excèntriques es solen col·locar en els suports dels punxons. De la mateixa manera es pot instrumentalitzar la matriu amb la finalitat de calcular les forces radials originades en la matriu o la tremuja per determinar la força que fa en el moment de l'expulsió del comprimit. A les màquines rotatòries les galgues es col·loquen en els rodets de precompressió i compressió principal així com la càmera d'ejecció (5,55).

4.1.2. Sensors de desplaçament: Transformador diferencial de variació lineal (LVDT)

Els sensors de desplaçament lineal són més utilitzats en les màquines destinades al desenvolupament, és a dir, les màquines de comprimir excèntriques i els simuladors de compressió. Permeten saber en tot moment la posició exacta de cada punxó. En cas que una màquina rotatòria industrial disposi d'aquests sensors, la seva funció és únicament de control. Aquests sensors són un transformador que



Il·lustració 14. Esquema d'un LVDT

genera una tensió proporcional al desplaçament del seu nucli, el qual circula per l'interior d'un cilindre amb 3 bobines, una de primària i dues secundàries (Il·lustració 14). El nucli llisca a l'interior de les bobines igual que el punxó modificant el camp elèctric de les bobines a l'interior del transformador. Això

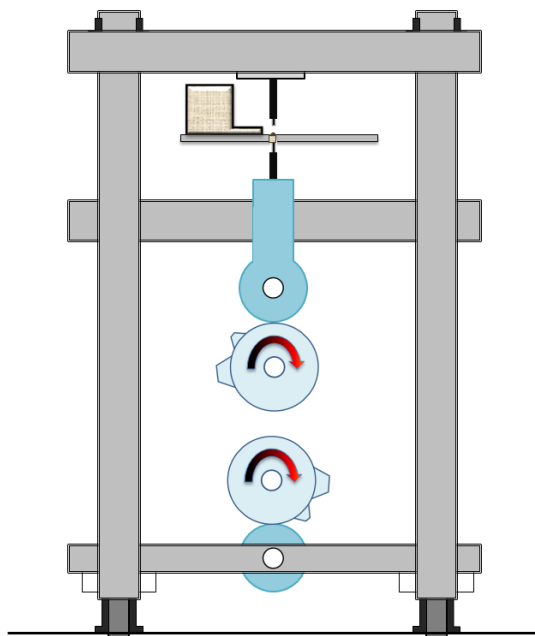
permet mesurar la posició del nucli dins del transformador, la qual és proporcional a la posició del punxó (5,55).

4.2. SIMULADORS DE COMPRESSIÓ

Els simuladors de compressió són màquines de comprimir instrumentalitzades, les quals realitzen una compressió amb una mecànica molt similar a la presentada per una màquina de comprimir rotatòria. Actualment, els simuladors de compressió poden simular un ventall de perfils de compressió de diferents màquines rotatòries industrials. Això permet el desenvolupament i la determinació de la robustesa d'una formulació. A més, faciliten la transposició d'escala i permeten optimitzar la formulació.

Existeixen diferents tipus de simuladors, els quals difereixen en la mecànica per la que apliquen la força de compressió. Per exemple, les premses hidràuliques presenten una gran funcionalitat ja que es pot controlar cada punxó de manera independent. Per contra, són màquines molt voluminoses i el sistema hidràulic pot presentar certs problemes com ara fuites, pèrdua de la càrrega aplicada i un elevat cost de manteniment. Un altre tipus de simuladors són els simuladors lineals, els quals reproduïxen tot el cicle d'una màquina de comprimir rotatòria però de manera lineal, és a dir, un joc de punxons és col·locat en un banc lineal on s'efectua un cicle de compressió enlloc de situar-se en una torreta giratòria. Aquests simuladors són utilitzats en recerca per tal d'estudiar el comportament dels materials (62,64). La particularitat d'aquest tipus de simuladors és que es poden emprar els mateixos rodets de compressió que el de la màquina rotatòria que es vol simular, sense la necessitat de dissenyar cap perfil de compressió informàtic. No obstant, el muntatge i preparació són lents, a més la distància entre els rodets en el simulador és fixe impedit una simulació exacte de la màquina de comprimir a simular. Aquests tipus de simuladors tampoc presenten la possibilitat de realitzar comprimits multicapa, a diferència de les premses hidràuliques. Un altre tipus de simulador és l'STYLCAM™, comercialitzat per MEDELPHARM. És un simulador mecànic, és a dir, que la força es transmet per rodets com en el cas del simulador lineal, però els rodets es mouen de manera independent. Doncs cada un es troba connectat a un motor reductor que permet

canviar de velocitat i simular de manera independent les velocitats lineals de cada punxó. A la Il·lustració 15 es mostra el seu esquema.



Il·lustració 15. Esquema de la STYLCAM™

El rodet superior transmet el seu moviment al punxó inferior i el rodet inferior transmet el seu moviment a una barra connectada al punxó superior. A diferència dels simuladors hidràulics no es pot treballar sobre una força de compressió sinó que el simulador funciona imposant un desplaçament als punxons. Els seus rodets són modificables ajustant-se a perfils de compressió dissenyats pel fabricant sense la necessitat d'haver de canviar de rodets com en els bancs lineals i es pot modificar el temps entre compressions ajustant la velocitat del motor. Aquest simulador ha estat utilitzat en diversos estudis sobre el comportament de diferents materials sota compressió (5,65–67).

Un altre tipus de simulador de compressió és l'STYL'ONE™ el qual també és comercialitzat per MEDELPHARM i és l'utilitzat en aquesta tesis. Aquest simulador és un simulador que presenta la mateixa flexibilitat i robustesa que la STYLCAM™ però amb la completa funcionalitat dels simuladors hidràulics, podent controlar per complet el desplaçament dels punxons de manera

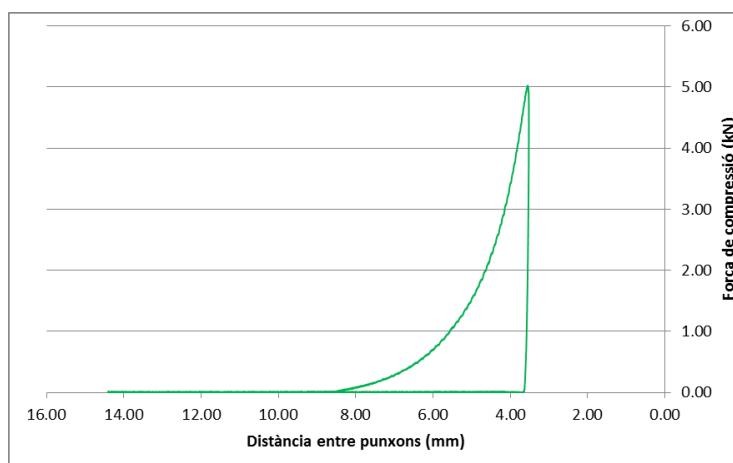
independent, ja sigui per un desplaçament imposat o fins assolir una força determinada. Com en el cas de la STYLCAM™, el fabricant ha dissenyat una sèrie de perfils de compressió acord amb els perfils de diverses màquines rotatòries industrials, per altra banda, també es pot dissenyar un perfil completament nou com en el cas d'un simulador hidràulic. Els perfils predeterminats disponibles inclouen un gran ventall de diferents màquines de comprimir, els quals també contempnen el tipus de punxonaria a utilitzar dins dels estàndards: Euro B, BB o Euro D (referents a la mida de la punxonaria). Les màquines rotatòries de les quals en pot simular el seu perfil de compressió es llisten a continuació:

- Fette P 2090 - Euro B/D
- Fette P 2100 - Euro D
- Fette P 3100 Euro D
- Fette P 1200i Euro B/D
- Korsch XL 400 - Euro B/D
- Kilian RX 45 - Kilian 25-32
- Kilian RX 47 Euro D
- Kilian RX 67 Euro B
- Kilian S250 Euro B



Il·lustració 16.
Simulador de
compressió
STYL'ONE™

El simulador STYL'ONE™ està connectat al software ANALIS. Al estar totalment instrumentalitzada, existeix la possibilitat d'enregistrar per a cada cicle de compressió la força i la posició dels punxons en cada moment i posteriorment es poden processar i estudiar els resultats. Els punxons es mouen per l'acció de servomotors del model "BRUSHLESS LENZE MCS12L41". A la Il·lustració 17 es mostra un exemple. El software també permet la connexió a altres dispositius destinats a la caracterització de comprimits, com per exemple un duròmetre, un peu de rei o una balança, podent associar així cada cicle amb les característiques finals dels diferents comprimits.



Il·lustració 17. Exemple d'un cicle de compressió obtingut per un simulador instrumentalitzat, on es mostra la distància entre els punxons (eix X) vs. la força de compressió aplicada (eix Y)

Un altre paràmetre quantificable a destacar és el Temps de Residència o "Dwell-Time" (DT). El DT és un paràmetre crític d'estudi en el desenvolupament i un dels factors claus en la transposició d'escala. A la bibliografia es descriu el DT com el temps en el qual s'aplica, i es manté, un màxim de pressió sobre la pólvora. El DT té una influència directa en la formació del comprimit així com en els seves característiques i un augment de la cadència de fabricació implica una reducció del DT (68,69)

L'STYLONE™ recopila dades i origina dos DT diferents, el real i el teòric. El DT real és el temps on s'aplica un 90% de la força de compressió i ve determinat pels sensors de força. En canvi, el DT teòric ve determinat pels sensors de desplaçament i és el temps que dura l'interval de desplaçament del 2,5% del

desplaçament màxims dels punxons, que correspondria a la màxima pressió efectuada sobre la pólvora (el DT teòric és calculat sense tenir en compte la deformació del simulador ni dels punxons) (5).

En la present tesis, el simulador STYLONE™ s'empra per avaluar al possibilitat d'incloure el paràmetre de la força d'ejecció al SeDeM. A més, com s'ha explicat prèviament, la transposició d'escala és una etapa crítica en la industrialització d'una fórmula farmacèutica. La mateixa fórmula pot respondre diferent quan el procés s'efectua amb una maquinaria diferent, a una escala major i a una velocitat de producció superior. És per aquest motiu la necessitat d'una fórmula robusta per assolir una producció adequada. Els simuladors de compressió també són una eina adequada per a estudiar la transposició d'escala, ja que permeten treballar amb poca quantitat de producte però, efectuar un estudi amb un ampli ventall de variables i emulant amb gran precisió l'equip concret on s'efectuarà el procés.

Per aquest motiu, en un segon punt de la present tesis, s'utilitzarà el simulador STYL'ONE™ per estudiar la robustesa de formulacions desenvolupades prèviament pel sistema expert SeDeM, correlacionant els resultats obtinguts amb el sistema expert amb els resultats obtinguts en una compressió industrial. En aquest estudi es proposen 5 formulacions, dissenyades a partir del sistema expert SeDeM, les quals es comprimeixen simulant diferents màquines de comprimir industrials sota diferents condicions de treball. D'aquestes 5 formulacions, tres s'elaboren per compressió directa i dues per granulació per via humida, les quals presenten una fórmula el més equivalent possible a les respectives fórmules per compressió directa. D'aquesta manera també s'estudia la robustesa del propi sistema expert i es posa en evidència l'existència o absència de diferències entre els resultats obtinguts pels diferents perfils simulats, així com d'entre els resultats obtinguts pel sistema expert i els obtinguts durant la compressió.

PART EXPERIMENTAL

MATERIALS I MÈTODES

1. MATERIALS I EQUIPS

1.1. OPTIMITZACIÓ DEL SISTEMA EXPERT SEDEM

1.1.1. Optimització de la determinació de l'índex de cohesivitat

Materials

Els materials utilitzats són excipients de naturalesa diferent per tal d'efectuar l'estudi sobre un ventall de materials que presentin diferents comportaments de compressió. També s'utilitza un ampli nombre de cel·luloses per verificar els resultats obtinguts i un principi actiu per demostrar l'efectivitat de la nova determinació de l'ícd en el desenvolupament d'una forma farmacèutica.

Taula 4. Materials emprats en l'optimització de l'índex de cohesivitat

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT
Avicel® 101	FMC Biopolymer	61301C
Avicel® 102	FMC Biopolymer	71031C
Avicel® 301	FMC Biopolymer	P1319C
Avicel® 302	FMC Biopolymer	Q1243C
Avicel® 200	FMC Biopolymer	M1401C
Comprecel® 101	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C0911021-S
Comprecel® 102	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C1112039-S
Comprecel® 301	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C1408086-S
Comprecel® 302	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C1403108-S
Emcocel® 50M	JRS Pharma	6105050939
Emcocel® 90M	JRS Pharma	610970238
Emcocel® 90HD	JRS Pharma	T95063
Emcocel® 200 LP	JRS Pharma	256004

PART EXPERIMENTAL

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT
Emcompress®	JRS Pharma	9003
Kollidon® VA 64	BASF	51799616K0
Lactose Fast Flo®	Seppic	8513060861
Microcel® 101	Blanver	125000004
Microcel® 102	Blanver	125001008
Microcel® 200	Blanver	1450122014
Vivapur® 101	JRS Pharma	6610153224
Vivapur® 102	JRS Pharma	5610201109
Vivapur® 301	JRS Pharma	6630120110
Vivapur® 302	JRS Pharma	5630290339
Vivapur® 200	JRS Pharma	5620011550
Síllice Col·loïdal anhidre	Fagron Ibérica	16H22-T05
Magnesi estearat	Fagron Ibérica	14F25-B02-301892
Talc Ph. Europea	Fagron Ibérica	14L04-T01
Sulfadimetoxina	Esteve	753098-0

Equips

- Màquina de comprimir excèntrica Bonals
- Punxons oblongues 19x10 mm
- Bombo bicònic Glatt
- Balança Precisa 600C
- Balança analítica Mettler-Toledo AB104
- Balança analítica Sartorius R200D
- Duròmetre Schleuniger 5Y
- Embut de velocitat de lliscament i angle de repòs

- Suport per l'embut
- Paper mil·limetrat
- Peu de rei Mitutoyo
- Volumenòmetre Schleuniger
- Vibrador de tamisos CISA
- Estufa a 105 °C ± 2 °C Selecta
- Tamisos de 0,800 mm, 0,600 mm, 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm i 0,050 mm.
- Dessecador con silicagel
- Humectador en ambient de 76% HR ± 2%
- Friabilòmetre Schleuniger FRV 200

1.1.2. Augment de l'índex de fiabilitat del SeDeM

1.1.2.1. Paràmetre punt de fusió

Materials

Els materials utilitzats són excipients de naturalesa diferent els quals presenten punts de fusió molt diferents.

Taula 5. Materials emprats en l'estudi del punt de fusió en el diagrama SeDeM

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT
Peg 1500	Croda	23031S1499
Peg 4000	Croda	25041S1561
Peg 6000	Croda	3112SS1353
Coenzim Q10	Fagron Ibérica	L16040044-OF-211693
Tocoferol Nicotinato	Eisai	601548
Zidovudina	Blanver	PILOTO-51149
Ibuprofé	Fagron	14A29-D0431-319257
Sulfadimetoxina	Esteve	753098-0

PART EXPERIMENTAL

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT
Sulfadimetoxina	Esteve	M21313
Galen® IQ-721	Beneo	L121393602
Pardeck® M 200	Merck	M846119
Vivapur® 200	JRS Pharma	5620011550
Emcocel® 90M	JRS Pharma	610970238
Kollidon® VA 64	BASF	51799616K0
Lactosa Fast Flo®	Seppic	8513060861
Emcompress®	JRS Pharma	9003

Equips

- Màquina de comprimir excèntrica Bonals
- Punxons oblongues 19x10 mm
- Bombo bicònic Glatt
- Balança Precisa 600C
- Balança analítica Mettler-Toledo AB104
- Balança analítica Sartorius R200D
- Duròmetre Schleuniger 5Y
- Embut de velocitat de lliscament i angle de repòs
- Suport per l'embut
- Paper mil·limetrat
- Peu de rei Mitutoyo
- Volumèmetre Schleuniger
- Vibrador de tamisos CISA
- Estufa a 105 °C ± 2 °C Selecta
- Tamisos de 0,800 mm, 0,600 mm, 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm i 0,050 mm.
- Dessecador con silicagel
- Humectador en ambient de 76% HR ± 2%

- Friabilòmetre Schleuniger FRV 200
- Electrothermal IA9300
- Càmera principal Xiaomi Redmi note pro 3, 16 MP

1.1.2.2. Paràmetre força ejecció

Materials

Taula 6. Materials emprats en l'estudi de la Força d'ejecció en el diagrama SeDeM

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT
Galen® IQ-721	Beneo	L121393602
Parteck® M 200	Merck	M846119
Pearlitol 200 SD	Roquette	E694G
Mannitol Ph. Europea	Fagron ibérica	16D05-B03-323745
Kollidon® VA 64	BASF	83540324U0
Lactosa Fast Flo®	Seppic	8513060861
Lactosa Ph. Europea	Fagron Ibérica	14-H27-B01-303758
Tabletose 80	Meggle Pharma	L1208
Starlac	Meggle Pharma	YM065
Lycatab C	Roquette	E2999
Emcompress®	JRS Pharma	9003
Emcompress® Premium	JRS Pharma	405804
Comprecel® 101	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C0911021-S
Comprecel® 102	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C1112039-S
Comprecel® 301	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C1408086-S

PART EXPERIMENTAL

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT
Comprecel® 302	Ming Thai Chemical Co., LTD.	C1403108-S
Avicel® 101	FMC Biopolymer	61301C
Avicel® 102	FMC Biopolymer	71031C
Avicel® 301	FMC Biopolymer	P1319C
Avicel® 302	FMC Biopolymer	Q1243C

Equips

- Màquina de comprimir excèntrica Bonals
- Punxons oblongues 19x10 mm
- Simualdor de compressió Styl'One
- Bombo bicònic Glatt
- Balança Precisa 600C
- Balança analítica Mettler-Toledo AB104
- Balança analítica Sartorius R200D
- Duròmetre Schleuniger 5Y
- Embut de velocitat de lliscament i angle de repòs
- Suport per l'embut
- Paper mil·limetrat
- Peu de rei Mitutoyo
- Volumèmetre Schleuniger
- Vibrador de tamisos CISA
- Estufa a 105 °C ± 2 °C Selecta
- Tamisos de 0,800 mm, 0,600 mm, 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm i 0,050 mm.
- Dessecador con silicagel
- Humectador en ambient de 76% HR ± 2%
- Friabilòmetre Schleuniger FRV 200
- Pharmatron Multitest 50®

1.2. ESTUDIS DE COMPRESSIÓ EN SIMULADOR DE COMPRESSIÓ STYL'ONE

1.2.1. Materials

PRODUCTE	PROVEÏDOR	LOT/ CQ
Vivapur® 102	JRS Pharma	5610201109
Lactosa Fast Flo®	Seppic	8513060861
Zidovudina	Blanver	PILOTO-51149
Ibuprofé	Fagron	14A29-D0431-319257
Sulfadimetoxina	Esteve	753098-0
Vivasol®	JRS Pharma	5885
Sílíce Col·loïdal anhidre	Fagron Ibérica	16H22-T05
Magnesi estearat	Fagron Ibérica	14F25-B02-301892
Talc Ph. Europea	Fagron Ibérica	14L04-T01
Vivapur® 101	JRS Pharma	6610153224
Tabletose 80	Meggle Pharma	L1208
Kollidon® VA 64	BASF	83540324U0

1.2.2. Equips

- Màquina de comprimir excèntrica Bonals
- Punxons oblongues 19x10 mm
- Simualdor de compressió Styl'One
- Bombo bicònic Glatt
- Balança Precisa 600C
- Balança analítica Mettler-Toledo AB104
- Balança analítica Sartorius R200D

PART EXPERIMENTAL

- Duròmetre Schleuniger 5Y
- Embut de velocitat de lliscament i angle de repòs
- Suport per l'embut
- Paper mil·limetrat
- Peu de rei Mitutoyo
- Volumèmetre Schleuniger
- Vibrador de tamisos CISA
- Estufa a 105 °C ± 2 °C Selecta
- Tamisos de 0,800 mm, 0,600 mm, 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm i 0,050 mm.
- Dessecador con silicagel
- Humectador en ambient de 76% HR ± 2%
- Friabilòmetre Schleuniger FRV 200
- Electrothermal IA9300
- Pharmatron Multitest50® (Solothurn, Switzerland)

2. MÈTODES

2.1. OPTIMITZACIÓ DEL SISTEMA EXPERT SEDEM

Metodologia SeDeM

Com s'ha explicat en la part bibliogràfica, el sistema expert SeDeM és un sistema obert, susceptible a optimitzacions i adició de paràmetres. En el seguit de la present tesis doctoral, s'utilitza la metodologia SeDeM, prèviament establerta (39,44,46), i es proposen diferents modulacions. El diagrama SeDeM es basa de la caracterització dels diferents paràmetres que el conformen i la metodologia per la seva caracterització es descriu a continuació:

- Densitat aparent sense compactar i compactada (Ph. Eur. 2.9.34)

L'assaig de la densitat aparent té com a objectiu, determinar, sota condicions establertes, els volums aparents abans i després de sedimentar, la capacitat de sedimentació i la densitat de sòlids dividits.

Es pren un pes determinat en funció de la proveta a utilitzar, la qual és adequada segons Farmacopea Europea, edició vigent:

- Proveta de 250 mL → 100 grams de mostra
- Proveta de 100 mL → 50 grams de mostra
- Proveta de 25 mL → 9 grams de mostra

La mostra es deposita a la proveta i s'anota el volum inicial. A continuació s'aplica un total de 2500 cops seguint la sèrie següent (10 cops, 490 cops, 750 cops i 1250 cops) utilitzant el volumenòmetre automàtic Dr. Schleuniger JV 200 i anotant els volums resultants de cada sèrie de cops.

Amb les dades primàries del pes de la mostra i els volums inicials i finals es calcula la densitat aparent sense compactar i compactada segons les equacions següents:

Densitat aparent sense compactar:

$$\delta_0 = m / V_0 \text{ (g/ml)}$$

On m és la quantitat de mostra expressada en grams i V_0 el volum aparent sense compactar expressat en mil·lilitres.

Densitat aparent compactada:

$$\delta = m / V_{2500} \text{ (g/ml)}$$

On V_{2500} és el volum aparent compactat a 2500 cops en mil·lilitres.

- Índex de Hausner (Ph. Eur 2.9.36)

Permet conèixer la velocitat de flux i la cohesivitat de la mostra estudiada. Es calcula a partir de les mitjanes obtingudes de les determinacions de la densitat aparent sense compactar (D_a) i de la densitat aparent compactada (D_c):

$$IH = D_c / D_a$$

- Angle de repòs (Ph. Eur 2.9.36)

La fluïdesa de la pólvora també es determina a partir del càlcul de l'angle de repòs que forma el con del cos de la pólvora quan aquesta cau per gravitació a través d'un embut sota unes condicions establertes. En aquest cas l'embut utilitzat és un embut ANORSA de referència X5992.

Es col·loca un paper mil·limetrat i just al centre del paper, es col·loca l'embut, a 7 cm d'alçada comptant des de l'extrem inferior de l'embut, subjecte d'una pinça a un suport.

Es tapa la boca de l'embut amb un tros de cinta adhesiva i s'enrasa la mostra dins de l'embut, passant una espàtula metàl·lica suaument però amb fermesa per damunt de l'embut. La cinta adhesiva es retira ràpidament i la pólvora cau per gravitació formant un pseudo-con sobre el centre del paper mil·limetrat. Si la pólvora no cau degut a la mala fluïdesa de la mateixa, es colpeja suaument l'embut amb el mànec de fusta metàl·lic de l'espàtula fins que llisqui tota la pólvora.

S'anoten els quatre radis que forma el con sobre el paper mil·limetrat i es mesura l'altura mitjançant un peu de rei. A partir d'aquestes dades primàries obtingudes es mesura l'angle de repòs segons l'equació següent:

$$\alpha = (\text{antitg } H/r)$$

On H és l'altura del con i r la mitjana dels quatre radis.

- Velocitat de lliscament (Ph. Eur. 2.9.16)

La velocitat de lliscament mesura la quantitat de temps requerit perquè caigui completament a través d'un embut, determinat segons Farmacopea Europea, una quantitat determinada de pólvora. L'embut utilitzat és un embut ANORSA referència X7705.

Per determinar aquest paràmetre es pesen 50 g de la pólvora a caracteritzar i es tapa amb cinta adhesiva la boca de l'embut. S'omple l'embut amb la mostra lentament i evitant la formació d'espais d'aire a la tija de l'embut. Un cop la totalitat de la mostra ha estat col·locada a l'embut, es retira ràpidament la cinta adhesiva i s'inicia el cronòmetre, que s'atura quan tota la mostra ha passat a través de l'embut. Si la mostra no cau es pot colpejar l'embut suaument amb un mànec d'espàtula de fusta.

El resultat s'expressa en segons per cada 50 g de mostra, o bé, si la mostra no cau, el resultat s'expressa com a infinit.

- Humitat Relativa (%HR) (Ph. Eur. 2.2.32)

Es determina efectuant l'assaig de pèrdua per dessecació segons Farmacopea Europea. És a dir, es col·loca un gram de mostra en un pesa substàncies i es porta a terme la dessecació a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 3 hores.

- Higroscopicitat (%H)

Es determina l'augment de pes d'1 gram de mostra que es col·loca en un humectador sota unes condicions del 76% ($\pm 2\%$) d'humitat relativa i a una temperatura de $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 24 hores.

- Determinació del percentatge de partícules fines < 50 µm (%Pf)

S'aplica la metodologia descrita a la monografia 2.9.12 de la Farmacopea Europea. Es col·loquen 10 grams de la mostra sobre un tamís de 50 µm i es sotmet a vibracions durant 10 minuts a màxima potencia.

- Índex d'homogeneïtat (Iθ)

S'aplica el mètode general de la monografia 2.9.12 de la Farmacopea Europea per a la determinació de la mida de partícula per cascada de tamisos. Es determina la granulometria de 10 g de mostra i es sotmet la cascada de tamisos a vibracions de màxima potència (posició 10) durant 10 minuts. Els tamisos utilitzats són els següents:

- 355 µm
- 212 µm
- 100 µm
- 50 µm
- base

Es determina el pes de mostra retinguda a cada fracció i es calcula el percentatge (%) respecte el pes utilitzat i s'aplica la següent equació:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$

On Iθ és l'índex d'homogeneïtat relativa dins de l'interval de les fraccions considerades, F_m és el percentatge de partícules de la fracció majoritària, F_{m-1} és el percentatge de partícules de la fracció immediatament inferior a F_m, F_{m+1} és el percentatge de la fracció immediatament superior a F_m, D_m és el diàmetre de la fracció majoritària, D_{m-1} és el diàmetre immediatament inferior al diàmetre de la fracció majoritària, D_{m+1} és el diàmetre immediatament superior al diàmetre de la fracció majoritària i n és el número de la fracció dins d'un ordre respecte la fracció majoritària.

Cal tenir en compte que en cas que el resultat de partícules fines sigui molt elevat, aquestes es poden adherir a les parets de la cascada de tamisos durant la determinació de l'índex d'homogeneïtat i per tant obtenir un resultat que no es

correspongui amb el paràmetre anterior. És per aquest motiu que la determinació de partícules fines es realitza de manera independent en un altra assaig.

- Índex de cohesivitat (Icd)

La metodologia seguida per la determinació d'aquest paràmetre es basa en la pràctica galènica i el sentit comú. Per tal de no malmetre l'utilitatge s'addiciona una mescla de lubricants a una concentració del 3,5% p/p amb la pólvora. La composició de la mescla s'indica a la taula següent:

Taula 7. Composició de la mescla de lubricants SeDeM

Component	%
Estearat de Magnesi	28,57
Talc de Venècia	67,43
Sílice col·loïdal anhidre	4,00

Degut a que s'aplica a una concentració del 3,5%, la mescla final conté un 1% de Estearat de magnesi, un 0,14% de sílice col·loïdal anhidre i un 2,36% de Talc de Venècia.

L'excipient a caracteritzar es tamisa per un sedàs de 800 µm i es mescla amb la mescla de lubricants SeDeM (39) prèviament tamisada per un sedàs de 600 µm durant 5 minuts al bombo bicònic a 20 r.p.m. Si la mescla obtinguda presenta aglomerats es tamisa per un sedàs de 1 mm. La mescla obtinguda es comprimeix utilitzant una màquina de comprimir excèntrica bonals amb una punxonaria de 19x10 mm oblonga. La màquina s'ajusta per la obtenció de 5 comprimits de 1 gram (o el màxim pes en cas de no assolir el gram) i a la màxima força de compressió possible, en funció del material, que permeti l'obtenció d'un comprimit adequat. És a dir, que no presenti exfoliació i que es pugui manipular. Es determina la duresa dels comprimits obtinguts utilitzant un duròmetre Schleuniger 5Y.

Caracterització de comprimits

En diferents punts de la present tesis doctoral, es porta a terme l'elaboració de comprimits i posteriorment la caracterització d'algun dels seus paràmetres. Les metodologies seguides s'apliquen segons Farmacopea Europea, edició vigent (4) i es descriuen a continuació:

- Determinació de la Uniformitat de massa:

La determinació de la uniformitat de massa s'aplica segons es descriu a l'apartat 2.9.5 de la Farmacopea Europea edició vigent.

En una balança analítica es pesen 20 unitats individualment i es calcula el pes mitjà. Si el pes és superior a 250 mg, la massa individual de cada unitat ha d'estar en un rang de $\pm 5 \%$ respecte la mitjana. Un màxim de dues unitats poden estar fora dels límits però cap unitat pot desviar-se respecte la mitjana experimental més d'un $\pm 10 \%$.

Si la massa és inferior a 250 mg però superior a 80 mg, la massa individual de cada unitat ha d'estar en un rang de $\pm 7,5 \%$ respecte la mitjana. Un màxim de dues unitats poden estar fora dels límits però cap unitat pot desviar-se respecte la mitjana experimental més d'un $\pm 15 \%$.

Si la massa és inferior a 80, la massa individual de cada unitat ha d'estar en un rang de $\pm 10 \%$ respecte la mitjana. Un màxim de dues unitats poden estar fora dels límits però cap unitat pot desviar-se respecte la mitjana experimental més d'un $\pm 20 \%$.

- Determinació de la resistència al trencament (Duresa):

Per la determinació de l'assaig de resistència al trencament s'aplica la metodologia descrita a l'apartat 2.9.8. de la Farmacopea Europea edició vigent. Es determina la resistència al trencament de 10 comprimits, es calcula el valor mitjà (N) i s'indica el màxim i el mínim.

- Determinació de la friabilitat:

S'aplica la metodologia descrita a l'apartat 2.9.7. de la Farmacopea Europea edició vigent.

Si el comprimit pesa més de 650 mg es pesen 10 comprimits, si els comprimits pesen menys de 650 mg es pesen comprimits suficients per arribar a 6,500 g. Els comprimits es col·loquen en el friabilòmetre a 25 r.p.m. durant 4 minuts i posteriorment es tornen a pesar, es calcula la friabilitat segons la següent equació:

$$\text{Friabilitat (\%)} = \frac{P1-P2}{P1} \times 100 \quad (1)$$

On P1 és el pes inicial i P2 és el pes final.

La friabilitat ha de presentar un valor inferior al 1 %.

2.1.1. Optimització de la determinació de l'índex de cohesivitat

Caracterització dels materials

La caracterització dels materials s'efectua determinant el diagrama SeDeM per a cada un dels materials descrits. La determinació del diagrama SeDeM s'aplica seguint la metodologia descrita en el punt 2.1 Optimització del sistema expert SeDeM.

Influència de la densitat de la pólvora en la determinació de l'Índex de Cohesivitat

Es comprimeixen 5 excipients (Emcompress[®], Lactosa Fast Flo[®], Comprecel[®] 302, Kollidon[®] Va 64 i el Microcel[®] 102) de naturalesa i densitats aparents diferents utilitzant la mateixa màquina de comprimir i punxons que els empleats per la metodologia SeDeM (Veure 2.1). No obstant, enlloc de ser comprimits a un gram es comprimeixen a diferents alçades: 5,00 mm, 4,00 mm, 3,00 mm, 2,50 mm i 2,00 mm ($\pm 0,20$ mm). Per cada excipient, s'efectuen 15 comprimits a cada una de les alçades establertes. La compressió s'efectua a la màxima força de compressió possible en funció de l'excipient.

Es caracteritza la duresa, l'alçada i el pes dels comprimits resultants amb els equips corresponents (veure punt 1.1.1). Es realitza un estudi estadístic per analitzar els resultats on s'aplica un test Anova i un test de contrast de rangs múltiples.

Aplicació de la nova metodologia per la Determinació de l'Índex de cohesió:
Comparació de 21 Cel·luloses Microcristal·lines (MCC)

Les cel·luloses microcristal·lines presenten una densitat aparent baixa i es descriuen a la bibliografia com a excipients amb una alta compressibilitat i compactabilitat. En conseqüència, les MCC són un tipus d'excipients adequats per tal de verificar que el mètode desenvolupat és correcte.

Es determina el diagrama SeDeM per cada una de les MCC, però l'Icd es determina seguint la nova metodologia proposada, que és un dels objectius d'aquesta tesis doctoral. És a dir, ajustant el pes del comprimit en funció de la densitat aparent del comprimit.

Aplicació de la nova metodologia per la Determinació de l'Índex de cohesió:
Disseny d'una formulació

La sulfadimetoxina és un principi actiu que presenta una compressibilitat molt deficient. En aquest estudi és utilitzada com a principi actiu traçador per mostrar l'impacte de la correcta determinació de l'Icd.

S'utilitza l'equació matemàtica prèviament establerta (47) per calcular la quantitat necessària de Microcel® 102 per corregir les deficiències de compressibilitat de la Sulfadimetoxina segons ambdues caracteritzacions (metodologia prèvia de l'Icd i la nova metodologia proposada). L'excipient i la Sulfadimetoxina es tamisen per un tamís de 800 µm i es mesclen al bombo bicònic durant 15 minuts a 20 rpm. Posteriorment la mescla de lubricants SeDeM es tamisa a través d'un tamís de 600 µm i s'afegeix a la mescla anterior, la qual es mescla 5 minuts més a 20 rpm.

S'efectua la determinació del diagrama SeDeM de la mescla resultant. La mescla es comprimeix utilitzant els mateixos paràmetres de compressió que els seguits en la metodologia SeDeM (punxons de 19x10 mm oblongues, màquina de comprimir excèntrica Bonals, comprimits d'1 gram de pes, màxima força de compressió segons la pólvora a comprimir) però la compressió es realitza en mode automàtic.

Es realitza la caracterització dels comprimits resultants: la uniformitat de massa i la friabilitat es determinen segons les monografies descrites a Farmacopea Europea (4). També es determina la duresa dels comprimits.

2.1.2. Augment de l'índex de confiança del SeDeM

Com s'ha explicat a la anteriorment, un augment del nombre de paràmetres comporta un augment de l'índex de confiança del SeDeM. Es proposa l'adició de dos paràmetres en el diagrama SeDeM.

2.1.2.1. Paràmetre punt de fusió

Caracterització dels materials

La caracterització dels materials s'efectua determinant el diagrama SeDeM per a cada un dels materials descrits. La determinació del diagrama SeDeM s'aplica seguint la metodologia descrita en el punt 2.1.

Determinació del punt de fusió dels materials

Els materials es col·loquen en un tub capil·lar i s'introdueixen dins de l'equip Electrothermal IA 9300. S'inicia l'equip amb una temperatura inicial de 25 °C i s'escalfa a 5 °C per minut. Quan s'observa, a nivell visual, un canvi d'estat sòlid a líquid, una fusió parcial o una carbonització s'anota la temperatura. L'assaig es realitza per duplicat i es calcula la mitjana aritmètica del punt de fusió.

Determinació de l'equació per la conversió del valor experimental al valor radi

Es realitza una recerca bibliogràfica a partir de la qual s'estableixen els valors límits per aquest paràmetre i en conseqüència l'equació que en permet efectuar la conversió del valor experimental al valor radi.

Disseny de l'equació pel càlcul de la concentració òptima màxima

Es proposa una equació per la determinació de la concentració òptima màxima per aquells materials que presenten un valor deficient pel punt de fusió. Es verifica la seva efectivitat en el desenvolupament de 3 formulacions binàries però, lubricades amb la mescla de lubricants SeDeM. Les 3 formulacions presenten un component amb un punt de fusió deficient (Polietilenglicol 6000, Ibuprofè i Coenzim Q 10). Es calcula la concentració màxima per aquest

component segons l'equació proposada. Les 3 formulacions es dissenyen amb un 3,5 % de la mescla de lubricants SeDeM i amb quantitat suficient pel 100% d'Avicel® PH 102.

Es pesen les quantitats calculades de tots els components de cada formulació. El component crític i l'Avicel® PH 102 es tamisen per un sedàs de 800 µm i es mesclen durant 20 minuts al bombo bicònic a 20 rpm. La mescla de Lubrificants es tamisa per un tamís de 600 µm i s'addiciona a les mescles anterior que es tornen a barrejar 5 minuts més a 20 rpm al bombo bicònic.

Es procedeix a la compressió de les mescles utilitzant la màquina de comprimir excèntrica Bonals i els mateixos punxons que els utilitzats en la determinació del diagrama SeDeM (19x10 mm convexes i ovalats). S'ajusta la màquina de comprimir per l'obtenció de comprimits de 1 gram a diferents forces de compressió. Es procedeix a la compressió en mode automàtic en les condicions que presenten els resultats més òptims.

Es dissenyen 3 formulacions més per les quals es calcula la concentració del component crític segons l'equació proposada per l'obtenció d'un radi corregit de 4,5. S'aplica la mateixa metodologia descrita i es comparen els resultats.

2.1.2.2. Paràmetre força ejecció

Caracterització dels materials

La caracterització dels materials s'efectua determinant el diagrama SeDeM per a cada un dels materials descrits. La determinació del diagrama SeDeM s'aplica seguint la metodologia descrita en el punt 2.1.

Determinació de la Força d'Ejecció (Fe) dels excipients

Els excipients són tamisats per un tamís de 800 µm. S'efectua la compressió dels excipients purs utilitzant el simulador de compressió Styl'ONE. S'aplica un estudi per forces de compressió (és a dir, que el moviment dels punxons es determina efectuant una compressió prèvia la qual determina la distància entre els punxons a partir de la força detectada pels sensors de força) i s'efectuen 5 comprimits de

400 mg amb uns punxons de 11,28 mm plans a 10 kN, 15 kN, 30 kN i 45² kN. S'utilitza el cicle de compressió per defecte 1 establert pel simulador de compressió a una velocitat de compressió del 15 % de la velocitat màxima que pot assolir el simulador de compressió³.

Els excipients són tamisats per un tamís de 800 µm i mesclats durant 5 minuts a un bombo bicònic a 20 rpm amb un 1% de estearat de magnesi prèviament tamisat per un tamís de 600 µm. S'aplica el mateix estudi per forces de compressió seguint les mateixes condicions descrites.

Els excipients són tamisats per un tamís de 800 µm i mesclats durant 5 minuts a un bombo bicònic a 20 rpm amb un 3,5% de la mescla de lubricants SeDeM prèviament tamisada per un tamís de 600 µm. S'aplica el mateix estudi per forces de compressió seguint les mateixes condicions descrites.

Determinació de l'equació per la conversió del valor experimental al valor radi

A partir de la realització d'una recerca bibliogràfica i amb els resultats experimentals obtinguts, s'estableixen els valors límits per aquest paràmetre i en conseqüència l'equació que en permet efectuar la conversió del valor experimental al valor radi.

2.2. ESTUDIS DE COMPRESSIÓ EN SIMULADOR STYL'ONE

2.2.1. Disseny de les formulacions

Recerca bibliogràfica i caracterització dels principis actius utilitzats

S'efectua una recerca bibliogràfica pels principis actius utilitzats en aquest punt (Ibuprofè, Sulfadimetoxina i Zidovudina).

Es caracteritzen els diagrames SeDeM dels 3 principis actius utilitzats seguint la metodologia descrita pel sistema expert SeDeM (39) però aplicant les modificacions presentades en els diferents estudis efectuats al llarg de la tesis.

² Límit de seguretat del simulador de compressió establert a 50 kN.

³ Velocitat màxima a la que pot treballar en un estudi de força sense produir desviacions en les forces de compressió.

Aplicació de l'equació matemàtica SeDeM i caracterització dels excipients majoritaris

S'aplica l'equació matemàtica i es proposen excipients susceptibles, prèviament caracteritzats per la metodologia SeDeM, per a la correcció de les deficiències de tots els principis actius.

2.2.2. Metodologia de fabricació

Mescles de formulacions per compressió directa

Es pesen els diferents components de la formulació. El principi actiu, el Vivapur[®] 102, la Lactosa Fast Flo[®] i el Vivasol[®] es tamisen per un tamís de 800 µm. Els components tamisats es mesclen en un bombo bicònic durant 15 minuts a 20 rpm. Els lubricants (el talc, la sílice col·loïdal anhidre i l'estearat de magnesi) es tamisen per un tamís de 600 µm i s'afegeixen a la mescla anterior que es barreja 5 minuts més a 20 rpm en un bombo bicònic.

Es caracteritzen els diagrames SeDeM de les mescles obtingudes.

Formulacions per granulació via humida

Es pesen els components intragranulars de la formulació. La lactosa monohidrat, el Vivapur[®] 101, el Kollidon[®] Va 64 i el Vivasol[®] es tamisen per un tamís de 1,00 mm. Es mesclen tots els components a excepció del Kollidon[®] Va 64 en la mateixa amassadora doble sigma durant 10 minuts. En un recipient de mida adequada es dissol Kollidon[®] Va 64 en 500 grams d'aigua. Es procedeix a la preparació de l'amassat aplicant lentament la solució aglutinant sobre la mescla obtinguda prèviament durant 15 minuts. L'amassat obtingut es granula utilitzant la granuladora d'humits TURU-GRAU a través d'un tamís de 800 µm. El granulat obtingut s'asseca durant 20 hores en estufa a 50 °C i se'n determina la humitat relativa en % per pèrdua per dessecació mitjançant infrarojos a 105 °C durant 15 minuts. El granulat sec es tamisa per la tamisadora oscil·lant Erweka a través d'un tamís de 1,00 mm. Es pesa el granulat obtingut i es re-calcula el pes dels components extra-granulars.

Es pesen els components extra-granulars a excepció de l'estearat de magnesi. Es tamisen per un tamís de 1,00 mm i es mesclen amb el granulat obtingut durant 5 minuts a 20 rpm en bombo bicònic. Es pesa l'estearat de magnesi i es tamisa per un tamís de 0,600 mm. L'estearat s'addiciona a la mescla anterior que es barreja 2 minuts més a 20 rpm en bombo bicònic.

Es caracteritzen els diagrames SeDeM dels granulats obtinguts.

Compressió de les mescles utilitzant el simulador de compressió Style'ONE

Es simulen els perfils de compressió de les següents màquines de comprimir rotatòries descrites a continuació amb els següents paràmetres:

- Màquina rotatòria Kilian S 250 – Euro B
 - Nombre d'estacions: 32
 - Diàmetre de la torreta: 370 mm
 - Rodet de precompressió: 130 mm
 - Rodet de compressió principal: 300 mm
 - Angle entre rodets: 54 °
 - Angle de la rampa d'ejecció: 37 °
 - Velocitat màxima de la torreta: 125 rpm
 - Velocitat de producció màxima estimada⁴: 4000 comp./min
- Màquina rotatòria Fette P2090 – Euro B
 - Nombre d'estacions: 36
 - Diàmetre de la torreta: 410 mm
 - Rodet de precompressió: 250 mm
 - Rodet de compressió principal: 250 mm
 - Angle entre rodets: 90 °
 - Angle de la rampa d'ejecció: 16 °
 - Velocitat màxima de la torreta: 115 rpm
 - Velocitat de producció màxima estimada: 4140 comp./min

⁴ Les velocitats de producció màxima estimada es calculen a partir del producte de la velocitat màxima de la torreta pel nombre d'estacions de la màquina de comprimir

- Màquina rotatòria Korsch XL400 – Euro B
 - Nombre d'estacions: 35
 - Diàmetre de la torreta: 410 mm
 - Rodet de precompressió: 250 mm
 - Rodet de compressió principal: 250 mm
 - Angle entre rodets: 68 °
 - Angle de la rampa d'ejecció: 46 °
 - Velocitat màxima de la torreta: 120 rpm
 - Velocitat de producció màxima estimada: 4200 comp./min

- Màquina rotatòria Kilian RX47 – Euro D
 - Nombre d'estacions: 47
 - Diàmetre de la torreta: 620 mm
 - Rodet de precompressió: 100 mm
 - Rodet de compressió principal: 300 mm
 - Angle entre rodets: 35,2 °
 - Angle de la rampa d'ejecció: 30 °
 - Velocitat màxima de la torreta: 80 rpm
 - Velocitat de producció màxima estimada⁵: 3720 comp./min

- Màquina rotatòria Fette 3100 – Euro D
 - Nombre d'estacions: 37
 - Diàmetre de la torreta: 501 mm
 - Rodet de precompressió: 100 mm
 - Rodet de compressió principal: 300 mm
 - Angle entre rodets: 36,48 °
 - Angle de la rampa d'ejecció: 29,19 °
 - Velocitat màxima de la torreta: 80 rpm
 - Velocitat de producció màxima estimada: 2960 comp./min

⁵ Les velocitats de producció màxima estimada es calculen a partir del producte de la velocitat màxima de la torreta pel nombre d'estacions de la màquina de comprimir

Per cada perfil de compressió simulat s'efectua un estudi determinat per distància entre punxons (és a dir, que la força es determina com a resultat d'una distància entre punxons establerta prèviament) a diferents forces de compressió (5, 10, 15, 30, 45) kN i sense precompressió a una velocitat de 5 rpm utilitzant uns punxons plans d' 11,28 mm de diàmetre. Per cada força de compressió s'efectuen 5 comprimits de 400 mg \pm 20 mg. L'alimentació de la matriu s'efectua mitjançant una tremuja sense alimentació forçada. El mateix estudi s'efectua a 25, 50, 75 i 100 rpm. Cal remarcar que no és possible efectuar la simulació a 100 rpm pels perfils de compressió de les màquines Euro D.

En funció dels resultats, es seleccionen les sis condicions estudiades més crítiques per a cada perfil i s'efectua una altra simulació en aquestes condicions on s'aplica una precompressió del 20% respecte la força de compressió principal.

S'efectua una simulació més extensa, de 15 minuts, a la màxima força i velocitat que han presentat resultats acceptables aplicant una precompressió del 20% respecte la compressió principal. Es realitzen controls visuals i les caracteritzacions de 5 comprimits cada 5 minuts segons la metodologia que es descriu en el següent punt.

2.2.3. Caracterització dels comprimits

Es caracteritzen els comprimits tal com s'ha descrit al punt 1.1.

RESULTATS EXPERIMENTALS

1. OPTIMITZACIÓ DEL SISTEMA EXPERT SEDEM

La optimització del sistema expert permetrà una caracterització més acurada i més fiable, objectiu d'aquesta tesis doctoral. En aquest punt del present treball experimental es proposa la optimització de l'índex de cohesivitat. L'índex de cohesivitat és l'únic paràmetre del SeDeM que caracteritza la compactabilitat de la mescla a comprimir. Degut al fet que és l'únic paràmetre que avalua aquesta característica, és molt important evitar totes les desviacions possibles en la seva determinació experimental. Per altra banda, es proposa l'addició de nous paràmetres en el sistema expert SeDeM. L'addició de nous paràmetres, sempre que siguin crítics i presentin una relació en els resultats de la compressió, aporta més informació en el diagrama SeDeM i per tant augmenta l'índex de fiabilitat.

1.1. OBJECTIU

Optimitzar el sistema expert SeDeM millorant les metodologies ja existents, així com addicionant nous paràmetres que ens aportin informació crítica sobre la viabilitat d'una pólvora per ser comprimida per via directe. En concret, per l'obtenció d'un comprimit no recobert d'alliberació immediata i amb el requisit que la determinació dels paràmetres sigui de fàcil aplicació tant a nivell teòric com experimental.

1.2. OPTIMITZACIÓ DE LA METODOLOGIA PER LA DETERMINACIÓ DEL PARÀMETRE ICD

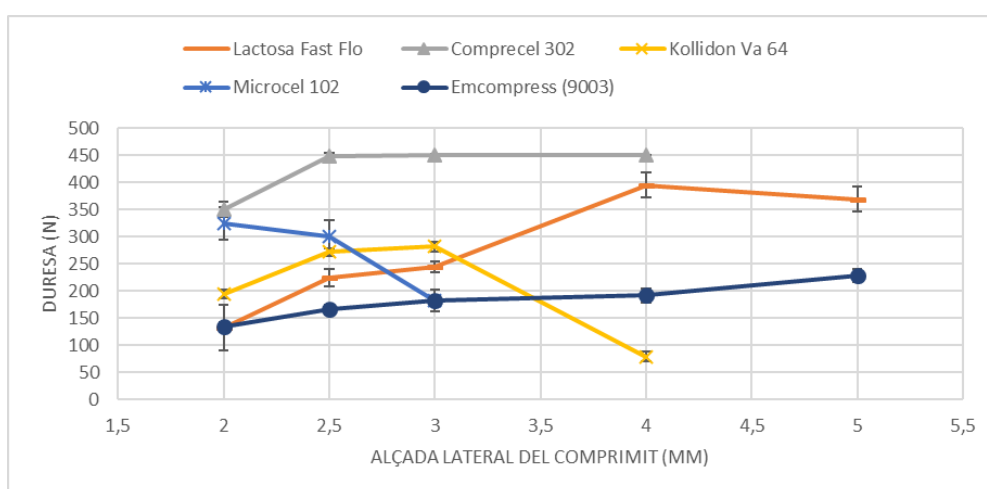
1.2.1. Objectiu

L'objectiu d'aquest punt de la tesis és optimitzar la metodologia per la determinació del paràmetre de l'índex de cohesivitat de tal manera que la densitat de la pólvora presenti les mínimes variacions en els resultats finals i mostrar l'impacte de la seva millora.

1.2.2. Estudi de la influència de la densitat aparent en la determinació del paràmetre Icd

S'han determinat els diagrames SeDeM de tots els materials utilitzats en aquest estudi seguint la metodologia prèviament descrita. Cada paràmetre s'ha determinat per triplicat i a partir d'aquest valor experimental s'han calculat els radis i les mitjanes d'incidència. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 8, que es troba a les dues pàgines següents.

Per estudiar l'impacte que pot presentar la densitat aparent en la determinació de l'Icd, s'han seleccionat 5 excipients de naturalesa química diferent: Emcompress[®], Lactosa Fast Flo[®], Comprcel[®] 302, Kollidon[®] Va 64 i Microcel[®] 102. Cada un d'ells presenta una densitat aparent sense compactar diferent, essent l'Emcompress[®] el més dens i el Microcel[®] 102 els menys dens (veure Taula 8), a més també presenten un caràcter de deformació diferents sota compressió (31,43,49,70). Les diferents densitats aparents sense compactar són la variable a estudiar, mentre que les diferents naturaleses químiques permeten l'extrapolació de resultats per altres excipients. Cada un dels excipients es comprimeix 15 vegades a cada una de les altures del comprimit definides i s'efectua la seva caracterització segons la metodologia descrita. La mitjana dels valors obtinguts per la duresa, el pes i l'altura dels comprimits es mostra la Taula 9, on són comparats amb els resultats prèviament obtinguts segons la metodologia SeDeM (comprimits d'1 gram). La tendència mostrada per cada excipient s'il·lustra a la Il·lustració 18.



Il·lustració 18. Duresa dels comprimits (N) Vs. alçada lateral dels comprimits (mm)

Taula 8. Paràmetres, mitjanes d'incidència i índex paramètric

N	MCC grau	Excipient	SeDeM: caracterització de excipients de CD											Mitjanes d'incidència					Índex			
			Paràmetres (r)											Dimens	Compresib	Fluïdesa/Llisc	Lub/estab.	Dosif./lubrif.	IP	IPP	IGC	
			Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	(a)	t"	%HR	%H	%pf									(IO)
1	101	Avicel® PH 101 Lot: 61301C	2.81	4.07	9.18	6.19	8.01	7.76	3.41	0.00	3.89	8.04	0.00	6.70	3.44	7.81	3.72	5.97	3.35	0.50	5.00	4.76
2		Comprecel® 101 Lot: C0911021_S	3.54	4.93	6.63	5.64	9.36	8.04	3.11	0.00	4.79	8.33	0.00	8.25	4.24	7.21	3.72	6.56	4.13	0.50	5.22	4.97
3		Microcel® 101 Lot: 125000004	3.14	4.41	7.64	5.76	8.47	7.98	2.02	0.00	3.50	9.15	0.00	8.05	3.78	7.29	3.33	6.33	4.03	0.50	5.01	4.77
4		Vivapur® 101 Lot: 6610153224	3.27	4.22	5.73	4.50	7.38	8.55	3.05	0.00	5.21	7.97	0.00	6.25	3.75	5.87	3.87	6.59	3.13	0.50	4.68	4.45
5		Emcocel® 50 M Lot: 6105050939	3.19	4.09	5.75	4.40	7.99	8.59	2.22	0.00	3.74	8.13	0.00	4.70	3.64	6.05	3.60	5.94	2.35	0.33	4.40	4.19
6	102	Avicel® PH 102 Lot: 71031C	3.35	4.39	5.89	4.74	10.00	8.45	5.11	6.49	4.18	8.36	4.45	3.70	3.87	6.88	6.68	6.27	4.07	0.50	5.76	5.48
7		Comprecel® 102 Lot: C1408086_S	3.38	4.67	6.81	5.52	10.00	8.09	3.23	0.00	5.29	8.08	3.20	3.10	4.03	7.44	3.77	6.68	3.15	0.50	5.11	4.87
8		Microcel® 102 Lot: 125001008	3.29	4.21	5.53	4.37	4.87	8.60	3.33	0.00	3.36	9.20	0.00	1.95	3.75	4.92	3.98	6.28	0.98	0.25	4.06	3.86
9		Vivapur® 102 Lot: 5610201109	3.22	4.28	6.41	4.95	9.00	8.36	3.90	4.17	4.11	8.39	3.23	3.10	3.75	6.79	5.47	6.25	3.17	0.33	5.26	5.01
10		Emcocel® 90 M Lot: 6109051321	3.48	4.32	4.66	3.89	10.00	8.80	4.17	5.17	4.62	7.68	5.04	3.30	3.90	6.18	6.04	6.15	4.17	0.42	5.43	5.17
11	301	Avicel® PH 301 Lot: P1319C	4.55	5.76	3.85	4.20	10.00	8.67	3.66	0.00	5.18	8.13	0.00	10.00	5.16	6.02	4.11	6.65	5.00	0.50	5.33	5.08
12		Comprecel® 301 Lot: C1408086_S	4.37	5.19	3.02	3.16	10.00	9.06	2.57	0.00	5.74	7.92	0.00	4.00	4.78	5.39	3.88	6.83	2.00	0.42	4.59	4.37

PART EXPERIMENTAL

13		Vivapur® 301 Lot: 6630120110	4.31	5.71	4.74	4.90	10.00	8.38	4.71	0.00	4.85	8.17	0.00	7.80	5.01	6.55	4.36	6.51	3.90	0.42	5.30	5.04
14		Avicel® PH 302 Lot: Q1243C	4.47	5.93	4.59	4.92	10.00	8.37	4.85	7.50	5.50	8.09	3.37	2.95	5.20	6.51	6.91	6.78	3.16	0.50	5.88	5.60
15	302	Comprecel® 302 Lot:C1403108_S	4.41	5.83	4.60	4.87	10.00	8.39	4.84	5.92	4.27	8.56	3.67	2.25	5.12	6.49	6.38	6.42	2.96	0.42	5.63	5.36
16		Vivapur® 302 Lot: 5630290339	4.21	5.63	4.99	5.04	10.00	8.32	4.10	7.33	5.58	8.09	3.98	4.25	4.92	6.68	6.58	6.83	4.11	0.58	5.96	5.67
17		Emcocel® HD90 Lot: T95063	3.87	4.63	3.53	3.28	10.00	9.02	5.74	8.00	4.70	9.19	5.08	4.10	4.25	5.61	7.59	6.95	4.59	0.50	5.93	5.64
18	200	Avicel® PH 200 Lot: M1401C	3.85	4.52	3.21	2.90	10.00	9.13	5.60	8.08	6.60	7.61	8.28	2.30	4.19	5.39	7.60	7.10	5.29	0.58	6.01	5.72
19		Microcel® 200 Lot: 1450122014	3.76	4.81	4.84	4.37	10.00	8.61	4.72	8.50	4.86	7.76	6.83	3.20	4.29	6.40	7.27	6.31	5.01	0.42	6.02	5.73
20		Vivapur® 200 Lot: 5620011550	3.71	4.62	4.43	3.94	10.00	8.78	5.47	8.06	3.86	8.85	8.00	3.40	4.17	6.12	7.43	6.35	5.70	0.50	6.09	5.80
21		Emcocel® 200LP Lot: 256004	3.12	3.80	4.78	3.58	10.00	8.91	5.44	7.17	4.39	8.97	7.86	1.35	3.46	6.12	7.17	6.68	4.60	0.50	5.78	5.50
22		Lactose FastFlo Lot: 8513060861	5.74	7.11	2.80	3.85	10.00	8.81	6.03	8.16	6.85	10.00	8.17	3.10	6.43	5.55	7.66	8.43	5.63	0.75	6.72	6.40
23	N.A.: no són MCC	Emcompress® Lot: 9003	7.20	9.02	2.33	4.04	6.57	8.74	5.92	9.27	5.14	9.85	9.16	4.60	8.11	4.31	7.97	7.50	6.88	0.75	6.82	6.49
24		Kollidon® Va 64 Lot: 51799616150	3.51	4.39	4.76	4.01	3.88	8.75	6.48	8.00	8.18	2.23	7.62	6.15	3.95	4.22	7.64	5.20	6.89	0.50	5.66	5.39
25		Sulfadimetoxina Lot: 753098-0	6.00	8.11	3.62	5.20	0.00	8.24	4.82	5.55	9.30	10.00	3.59	5.15	7.06	2.94	6.20	9.65	4.37	0.67	5.80	5.52

Taula 9. Valors mitjans dels comprimits obtinguts: pes, alçada i duresa

Alçada: 2 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.0556	1.97	134
Lactosa Fast Flo [®]	0.7671	2.17	132
Comprecel [®] 302	0.7204	2.06	350
Kollidon [®] Va 64	0.5573	2.06	194
Microcel [®] 102	0.6944	1.98	324
Alçada: 2,5 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.1521	2.41	166
Lactosa Fast Flo [®]	0.8438	2.48	224
Comprecel [®] 302	0.8244	2.49	448
Kollidon [®] Va 64	0.6683	2.54	272
Microcel [®] 102	0.7270	2.46	300
Alçada: 3 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.2944	2.91	182
Lactosa Fast Flo [®]	0.9110	3.00	244
Comprecel [®] 302	0.9449	3.09	451
Kollidon [®] Va 64	0.7329	2.87	282
Microcel [®] 102	0.7537	3.07	183
Alçada: 4 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.6584	4.02	192
Lactosa Fast Flo [®]	1.2042	3.96	395
Comprecel [®] 302	1.0674	4.07	451
Kollidon [®] Va 64	0.7607	3.96	80
Microcel [®] 102	N.A.	N.A.	N.A.
Alçada: 5 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.9546	5.04	229
Lactosa Fast Flo [®]	1.4042	5.00	369
Comprecel [®] 302	N.A.	N.A.	N.A.
Kollidon [®] Va 64	N.A.	N.A.	N.A.
Microcel [®] 102	N.A.	N.A.	N.A.
SeDeM			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	0.9811	2.02	131
Lactosa Fast Flo [®]	1.0061	3.26	240
Comprecel [®] 302	1.0206	3.63	451
Kollidon [®] Va 64	0.7528	4.06	78
Microcel [®] 102	0.8054	3.83	97

Els excipients de baixa densitat aparent mostren un comportament diferent respecte els altres. En primer lloc, no és possible obtenir comprimits de 4 i 5 mm d'alçada pel Microcel[®] 102, pel Kollidon[®] Va 64, ni pel Comprecel[®] 302 a 5 mm. A més, la duresa del Kollidon[®] Va 64 i del Microcel[®] 102 augmenta quan es redueix l'alçada del comprimit. En canvi, la duresa de l'Emcompress[®] i la Lactosa Fast Flo[®] disminueix quan el comprimit esdevé més prim. La tendència del Comprecel[®] 302 no es pot demostrar amb precisió ja que només és possible

determinar la duresa a les alçades de 3,00 mm, 2,50 mm i 2,00 mm, ja que a les altres alçades s'obtenia un comprimit tan cohesiu que no es trencava sota la pressió del duròmetre (límit del duròmetre: 451N). No obstant això, amb els resultats obtinguts es pot deduir que segueix una tendència similar a l'Emcompress[®] o a la Lactosa Fast Flo[®].

La tendència seguida pel Kollidon[®] Va 64 i el Microcel[®] 102 s'explica pel següent raonament. No és possible carregar un gram de pólvora a la matriu a la seva màxima capacitat, és a dir, quan el punxó inferior es troba a la posició més baixa. Com que s'efectua la compressió en una màquina de comprimir excèntrica, el punxó inferior mantindrà aquesta mateixa posició al llarg del cicle. En altres paraules, en el moment de la compressió el punxó inferior es troba en la posició més baixa. Per tant, la distància mínima entre els punxons dependrà de la capacitat de penetració màxima del punxó superior (12,00 mm en aquest estudi). Quan el pes del comprimit es redueix, el punxó inferior s'eleva. Si el punxó superior penetra la mateixa distància, la distància mínima entre punxons es redueix i augmenta la força de compressió. En conseqüència, els excipients de baixa densitat no són comprimits a la màxima força de compressió si s'ajusta la màquina de comprimir per obtenir comprimits d'1 gram. El Kollidon[®] Va 64 presenta una disminució de la duresa quan es comprimeix a 2,50 mm respecte els resultats obtinguts a 3,00 mm, el que indica que ja es comprimeix a màxima força de compressió a 3,00 mm d'alçada. En canvi, el Microcel[®] 102 no presenta cap disminució de la duresa i aquesta segueix augmentant fins a l'alçada de 2,00 mm, possiblement perquè encara no s'ha comprimit a la màxima força de compressió permesa per l'excipient. Un punxó superior amb més capacitat de penetració podria solucionar aquest problema, però degut a que la punxonaria freqüentment usada en la indústria farmacèutica s'ajusta a la utilitzada en aquest estudi cal ajustar el pes del comprimit en funció de la densitat per obtenir uns comprimits de dimensions similars.

Dels resultats obtinguts, cal destacar que exceptuant el Microcel[®] 102, tots els excipients mostren una disminució de la duresa en els comprimits obtinguts quan la l'alçada d'aquests es disminueix de 2,50 mm a 2,00 mm. Per altra banda, la tendència seguida per cada excipient difereix en gran mesura quan aquests es

comprimeixen a alçades per sobre de 3,00 mm. En canvi, en l'interval d'alçades d'entre 3,0 mm i 2,50 mm, s'observa una disminució de la duresa més homogènia en comparació amb els altres intervals. A més, a excepció del Microcel® 102, els altres excipients mostren tendències similars. Per tant, pot ser considerat l'interval d'alçades més adequat per realitzar la comparació de la cohesió entre diferents excipients.

Els resultats dels estudis estadístics efectuats, test ANOVA (veure Taula 10) i un test de contrast d'interval múltiples (veure Taula 11) confirmen els resultats anteriors.

Taula 10. Test ANOVA de les dureses obtingudes

Excipient	Font	Suma de quadrats	Graus de llibertat	Mitjana	Coefficient F	Valor P
Emcompress®	Between	104549.0	5	20909.8	137.4	<0.0001
	Within	12783.2	84	152.2	N.A.	N.A.
	Total	117332.2	89	N.A.	N.A.	N.A.
Lactosa Fast Flo®	Between	721215.0	5	144243.0	210.8	<0.0001
	Within	57468.3	84	684.2	N.A.	N.A.
	Total	778683.3	89	N.A.	N.A.	N.A.
Comprecel® 302	Between	98793.4	2	49396.7	581.5	<0.0001
	Within	3567.7	42	84.9	N.A.	N.A.
	Total	102361.1	44	N.A.	N.A.	N.A.
Kollidon® Va 64	Between	592523.0	4	148131.0	1758.8	<0.0001
	Within	5895.5	70	84.2	N.A.	N.A.
	Total	598418.5	74	N.A.	N.A.	N.A.
Microcel® 102	Between	505431.0	3	168477.0	287.3	<0.0001
	Within	32838.0	56	586.4	N.A.	N.A.
	Total	538269.0	59	N.A.	N.A.	N.A.

El test ANOVA determina que existeixen diferències significatives entre les dureses de cada un dels grups d'alçades estudiat. Fet que corrobora l'estreta relació entre les dimensions del comprimit i la seva duresa. S'obté un valor P inferior a 0,0001 per a tots els excipients, indicant l'existència de diferències significatives entre les diferents mitjanes amb un 95% de confiança.

Taula 11. Contrast d'interval múltiples de les dureses dels comprimits per cada alçada

Grups de contrast (mm)	Diferències					
	Emcompress®	Lactosa Fast Flo®	Comprecel® 302	Kollidon® Va 64	Microcel® 102	Sumatori de diferències ²
5.00 - 4.00	37.2000	-26.2000	N.A	N.A.	N.A.	N.A.
4.00 - 3.00	9.7333	150.7330	N.A. ¹	-202.1330	N.A.	N.A.
3.00 - 2.50	16.8000	20.2667	*2.7300	10.1333	-117.4000	167.3300
2.50 - 2.00	31.8000	92.0000	98.0000	77.4667	-24.2000	323.4667

¹La duresa dels comprimit de Comprecel® 302 a 4,00 mm no va ser determinada degut a la limitació de força del duròmetre

²Sum of diferències: valors absoluts

*No hi ha diferències significatives

No obstant, el test de contrast d'interval múltiples determina quines mitjanes són significativament diferents entre elles i la diferència estimada entre elles. Aquest test demostra que, tot i no haver un interval d'alçades on no hi hagi diferències significatives en la cohesió dels comprimits, l'interval d'alçades entre 2,50 mm i 3,00 mm és on menys diferències hi ha. Els intervals d'alçades superiors a 3,00 mm no poden ser utilitzats perquè no és possible realitzar comprimits a la màxima força de compressió per dos dels cinc excipients estudiats. Això és degut a la baixa densitat aparent sense compactar d'aquests excipients, tal com s'ha explicat anteriorment.

En conseqüència, els intervals d'alçades restants són de 2,00 mm a 3,00 mm. Tanmateix, les diferències entre mitjanes per cada excipient són molt majors per tots els excipients en l'interval de 2,00 mm a 2,50 mm, a excepció del Microcel® 102, que en l'interval de 2,50 mm a 3,00 mm (veure Taula 11). En efecte, la suma dels valors absoluts de les diferències entre mitjanes és quasi el doble per al primer interval. Tenint en compte que en l'interval de 2,50 mm a 3,00 mm el Microcel® 102 representa un 70% de la suma de diferències degut al fet que no es comprimeix a la màxima força de compressió, tal com s'ha descrit anteriorment. Per tant, es pot afirmar que aquest interval és el més òptim per realitzar la comparació entre els lcd de cada excipient.

La caracterització dels comprimits permet establir una relació entre les densitats aparents sense compactar dels excipients, els pes i les alçades estudiades

(veure Taula 8 i Taula 9). Com a resultat es proposa un nou ajust del pes en funció de la densitat aparent dels excipients, per tal que el comprimit resultant esdevingui en un comprimit amb una alçada compresa dins de l'interval d'alçades definit (2,50 mm – 3,00 mm): Per excipients que presentin una densitat aparent sense compactar inferior de 0,40 g/cm³ el pes del comprimit serà de 0,720 g (±20,0 mg), per excipients que presentin una densitat aparent sense compactar més gran de 0,70 g/cm³ el pes del comprimit serà de 1,225 g (± 75,0 mg), mentre es mantindrà el pes d'1 gram (± 50,0 mg) per excipients que presentin una densitat aparent sense compactar entre 0,40 g /cm³ i 0,70 g/cm³.

El pes dels comprimits dels excipients amb una densitat inferior a 0,400 g/cm³ és calculat a partir de la mitjana del pes dels comprimits de Kollidon® Va 64 i de Microcel® 102 a ambdues alçades (2,50 mm i 3,00 mm) i arrodonit a 2 decimals.

Pels límits s'efectua la mitjana dels dos excipients a cada alçada arrodonit a 2 decimals, és a dir, el límit inferior és la mitjana dels pesos dels comprimits de Kollidon® Va 64 i Microcel® 102 a 2,50 mm arrodonits a 2 decimals i el límit superior el mateix a 3,00 mm. Per la determinació del pes dels comprimits pels excipients amb una densitat aparent més gran de 0,70 g/cm³ s'ha efectuat el mateix procediment però tan sols utilitzant les dades de l'Emcompress®.

Amb el nou ajust del pes del comprimit en funció de la densitat aparent sense compactar de l'excipient és possible la determinació de l'LCD per qualsevol tipus d'excipient evitant desviacions en els resultats a causa de les dimensions finals del comprimit. Obtenint uns resultats comparables entre ells independentment de la densitat aparent sense compactar de l'excipient a estudiar.

1.2.3. Impacte de la modificació de la determinació de l'LCD en la caracterització i comparació de diferents cel·luloses microcristal·lines

Les cel·luloses microcristal·lines són excipients àmpliament utilitzats per la compressió directa degut a la seva alta compactabilitat. El seu comportament plàstic sota deformació, juntament amb els ponts d'hidrogen característics de la seva naturalesa química, originen uns comprimits de dureses elevades comprimint a baixes forces de compressió (1,31,70). Per tant, d'acord amb el

descriu a la bibliografia farmacèutica, les cel·luloses microcristal·lines haurien de presentar valors pel radi Icd alts en el diagrama SeDeM. No obstant, ja s'ha demostrat que degut a la seva baixa densitat aparent sense compactar, els resultats obtinguts podien presentar desviacions. En conseqüència, les cel·luloses microcristal·lines són una classe d'excipient adequat per valorar si la nova metodologia proposada per la determinació de l'Icd presenta una exactitud major que la usada actualment.

En aquest punt, d'acord amb els resultats presentats anteriorment, es determina el diagrama SeDeM dels diferents graus de cel·lulosa microcristal·lina (101, 102, 200, 301 i 302) de quatre fabricants diferents (JRS Pharma, FMC Biopolymer, Ming Thai i Blanver), de les quals es torna a determinar el diagrama SeDeM de les cel·luloses microcristal·lines que presenten una densitat inferior a 0,400 g/cm³. A més, en cas de demostrar que la nova metodologia per la determinació de l'Icd és més exacte, el sistema expert SeDeM ens permetrà comparar si els mateixos productes, però elaborats per diferents fabricants presenten la mateixa similitud que les seves descripcions o bé, presenten diagrames SeDeM diferents.

Cada MCC és comprimida 10 vegades. Els comprimits es caracteritzen tal com es descriu a la metodologia. Les mitjanes dels pesos dels comprimits, les mitjanes de les alçades dels comprimits, la comparació entre les incidències de "Compressibilitat" i les dureses obtingudes segons les dues metodologies es mostren a la Taula 12.

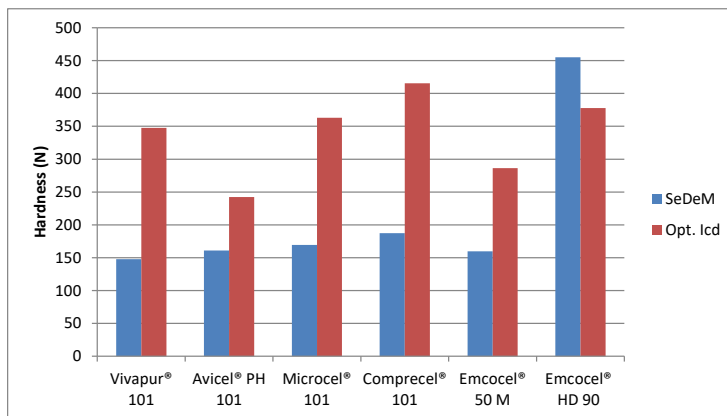
En els gràfics de les pàgines següents (veure Il·lustració 19, Il·lustració 20 i Il·lustració 21) es comparen les dureses obtingudes segons les dues metodologies per la determinació de l'Icd. La Il·lustració 22 mostra els diagrames SeDeM superposats d'aquelles MCCs que mostren diferències en la mitjana d'incidència de "Compressibilitat".

RESULTATS EXPERIMENTALS

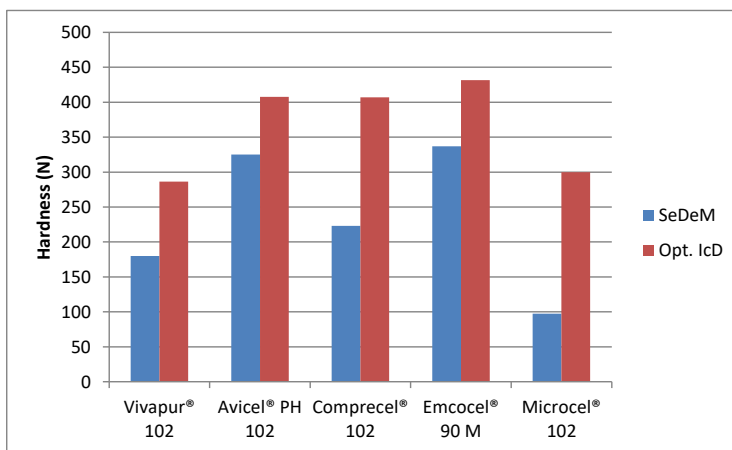
Taula 12. Densitat aparent, pes, alçada lateral dels comprimits i comparació de les mitjanes d'incidència del SeDeM amb les obtingudes segons la nova metodologia per la determinació de l'Icd

MCC grau	Excipient	Densitat aparent (g/cm ³)	Pes (g)	Alçada lateral (mm)	Duresa prèvia ¹ (N)	NM-Icd Duresa (N)	Δ de duresa (%)	SeDeM Compresib (r)	NM-Icd Compresib (r)	Δ del valor radi (%)
101	Avicel® PH 101 Lot: 61301C	0.281	0.7187	3.07	161	242	150 %	7.81	8.46	108 %
	Comprecel® 101 Lot: C0911021_S	0.354	0.7292	2.40	187	416	222 %	7.21	7.42	103 %
	Microcel® 101 Lot: 125000004	0.314	0.7248	2.45	169	363	215 %	7.29	7.80	107 %
	Vivapur® 101 Lot: 6610153224	0.327	0.7237	2.75	148	348	235 %	5.87	6.74	115 %
	Emcocel® 50 M Lot: 6105050939	0.319	0.7272	3.16	160	286	179 %	6.05	6.72	111 %
102	Avicel® PH 102 Lot: 71031C	0.335	0.7342	2.46	325	408	126 %	6.88	6.88	0 %
	Comprecel® 102 Lot: C1408086_S	0.338	0.7397	2.51	223	407	183 %	7.44	7.44	0 %
	Microcel® 102 Lot: 125001008	0.329	0.7263	2.46	97	300	309 %	4.92	6.63	134 %
	Vivapur® 102 Lot: 5610201109	0.322	0.7272	3.17	180	286	159 %	6.79	7.12	105 %
	Emcocel® 90 M Lot: 6109051321	0.348	0.7400	2.53	337	432	128 %	6.18	6.18	0 %
200	Avicel® PH 200 Lot: M1401C	0.385	0.7286	2.45	318	321	101 %	5.39	5.39	0 %
	Microcel® 200 Lot: 1450122014	0.376	0.7464	2.33	336	312	93 %	6.40	6.40	0 %
	Vivapur® 200 Lot: 5620011550	0.371	0.7150	2.34	355	330	93 %	6.12	6.12	0 %
	Emcocel® 200LP Lot: 256004	0.312	0.7355	2.35	280	338	121 %	6.12	6.12	0 %
302	Emcocel® HD90 Lot: T95063	0.387	0.7316	2.43	455	378	83 %	5.61	5.61	0 %

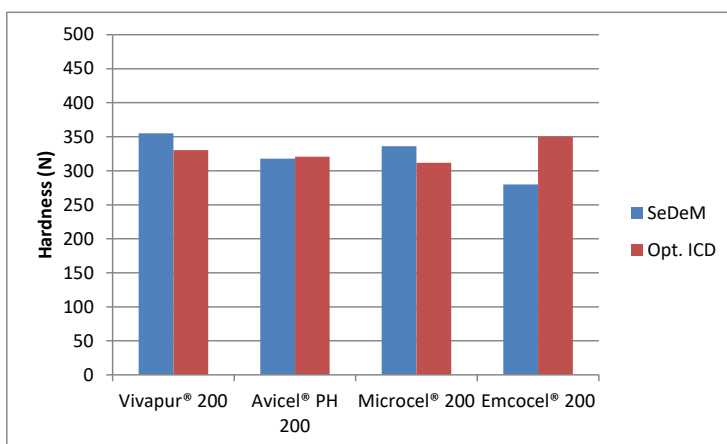
(1) Amb la metodologia prèvia tots els comprimits tenien el pes objectiu a 1,00 g



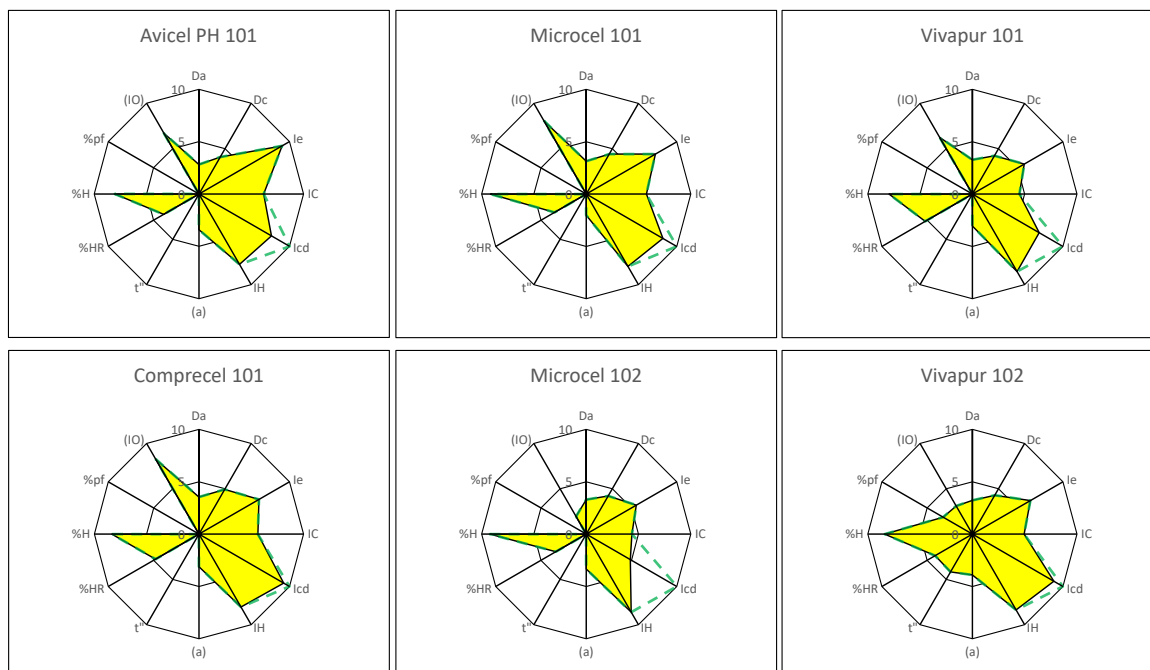
Il·lustració 19. MCCs de grau 101 i l'Emcocel® HD 90 (grau 302): Valor mitjà de la duresa dels comprimits segons la metodologia aplicada SeDeM (Blau-Esquerra) o NM-Icd (Vermell-Dreta).



Il·lustració 20. MCCs de grau 102: Valor mitjà de la duresa dels comprimits segons la metodologia aplicada SeDeM (Blau-Esquerra) o NM-Icd (Vermell-Dreta).



Il·lustració 21. MCCs de grau 200: Valor mitjà de la duresa dels comprimits segons la metodologia aplicada SeDeM (Blau-Esquerra) o NM-Icd (Vermell-Dreta).



II-lustració 22. Diagrames SeDeM superposats d'aquelles MCCs que mostren alguna diferència en el valor Icd en funció de la metodologia aplicada.

El resultat obtingut mostren que seguint la nova metodologia proposada, la majoria dels comprimits obtinguts presenten una alçada lateral dins dels marges prèviament establerts. A més, els graus 101 i 102 presenten una duresa major que els comprimits efectuats segons la metodologia anterior. Per contra, aquest augment en la duresa dels comprimits no s'observa per l'Emcocel[®] HD 90 i les MCCs de grau 200 (a excepció de l'Emcocel[®] LP 200). Aquestes diferències són degudes a la densitat aparent sense compactar de les MCCs. Les MCCs de grau 101 i 102 i l'Emcocel[®] LP 200 presenten una densitat aparent sense compactar de $0,37 \text{ g/cm}^3$, mentre que la resta de MCCs de grau 200 i l'Emcocel[®] HD 90 presenten una densitat superior a $0,37 \text{ g/cm}^3$. Per tant, d'acord amb els darrers resultats obtinguts, l'ajust de pes només s'hauria d'aplicar per aquells excipients amb una densitat aparent sense compactar inferior a $0,37 \text{ g/cm}^3$.

L'aplicació de la nova metodologia proposada ha permès la obtenció d'uns valors experimentals comparables.

1.2.3.1. Comparació entre graus

Els resultats obtinguts en el punt anterior permeten la determinació d'uns valors Icd fiables i comparables. Com ja s'ha comentat prèviament les MCCs són una classe d'excipient que, degut a les seves propietats, el seu ús és freqüent en la compressió directa. És per aquest motiu que existeix un ampli ventall de fabricants que produeixen les MCCs sota diferents tècniques, generant diferent mida de partícula i densitats aparents diferents, diferent texturització de la superfície, mesclat amb altres components, entre d'altres, (71–74) amb la finalitat de proveir al producte de diferents qualitats i assolir els requisits de les diferents formulacions. Aquests productes es classifiquen en graus o tipus. El sumatori de les diferències generades durant la producció i de les diferències intrínseques entre la matèria prima tals que, la cristalinitat, el país d'origen o la matèria prima pot originar diferències en el procés de compressió (8,75–82). No obstant aquests fets, la descripció oferta pels fabricants sol ser bastant semblant (71–74). Generalment, es descriu el grau 101 com el que presenta la mida de partícula més petita (aproximadament 50 µm), a excepció de JRS Pharma (65 µm). Tots els fabricants suggereixen el grau 101 per la formulació per granulació via humida i JRS Pharma remarca l'alta compactabilitat. Tanmateix, aquest grau també es pot utilitzar per la CD. El grau 102 presenta una mida de partícula més gran (aproximadament 100 µm) i es suggereix per la CD. Els graus 301 i 302 presenten la mateixa qualitat que els respectius 101 i 102 però amb una densitat aparent més elevada, per tant es recomanen pels mateixos processos. MingTai Chemical presenta les característiques dels productes i les aplicacions però, no ofereix suggeriments pel seu ús. Per tant, és d'interès en l'àmbit de la Tecnologia Farmacèutica Industrial poder caracteritzar aquests productes: determinar-ne les diferències entre ells, verificar que compleixen les especificacions i les descripcions ofertes pel fabricant, així com determinar aquells que són més adequats per la compressió directa. Com s'ha demostrat tant aquest treball com en estudis previs (44,50,83), el sistema expert de diagrama SeDeM és una eina vàlida i adequada per a realitzar tal caracterització i la posterior comparació.

En aquest punt de la present tesi, s'utilitzen les caracteritzacions realitzades de les diferents MCCs en el punt anterior (Veure Taula 8). A partir de la metodologia

SeDeM i aplicant la optimització en la metodologia per la determinació de l'Icd (Veure Taula 12) s'efectua la comparació entre les diferents MCCs. Aquesta comparació es desenvolupa seguint la següent estructura:

En un primer punt, es comparen els diferents graus o tipus per cada un dels fabricants i es comparen els resultats de manera global. En un segon punt, cada MCC es compara amb les altres MCCs del mateix grau. És a dir, cada cel·lulosa microcristal·lina es compara amb la dels altres fabricants. En aquest punt, també es compara la suma de les mitjanes d'incidències de "Compressibilitat" (C), "Fluïdesa/Lliscament" (F) i "Dosificació/Lubrificació" (D/L) de tots els graus de cada fabricant. Les mitjanes d'incidència de "Compressibilitat" i "Fluïdesa/Lliscament" són les mitjanes d'incidència més crítiques en els resultats de la compressió directa (49). Tanmateix, el principal criteri per la classificació dels graus de les MCCs és la mida de partícula. Per aquest motiu, s'inclou el sumatori de (D/L) per realitzar la comparació. Doncs aquesta és la mitjana d'incidència que engloba aquest paràmetre (Veure Taula 13). En aquesta taula també es mostren els valors de "Compressibilitat" i IGC pels diagrames SeDeM aplicant la nova metodologia proposada per la determinació de l'Icd. Finalment, amb l'objectiu de comparar cada marca des d'una posició global, es proposa efectuar la comparació respecte les mitjanes aritmètiques del Sumatori (C+F+D/L) i dels IGCs per cada fabricant (Veure Taula 14).

PART EXPERIMENTAL

Taula 13. Sumatori de "Compressibilitat", "Fluidesa/Lliscament" i "Dosificació/Lubricitat" i valors IGC corregits

<i>Excipient</i>	Compresib. (C)	Fluid/Llisc. (F)	Dosif./Lubrici. (D/L)	Sumatori (C+F+D/L)	Valor IGC corregit
Avicel® PH 101 Lot: 61301C	8.46	3.72	3.35	15.53	4.92
Comprecel® 101 Lot: C0911021_S	7.42	3.72	4.13	15.27	5.02
Microcel® 101 Lot: 125000004	7.80	3.33	4.03	15.16	4.89
Vivapur® 101 Lot: 6610153224	6.75	3.87	3.13	13.75	4.66
Emcocel® 50 M Lot: 6105050939	6.72	3.60	2.35	12.67	4.35
Avicel® PH 102 Lot: 71031C	6.88	6.68	4.07	17.63	5.48
Comprecel® 102 Lot: C1408086_S	7.44	3.77	3.15	11.36	4.87
Microcel® 102 Lot: 125001008	6.63	3.98	0.98	11.59	4.27
Vivapur® 102 Lot: 5610201109	7.12	5.47	3.17	15.76	5.09
Emcocel® 90 M Lot: 6109051321	6.18	6.04	4.17	16.39	5.17
Avicel® PH 301 Lot: P1319C	6.02	4.11	5.00	15.13	5.08
Comprecel® 301 Lot: C1408086_S	5.39	3.88	2.00	11.27	4.37
Vivapur® 301 Lot: 6630120110	6.55	4.36	3.90	14.81	5.04
Avicel® PH 302 Lot: Q1243C	6.51	6.91	3.16	16.58	5.60
Comprecel® 302 Lot: C1403108_S	6.49	6.38	2.96	15.83	5.36
Vivapur® 302 Lot: 5630290339	6.68	6.58	4.11	17.37	5.67
Emcocel® HD90 Lot: T95063	5.61	7.59	4.59	17.79	5.64
Avicel® PH 200 Lot: M1401C	5.39	7.60	5.29	18.28	5.72
Microcel® 200 Lot: 1450122014	6.40	7.27	5.01	18.68	5.73
Vivapur® 200 Lot: 5620011550	6.12	7.43	5.70	19.25	5.80
Emcocel® 200LP Lot: 256004	6.12	7.17	4.60	17.89	5.50

Taula 14. Mitjana aritmètica de l'IGC i el Sumatori (C+F+D/L) de tots els productes per cada marca de MCC

Fabricant	Marca de la MCC	Mitjana del Sumatori (C+F+ D/L)	Mitjana del valor IGC	CV (%) de la mitjana de l' IGC
FMC Biopolymer	Avicel® PH	16.63	5.36	6.42
Ming Thai	Comprecel®	13.43	4.91	8.39
Blanver	Microcel®	15.14	4.96	14.76
JRS	Vivapur®	16.19	5.25	8.89
JRS	Emcocel®	16.19	5.14	11.24

FMC Biopolymer – Avicel® PH

En general, tots els graus de les MCCs fabricades per FMC Biopolymer presenten resultats acceptables pels IGCs. Només el grau 101 ha presentat un valor IGC inferior a 5.

No obstant això, hi ha diferències notables respecte les seves mitjanes d'incidència. Seguint la descripció del fabricant, els graus 301 i 302 presenten unes densitats aparents majors (i acceptables) que els graus 101 i 102, mentre que el grau 200 presenta un valor intermedi.

En relació a la “Compressibilitat”, el grau 101 presenta el valor més gran per aquesta mitjana d'incidència (8,46). Cal destacar que és el valor de “Compressibilitat” més elevat d'entre totes les MCCs. Els graus 102 i 302 presenten valors similars (6,88 i 6,51 respectivament). En canvi, el grau 301 presenta un valor molt més baix (6,02) respecte el seu anàleg 101. El grau 200 és el que presenta el valor més baix (5,39). Aleshores, es pot afirmar que la tendència que segueixen les MCCs d'aquest fabricant és la següent: a major grau, menor mitjana d'incidència de “Compressibilitat”. Aquest fet es pot explicar per una disminució dels Índex d'esponjositat i de Carr (Ie i IC), ja que l'aplicació de la nova metodologia per la determinació de l'Icd demostra que totes les MCCs presenten un valor excel·lent per aquest paràmetre (10,00).

Per contra, el grau 200 és el que presenta el millor resultat per la “Fluïdes/Lliscament” i els graus 301 i 302 mostren valors similars, tot i que lleugerament més elevats, que els seus respectius anàlegs (101 i 102). Respecte

la mitjana d'incidència de "Lubricitat/Estabilitat", no s'observen diferències notables entre les cel·luloses de FMC Biopolymer, ja que totes presenten uns valors entre el 6 i 7 per aquesta mitjana d'incidència. En general, les MCCs tenen una higroscopicitat baixa (%H) però un contingut en aigua elevat (%Hr). En relació a la "Dosificació/Lubricitat", els resultats obtinguts són molt heterogenis. El grau 101 i 301 presenten més d'un 50% de partícules fines (mida de partícula < 50 µm) el que es relaciona amb la seva "Fluïdes/Lliscament" deficient. El grau 301 presenta una homogeneïtat superior al grau 101, el que indica que encara presenta una mida de partícula inferior al seu anàleg. Els graus 102 i 302 tenen menys partícules fines, comportant una menor homogeneïtat. D'acord amb la descripció del fabricant, el grau 200 presenta molt poca quantitat de partícules fines i tot i que presenta un índex d'homogeneïtat deficient, és la MCC que presenta un valor més alt per aquesta mitjana d'incidència.

MingTai Chemical – Comprecel®

Els valors de l'IGC difereixen entre els diferents graus de MCCs de MingTai Chemical. El Comprecel® 101 i el Comprecel® 302 tenen IGCs acceptables (5,02 i 5,36 respectivament), mentre que el Comprecel® 102 i el 301 no (4,87 i 4,37 respectivament) (Veure Taula 13). En la mateixa línia, els resultats obtinguts en relació a la mitjana d'incidència també són heterogenis.

Cal destacar que no hi ha diferències en les mitjanes d'incidència de "Compressibilitat" i "Fluïdesa/Lliscament" entre els graus 101 i 102. Ambdós presenten valors similars pels paràmetres que conformen aquestes mitjanes d'incidència.

Tanmateix, existeixen diferències respecte la mitjana d'incidència "Dosificació/Lubricitat". El grau 101 té més partícules fines, el que la fa més homogènia (4.13). El grau 102 té una mida de partícula més gran (menys partícules fines) i per tant menys homogeneïtat (3.15). De tota manera, cal remarcar que ambdós graus presenten el mateix comportament pel que fa a la "Compressibilitat" i a la "Fluïdesa", tot i la variació en la mida de partícula observada.

Un altre punt a destacar és la comparació entre els graus 101 i 301. El grau 301 no mostra un increment notable en la mitjana d'incidència de dimensions, tot i

que el valor per les dimensions del Comprecel® 101 és superior a la resta de MCCs del mateix grau. A més, no hi ha una millora en la “Fluïdesa/Lliscament” mentre que sí que es dona una disminució de la “Compressibilitat”. La mitjana d’incidència “Dosificació/Lubricitat” també és menor pel grau 301 (2.00) degut a una disminució de la homogeneïtat. De fet, en comparació, el grau 301 és menys susceptible a ser comprimit per compressió directa que el grau 101. Doncs la lleugera millora que presenten les seves dimensions no compensa la disminució de la resta de mitjanes d’incidència.

Per altra banda, comparant el grau 302 respecte el grau 102, aquest mostra un valor per la mitjana d’incidència de “Dimensions” major però una “Compressibilitat” més baixa. No obstant aquest fet, presenta uns valors ben compensats de “Compressibilitat” en relació a la “Fluïdesa/Lliscament”, on totes dues mitjanes d’incidència presenten valors adequats. No hi ha diferències notables en termes de “Lubricitat/Estabilitat” o de “Dosificació/Lubricitat”. Per tant, es pot concloure que el grau 302 presenta una “Fluïdesa/Lliscament” i una “Dimensions” millorades que compensen la reducció en la “Compressibilitat” i que resulten en un IGC superior.

En resum, el sistema expert SeDeM posa en evidència l’absència de diferències, a excepció de la mida de partícula, entre els graus 101 i 102 de les MCCs produïdes per MingTai Chemical en relació a la seva viabilitat per la compressió directa. L’anàlisi de la comparació també determina que el grau 302 presenta una viabilitat superior per la CD que el grau 102, mentre que el grau 301 presenta una viabilitat inferior que el grau 101.

Blanver – Microcel®

Primer de tot, cal destacar que Blanver no disposa dels graus 301 i 302 en el moment de la realització d’aquest estudi. Els IGC presentats pels graus 101 i 102 es troben per sota del límit de l’acceptabilitat. En canvi, el grau 200 presenta un dels valors més alts entre totes les cel·luloses microcristal·lines per l’IGC. Cal remarcar, també, que el grau 102 presenta un IGC inferior al grau 101. És a dir, que el grau 102 presenta una viabilitat per la CD inferior al grau 101. Aquest és

un resultat inesperat, ja que el fabricant descriu el grau 102 com el grau d'elecció per a la CD mentre que el grau 101 es recomana per la granulació via humida.

La caracterització resultant de la determinació del diagrama SeDeM mostra que no hi ha diferències notables entre les mitjanes de "Dimensions" dels graus 101 i 102. Ambdues presenten valors deficients degut a la baixa densitat aparent que caracteritza les MCCs. Per contra, el grau 101 presenta una "Compressibilitat" més elevada (7,80) que el grau 102 (6,63), degut a una disminució de l'IC i l'le tal com s'ha descrit en el cas dels Avicel®. En aquest cas però, el grau 102 només mostra un lleuger increment en la "Fluïdesa/Lliscament". A més, el grau 102 presenta un alt nombre de partícules fines (>50%), similar al valor presentat pel grau 101, però presenta un índex d'homogeneïtat baix. En conseqüència, s'obté un valor baix per la mitjana d'incidència "Dosificació/Lubricitat".

El Microcel® 200 té un valor de "Dimensions" més elevat i presenta una "Compressibilitat" (6,40) similar a la del Microcel® 102 (6,63). Degut a l'augment de la mida de partícula, el grau 200 presenta una "Fluïdesa/Lliscament" notable (7,27) i cal destacar que llisca lliurement a través de l'embut mentre que els altres graus no. En relació a la "Dosificació/Lubricitat" (5,01), el grau 200 presenta un valor baix per l'índex d'homogeneïtat (3,20) tot i que té un baix percentatge de partícules fines, tal com és esperable pel grau 200 (6,83). Els resultats obtinguts per "Lubricitat/Estabilitat" (6,31) són molt similars als obtinguts pel grau 101 (6,33) i el grau 102 (6,28).

En conclusió, les principals diferències entre els graus 101 i 102 són que el grau 102 presenta una "Compressibilitat" i una "Dosificació/Lubricitat" inferiors mentre que només presenta una lleugera millora de la "Fluïdesa/Lliscament". Això resulta en un grau 102 menys susceptible per la CD que el grau 101. Fet que no compleix amb la descripció oferta pel fabricant. El grau 200, amb una mida de partícula major, té una fluïdesa adequada i conserva una "Compressibilitat" decent. Presenta l'IGC més alt dels tres productes.

JRS Pharma – Vivapur® i Emcocel®

JRS Pharma fabrica les cel·luloses microcristal·lines mitjançant dues tècniques diferents. Les MCCs produïdes per "spray dried" són comercialitzades amb el nom de Emcocel® i les elaborades per "air stream" són comercialitzades amb el

nom de Vivapur[®]. El fabricant presenta descripcions molt similars per ambdós productes. L'anàlisi dels resultats obtinguts mitjançant el diagrama SeDeM posa de manifest les lleugeres diferències o n'evidencia l'absència per cada grau. Primerament, es comparen els diferents graus, o tipus, tal com s'ha fet amb la resta de fabricants. En aquest cas, però, també es realitza una comparació dins del grau entre els productes fabricats per cada tècnica d'elaboració.

Destacar que tots els graus de Vivapur[®] tenen un IGC acceptable a excepció del Vivapur[®] 101 (4,66). El Vivapur[®] 102 (5,09) i el Vivapur[®] 301 (5,04) presenten valors IGC similars mentre que el Vivapur[®] 302 i el Vivapur[®] 200 presenten els IGCs més alts d'aquesta marca (5,67 i 5,80 respectivament).

Els graus 301 i 302 de JRS Pharma mostren unes "Dimensions" superiors (5,01 i 4,92 respectivament) als seus anàlegs 101 i 102, els quals presenten un valor de "Dimensions" de 3,75. El grau 200 presenta un valor intermedi (4,17) lleugerament superior als graus 101 i 102.

En relació a la "Compressibilitat", el grau 102 presenta un valor més alt (7,12) que el Vivapur[®] 101 (6,75). A diferència dels altres fabricants el Vivapur[®] 102 presenta uns IC i le més òptims que el grau 101. A més, el grau 102 també presenta una fluïdesa millorada, presentant un valor per la mitjana de "Fluïdesa/Lliscament" acceptable (5,48), mentre que el grau 101 no llisca lliurement a través d'un embut i presenta un angle de repòs pitjor (3,81 de "Fluïdesa/Lliscament"). També s'observen diferències respecte als paràmetres que conformen la mitjana d'incidència de "Dosificació/Lubricitat" tot i que el valors presentats per aquestes són propers. El Vivapur[®] 101, amb una mida de partícula inferior, presenta una elevada quantitat de fins però, alhora, això proporciona homogeneïtat al producte. Per altra banda, el Vivapur[®] 102 té menys proporció de partícules fines i menys homogeneïtat. Tal com indica l'IGC el Vivapur[®] 102 és més susceptible a la CD que el Vivapur[®] 101.

Com ja s'ha explicat, els graus 301 i 302 presenten unes densitats superiors als graus 101 i 102 i per tant, presenten uns valors per la mitjana de "Dimensions" superiors. En canvi, els graus 301 i 302 presenten un "Compressibilitat" inferior als respectius 101 i 102 però una "Fluïdesa" superior. Aquestes diferències són

més accentuades en el cas dels graus 302 i 102. En termes de “Dosificació/Lubrificació” el grau 301 és més homogeni que el grau 101 mentre que el grau 302 té menys contingut de partícules fines que el grau 102. Per tant, els graus 301 i 302 de Vivapur[®] resulten en un producte més idoni per la CD que els graus 101 i 102, on la millora general de totes les mitjanes d’incidència compensen la reducció de la “Compressibilitat”.

El Vivapur[®] 200 presenta el mateix comportament que han seguit les altres marques en relació als altres graus. Amb una mida de partícula superior, el grau 200 presenta la major “Fluïdesa/Lliscament” tot i que la seva “Compressibilitat” es veu reduïda. També presenta una baixa homogeneïtat però, té un baix contingut de partícules fines. Això resulta en un valor acceptable (5,70) per la mitjana d’incidència de “Dosificació/Lubricitat”.

Respecte els Emcocel[®]s també presenten IGCs acceptables per tots els graus estudiats a excepció de l’Emcocel[®] 50M (equivalent al grau 101 en quant a mida de partícula).

Els resultats evidencien les diferències entre l’Emcocel[®] 50M i l’Emcocel[®] 90M (equivalent al grau 102) i s’observa la mateixa tendència seguida que per la majoria de MCCs. El grau que presenta una mida de partícula major té una “Compressibilitat” inferior però una “Fluïdesa/Lliscament” superior. Una altra diferència a destacar és que l’Emcocel[®] 90M presenta la mateixa homogeneïtat que el Vivapur[®] 102 però menys quantitat de partícules fines (<25%), resultant en una “Dosificació/Lubricitat” millor. No s’observen diferències entre les mitjanes d’incidència de “Lubricitat/Estabilitat”.

L’Emcocel[®] 50 M té un SeDeM similar al del Vivapur[®] 101 però les seves mitjanes d’incidència són lleugerament inferiors. On s’observa la major diferència és en la mitjana d’incidència de “Dosificació/Lubricitat” degut a la baixa homogeneïtat presentada per l’Emcocel[®] 50 M.

L’Emcocel[®] 90M mostra menys “Compressibilitat” que el Vivapur[®] 102 però una major “Fluïdesa/Lliscament”. S’observa una disminució del IC i del le però un increment del valor del temps de lliscament i de l’angle de repòs. També presenta una mitjana d’incidència de “Dosificació/Lubricitat” major que la del Vivapur[®] 102

i en conseqüència l'IGC de l'Emcocel[®] 90M és lleugerament superior al del Vivapur[®] 102.

L'Emcocel[®] HD90 (equivalent al grau 302) presenta un IGC major que l'Emcocel[®] 90 M (5,64 vs. 5,17), tot i que la seva densitat no es veu molt incrementada i la seva compressibilitat és reduïda. Això implica que la seva "Fluïdesa/Lliscament" s'incrementi en gran mesura. De fet, presenta el valor més alt per aquesta mitjana d'incidència d'entre les MCCs d'aquest grau i d'acord amb JRS, presenta menys quantitat de partícules fines (<25%). En comparació amb el Vivapur[®] 302, presenta un valor de "Dimensions" i de "Compressibilitat" inferiors. Tanmateix, aquests paràmetres són balancejats per uns valors elevats de "Fluïdesa/Lliscament" i com a resultat presenten IGCs de valors equiparables.

Finalment, l'Emcocel[®] LP 200 té un valor lleugerament més baix per l'IGC, però similar a la resta de MCCs d'aquest grau (5,50). No obstant això, s'observen diferències en les mitjanes d'incidència de "Dimensions" i "Dosificació/Lubricitat". De fet, el valor experimental obtingut per la mitjana d'incidència de "Dimensions" (3,46) és equivalent als valors obtinguts pel grau 101. De la mateixa manera, és menys homogeni que el Vivapur[®] 200. Aquestes dues mitjanes d'incidència, que presenten un valor inferior que les del Vivapur[®] 200, són la causa que el seu IGC sigui inferior.

En resum, s'han determinat les diferències entre els diferents graus de Vivapur[®]. Per aquesta marca, el grau 102 presenta una "Compressibilitat" i una "Fluïdesa/Lliscament" superiors a la del grau 101. Els graus 301 i 302 mostren una millora en comparació als graus 101 i 102. Es redueix la seva compressibilitat però queda compensada per una millora de la resta de mitjanes d'incidència. El Vivapur[®] 200 presenta l'IGC més elevat ja que combina una "Compressibilitat" acceptable i una alta "Fluïdesa/Lliscament".

Per altra banda, no s'observen grans diferències entre els productes d'Emcocel[®] i Vivapur[®]. En els graus 101 i 200, l'Emcocel[®] és, simplement, menys viable per la compressió directa que els Vivapur[®]. En canvi, els graus 102 i 302 presenten IGCs semblants però l'Emcocel[®] tendeix a presentar una "Fluïdesa/Lliscament" més elevada i una "Compressibilitat" menor.

Discussió global

Considerant les comparacions efectuades fins al moment, és obvi que, en general, les diferències entre graus varien en funció del fabricant.

D'acord amb els resultats descrits, les diferències entre els graus es troben ben definides pels productes de FMC Biopolymer i JRS, mentre que no es descriuen diferències entre el grau 101 i 102 de MingTai (més enllà de la mida de partícula) en relació a la seva viabilitat per la compressió directa. De fet, el grau 301 de MingTai és menys viable per la CD que el grau 101. Respecte als productes de Blanver, el grau 102 és menys viable per la CD que el grau 101, en contrast amb la informació oferta pel fabricant. Les dues marques ofertes per JRS (Emcocel[®] i Vivapur[®]) no presenten grans diferències entre elles més enllà de les descrites.

1.2.3.2. Comparació entre fabricants

En aquest punt es comparen les diferents cel·luloses microcristal·lines que pertanyen al mateix grau, és a dir es compara un mateix producte però de diferents fabricants.

Grau 101

Els valors IGC de l'Avicel[®] PH, el Microcel[®] i el Comprecel[®] són propers al límit de l'acceptabilitat, mentre que el Vivapur[®] presenta un IGC més baix. Això és degut a que el Vivapur[®] presenta una "Compressibilitat" de valor inferior a les altres cel·luloses microcristal·lines.

Totes les MCCs presenten un índex de cohesivitat (Icd) excel·lent (10,00). No obstant aquest fet, cal destacar que l'Avicel[®] PH 101 és la única que té una "Compressibilitat" superior a 8,00. Això és perquè el seu índex d'esponjositat també és excel·lent. En relació a la "Fluïdesa/liscament", cap de les cel·luloses 101 llisca lliurement a través de l'embut però totes presenten un Índex de Hausner correcte.

També s'observen diferències respecte la mitjana d'incidència de "Dosificació/Lubrificació". El Comprecel[®] i el Microcel[®] presenten els valors més alts mentre que l'Emcocel[®] presenta el valor més baix. Les diferències descrites

per aquesta mitjana d'incidència es deuen a variacions de l'índex d'homogeneïtat. Aquest resultat pot semblar contradictori, ja que totes les MCCs presenten un alt contingut en partícules fines però en canvi, es descriuen diferències marcades en quant a la seva distribució de la mida de partícules. L'alt contingut en partícules fines explica també la reologia pobre que caracteritza aquest grau de MCCs.

Tot i que l'Avicel® PH 101 no té el millor IGC, obté el valor més alt per la suma de (C+F+D/L) mentre que el Vivapur® 101 i l'Emcocel® 50 M assoleixen els valors més baixos.

Analitzant els resultats, el Vivapur® presenta unes propietats menys susceptibles a la CD que les altres cel·luloses del mateix grau. Cal tenir en compte que, en general, els fabricants no descriuen aquest grau com el grau d'elecció pel procés de la CD, sinó per la granulació via humida.

Grau 102

Els resultats obtinguts descriuen diferències importants entre les MCCs que pertanyen en aquest grau. L'Avicel® PH 102 presenta l'IGC més elevat (5,48), mentre que el Microcel® 102 presenta l'IGC més baix (4,27), això implica una gran diferència ($\Delta = 1,21$). En contrast, el Vivapur® 102 i l'Emcocel® 90 M tenen IGCs similars (5,09 i 5,17 respectivament). El Comprecel® 102 (4,87) tampoc assoleix el límit d'acceptabilitat.

Analitzant les mitjanes d'incidència, cap MCC assoleix un valor acceptable de "Dimensions" i en general, presenten un valor inferior de "Compressibilitat" respecte el grau 101. El Comprecel® 102 i el Vivapur® 102 assoleixen els valors més alts (7,44 i 7,12 respectivament), mentre que l'Emcocel® presenta el valor més baix (6,18). Totes les MCCs presenten un lcd excel·lent i, per tant, les diferències descrites són degudes als paràmetres IC i Ie.

On s'observen les diferències més accentuades és a la mitjana d'incidència de "Fluïdesa/Lliscament". L'Avicel® PH 102 (6,68), l'Emcocel® 90 M (6,04) i el Vivapur® 102 (5,47) tenen valors acceptables, mentre que el Comprecel® 102

(3,77) i el Microcel® 102 (3,94) tenen valors per sota de 4. A més, aquests dos productes no llisquen lliurement a través d'un embut.

També es detecten diferències en la "Dosificació/Lubrificació", però en aquest cas, cap MCC assoleix un valor acceptable. El Microcel® 102 presenta el valor més baix ja que presenta una gran quantitat de partícules fines. El Comprecel® 102 i el Vivapur® 102 presenten valors similars per aquesta mitjana d'incidència, així com valors semblants pels paràmetres que la conformen. L'Avicel® PH 102 i l'Emcocel® 90M tenen una homogeneïtat similar al Comprecel® 102 i al Vivapur® 102, però difereixen en la quantitat de partícules fines. Per tant, és possible concloure que inclús essent considerats el mateix producte, el producte de cada marca presenta una distribució de partícula diferent.

Grau 301

Segons les descripcions de la majoria dels fabricants, el grau 301 hauria de presentar la mateixa mida de partícula que el grau 101 però unes "Dimensions" millorades i en alguns casos una "Fluïdesa/Lliscament" millorada.

En general, les "Dimensions" presenten valors superiors per totes les MCCs d'aquest grau. Com a resultat, el Comprecel® 301 i l'Avicel® PH 301 mostren una disminució de la "Compressibilitat" en comparació amb els seus anàlegs. El Vivapur® 301 presenta una "Compressibilitat" similar al Vivapur® 101, però cal tenir en compte que el Vivapur® 101 ja presentava una "Compressibilitat" inferior a les altres MCCs.

En termes de "Fluïdesa/Lliscament", l'Avicel® PH 301 i el Vivapur® 301 tenen uns valors més elevats que els seus anàlegs 101. En canvi, el Comprecel® 301 no mostra cap millora, ja que presenta una "Compressibilitat" i una "Dosificació/Lubrificació" inferiors a les presentades pel Comprecel® 101. Per contra, tampoc no presenta una millora notable de la "Fluïdesa/Lliscament".

La suma de (C+F+D/L) és més elevada per les marques Vivapur® i Avicel® que per la marca del Comprecel® en aquest grau. A més a més, la suma de (C+F+D/L) per l'Avicel® PH 301 (15,13) és similar a l'obtinguda per l'Avicel® PH 101 (15,53), mentre que la suma del Comprecel® 301 (11,27) és notablement

inferior al 101 (15,27). Tan sols el Vivapur[®] 301 presenta un valor més alt que la MCC 101.

En relació a la “Dosificació/Lubrificació”, totes les MCCs del grau 301 segueixen presentant un elevat percentatge en partícules fines (>50%). Per tant, les diferències presentades deriven de variacions en l'Índex d'homogeneïtat, és a dir, la distribució de la mida de partícula dels diferents productes. L'Avicel[®] PH 301 té un índex d'homogeneïtat excel·lent (10,00) i el Vivapur[®] 301 també presenta una homogeneïtat millorada (7,80) respecte el seu anàleg 101 (6,25). En contrast, el Comprecel[®] 301 assolix l'índex d'homogeneïtat més baix (4,00) i pitjor que l'assolit pel seu anàleg de grau 101 (8,25).

En resum, el Vivapur[®] 301 mostra una millora respecte el Vivapur[®] 101 de la mateixa manera que l'Avicel[®] PH 301 millor respecte l'Avicel[®] PH 101, tot i que aquest segon presenta una “Compressibilitat” molt reduïda en comparació a l'Avicel[®] PH 101. Per altra banda, el Comprecel[®] 301 no només no presenta una millora sinó que és menys susceptible per la CD que el Comprecel[®] 101.

Grau 302

Totes les cel·luloses que pertanyen al grau 302 presenten un IGC acceptable (al voltant de 5,60) però és altra vegada el producte de la marca Comprecel[®] el que assolix l'IGC més baix (5,36).

Els valors de “Dimensions” són acceptables o propers a l'acceptabilitat per aquest grau, a excepció de l'Emcocel[®] HD 90. L'Emcocel[®] HD 90 també presenta la “Compressibilitat” més baixa, quasi una unitat inferior respecte les altres MCCs. Els valors obtinguts per la “Fluïdesa” són molt similars als valors obtinguts per la “Compressibilitat”.

Totes les MCCs del grau 302 tenen valors de “Dosificació/Lubrificació” per sota del límit d'acceptabilitat, però el Vivapur[®] 302 (4,11) i l'Emcocel[®] 90 HD (4,59) tenen uns valors superiors als del Comprecel[®] 302 (2,96) i l'Avicel[®] PH 302 (3,16). Pel que fa a aquesta mitjana d'incidència, sí que hi ha diferències en els paràmetres que la conformen (Índex d'homogeneïtat i percentatge de partícules fines) entre les diferents MCCs d'aquest grau. L'Emcocel[®] HD 90 i el Vivapur[®]

302 presenten uns valors més òptims de “Dosificació/Lubrificació” que el grau 102. Per altra banda, el Comprecel® 302 i l’Avicel® PH 302 presenten uns valors més baixos per aquesta mitjana d’incidència respecte el grau 102.

En conseqüència, les sumes de (C+F+D/L) assoleixen valors dispars. L’Emcocel® HD 90 (17,79) i el Vivapur® 302 (17,37) tenen uns valors superiors a la resta, els quals són pròxims a l’Avicel® PH 102 (17,63). En canvi, en aquest cas, l’Avicel® PH 302 presenta un valor inferior (16,58) al seu equivalent. Cal destacar que, segons la descripció del fabricant (74), l’Avicel® PH 302 tan sols presenta una densitat aparent millorada respecte l’Avicel® PH 102, és a dir, que el producte s’ajusta a la descripció oferta pel fabricant. El Comprecel® 302 és el que presenta la suma de (C+F+D/L) més baixa per aquest grau (15,83).

Grau 200

L’Avicel® PH 200 (5,72), el Microcel® 200 (5,73) i el Vivapur® 200 (5,80) mostren uns IGCs adequats i superiors al presentat per l’Emcocel® LP 200 (5,50).

Tots els productes presenten un valor de “Dimensions” per sota del límit d’acceptabilitat. Per altra banda, totes les MCCs del grau 200 presenten valors adequats de “Compressibilitat”. En aquest cas, és l’Avicel® PH 200 (5,39) el que presenta el valor més baix, una unitat per sota del valor més alt (6,40) presentat pel Microcel® 200. Respecte a la “Fluïdesa/Lliscament”, totes les MCCs tenen uns valors excel·lents per l’Índex de Hausner i el temps de lliscament.

En contrast amb els altres graus, el grau 200 presenta valors acceptables (de 5,01 a 5,70) per la mitjana d’incidència de “Dosificació/Lubrificació” a excepció de l’Emcocel® LP 200 (4,60). Tot i la baixa homogeneïtat que caracteritza aquest grau, la baixa quantitat de partícules fines li confereix un valor adequat per aquest paràmetre, resultant en una mitjana d’incidència adequada. El Vivapur® 200 presenta el millor valor per aquesta mitjana d’incidència. En conseqüència, no només assoleix la suma (C+D+F/L) més elevada del grau 200 (19,25), sinó de tots els graus estudiats.

1.2.3.3. Suma (C+F+D/L) i IGC mitjà de cada fabricant

La mitjana de l'IGC i la mitjana de la suma de (C+F+D/L) indiquen la tendència seguida per cada fabricant. Els resultats mostren l'existència de diferències generals entre cada marca.

Els productes de FMC Bipolymer i JRS obtenen un valor mitjà d'IGC global adequat (valor superior de 5) pels seus productes. En canvi, els productes de Blanver i MingTai obtenen un valor IGC per sota del límit d'acceptabilitat, tot i que els seus valors són pròxims al 5. La diferència és més notable per la mitjana de la suma (C+F+D/L), on JRS i FMC presenten els valors més alts.

A més a més, la marca Comprecel® presenta el valor més baix per ambdues mitjanes, mentre que l'Avicel® presenta els valors més alts i els coeficients de variació més baixos. Un coeficient de variació baix per la mitjana dels IGCs indica que tots els productes presenten una susceptibilitat similar per la CD. En canvi, la línia de productes de Blanver presenta un coeficient de variació elevat (dues vegades superior al de FMC Biopolymer). Això és degut al fet que alguna de les seves MCCs presenta un IGC molt adequat (Microcel® 200) però d'altres presenten un IGC molt baix (Microcel® 102).

Un coeficient de variació baix juntament amb un IGC correcte indica una tècnica de producció fiable on els diferents graus poden presentar diferències entre ells, en concret en les seves mitjanes d'incidències, però una qualitat "global" o susceptibilitat per la CD similar. Un alt coeficient de variació no només indica l'existència de diferències entre les mitjanes d'incidència, sinó també en la qualitat general dels productes.

1.2.3.4. Conclusions de la comparació entre MCCs

El diagrama SeDeM ha permès caracteritzar i determinar acuradament les diferències entre les MCCs de diferents fabricants, que es resumeixen a la pàgina següent.

Entre Graus o tipus:

- El grau 200 i 302 mostren els IGCs més elevats.
- L'Avicel® PH 102 té un IGC similar a les MCCs del grau 302
- El grau 101 té la "Compressibilitat" més elevada.

Entre Fabricants:

- Els graus 101 i 102 produïts per MingTai i Blanver no compleixen amb la descripció oferta pels respectius fabricants. No hi ha diferències reals entre els graus de MingTai i el grau 102 de Blanver és menys adequat per la CD que el grau 101.
- En alguns graus no hi ha diferències entre els dos productes oferts per JRS, mentre que en altres graus són productes diferents, però que presenten un IGC final similar.
- FMC Biopolymer mostra el valors més alts d'IGC i els CV (%) més baixos.
- Els productes de Blanver presenten un elevat CV (%), indicant que pot haver-hi una gran diferència entre la qualitat dels graus dels seus productes.
- MingTai presenta els valors més baixos per les dues mitjanes (Suma C+F+D/L i IGC)
- JRS presenta valors acceptables pels seus productes.

Cal remarcar que aquesta comparació no s'hauria pogut realitzar de manera acurada sense la modificació derivada de l'estudi del paràmetre de l'IGC. Segons la determinació prèvia a aquest estudi, s'haurien detectat diferències en el paràmetre Icd d'algunes de les MCC. Això hauria provocat desviacions en els resultats i l'errònia interpretació dels mateixos.

1.2.4. Impacte de la modificació de la determinació de l'Icd en el disseny d'una formulació

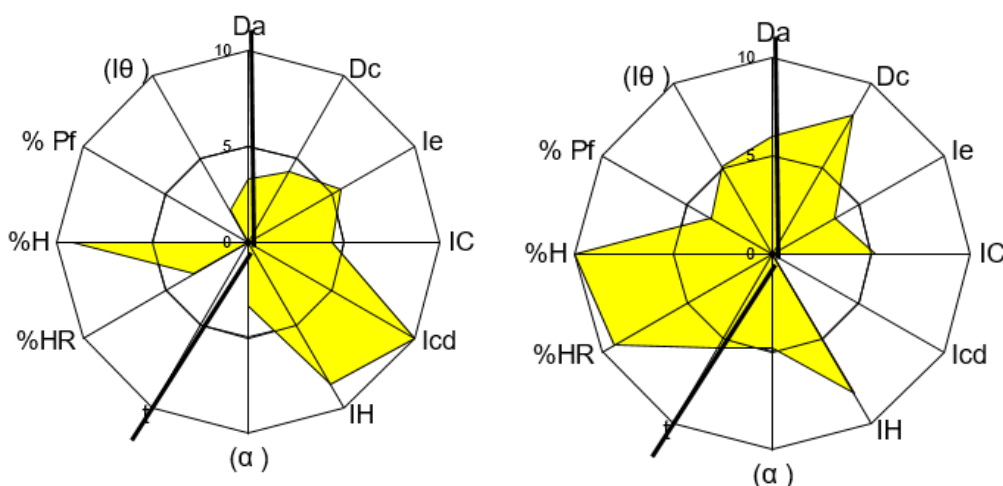
Tal com es troba descrit a la literatura farmacèutica, una de les principals funcions del SeDeM és el desenvolupament galènic d'una formulació. En aquest punt de la tesis es pretén demostrar l'impacte de la modificació en la determinació del Icd en el desenvolupament d'una formulació.

La substància activa seleccionada per a comprimir és la Sulfadimetoxina, la qual presenta unes propietats generals per la compressió directa adequades, a excepció de la “Compressibilitat”. Aquestes propietats fan que esdevingui un bon principi actiu traçador per estudiar la “Compressibilitat”. L’excipient seleccionat per corregir la mitjana d’incidència deficient de la Sulfadimetoxina és el Microcel® 102, caracteritzat prèviament. És un excipient adient perquè les MCC solen presentar una “Compressibilitat” adequada i són usades com a diluents per la CD. El Microcel® 102, en concret, és el producte que ha presentat la major diferència pel valor Icd en funció de la metodologia seguida per la seva determinació (veure Taula 8 i Taula 13). Els diagrames SeDeM obtinguts pel Microcel® 102 i la Sulfadimetoxina es mostren a la Il·lustració 23.

En primer lloc, a partir del diagrama SeDeM obtingut per la Sulfadimetoxina, es calcula la quantitat necessària per corregir les mancances (“Compressibilitat”) de la Sulfadimetoxina d’acord amb l’equació (4):

$$CP = 100 - \left(\frac{RE-R}{RE-RP} \times 100 \right) \quad (4)$$

On CP és la concentració problema, és a dir, la concentració d’excipient a afegir, RE és el valor de la mitjana d’incidència a corregir de l’excipient a afegir, R és el valor radi objectiu i RP el valor radi de la mitjana d’incidència de la substància a corregir.



Il·lustració 23. Diagrames SeDeM obtinguts pels 2 components de la formulació, a l’esquerra el diagrama de l’excipient Microcel® 102 i a la dreta el diagrama del principi actiu Sulfadimetoxina

PART EXPERIMENTAL

D'acord amb l'equació plantejada no seria possible corregir la manca de "Compressibilitat" de l'API segons els diagrama SeDeM obtingut pel Microcel® 102 si l'Icd és determinat per la metodologia prèvia aquest estudi. A més, es requeriria un 91,40% de Microcel® 102 respecte la Sulfadimetoxina per assolir una "Compressibilitat" amb un valor de 4,75, tal com es mostra a la Taula 15. Per altra banda, si l'Icd es caracteritza amb la metodologia resultant d'aquest estudi, tan sols es requereix una quantitat teòrica del 55,80% de Microcel® 102 per assolir una "Compressibilitat" acceptable (5,00) d'acord amb l'equació 4.

Taula 15. Quantitat teòrica de Microcel® 102 per corregir el punts febles de l'API

Mitjana d'incidència	API	Caracterització amb metodologia SeDeM prèvia		Caracterització SeDeM aplicant la NM-Icd	
		Microcel® 102	Mescla: valors radi esperats	Microcel® 102	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	8.59	CP= 91.4	100	CP= 55.8	100
Dimensions	7.06	3.75	4.03	3.75	5.21
Compressibilitat	RP= 2.94	RE= 4.92	R= 4.75	RE= 6.63	R= 5.00
Fluïdesa/Lliscament	6.20	3.98	4.17	3.98	4.94
Lubricitat/Estabilitat	9.65	6.28	6.57	6.28	7.77
Lubricitat/Dosificació	4.37	0.98	1.27	0.98	2.48
Mitjana IPP	5.82	4.06	4.16	4.32	5.08

No obstant això, s'han d'incloure lubricants a la formulació per tal d'evitar problemes durant el procés de compressió. Com a resultat, es planteja la següent fórmula, que es mostra a la Taula 16.

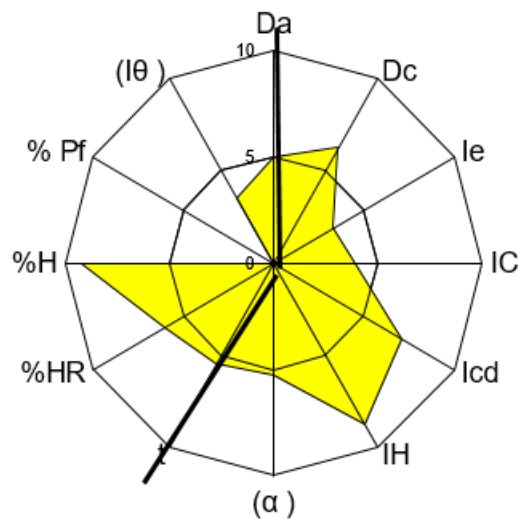
Taula 16. Composició de la Fórmula final

Components	%
Microcel® 102	53.88
Sulfadimetoxina	42.62
Sílice col·loïdal anhidre	0.14
Talc	1.00
Estearat de Magnesi	2.36

Es prepara la mescla i es determina el diagrama SeDeM, seguint la metodologia descrita. Cada paràmetre va ser determinat tres vegades i el valor mitjà es va usar pel càlcul del radi. Els valors obtinguts es converteixen a radis (r) tal com s'ha descrit anteriorment. Els corresponents valors pels paràmetres i els valor radi obtinguts per la mescla es mostren a la Taula 17 així com el diagrama a la Il·lustració 24.

Taula 17. Paràmetres de la fórmula final, mitjanes d'incidència i índexs paramètrics

Mitjana d'incidència	Acrònims	Valor experimental	Valor radi	Valor de la mitjana d'incidència
Dimensions	Da	0.499 g/mL	4.99	5.61
	Dc	0.622 g/mL	6.22	
Compressibilitat	le	0.396	3.30	4.79
	IC	19.775 %	3.96	
Fluidesa/Lliscament	Icd	142.4 N	7.12	6.50
	IH	1.246	8.77	
Lubricitat/Estabilitat	(α)	23.642°	5.27	7.62
	t''	9.087 s	5.46	
Lubricitat/Dosificació	%HR	3.958 %	6.04	1.78
	%H	1.592 %	9.20	
	%Pf	58.282 %	0.00	
	(I θ)	0.0071	3.55	
Índex paramètric	IP	0.58		
Perfil de l'Índex paramètric	IPP	5.32		
Índex de bona compressibilitat	IGC	5.07		



Il·lustració 24. Diagrama SeDeM obtingut per la fórmula final

Cal destacar que les mitjanes d'incidència determinades són molt properes als valors teòrics calculats. En conseqüència, es pot afirmar que tant l'equació utilitzada i la nova metodologia per la determinació de l'LCD són una eina acurada. La major diferència entre els valors de les mitjanes d'incidència calculades i les reals obtingudes és pel valor de "Fluïdes/Lliscament". Aquesta diferència podria ser explicada per l'addició dels lubricants, considerant la seva funcionalitat com a potenciadors del lliscament.

Finalment, la mescla es comprimeix per CD de manera automàtica. El procés de compressió s'efectua sense incidències. S'apliquen els controls descrits per farmacopea als comprimits obtinguts. Els resultats obtinguts es mostren a la taula 18, per la uniformitat de massa, a la taula 19 per la friabilitat i a la taula 20 per al duresa dels comprimits.

Taula 18. Assaig d'uniformitat de massa

	Pes (mg)
Mitjana	1042.25
Max. Pes	1052.1
Min. Pes	1033.0
Compleix especificacions Farmacopea	Sí

Taula 19. Assaig de friabilitat

	Pes (g)
Inici: 10 comprimits	10.4138
Final: 10 comprimits	10.3589
% Friabilitat	0.53
Compleix especificacions Farmacopea	Sí

Taula 20. Duresa dels comprimits

Duresa (N)	
Mitjana	152
Max.	167
Min.	137

Els comprimits obtinguts compleixen els controls descrits per Farmacopea Europea, demostrant la precisió de la nova metodologia descrita i la fiabilitat del sistema expert SeDeM.

1.3. **CONCLUSIONS**

- S'ha demostrat que seguint la metodologia prèvia per la caracterització de l'LCD no era possible comprimir a la seva màxima força de compressió els excipients que tenen una densitat inferior a $0,37 \text{ g/cm}^3$, mentre que els excipients amb una densitat superior a $0,72 \text{ g/cm}^3$ esdevenen en comprimits inferiors a 2,00 mm, presentant dureses no representatives d'un comprimit de dimensions estàndard.
- Es proposa una nova metodologia per determinar el paràmetre LCD (Índex de cohesió): La pólvora es comprimeix a la màxima força de compressió on és possible aconseguir un comprimit ovalat convex de 19x10 mm. Els pes de la pólvora a comprimir s'ajusta en funció de la seva densitat aparent. Si la densitat aparent és superior a $0,72 \text{ g/cm}^3$, el pes a comprimir és de 1,2250 ($\pm 0,075$) i si la densitat aparent és inferior a $0,37 \text{ g/cm}^3$, el pes a comprimir és de 0,7200 ($\pm 0,020$). En qualsevol altre cas, el pes a comprimir és 1,0000 g ($\pm 0,050$). Es determina la duresa de 5 comprimits i es calcula el radi a partir de la mitjana de les 5 mesures.
- La metodologia per l'LCD optimitzada ha permès la comparació acurada entre MCCs de 4 fabricants diferents i el disseny d'una formulació per CD de Sulfadimetoxina i Microcel® 102 amb els lubricants adequats.
- La compressió de la mescla resulta en uns comprimits que compleixen els requeriments farmaco-tècnics exigits per Farmacopea Europea.

1.4. AUGMENT DE L'ÍNDEX DE FIABILITAT DEL SEDEM

1.4.1. Objectiu

Augmentar el factor de confiança del diagrama SeDeM addicionant paràmetres crítics en relació a la compressió directa al sistema.

Establir una equació que faciliti una concentració màxima aproximada de principi actiu en funció del seu punt de fusió.

Cal tenir en compte que els paràmetres a addicionar han de presentar simplicitat en la metodologia per la seva determinació i simultàniament presentar una rellevància en els resultats del procés.

1.4.2. Paràmetre Punt de fusió

Per realitzar l'estudi es determina el diagrama SeDeM de diverses substàncies de diferent naturalesa i posteriorment es determina el seu punt de fusió. En funció de la bibliografia estudiada i dels resultats obtinguts es proposa una equació per convertir el valor experimental del punt de fusió en un valor (r). Els materials estudiats engloben excipients de compressió directa (Galen® IQ 721, Parteck® M 200, Vivapur® 200, Emcocel® 90M, Lactosa Fast Flo®, Emcompress®), excipients amb funció aglutinant (Kollidon® Va 64), excipients amb funció lubricant i solubilitzant (polietilenglicols) i diferents principis actius (Sulfadimetoxina, Zidovudina, Ibuprofè, Coenzim Q 10 i Tocoferil-Nicotinato).

Els valors del diagrama SeDeM es caracteritzen per triplicat i el punt de fusió es realitza per duplicat. A la Taula 21 es mostren els resultats obtinguts en la determinació del punt de fusió dels diferents materials. També es mostra la conversió del seu valor experimental al valor radi (r). Degut a la gran quantitat de diagrames SeDeM generats, no es mostren tots en el desenvolupament de la present tesis. Els diagrames SeDeM menys rellevants es troben a l'annex. En canvi, els que tenen més rellevància es mostren juntament amb els resultats. Per evitar la reiteració, un diagrama SeDeM que ja s'ha il·lustrat en un punt previ no es torna mostrar.

Taula 21. Determinació del punt de fusió dels materials i la conversió a valor radi.

Mostra	Lot	P. fusió	Mitjana	Valor Radi
Peg 1500	23031S1499	42	41,50	0,00
		41		
Peg 4000	25041S1561	60	60,50	1,55
		61		
Peg 6000	3112SS1353	63	61,50	1,65
		60		
CoQ10	L16040044-OF211693	50	50,50	0,55
		51		
Tocoferil-Nicotinato	601548	45	45,50	0,05
		46		
Zidovudina	PILOTO 51149	115	114,00	6,90
		113		
Sulfadimetoxina	753098-0	199	199,50	10,00
		200		
Sulfadimetoxina	M21313	201	200,50	10,00
		200		
Galen IQ® 721	L121393602	150	149,50	10,00
		149		
Parteck® M 200	M846119	163	164,00	10,00
		165		
Vivapur® 200	5620011550	250	247,50	10,00
		245		
Emcocel® 90M	610970238	250	247,50	10,00
		245		
Kollidon® Va 64	51799616K0	175	172,50	10,00
		170		
Lactosa Fast Flo®	8513060861	219	217,00	10,00
		215		
Emcompress®	9003	300	300,00	10,00
		300		
Ibuprofé	14A29-D04-31-319257	75	75,00	3,00
		75		

Per determinar l'equació s'hauria de prendre un valor com a límit d'acceptabilitat entre el 95 – 105 °C, ja que segons la literatura, materials amb punts de fusió de fins a 100 °C poden patir fusions parcials durant la compressió (55). Per sobre de 100 °C ja es podrien considerar valors acceptables i realment, la rellevància del valor del paràmetre decau per sobre de l'acceptabilitat, doncs si no es fon, no donarà lloc a l'adherència a causa d'una fusió. Per tant, el límit de l'excel·lència ha de trobar-se per sobre 100 °C i ha de suposar el suficient espai per una correcta proporcionalitat amb l'escala de valors deficients per permetre l'ús d'una equació lineal i mantenir la simplicitat del diagrama SeDeM. El valor deficient s'ha pres en funció dels resultats experimentals obtinguts. Diferents temperatures s'han tingut en compte com a valor zero i s'han efectuat les següents consideracions al respecte:

- Valor 0 °C: Tot i facilitar l'equació que determina la conversió de valors (0 °C com a valor $(r) = 0$, 100 °C com a valor $(r) = 5$ i 200 °C com a valor $(r) = 10$), entre 0 i 25 °C es troben una sèrie de materials que presenten un punt de fusió inferior a la temperatura ambient, és a dir, que es presentarien en forma líquida a temperatura ambient i que per tant no es poden comprimir.
- Valor 25 °C: valor de temperatura acceptat com a temperatura ambient. Aquesta temperatura determina totes les substàncies no sòlides per sota de temperatura ambient com a valor $(r) = 0$, evitant el problema anterior. Per altra banda, les substàncies han de poder sotmetre's a un tamisat previ i un mesclat. Processos que pel fregament ja requereixen una energia i en conseqüència, un augment de la temperatura del producte. Durant la preparació dels materials es va observar que el PEG 1500 i el Tocoferil-Nicotinato es fonien durant el tamisat i s'adherien a la malla del tamís. Per tant, utilitzar els 25 °C com a valor 0 podria traduir-se en valors radi massa elevats per substàncies amb punts de fusió baixos que podrien interferir en l'equació per la determinació de la concentració màxima.
- Valor 45 °C: Inicialment plantejat en 40 °C i modulats a 45 °C després d'obtenir els resultats experimentals. Segons estudis previs (56,59,61), la temperatura durant la compressió augmenta fins a uns 40 °C aproximadament durant un temps considerable del procés de compressió, informació contrastada per diferents metodologies. A més, durant el tamisat

previ, el Tocoferol Nicotinato i el PEG 1500 ja es fonien i s'adherien pel tamís. Pel PEG 1500 no va ser possible realitzar el tamisat doncs el producte s'aglutinava a la sortida del tamís formant una massa heterogènia i impossibilitant la obtenció d'una substància pulverulenta. El Tocoferol Nicotinato si que permetia la obtenció d'una substància pulverulenta però amb un rendiment molt baix, adherint-se la major part del producte a la malla del tamís. Observant els resultats de la Taula 21, s'observa que aquestes dues substàncies presenten un punt de fusió prop dels 45 °C. El CoQ₁₀ amb un punt de fusió de 50 °C ja es va poder tamisar sense problemes.

En vista dels resultats i la informació teòrica descrita a la literatura farmacèutica, es proposa la temperatura de 45 °C com a valor (r) = 0 i 145 °C com a valor (r) = 10. D'aquesta manera es forma una equació lineal on el valor (r) = 5 correspon a 95 °C. L'equació 5 s'utilitza per expressar aquesta conversió lineal del valor experimental al valor radi.

Aquesta equació s'aplica als resultats. A la Taula 21 ja es mostren els valors radi corresponents a cada substància estudiada.

$$r = \frac{Mp - 45}{145 - 45} \times 10 = \frac{Mp - 45}{10} \quad (5)$$

On r és el valor radi i Mp és el valor del punt de fusió determinat experimentalment.

A diferència dels altres paràmetres, el valor radi del punt de fusió d'una substància no es corregirà en funció del valor del punt de fusió de l'excipient corrector. En altres paraules, la correcció del punt de fusió és independent del punt de fusió dels altres components (sempre que presentin un valor acceptable). Per tant, diluir la substància problema a la concentració suficient hauria d'evitar l'adhesió als punxons.

Seguint el criteri lògic, un punt de fusió més baix hauria de donar més problemes que un punt de fusió més alt i com a resultat, la seva concentració límit hauria de ser inferior. En aquest punt de l'estudi es proposa una prova de concepte utilitzant dos principis actius amb punts de fusió baixos però diferents i un excipient amb un punt de fusió baix utilitzat a una concentració superior a

l'habitual. Es proposa la següent equació per tal de limitar la concentració del principi actiu, o component, en funció del seu Mp.

$$C_{m\grave{a}x} = \frac{100r}{r_c} \quad (6)$$

On $C_{m\grave{a}x}$ és la concentració màxima aproximada recomanada, r és el valor del radi obtingut i r_c és el valor del radi corregit ($r_c=5$).

A la Taula 22 es mostren les diferents concentracions en funció dels diferents valors del radi.

Taula 22. Relació de la concentració màxima en funció del valor radi

Valor Radi	Concentració màxima aproximada									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,5	5.00	2.50	1.67	1.25	1.00	0.83	0.71	0.63	0.56	0.50
1,0	10.00	5.00	3.33	2.50	2.00	1.67	1.43	1.25	1.11	1.00
2,0	10.00	10.00	6.67	5.00	4.00	3.33	2.86	2.50	2.22	2.00
3,0	10.00	10.00	10.00	7.50	6.00	5.00	4.29	3.75	3.33	3.00
4,0	10.00	10.00	10.00	10.00	8.00	6.67	5.71	5.00	4.44	4.00
5,0	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	8.33	7.14	6.25	5.56	5.00

L'equació proposa una correlació lineal entre el valor radi obtingut i la concentració proposada. S'ha proposat aquesta equació simple ja que, tal com es descriu a la literatura, hi ha molts factors que poden influir en què el punt de fusió causi adhesió (el tipus de màquina emprada, el temps de producció, la força de compressió, la velocitat de compressió, la compressibilitat de la mescla, el comportament de compressió de la mescla...) i per tant, és de gran dificultat incloure tots els elements de manera precisa.

Per verificar la precisió de l'equació, es seleccionen 3 materials que han presentat un punt de fusió baix (CoQ₁₀, Ibuprofè i PEG 6000). Es proposen dues referències per a cada un dels materials: una de les quals presentarà una concentració d'acord amb la concentració màxima proposada per l'equació 6 i una segona amb una concentració superior, equivalent a un $r_c=4$. A continuació es presenten els diagrames SeDeM de les 3 substàncies integrant ja el punt de fusió com a paràmetre, l'equació de concentració màxima recomanada segons el punt de fusió i l'IGC incrementat. L'IGC s'incrementa perquè tal com s'ha descrit al punt 3. Sistema expert: Diagrama SeDeM, s'aplica un factor de

correcció al perfil paramètric. Aquest factor de correcció és l'àrea del polígon creat pel diagrama SeDeM, entre l'àrea de la circumferència amb un radi de valor 10 del diagrama SeDeM. Per tant el factor de correcció es calcula segons l'equació (7):

$$\text{Factor de correcció} = \frac{n^{\circ} \text{ de paràmetres} \times \left(2 \times \frac{\left(\cos\left(\frac{360+n^{\circ} \text{ de paràmetres}}{2}\right) r\right)^2 \times \tan\left(\frac{360+n^{\circ} \text{ de paràmetres}}{2}\right)}{2} \right)}{\pi r^2} \quad (7)$$

En aquesta equació el divisor és l'àrea de la circumferència. El dividend és l'àrea del polígon regular. El número de paràmetres determinarà els costats del polígon regular i en conseqüència els graus que separaran cada un dels radis. El cosinus de la meitat d'aquest valor permet calcular l'apotema, en funció a r, del polígon. La funció tangent permet trobar el valor de la meitat d'un costat en funció a l'apotema que es pot expressar segons cosinus en funció a r. Com que r és igual per les dues àrees, el factor de correcció depèn únicament del n^o de paràmetres, tal com s'expressa a l'equació simplificada (8).

$$\text{Factor de correcció} = \frac{n^{\circ} \text{ de paràmetres} \times \cos\left(\frac{360+n^{\circ} \text{ de paràmetres}}{2}\right)^2 \times \tan\left(\frac{360+n^{\circ} \text{ de paràmetres}}{2}\right)}{\pi} \quad (8)$$

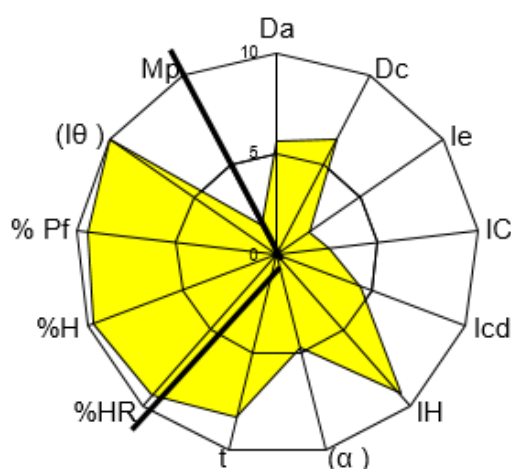
En aquest cas el factor de correcció aplicat és de 0,962.

Els diagrames SeDeM obtinguts es mostren a les següents il·lustracions, així com els valors pels paràmetres caracteritzats.

Taula 23. Valor dels paràmetres obtinguts pel PEG 6000

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,559	5,59	6,02
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,644	6,44	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,236	1,97	3,02
	Índex de Carr	IC	%	13,199	2,64	
	Índex de cohesió	Icd	N	89,200	4,46	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,152	9,24	7,44
	Angle de repòs	(α)	°	26,358	4,73	
	Temps de lliscament	t	seg	3,307	8,35	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0,728	9,27	9,48
	Higroscopicitat	%H	%	0,610	9,70	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	2,832	9,43	9,72
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0343	10,00	

INDEX PARAMÈTRIC	0,67
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,82
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	6,49

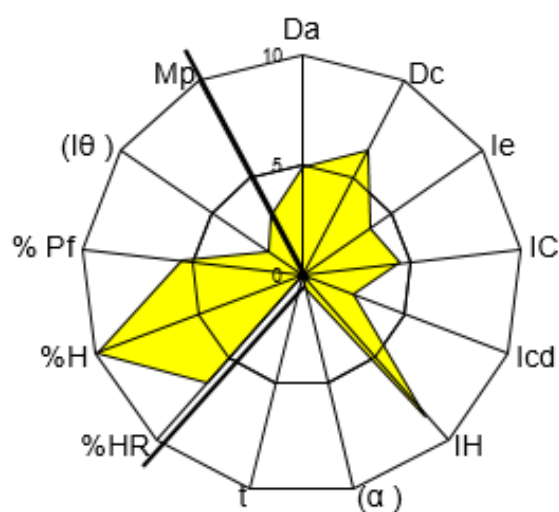


Il·lustració 25. Diagrama SeDeM obtingut pel PEG 6000

Taula 24. Valor dels paràmetres obtinguts per l'Ibuprofè

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,496	4,96	5,69
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,641	6,41	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,456	3,80	3,60
	Índex de Carr	IC	%	22,621	4,52	
	Índex de cohesió	Icd	N	49,600	2,48	
Fluidesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,292	8,54	3,05
	Angle de repòs	(α)	°	46,954	0,61	
	Temps de lliscament	t	seg	NA	0,00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	3,519	6,48	8,22
	Higroscopicitat	%H	%	0,097	9,95	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	22,559	5,49	3,64
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0036	1,80	

INDEX PARAMÈTRIC	0,42
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	4,59
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	4,37



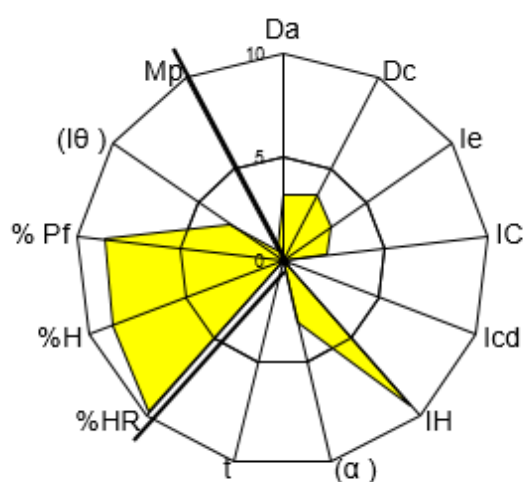
Il·lustració 26. Diagrama SeDeM obtingut per l'Ibuprofè

Taula 25. Valor dels paràmetres obtinguts pel CoQ10

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,321	3,21	3,41
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,361	3,61	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,345	2,88	1,70
	Índex de Carr	IC	%	11,080	2,22	
	Índex de cohesió	lcd	N	0,000	0,00	
Fluidesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,125	9,38	4,14
	Angle de repòs	(α)	°	34,709	3,06	
	Temps de lliscament	t	seg	NA	0,00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0,251	9,75	9,28
	Higroscopicitat	%H	%	2,364	8,82	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	6,647	8,67	5,86
	Índex d'homogeneïtat	($I\theta$)		0,0061	3,05	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0,33
4,55
4,33



Il·lustració 27. Diagrama SeDeM obtingut pel CoQ10

Les formulacions proposades per aquest estudi són mescles binàries de cel·luloses microcristal·lines amb el principi actiu o excipient a estudiar. La MCC utilitzada és el Vivapur[®] 200 pel CoQ10 i pel PEG 6000, mentre que per l'ibuprofè s'utilitza el Vivapur[®] 102. L'elecció de diferents graus de MCC es justifica per la mida de partícula dels diferents components. El PEG 6000 i el CoQ10 presenten una mida de partícula més gran i per tant resulta més adequat usar una MCC d'un grau superior. En aquest cas no s'usa cap equació matemàtica per obtenir unes mitjanes d'incidència adequades, tan sols s'aplica la concentració màxima recomanada i un 3,5% de la mescla de lubricants establerta en la determinació del SeDeM i quantitat suficient pel 100% de la MCC.

A continuació es mostren les referències que no excedeixen la concentració màxima recomanada:

Referència 1

Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur [®] 200	63,50	95,25
PEG 6000	33,00	49,50
Mescla lubricants SeDeM	3,50	5,25

Referència 2

Components	%	Pes teòric per 150 g
Avicel [®] PH 102	35,50	54,75
Ibuprofè	60,00	90,00
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

Referència 3

Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur [®] 200	85,50	128,25
CoQ10	11,00	16,50
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

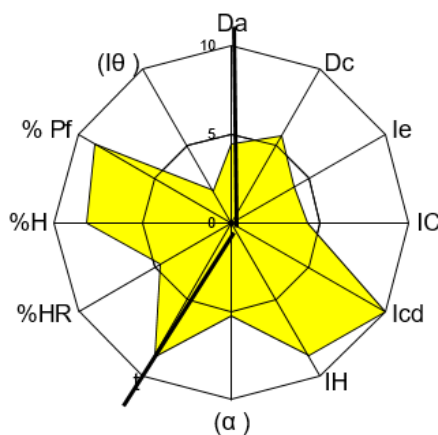
PART EXPERIMENTAL

Es realitza els SeDeM de les referències proposades. El SeDeM permet posar en evidència l'existència de possibles mancances de la mescla pulverulenta que podrien donar errors en la interpretació dels resultats.

Taula 26. Valor dels paràmetres obtinguts per la Referència 1

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,441	4,41	5,02
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,562	5,62	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,488	4,07	6,12
	Índex de Carr	IC	%	21,530	4,31	
	Índex de cohesió	Icd	N	431,000	10,00	
Fluidesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,274	8,63	7,54
	Angle de repòs	(α)	°	23,677	5,26	
	Temps de lliscament	t	seg	2,547	8,73	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	5,347	4,65	6,42
	Higroscopicitat	%H	%	3,645	8,18	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	5,434	8,91	5,48
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0041	2,05	

INDEX PARAMÈTRIC	0,58
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,23
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	5,94

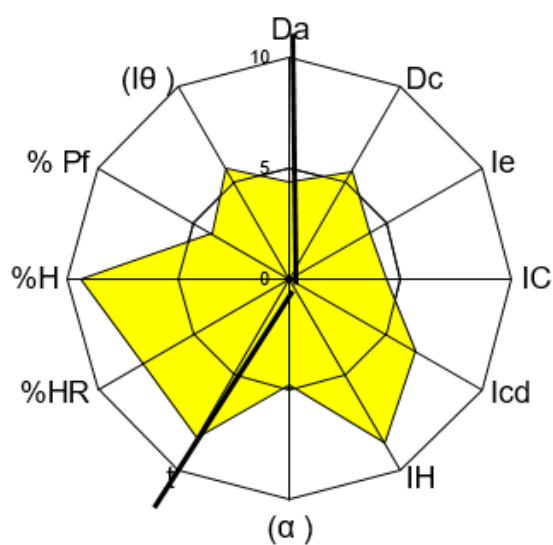


Il·lustració 28. Diagrama SeDeM obtingut per la Referència 1

Taula 27. Valor dels paràmetres obtinguts per la Referència 2

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,436	4,36	4,97
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,558	5,58	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,501	4,18	5,01
	Índex de Carr	IC	%	21,864	4,37	
	Índex de cohesió	Icd	N	129,800	6,49	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,280	8,60	7,23
	Angle de repòs	(α)	°	26,151	4,77	
	Temps de lliscament	t	seg	3,333	8,33	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2,339	7,66	8,52
	Higroscopicitat	%H	%	1,228	9,39	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	29,916	4,02	4,86
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0114	5,70	

INDEX PARAMÈTRIC	0,58
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,12
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	5,83



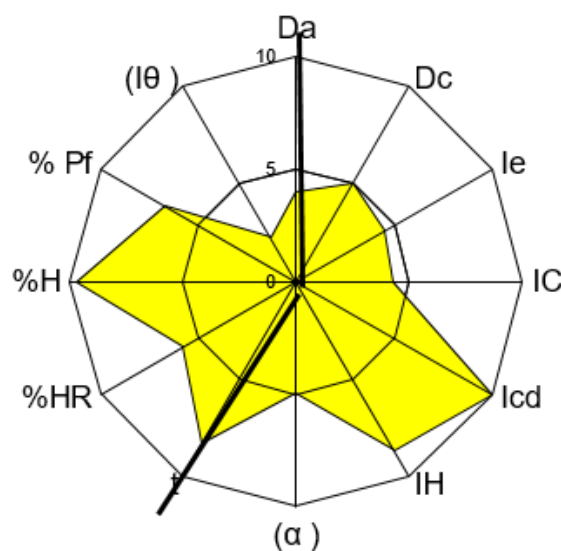
Il·lustració 29. Diagrama SeDeM obtingut per la Referència 2

Taula 28. Valor dels paràmetres obtinguts per la Referència 3

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,398	3,98	4,52
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,506	5,06	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,536	4,47	6,25
	Índex de Carr	IC	%	21,344	4,27	
	Índex de cohesió	Icd	N	251,800	10,00	
Fluidesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,271	8,65	7,32
	Angle de repòs	(α)	°	25,096	4,98	
	Temps de lliscament	t	seg	3,333	8,33	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	4,225	5,78	7,76
	Higroscopicitat	%H	%	0,506	9,75	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	16,474	6,71	4,48
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0045	2,25	

INDEX PARAMETRIC
PERFIL PARAMETRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0,58
6,18
5,89



Il·lustració 30. Diagrama SeDeM obtingut per la Referència 3

Els SeDeMs obtinguts per les diferents referències mostren l'absència de deficiències rellevants en les seves mitjanes d'incidència.

Per tal de verificar la validesa de l'equació també es proposen 3 referències més, les quals tenen una concentració del component amb un punt de fusió baix que segons l'equació 6 presenti un radi corregit amb valor igual a 4. A continuació es mostren les referències que excedeixen la concentració màxima recomanada:

Referència 4

Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur [®] 200	55,25	82,875
PEG 6000	41,25	61,875
Mescla lubricants SeDeM	3,50	5,250

Referència 5

Components	%	Pes teòric per 150 g
Avicel [®] PH 102	19,75	29,625
Ibuprofé	76,75	115,125
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

Referència 6

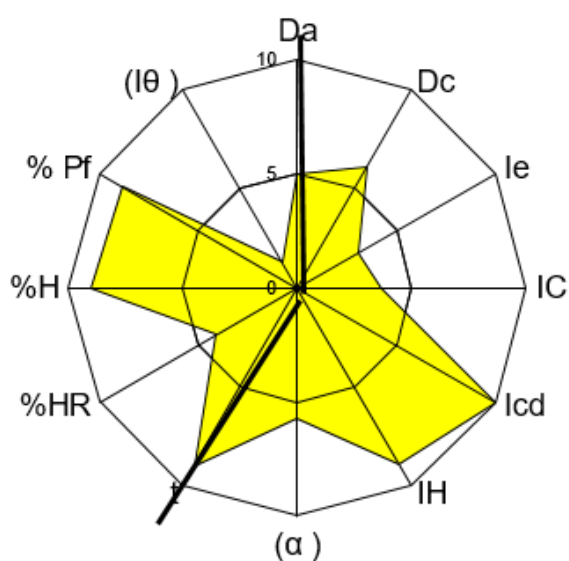
Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur [®] 200	82,75	124,125
CoQ10	13,75	20,625
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

També es determina el diagrama SeDeM per aquestes referències amb la finalitat de verificar que cap de les mitjanes d'incidència presenti uns valors molt deficients que poguessin interferir en la interpretació dels resultats.

Taula 29. Valor dels paràmetres obtinguts per la Referència 4

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0,496	4,96	5,51
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0,606	6,06	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,366	3,05	5,56
	Índex de Carr	IC	%	18,152	3,63	
	Índex de cohesió	Icd	N	222,200	10,00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,222	8,89	7,86
	Angle de repòs	(α)	°	21,417	5,72	
	Temps de lliscament	t	seg	2,033	8,98	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	5,888	4,11	6,59
	Higroscopicitat	%H	%	1,860	9,07	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	5,711	8,86	5,05
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0025	1,25	

INDEX PARAMÈTRIC	0,58
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,22
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	5,92



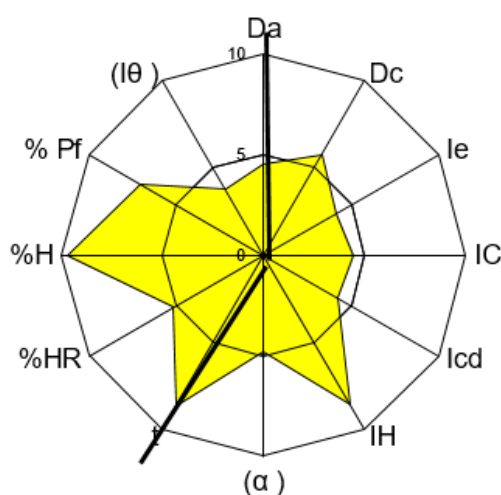
Il·lustració 31. Diagrama SeDeM obtingut per la Referència 4

Taula 30. Valor dels paràmetres obtinguts per la Referència 5

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.447	4.47	5.11
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.574	5.74	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.495	4.13	4.26
	Índex de Carr	IC	%	22.125	4.43	
	Índex de cohesió	Icd	N	84.400	4.22	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.284	8.58	7.36
	Angle de repòs	(α)	°	25.903	4.82	
	Temps de lliscament	t	seg	2.667	8.67	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	4.796	5.20	7.46
	Higroscopicitat	%H	%	0.578	9.71	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	14.620	7.08	5.41
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0075	3.75	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.50
5.90
5.62



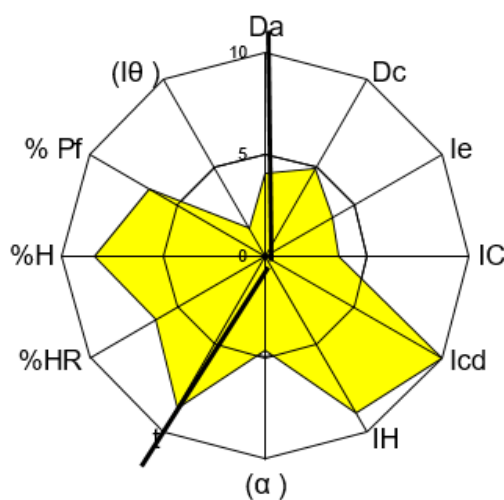
II-Il·lustració 32. Diagrama SeDeM obtingut per la Referència 5

Taula 31. Valor dels paràmetres obtinguts per la Referència 6

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.403	4.03	4.48
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.492	4.92	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.449	3.74	5.79
	Índex de Carr	IC	%	18.089	3.62	
	Índex de cohesió	Icd	N	227.600	10.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.221	8.90	7.40
	Angle de repòs	(α)	°	26.814	4.64	
	Temps de lliscament	t	seg	2.667	8.67	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	3.773	6.23	7.32
	Higroscopicitat	%H	%	3.156	8.42	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	17.146	6.57	4.06
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0031	1.55	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.50
5.94
5.65



Il·lustració 33. Diagrama SeDeM obtingut per la Referència 6

Els resultats mostren que la única mitjana d'incidència que presenta un resultat deficient és la "Compressibilitat" per la Referència 5. No obstant, tampoc és un valor molt deficient i el que implica és que no es pot assolir una elevada duresa per aquesta formulació. A més, cal tenir en compte que la compressió es realitza en una màquina de comprimir excèntrica, el que facilita la compressió i que en cas que no fos viable la seva compressió en mode automàtic, també es pot realitzar en mode manual.

Resultats de la compressió:

Els resultats de la compressió es descriuen per cada referència i comparant les dues referències del mateix component. Les dues referències es comprimeixen en la mateixa màquina de comprimir excèntrica amb la que s'ha determinat el seu diagrama SeDeM. També s'utilitzen els mateixos punxons (19x10 mm, convexes i ovalats). Es realitzen 5 comprimits d'un gram. El procés es repeteix utilitzant diferents posicions del punxó superior (aplicant diferents forces de compressió en ordre decreixent). Cal destacar que no hi ha possibilitat de determinar la força de compressió aplicada amb l'equip utilitzat. Després es selecciona una força de compressió on no s'hagi observat adherències i es procedeix a la compressió en continu.

Referència 1 i Referència 4

Per la referència 1 es poden efectuar totes les compressions en mode manual sense observar la presència d'adhesió als punxons. S'obtenen comprimits amb un marge de dureses de 80 a 250 N en funció de la força de compressió aplicada, els quals presenten un aspecte correcte. La compressió en mode automàtic es realitza sense problemes. Al final del procés, quan la tremuja no dosifica el 100% s'observa adhesió.

Per la Referència 4 també es pot efectuar la compressió en mode manual a diferents forces de compressió sense observar defectes en els comprimits. Les dureses obtingudes disminueixen obtenint unes dureses de l'ordre de 50 N fins a 150 N per les forces de compressió més elevades. Quan es procedeix a l'aplicació en mode automàtic, no s'observen defectes en el comprimit inicialment però, al final del procés s'observen defectes en la superfície del comprimit. Aquests petits

forats són deguts a PEG adherit a la superfície del punxó que no permet una compressió uniforme. Aquests defectes s'accentuen en el temps.

A la Il·lustració 34 es mostra una fotografia d'un comprimit de cada referència, on s'observa el defecte esmentat de la Referència 4.



Il·lustració 34. Comprimits obtinguts per la referència 1 (esquerra) i la referència 4 (dreta), defecte a la superfície indicat amb un cercle vermell, fotografia en blanc i negre per augmentar el contrast.

Referència 2 i Referència 5

La referència 2 es pot comprimir a diferents forces de compressió sense presentar adherències als punxons. En aquest cas es pot assolir una duresa de l'ordre de 100 - 130 N com a màxim. Aquesta es pot reduir fins a 10 - 20 N, mínima duresa per obtenir un comprimit que sigui manipulable. Tampoc s'observen defectes durant el procés en mode continu.

La referència 5 permet la seva compressió però el marge de forces de compressió és molt estret. Es pot comprimir obtenint uns comprimits amb unes dureses entre 50 i 80 N. Per sota de 50 N el comprimit és massa friable. En mode automàtic la compressió es pot efectuar sense observar problemes però, en el temps, es pot observar defectes semblants als observats en la referència 4 però molt més lleus. Enlloc de ser un defecte concentrat en un punt es pot observar un lleu puntejat uniforme al llarg de tot el comprimit. Els comprimits també presenten una alta friabilitat (1,13 %) i es trenquen quan es sotmeten en el friabilometre. Aquests defectes poden venir donats per l'adherència als punxons, per la baixa "Compressibilitat" presentada, o bé, per la suma d'ambdues.

L'existència d'una lleu adherència s'observa al final del procés en el punxó superior, que es mostra a la Il·lustració 35.

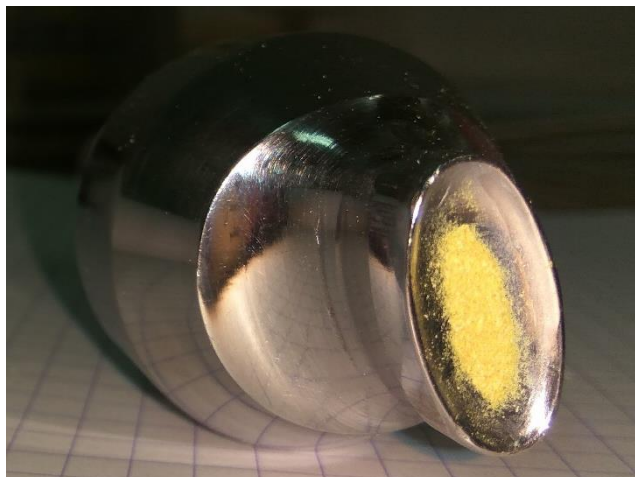


Il·lustració 35. Estat del punxó superior al finalitzar la compressió en mode automàtic de la referència 5.

Referència 3 i Referència 6

La Referència 3 es pot comprimir a diferents forces de compressió sense que es doni adhesió als punxons. Es poden obtenir uns marges de dureses entre 45 i 250 N. A l'inici de la compressió en automàtic, la tremuja sobredosificava respecte a la compressió en manual. Les primeres compressions resultaven en l'exfoliació del comprimit i l'adhesió en els punxons. La correcció del pes soluciona els problemes esmentats però, indica que el CoQ10 és més propens a presentar adhesió en forces de compressió elevades. En canvi, en el cas del PEG 6000 s'ha observat el contrari. Que la susceptibilitat a presentar adhesió als punxons de cada substància difereixi segons els paràmetres de compressió, és indicador de la dificultat d'establir una concentració màxima de manera correcta. És per aquest motiu, que cal remarcar que l'objectiu d'aquest estudi és proposar una concentració màxima orientativa.

La Referència 6 també es pot comprimir en mode manual obtenint un comprimits en un marge de dureses entre 50 i 250 N. No obstant aquest fet, els comprimits presenten un petit defecte a la superfície que pot indicar un inici d'adhesió. En mode continu, s'ajusta l'equip per obtenir comprimits de l'ordre de 250 N i l'adhesió és molt marcada. Es redueix la força de compressió per tal d'obtenir comprimits de l'ordre de 100 - 150 N. L'adhesió segueix present i es dona d'una manera ràpida i marcada. La Il·lustració 36 mostra l'estat del punxó en finalitzar la compressió i la Il·lustració 37 mostra la comparació entre els comprimits obtinguts per les dues referències.



Il·lustració 36. Estat del punxó superior al finalitzar la compressió en mode automàtic de la Referència 6



Il·lustració 37. Comprimits obtinguts per la Referència 3 (esquerra) i la Referència 6 (centre i dreta) a les dues forces compressió. Contrast augmentat per facilitar la identificació del defecte.

Resultats de l'estudi

Totes les referències que s'han dissenyat tenint en compte l'equació proposada i no sobrepasant la concentració màxima recomanada, s'han pogut comprimir obtenint uns comprimits d'aspecte correcte. Per altra banda, tant pel PEG 6000 com pel CoQ10, s'ha observat que variant certs paràmetres de la compressió si que es podia donar lloc a l'adhesió. Per tant, aquestes referències ja es troben al límit i condicions de compressió més agressives podrien promoure que es donés l'adhesió.

Les referències que s'han dissenyat amb una concentració superior a la calculada han presentat adhesió als punxons. No obstant, no s'ha observat el mateix grau d'adhesió per totes les referències. Les referències que el seu component presenta un punt de fusió més baix presenten una adhesió més accentuada que aquelles que els seus components presenten un punt de fusió més elevat, tot i que l'augment de la concentració ha estat proporcional al punt de fusió segons l'equació proposada.

Un altre punt a destacar és que tots els diagrames SeDeM de les referències presentaven un IGC >5, però certes referències no s'han pogut comprimir. Aquest fet remarca la utilitat d'incloure el punt de fusió com a paràmetre dins del sistema SeDeM.

En resum, el punt de fusió pot ser un paràmetre crític en determinats materials afectant al resultat final del procés. L'escala proposada i l'equació per determinar el seu valor radi, així com l'equació per determinar la concentració màxima recomanada, han demostrat ser correctes després d'aplicar les compressions de les 6 referències elaborades. Per altre banda, els estudis han estat efectuats en una màquina de comprimir excèntrica. Per aquest motiu, cal tenir en compte que, en un màquina de comprimir industrial els resultats poden ser més negatius i per tant, seria aconsellable treballar per sota de la concentració màxima recomanada.

1.4.3. Paràmetre Força d'ejecció

Per realitzar l'estudi es determina el diagrama SeDeM de diverses substàncies de diferent naturalesa i posteriorment es realitza la seva compressió on es determina la força d'ejecció necessària per extreure el comprimit.

Les compressions s'efectuen a diferents forces de compressió, ja que la força d'ejecció es veu influenciada per la força de compressió. També es treballa amb diferents concentracions i mescles de lubricants per tal de seleccionar les condicions més rellevants. En funció de la bibliografia estudiada i dels resultats obtinguts es proposa una equació per convertir el valor experimental del punt de fusió en un valor (r).

Els materials estudiats engloben diferents excipients tant de compressió directa com excipients estàndard, de diferent naturalesa química i que presenten comportaments durant la compressió diferents (49).

Les concentracions de lubricants estudiades són 0%, per tal d'obtenir informació del comportament de la substància pura, un 1 % de MgSt concentració estàndard (31), i la mescla de lubricants al 3,5 % aplicada en la determinació del SeDeM. En funció dels resultats es selecciona la concentració més efectiva.

Es treballa a la màxima velocitat de compressió del simulador Styl'ONE aplicant un estudi per força de compressió (15% de la velocitat màxima). Les forces estudiades són 10, 15, 30 i 45 kN per tal de treballar amb forces de compressió altes i baixes. Per cada Força s'efectuen 5 comprimits. A la Taula 32, la Taula 33 i la Taula 34 es mostren les mitjanes de les Forces d'ejecció en Newtons de cada excipient per cada Força de compressió a les diferents concentracions de lubricants estudiades.

A les taules també es presenta la mitjana global de la força d'ejecció dels diferents excipients a partir de la qual es pot determinar el coeficient de variació. El coeficient de variació s'utilitza com a eina estadística per determinar quina metodologia discerneix més la susceptibilitat dels diferents materials a presentar forces d'ejecció elevades. A una concentració del 0% de lubricant no s'observen diferències entre les diferents forces de compressió efectuades, mentre que amb un 1% de MgSt i la mescla de lubricants SeDeM al 3,5%, s'observa que el coeficient de variació augmenta a mesura que s'augmenta la força de compressió efectuada. Per tant, se selecciona la força de compressió més elevada (45 kN) per determinar el paràmetre de la força d'ejecció.

A més, en relació als resultats obtinguts, es descarta utilitzar un 0% de lubricant en la determinació de la força d'ejecció. En primer lloc, en una compressió real és comú l'ús de lubricants i per tant els resultats seran més acurats si també s'utilitza lubricant per la determinació en el diagrama SeDeM. En segon lloc, el coeficient de variació és semblant entre les tres concentracions estudiades i per tant, una concentració del 0% de lubricants no presenta cap avantatge en la determinació d'aquest paràmetre respecte les altres concentracions.

Taula 32. Forces d'ejecció (N) per cada excipient sense lubricant

Excipient	Força de compressió (kN)			
	10	15	30	45
Avicel® PH 101	238,50	228,22	199,92	282,00
Avicel® PH 102	110,13	116,93	146,14	237,44
Avicel® PH 301	252,51	289,09	200,45	189,45
Avicel® PH 302	85,83	77,75	64,81	100,25
Comprecel® 101	207,92	262,90	164,65	211,04
Comprecel® 102	266,14	274,66	195,75	260,69
Comprecel® 301	103,07	103,60	133,65	93,55
Comprecel® 302	112,50	108,48	97,95	206,22
Emcompress®	375,01	1.199,83	4.005,35	4.783,44
Emcompress® P	135,68	267,33	995,86	1.627,11
Galen® IQ 721	299,19	605,14	1.035,04	1.529,67
Kollidon® Va 64	361,80	325,24	180,59	157,48
Lactosa Ph. Eur.	1.290,77	2.494,12	4.802,01	5.000,00
Lactosa Fast Flo®	2.341,98	2.520,29	3.755,60	5.000,00
Lycatab® C	82,45	108,35	143,87	196,76
Manitol	1.378,61	2.137,21	2.442,08	2.426,32
Parateck® M 200	2.046,60	2.806,04	3.267,58	3.813,36
Pearlitol® 200 SD	1.969,25	1.306,85	2.343,32	3.339,46
Starlac®	2.014,23	2.635,94	3.635,75	4.054,23
Tabletose® 80	2.151,48	3.128,94	5.000,00	5.000,00
Mitjana	791,18	1.049,85	1.640,52	1.925,42
Desv. Est	856,81	1.117,66	1.807,10	2.015,08
CV%	108,29	106,46	110,15	104,66

Taula 33. Forces d'ejecció (N) per cada excipient amb un 1% de MgSt

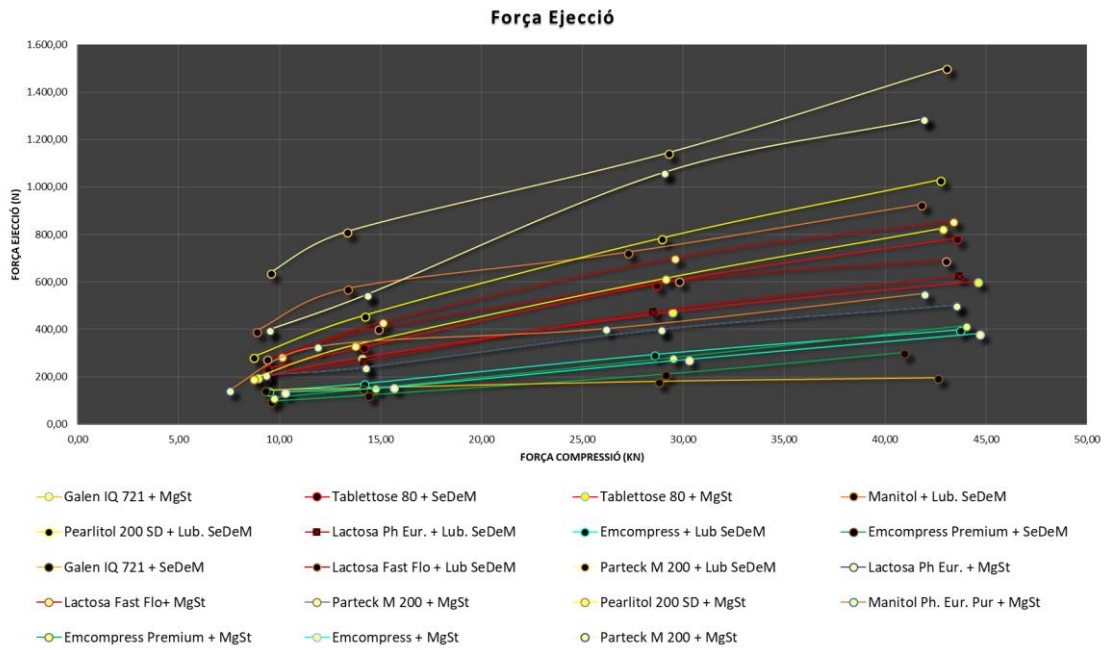
Excipient	Força de compressió (kN)			
	10	15	30	45
Avicel® PH 101	78,91	62,55	62,54	65,59
Avicel® PH 102	68,83	52,96	37,09	39,93
Avicel® PH 301	67,91	55,58	46,68	49,60
Avicel® PH 302	69,79	53,40	47,80	51,49
Comprecel® 101	77,01	62,29	48,63	49,01
Comprecel® 102	86,20	72,40	47,90	51,36
Comprecel® 301	77,53	67,26	48,36	45,61
Comprecel® 302	73,34	56,23	45,61	50,90
Emcompress®	137,31	158,30	274,22	382,65
Emcompress® P	114,40	154,03	281,02	415,35
Galen® IQ 721	130,21	168,24	189,26	197,65
Kollidon® Va 64	95,47	79,79	53,15	56,90
Lactosa Ph. Eur.	208,88	240,34	400,38	501,85
Lactosa Fast Flo®	287,52	431,07	701,87	857,85
Lycatab® C	82,98	81,73	78,82	77,46
Manitol	144,96	328,28	404,21	552,53
Parateck® M 200	399,04	547,21	1.061,60	1.287,28
Pearlitol® 200 SD	194,20	334,39	615,36	826,43
Starlac®	163,59	213,09	289,60	345,96
Tabletose® 80	200,02	282,88	474,86	603,98
Mitjana	137,90	175,10	260,45	325,47
Desv. Est	86,07	144,08	280,27	354,44
CV%	62,42	82,29	107,61	108,90

Taula 34. Forces d'ejecció (N) per cada excipient amb un 3,5% de mescla SeDeM

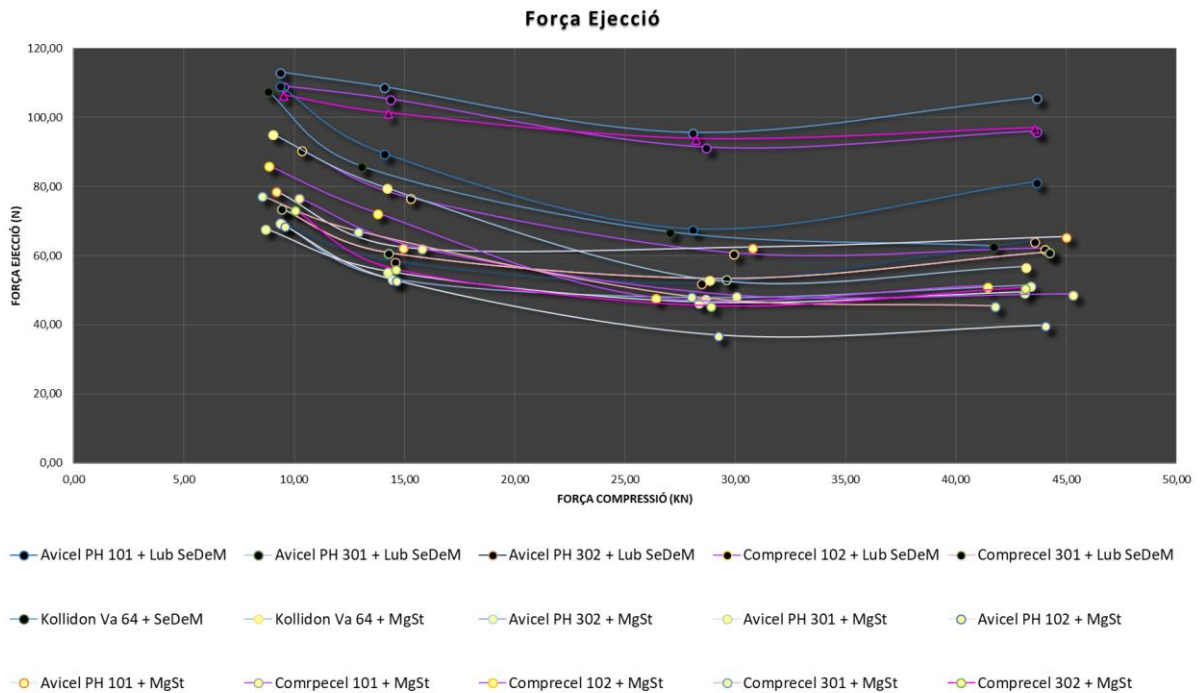
Excipient	Força de compressió			
	10	15	30	45
Avicel® PH 101	109,38	89,76	67,78	81,46
Avicel® PH 102	113,26	108,97	95,77	105,88
Avicel® PH 301	73,89	60,94	53,33	61,12
Avicel® PH 302	69,46	58,47	52,27	64,30
Comprecel® 101	109,29	105,52	91,53	96,18
Comprecel® 102	90,81	76,94	60,84	62,19
Comprecel® 301	73,89	60,94	53,33	61,12
Comprecel® 302	106,65	101,47	93,93	97,05
Emcompress®	142,42	172,53	295,02	399,21
Emcompress® P	98,38	124,13	212,41	302,99
Galen® IQ 721	143,43	153,06	180,24	195,03
Kollidon® Va 64	107,85	86,07	66,92	62,85
Lactosa® Ph. Eur.	200,36	266,73	474,95	627,04
Lactosa Fast Flo®	276,71	404,76	605,81	692,37
Lycatab® C	97,48	104,82	102,78	91,95
Manitol®	392,73	571,82	725,46	927,27
Pardeck® M 200	639,25	812,32	1.144,99	1.503,02
Pearlitol® 200 SD	283,88	458,88	784,63	1.031,19
Starlac®	216,45	234,52	448,99	472,96
Tablettose® 80	234,87	325,85	591,36	783,74
Mltjana	179,02	218,92	310,12	385,95
Desv. Est	138,60	202,63	315,91	414,68
CV%	77,42	92,56	101,87	107,45

Entre les dues concentracions de lubricants tampoc s'observen diferències significatives. En conseqüència, es proposa l'ús del 3,5% de mescla de lubricants SeDeM ja que proporciona els següents avantatges. En un primer punt, és una concentració de lubricants ja estudiada i validada en la metodologia del sistema expert de diagrama SeDeM. A més a més, degut a que s'ha seleccionat la força de compressió més elevada per realitzar la seva determinació es podria determinar aquest paràmetre simultàniament amb l'Icd. És a dir que si es disposés d'una màquina de comprimir instrumentalitzada per realitzar el SeDeM es pot fixar una força de compressió i determinar l'Icd per tots els excipients, ajustant el pes d'acord amb la mida de la matriu i la densitat aparent i amb un sol assaig obtenir el valor experimental de l'índex de cohesivitat i de la Força d'ejecció.

Un altre resultat a destacar de l'estudi és el comportament seguit per determinats tipus d'excipients. Els excipients amb un comportament descrit com a plàstic presenten una tendència molt diferent als excipients amb un comportament descrit com a fragmentari en relació a la força d'ejecció presentada d'acord amb la força de compressió efectuada. A la Il·lustració 38 i la Il·lustració 39 es presenten els resultats en forma de gràfic. Com es pot observar, els excipients que presenten un comportament fragmentari presenten un augment de la força d'ejecció quan la força de compressió s'augmenta, mentre que els materials que presenten un comportament plàstic no presenten un augment de la força d'ejecció quan la força de compressió augmenta. Aquests resultats indiquen que el comportament de la compressió està relacionat amb la força d'ejecció i per tant amb la sensibilitat a la lubricació dels excipients. A més, aquestes diferències notables permeten que la força d'ejecció pugui ser usada com a paràmetre per obtenir informació sobre el comportament dels excipients sota compressió de manera ràpida.



Il·lustració 38. Força d'ejecció (N) vs. Força de compressió aplicada (kN) pels diferents excipients descrits amb un comportament de compressió fragmentari.



Il·lustració 39. Força d'ejecció (N) vs. Força de compressió aplicada (kN) pels diferents excipients descrits amb un comportament de compressió plàstic.

Definida la metodologia per la determinació de la força d'ejecció i la relació directa amb la sensibilitat a la lubrificació dels diferents components, cal convertir els valors experimentals en valor radi. A la Taula 35 es mostren els valors experimentals per la força d'ejecció i la presència de defectes en el comprimit. Tots els excipients que han presentat forces d'ejecció superiors a 700 N presentaven, també, defectes marcats en el comprimit. Des de línies marcades als laterals degut al fregament fins a la fractura completa del comprimit. La Lactosa Fast Flo® presentava defectes lleus i una força d'ejecció de 692,37 N mentre que la lactosa Farmacopea Europea presentava una força d'ejecció de 627,04 N i ja no presentava defectes. Per altra banda, la força d'ejecció més petita detectada és aproximadament de 60 N per algunes de les cel·luloses microcristal·lines. Amb aquestes dades es planteja convertir un valor de 50 N o inferior per les forces d'ejecció en un valor excel·lent (10,00). El límit de l'acceptabilitat s'estableix a 625 N (5,00), doncs en una compressió industrial, les altes velocitats i el temps perllongat de compressió tendeixen a augmentar els defectes per la manca de lubrificació. El valor més deficient (0,00) s'estableix per valors superiors a 1200 N ja que a partir de 1000 N els defectes observats ja implicaven fractures marcades en els comprimits.

Establerta l'escala de valors, es proposa la següent equació per la conversió del valor experimental al valor radi:

$$r = 10 - \left(\frac{x - 50}{115} \right) \quad (9)$$

Taula 35. Valors experimentals obtinguts per cada component a la metodologia seleccionada (45 kN i 15% de la velocitat màxima de la màquina), presència de defectes en el comprimit i el valor radi.

Excipient	Valor experimental força d'ejecció (N)	Defectes en el comprimit	Valor radi
Emcompress®	399,21	No	6,963
Emcompress® premium	302,99	No	7,800
Manitol	927,27	Si	2,372
Pearlitol® 200 SD	1.031,19	Si	1,468
Parteck® M 200	1.503,00	Si	0,000
Kollidon® Va 64	62,85	No	9,888
Lactosa Fast Flo®	692,37	Si	4,414
Lactosa Ph. Eur.	627,04	No	4,982
Lycatab® C	91,95	No	9,635
Starlac®	472,96	No	6,322
Isomalt® 721	195,03	No	8,739
Avicel® PH 101	81,46	No	9,726
Avicel® PH 102	105,88	No	9,514
Avicel® PH 301	61,12	No	9,903
Avicel® PH302	64,30	No	9,876
Comprecel® 101	96,18	No	9,598
Comprecel® 102	62,19	No	9,894
Comprecel® 301	61,12	No	9,903
Comprecel® 302	97,05	No	9,591
Tabletose® 80	783,74	Si	3,620

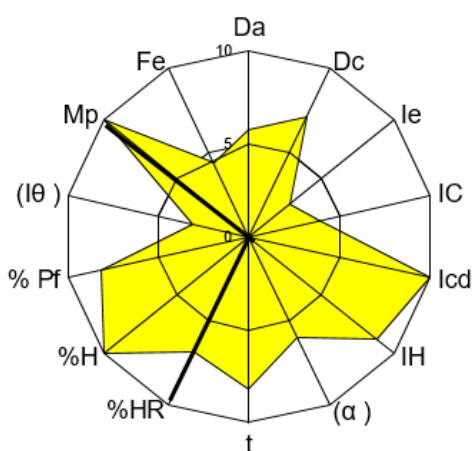
Addicionant aquest segon paràmetre al diagrama SeDeM, l'Índex de fiabilitat augmenta a un 0,967. A continuació, es mostra un exemple del diagrama SeDeM amb l'addició dels dos paràmetres nous d'un excipient, la Lactosa Fast Flo®.

PART EXPERIMENTAL

Taula 36. Valor dels paràmetres obtinguts per la Lactosa Fast Flo® amb els nous paràmetres incorporats

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,574	5,74	6,43
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,711	7,11	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,336	2,80	5,55
	Índex de Carr	IC	%	19,269	3,85	
	Índex de cohesió	lcd	N	266,600	10,00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,239	8,81	7,66
	Angle de repòs	(α)	°	19,866	6,03	
	Temps de lliscament	t	seg	3,687	8,16	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	3,147	6,85	8,43
	Higroscopicitat	%H	%	0,000	10,00	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	9,163	8,17	5,63
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0062	3,10	
Lubrificació/Compressibilitat	Punt de Fusió	Mp	°C	217,000	10,00	7,21
	Força d'ejecció	Fe	N	692,369	4,41	

INDEX PARAMÈTRIC	0,71
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,79
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	6,56
%MAX. EN FUNCIÓ A Mp	NA



II-lustració 40. Diagrama SeDeM obtingut per la Lactosa Fast Flo® amb els nous paràmetres incorporats

1.5. CONCLUSIONS

- La incorporació dels dos nous paràmetres (Punt de fusió i Força d'Ejecció) ha permès augmentar l'Índex de fiabilitat del diagrama SeDeM de 0,952 a 0,967, obtenint així un sistema més acurat.
- Un augment en la fiabilitat dels sistema SeDeM permet reduir el nombre de proves en un desenvolupament farmacèutic, estalviant temps i costos econòmics.
- Els dos nous paràmetres mecànics han demostrat tenir una rellevància crítica en el procés de compressió.

2. ESTUDIS DE COMPRESSIÓ EN SIMULADOR STYL'ONE

2.1. OBJECTIUS

Caracteritzar l'eficàcia del procés sota diferents condicions experimentals (cadències de fabricació, forces de compressió, perfils de compressió) i identificar els paràmetres crítics del procés susceptibles a originar deficiències en l'eficàcia de compressió.

Verificar la robustesa del sistema expert SeDeM sota condicions simulades de compressió industrial.

2.2. DISSENY DE FORMULACIONS A SIMULAR

En primer lloc s'han determinat els diagrames SeDeM dels principis actius aplicant les modulacions presentades en els punts previs. Cada paràmetre s'ha determinat per triplicat i a partir d'aquest valor experimental s'han calculat els radis i les mitjanes d'incidència. Els resultats obtinguts es mostren a continuació: a la Taula 37 i a la Il·lustració 41 per la Sulfadimetoxina, a la Taula 38 i a la Il·lustració 42 per la Zidovudina i a la Taula 39 i a la Il·lustració 43 per l'Ibuprofè. Els 3 principis actius presenten unes característiques diferents en relació a la compressió directa. La Sulfadimetoxina, com ja s'ha comentat anteriorment, presenta unes qualitats generals acceptables, però una "Compressibilitat" deficient, permetent així el seu ús com a principi actiu traçador per estudiar aquesta mitjana d'incidència sense interferències d'altres característiques deficientes. La Zidovudina en canvi presenta també una "Fluïdesa/Lliscament" deficient, el que permetrà estudiar un cas més complex. Finalment, l'Ibuprofè presenta un diagrama semblant a la Zidovudina però, també presenta un punt de fusió baix, el que ha demostrat que pot donar lloc al fenomen d'adherència als punxons. És a dir, que aquest estudi engloba la formulació de 3 principis actius amb diagrames diferents, amb el que es preveu que poden originar problemes diferents durant la compressió.

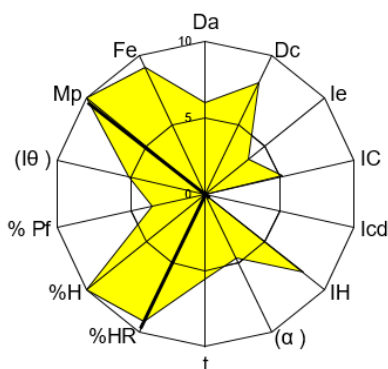
Es proposa la formulació dels anteriors principis actius amb una combinació de Vivapur® 102 i Lactosa Fast Flo®. El Vivapur® 102 confereix "compactabilitat" a

la formulació mentre que la Lactosa Fast Flo® proporciona fluïdesa. Es proposa una proporció de 80/20 de Vivapur® 102/Lactosa Fast Flo®. El diagrama SeDeM de la mescla correctora i els seus paràmetres es mostren a la Il·lustració 44 i a la Taula 40 respectivament.

Taula 37. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la Sulfadimetoxina, Lot: 753098-0

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,600	6,00	7,06
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,811	8,11	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,434	3,62	2,94
	Índex de Carr	IC	%	26,017	5,20	
	Índex de cohesió	Icd	N	0,000	0,00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,352	8,24	6,15
	Angle de repòs	(α)	°	26,642	4,67	
	Temps de lliscament	t	seg	8,907	5,55	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0,700	9,30	9,65
	Higroscopicitat	%H	%	0,000	10,00	
Lubrificació/Dosificació	Partícules < 50 µm	%Pf	µ	32,036	3,59	4,37
	Índex d'homogeneïtat	(Iθ)		0,0103	5,15	
Lubrificació/Compressibilitat	Punt de Fusió	Mp	°C	199,500	10,00	9,59
	Força d'ejecció	Fe	N	143,200	9,19	

ÍNDEX PARAMÈTRIC	0,71
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,33
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	6,12
%MAX. EN FUNCIÓ A Mp	NA

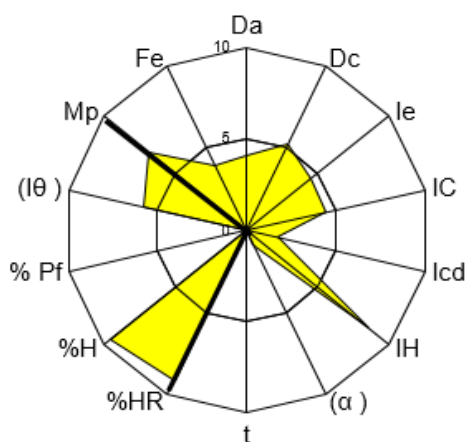


Il·lustració 41. Diagrama SeDeM obtingut per la Sulfadimetoxina, Lot: 753098-0

Taula 38. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la Zidovudina, Lot: PILOTO51149

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,411	4,11	4,70
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,528	5,28	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,539	4,49	3,55
	Índex de Carr	IC	%	22,159	4,43	
	Índex de cohesió	Icd	N	34,600	1,73	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,285	8,58	3,15
	Angle de repòs	(α)	°	45,687	0,86	
	Temps de lliscament	t	seg	NA	0,00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0,885	9,12	9,34
	Higroscopicitat	%H	%	0,876	9,56	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules < 50 μ m	%Pf	μ	57,143	0,00	2,88
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0115	5,75	
Lubrificació/Compressibilitat	Punt de Fusió	Mp	°C	114,000	6,90	5,44
	Força d'ejecció	Fe	N	742,200	3,98	

ÍNDEX PARÀMETRIC	0,43
PERFIL PARÀMETRIC (mitjana de tots els radis)	4,63
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT (IGC)	4,48
%MAX. EN FUNCIÓ A Mp	NA

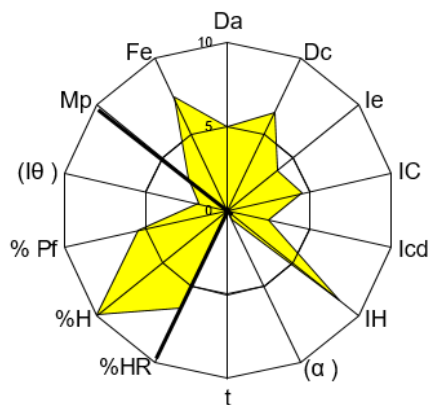


Il·lustració 42. Diagrama SeDeM obtingut per la Zidovudina, Lot: PILOTO51149

Taula 39. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de l' Ibuprofè,
Lot: 14A29-B04-319257

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experime ntals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,496	4,96	5,69
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,641	6,41	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,456	3,80	3,60
	Índex de Carr	IC	%	22,621	4,52	
	Índex de cohesió	Icd	N	49,600	2,48	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,292	8,54	3,05
	Angle de repòs	(α)	°	46,954	0,61	
	Temps de lliscament	t	seg	NA	0,00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	3,519	6,48	8,22
	Higroscopicitat	%H	%	0,097	9,95	
Lubrificació/Do sificació	Partícules <50 μ m	%Pf	μ	22,559	5,49	3,64
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0036	1,80	
Lubrificació/Co mpressibilitat	Punt de Fusió	Mp	°C	75,000	3,00	5,22
	Força d'ejecció	Fe	N	345,200	7,43	

ÍNDEX PARÀMETRIC	0,43
PERFIL PARÀMETRIC (mitjana de tots els radis)	4,68
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	4,52
%MAX. EN FUNCIÓ A Mp	60,00



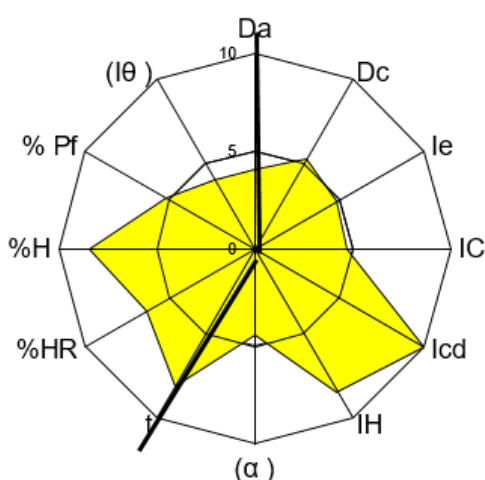
Il·lustració 43. Diagrama SeDeM obtingut per l' Ibuprofè, Lot: 14A29-B04-319257

PART EXPERIMENTAL

Taula 40. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la mescla correctora

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.403	4.03	4.65
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.527	5.27	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.584	4.87	6.52
	Índex de Carr	IC	%	23.529	4.71	
	Índex de cohesió	Icd	N	337.000	10.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.308	8.46	7.01
	Angle de repòs	(α)	°	27.901	4.42	
	Temps de lliscament	t	seg	3.700	8.15	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	3.657	6.34	7.37
	Higroscopicitat	%H	%	3.204	8.40	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	24.091	5.18	4.62
	Índex d'homogeneïtat	(θ)		0.0081	4.05	

INDEX PARAMÈTRIC	0.58
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6.16
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	5.86



Il·lustració 44. Diagrama SeDeM obtingut per la mescla correctora

S'aplica l'equació matemàtica (4) per determinar la quantitat de mescla correctora per corregir la incidència de "Compressibilitat" de cada principi actiu. A la Taula 41 es mostren les quantitats teòriques i el valor de les mitjanes d'incidència teòriques. Degut al fet que no es pot corregir el punt de fusió en funció del valor radi de la mescla correctora, no s'efectua el càlcul del valor teòric per la mitjana de Lubricitat/Compressibilitat.

Taula 41. Quantitat teòrica de mescla correctora per corregir el punts febles dels APIs segons càlcul teòric per l'aplicació matemàtica aplicada

Mitjana d'incidència	API: Sulfadimetoxina	Caracterització SeDeM	
		Mescla correctora	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	42,46	CP= 57,54	100
Dimensions	7,06	4,65	5,67
Compressibilitat	RP= 2,94	RE= 6,52	R= 5,00
Fluïdesa/Lliscament	6,20	7,01	6,67
Lubricitat/Estabilitat	9,65	7,37	8,17
Lubricitat/Dosificació	4,37	4,62	4,51
Mitjana IPP	6,04	6,03	6,03

Mitjana d'incidència	API: Zidovudina	Caracterització SeDeM	
		Mescla correctora	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	37,50	CP= 62,50	100
Dimensions	4,70	4,65	4,67
Compressibilitat	RP= 3,55	RE= 6,52	R= 5,41
Fluïdesa/Lliscament	3,15	7,01	5,56
Lubricitat/Estabilitat	9,34	7,37	7,92
Lubricitat/Dosificació	2,88	4,62	3,97
Mitjana IPP	4,72	6,03	5,54

Mitjana d'incidència	API: Ibuprofè	Caracterització SeDeM	
		Mescla correctora	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	52,00	CP= 48,00	100
Dimensions	5,69	4,65	5,19
Compressibilitat	RP= 3,60	RE= 6,52	R= 5,00
Fluïdesa/Lliscament	3,05	7,01	4,95
Lubricitat/Estabilitat	8,22	7,37	7,67
Lubricitat/Dosificació	3,64	4,62	4,11
Mitjana IPP	4,84	6,03	5,41

Cal tenir en compte que per realitzar la simulació de la manera més acurada possible, és imprescindible l'ús de disgregants i lubricants a la formulació. El disgregant s'aplica en una concentració de l'1,5% i els lubricants s'apliquen mantenint les proporcions de la mescla de lubricants SeDeM descrita anteriorment al 3,5%. Les fórmules resultants s'exposen a la Taula 42.

Taula 42. Formulacions de les diferents referències elaborades per CD

referència	Component	%	Pes per comprimit de 400 mg (mg)
referència 7 Sulfadimetoxina	Vivapur® 102	42,03	169,84
	Lactosa Fast Flo®	10,51	168,12
	Sulfadimetoxina	42,46	42,04
	Lubricants SeDeM	3,50	14,00
	Croscarmellosa Sòdica	1,50	6,00
referència 8 Zidovudina CD	Vivapur® 102	46,00	184,00
	Lactosa Fast Flo®	11,50	46,00
	Zidovudina	37,5	150,00
	Lubricants SeDeM	3,50	14,00
	Croscarmellosa Sòdica	1,50	6,00
referència 9 Ibuprofè CD	Vivapur® 102	34,40	137,60
	Lactosa Fast Flo®	8,60	34,40
	Ibuprofè	52,00	208,00
	Lubricants SeDeM	3,50	14,00
	Croscarmellosa Sòdica	1,50	6,00

També es proposen dues formulacions preparades per granulació via humida amb els principis actius Zidovudina i Ibuprofè. El propòsit d'aquestes formulacions és estudiar com influeixen els diferents paràmetres de la compressió sobre dues formulacions semblants preparades per processos diferents i en conseqüència determinar la robustesa d'ambdós processos. Per tant, la formulació manté a nivell qualitatiu els excipients però, s'utilitza el Vivapur® 101 i la Tablettose 80 en substitució del Vivapur® 102 i la Lactosa Fast Flo® ja que presenten unes característiques més adequades per la granulació via humida. També s'afegeix Kollidon® Va 64 com aglutinant i un 1% de disgregant intragranular. Les fórmules es mostren a la Taula 43.

Taula 43. Formulacions de les diferents referències elaborades per GH

referència	Component	%	Lot 1000 g (g)
referència 10 Zidovudina GH	Tabletose 80	14,00	140,00
	Vivapur® 101	40,00	400,00
	Kollidon® Va 64	2,50	25,00
	Zidovudina	37,50	375,00
	Lubricants SeDeM	3,50	35,00
	Croscarmellosa Sódica ¹	2,50	25,00
	Aigua desionitzada	---	350,00
referència 11 Ibuprofè GH	Tabletose 80	10,20	102,00
	Vivapur® 101	29,30	293,00
	Kollidon® Va 64	2,50	25,00
	Ibuprofè	52,00	520,00
	Lubricants SeDeM	3,50	35,00
	Croscarmellosa Sódica ¹	2,50	25,00
	Aigua desionitzada	---	450,00

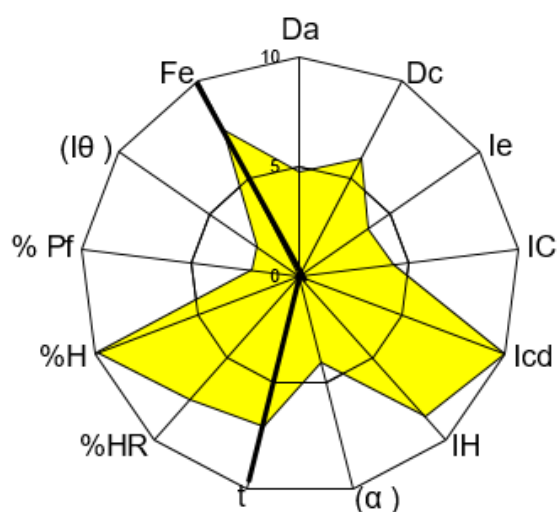
¹Un 1,5% de la Croscarmellosa sódica s'utilitza com a disgregant intra-granular

Es determinen els diagrames SeDeM de les formulacions preparades. Els valors obtinguts en la determinació dels paràmetres es mostren a la Taula 44, a la Taula 45, a la Taula 46, a la Taula 47 i a la Taula 48. Els diagrames SeDeM a la Il·lustració 45, Il·lustració 46, la Il·lustració 47, la Il·lustració 48 i la Il·lustració 49.

Taula 44. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la referència 7

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,476	4,76	5,42
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,607	6,07	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,453	3,78	6,03
	Índex de Carr	IC	%	21,582	4,32	
	Índex de cohesió	Icd	N	241,400	10,00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,275	8,63	6,60
	Angle de repòs	(α)	°	29,443	4,11	
	Temps de lliscament	t	seg	5,897	7,05	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2,413	7,59	8,77
	Higroscopicitat	%H	%	0,113	9,94	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	38,995	2,20	2,28
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0047	2,35	
Lubrificació/Compressibilitat	Força d'ejecció	Fe	N	338,600	7,49	7,49

ÍNDEX PARAMÈTRIC	0,54
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,02
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT (IGC)	5,79

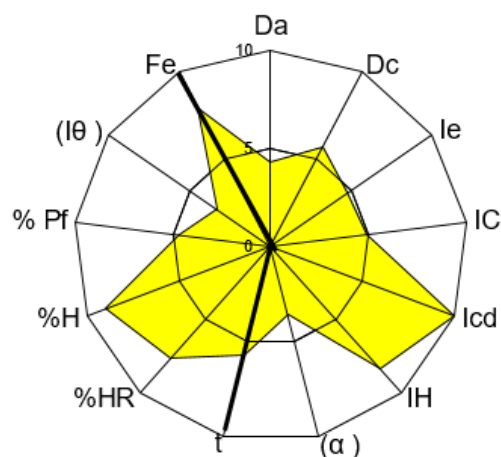


Il·lustració 45. Diagrama SeDeM obtingut per la referència 7

Taula 45. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la referència 8

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,430	4,30	5,00
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,570	5,70	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,571	4,76	6,56
	Índex de Carr	IC	%	24,561	4,91	
	Índex de cohesió	Icd	N	231,200	10,00	
Fluïdesa/ Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,326	8,37	5,89
	Angle de repòs	(α)	°	32,150	3,57	
	Temps de lliscament	t	seg	8,553	5,72	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2,346	7,65	8,32
	Higroscopicitat	%H	%	2,027	8,99	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules < 50 μ m	%Pf	μ	26,601	4,68	3,99
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0066	3,30	
Lubrificació/Compressibilitat	Força d'ejecció	Fe	N	285,200	7,95	7,95

ÍNDEX PARAMÈTRIC	0,54
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,15
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT (IGC)	5,91



Il·lustració 46. Diagrama SeDeM obtingut per la referència 8

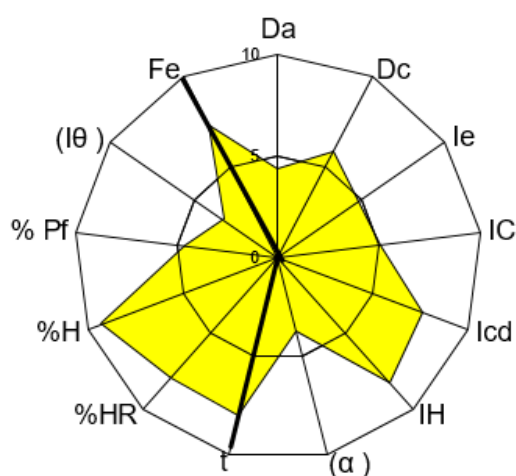
PART EXPERIMENTAL

Taula 46. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la referència 9

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,436	4,36	5,10
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,583	5,83	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,578	4,82	5,82
	Índex de Carr	IC	%	25,214	5,04	
	Índex de cohesió	Icd	N	152,200	7,61	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,337	8,32	6,70
	Angle de repòs	(α)	°	31,330	3,73	
	Temps de lliscament	t	seg	3,913	8,04	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2,044	7,96	8,63
	Higroscopicitat	%H	%	1,394	9,30	
Lubrificació/Dosificació	Partícules < 50 μ m	%Pf	μ	27,014	4,60	3,92
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0065	3,25	
Lubrificació/Compressibilitat	Força d'ejecció	Fe	N	352,400	7,37	7,37

ÍNDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT (IGC)

0,62
6,17
5,94

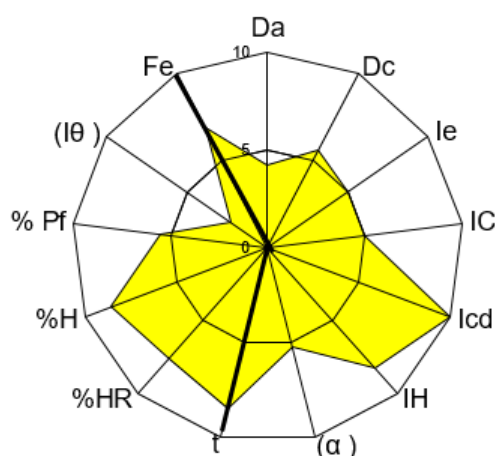


Il·lustració 47. Diagrama SeDeM obtingut per la referència 9

Taula 47. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la referència 10

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,420	4,20	4,91
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,561	5,61	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,598	4,98	6,67
	Índex de Carr	IC	%	25,134	5,03	
	Índex de cohesió	Icd	N	311,800	10,00	
Fluïdesa/lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,336	8,32	7,36
	Angle de repòs	(α)	°	23,671	5,27	
	Temps de lliscament	t	seg	3,000	8,50	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2,373	7,63	8,13
	Higroscopicitat	%H	%	2,749	8,63	
Lubrificació/Dosificació	Partícules < 50 μ m	%Pf	μ	22,377	5,52	3,91
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0046	2,30	
Lubrificació/Compressibilitat	Força d'ejecció	Fe	N	406,400	6,90	6,90

ÍNDEX PARAMÈTRIC	0,77
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,38
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT (IGC)	6,13



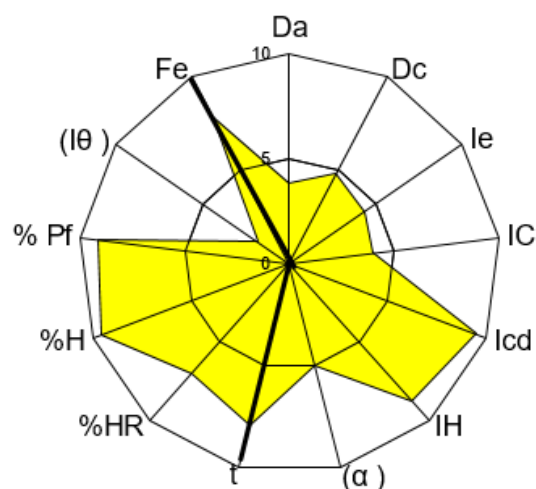
Il·lustració 48. Diagrama SeDeM obtingut per la referència 10

PART EXPERIMENTAL

Taula 48. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la referència 11

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/mL	0,383	3,83	4,31
	Densitat compactada	Dc	g/mL	0,478	4,78	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0,519	4,33	5,93
	Índex de Carr	IC	%	19,874	3,97	
	Índex de cohesió	Icd	N	190,000	9,50	
Fluïdesa/lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1,248	8,76	7,28
	Angle de repòs	(α)	°	24,665	5,07	
	Temps de lliscament	t	seg	4,000	8,00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2,954	7,05	8,32
	Higroscopicitat	%H	%	0,799	9,60	
Lubrificació/Do-sificació	Partícules <50 μ m	%Pf	μ	4,225	9,15	5,50
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0,0037	1,85	
Lubrificació/Compressibilitat	Força d'ejecció	Fe	N	297,600	7,85	7,85

ÍNDEX PARAMÈTRIC	0,62
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6,44
ÍNDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	6,20



Il·lustració 49. Diagrama SeDeM obtingut per la referència 11

La referència 7 presenta un diagrama SeDeM de valors notables. Un IGC de 5,79 indica que la fórmula hauria de poder ser sotmesa al procés de compressió directa sense originar problemes. També presenta un índex paramètric de 0,54 el qual indica que la meitat dels paràmetres presenten un valor (r) acceptable (>5). Unes dimensions acceptables indiquen que no hi hauria d'haver problemes per assolir el pes determinat pels comprimits. De la mateixa manera, la incidència de compressibilitat indica que els comprimits assoliran una duresa acceptable tot i que els índexs de Carr i esponjositat són deficientes, indicant una mala reorganització de la pólvora sota una força de compressió. Tal com es descriu a la bibliografia farmacèutica, això pot provocar l'estancament de l'aire interparticular que durant el procés d'ejecció i l'expansió del comprimit podrien donar lloc a l'exfoliació d'aquest (84,85). Cal doncs prestar atenció en els resultats de les simulacions per tal d'establir una possible relació entre aquests paràmetres i els resultats del procés. També cal tenir en compte que, la mitjana d'incidència de Dosificació/Lubrificació presenta un valor deficient (2,28), el que indica que es podria originar una segregació de la mescla durant el procés. Això pot afectar tan a la uniformitat de massa com de contingut. No obstant, en aquesta tesi no s'analitzarà la riquesa del comprimit i per tant només s'estudiarà el possible impacte en la uniformitat de massa. Pel que fa a la lubricació, l'elevat punt de fusió per part de tots els components que conformen la formulació i la baixa força d'ejecció presentada indiquen que no es presentaran problemes, ni d'adhesió ni per manca de lubricació.

La referència 8 està formulada amb un 37,5 % de Zidovudina. Això implicarà una dosis total de 150 mg, la meitat de la dosis terapèutica establerta (86), generalment en combinació de la meitat de dosis de Lamivudina (87). Així, els resultats de l'estudi són fàcilment extrapolables a un comprimit que presenti el doble de massa (800 mg) o la ingesta de dos comprimits de 400 mg. L'IGC presentat per aquesta Referència és acceptable (5,91) i presenta un índex paramètric de 0,54, com en el cas anterior. En aquest cas però, els valors le i IC són més pròxims a l'acceptabilitat igual que la mitjana d'incidència de Dosificació/Lubrificació. El que indica que els comprimits haurien de presentar menys problemes, si és que en presenten, durant el procés.

La referència 9 es troba formulada amb un 52% de ibuprofè. L'extrapolació a un comprimit de dosis real implicaria un pes de 1,200 grams, un pes elevat però habitual en comprimits amb aquestes dosis. La mitjana d'incidència de compressibilitat (5,82) presenta un valor experimental superior a l'estimat segons el calculat per l'equació (4). Tot i que es podria augmentar la concentració de Ibuprofè i mantenir aquesta mitjana d'incidència en un valor acceptable, s'ha de tenir en compte el valor presentat pel paràmetre punt de fusió d'aquest API (3,07) el que recomana una concentració màxima en una màquina de comprimir excèntrica del 60% en CD. En una compressió industrial s'assoliran velocitats i temps de compressió més elevats, tal com s'efectuarà en la simulació. Això resultarà en un augment de la temperatura de la maquinària i en conseqüència del producte en compressió. Per aquests motius es manté la formulació amb un 52% d'Ibuprofè per efectuar la simulació. Finalment, destacar que a excepció del punt de fusió, els altres valors es mostren semblants (acceptables) als obtinguts per les dues Referències anteriors.

La referència 10 és la formulació del principi actiu Zidovudina per granulació via humida. El SeDeM presenta un IGC superior (6,13) i un índex paramètric de 0,77, el que indica que, segons el sistema expert SeDeM, el procés de granulació ha proporcionat una millora en els paràmetres de la formulació. Els valors presentats per les diferents mitjanes d'incidència són molt semblants a excepció de "Lliscament fluïdesa" on els valors dels paràmetres angle de respòs i temps de lliscament han augmentat considerablement. Aquests resultats eren esperables ja que el procés de granulació confereix certa esfericitat a les partícules.

La referència 11 és la formulació del principi actiu Ibuprofè però formulada per granulació via humida. Presenta un IGC lleugerament superior a la formulació dissenyada per CD i un índex paramètric semblant. No obstant, cal remarcar que la mitjana d'incidència "Dimensions" presenta una disminució del valor obtingut (4.31). La "Compressibilitat" presenta unes característiques lleugerament superiors. No obstant, hi ha diferències en els paràmetres que la conformen. L'Icd presenta un valor superior (9.50) mentre que l'le i l'IC han disminuït. L'angle de repòs també presenta una valor superior i en conseqüència la mitjana d'incidència "Lliscament/Fluïdesa" també és superior. La mitjana d'incidència

“Dosificació/Lubrificació” també presenta un valor més elevat que la referència 9 i és degut a una gran disminució del total de partícules fines que conformaven la formulació. Aquest també és un resultat esperat del procés de granulació humida. Per contra, l'índex d'homogeneïtat és més baix.

En relació al paràmetre de la força d'ejecció, totes les referències presenten un valor radi adequat amb al concentració de lubricants proposada en el sistema SeDeM. Per tant, és esperable que la fase d'ejecció no causi defectes en el producte final i que la concentració de lubricants sigui adequada pel procés de compressió.

En resum, totes les Referències presenten un diagrama SeDeM acceptable amb un IGC superior a 5. No obstant, existeixen certes diferències que s'han de tenir en compte en el posterior anàlisi dels resultats. L'elaboració de 2 referències per un procés diferent permetrà establir com influeix aquest sota les mateixes condicions simulades. Cal destacar, que la referència 9 i la referència 11 presenten més diferències entre els diagrames SeDeM que la referència 8 respecte la referència 10. Degut als bons resultats obtinguts, les simulacions inicials es proposen en condicions de compressió agressives: sense dosificació forçada de la tremuja i sense precompressió, dos paràmetres àmpliament utilitzats durant condicions de compressió industrial. La seva absència facilitarà posar de manifest les diferències o mancances entre les diferents formulacions, processos o perfils de compressió.

2.3. SIMULACIONS A ESCALA INDUSTRIAL

Tot i que les simulacions industrials requereixen poca quantitat de material respecte al requerit en una compressió industrial, la gran quantitat de paràmetres a simular i el nombre de màquines a simular requereixen una selecció i no totes les formulacions són comprimides simulant tots els perfils de compressió. La referència 7 s'estudia aplicant els perfils de simulació de la màquina de comprimir Kilian S 250, de la màquina de comprimir Fette P2090 i de la màquina de comprimir Korsch XL 400, perfils de simulació de màquines industrials Euro B. La referència 8 s'estudia aplicant els perfils de simulació de les màquines

industrials Fette 3100 i Kilian RX 47, màquines de compressió Euro D. La referència 9 s'estudia aplicant tots els perfils de simulació esmentats. La diferència entre les Euro B i Euro D radica en la mida de l'utilatge (punxons i matrius) com ja s'ha explicat a la introducció. Per tant, es podran comparar els resultats amb les altres dues Referències i entre els dos tipus de maquinària sobre la mateixa referència. La referència 10 i la referència 11 s'estudiaran aplicant els perfils de compressió de les Kilian RX 47 i la Fette 3100 Euro D, ja que l'objectiu principal és poder comparar els resultats de la CD amb els de la granulació per via humida.

També cal tenir en compte que l'estudi s'ha fet a diferents forces de compressió i diferents velocitats. Les velocitats s'han determinat en rpm, és a dir, les voltes que efectua la torreta de la màquina per minut o en altres paraules el nombre de compressions que fa una estació per minut. No obstant, tal com s'ha descrit a les característiques de les diferents màquines de compressió simulades, cada màquina presenta un nombre d'estacions diferent i per tant, la producció de comprimits per unitat de temps diferirà entre màquines tot i treballar a les mateixes velocitats. A la Taula 49 es mostren les equivalències de velocitat de producció en funció de les rpm per cada màquina de comprimir.

Taula 49. Velocitat de producció per les diferents màquines de compressió simulades en funció de la velocitat aplicada.

	Kilian S 250	Korsch XL 400	Fette 2090 i	Fette 3100	Kilian Rx 47
rpm	Comprimits/hora	Comprimits/hora	Comprimits/hora	Comprimits/hora	Comprimits/hora
5	9600	10500	10800	11100	14100
25	48000	52500	54000	55500	70500
50	96000	105000	108000	111000	141000
75	144000	157500	162000	166500	211500
100	192000	210000	216000	N.D. ¹	N.D. ¹

¹No s'apliquen aquestes velocitats ja que el simulador no pot simular-les sense presentar desviacions considerables respecte el resultat real.

Els resultats obtinguts es comparen, en un primer punt, per la mateixa referència, d'aquesta manera es posa de manifest les possibles diferències causades per l'ús de perfils de compressió diferents. En un segon punt, si s'observa una diferència a destacar, es comparen les diferències obtingudes per dues referències diferents quan són comprimides per un mateix perfil de compressió,

posant en evidència les diferències entre formulacions i correlacionant-les en base a les diferències observades en el diagrama SeDeM.

2.3.1. Referència 7– Sulfadimetoxina

La referència 7 va ser comprimida a les diferents velocitats i forces de compressió aplicant els perfils de compressió anomenats anteriorment. No s’observen diferències en els resultats de la compressió en funció del perfil de compressió aplicat. A la taula següent es mostren el resultats obtinguts durant el procés pels tres perfils de simulació aplicats (Kilian S 250, Korsch XL 400 i Fette 2090i). De color verd es mostren les condicions on no s’obtenen problemes durant el procés i els comprimits resultants presenten un aspecte adequat, mentre que de color taronja s’indiquen les condicions on s’han detectat problemes durant el procés o els comprimits resultants presenten un aspecte inadequat (exfoliació, marques laterals degut al fregament matriu-comprimit). Per aquesta referència es resumeixen els resultats dels 3 perfils en una sola taula degut a la manca de diferències.

Taula 50. Mapa dels resultats obtinguts per les simulacions de compressió de la referència 7

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)				
	5	25	50	75	100
5					
10					
15					
30					
45					

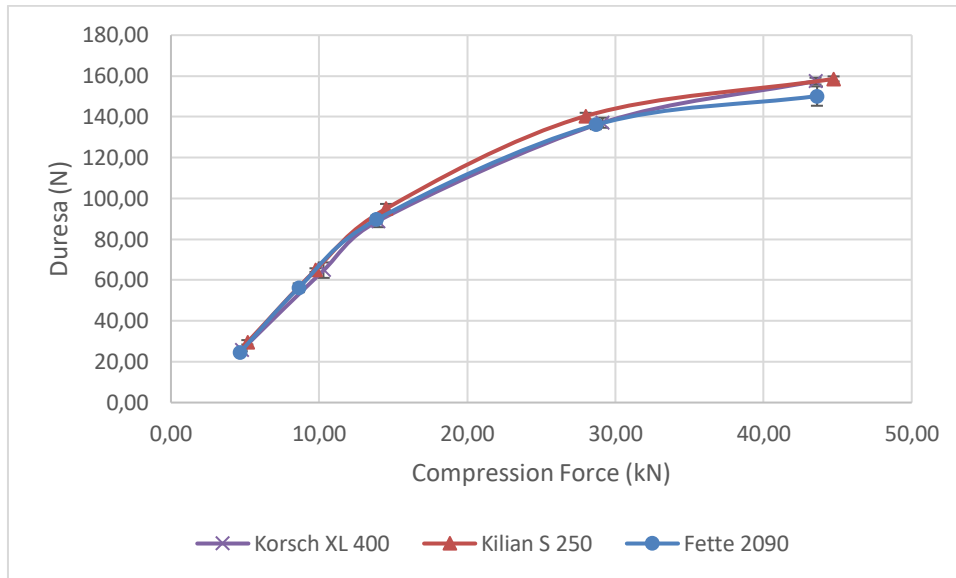
Cal destacar que el perfil de compressió de la Fette 2090i no es simula amb la màxima precisió a 75 i 100 rpm degut a limitacions de l’equip. No obstant, els resultats són similars, a nivell qualitatiu, per tots els perfils estudiats. A forces i velocitats de compressió elevades s’origina un defecte en alguns dels comprimits efectuats. S’observa una petita ondulació a la superfície, un indicatiu de principi d’exfoliació del comprimit. A més, l’espai a l’interior de la ondulació és ple d’aire, el que concorda amb les teories descrites a la literatura sobre una de les possibles causes de l’exfoliació dels comprimits (84).



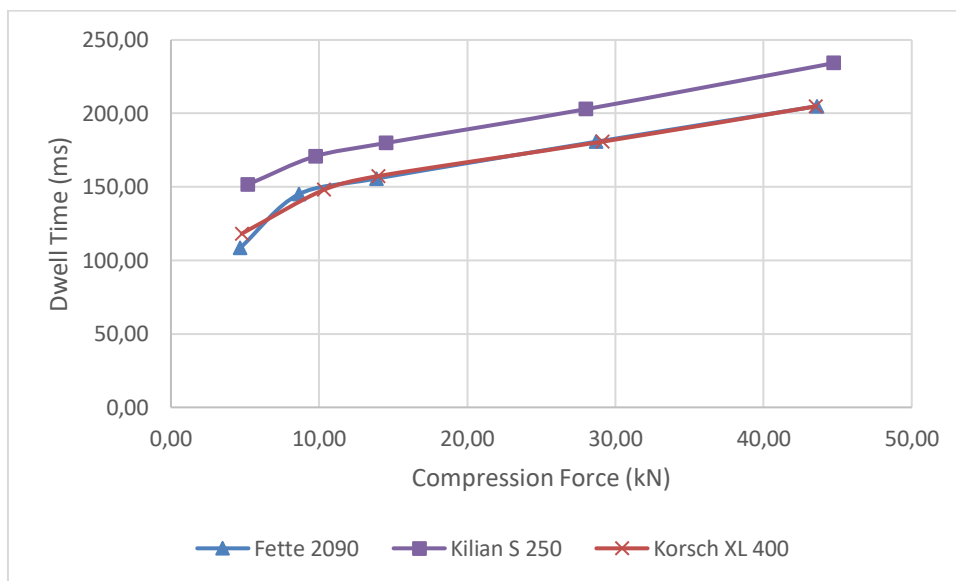
Il·lustració 50. Foto del defecte observat en el comprimit (dreta) respecte un comprimit correcte (esquerra), foto efectuada amb la càmera d'un dispositiu mòbil Xiaomi, 16 MP, amb el contrast augmentat per facilitar la identificació del defecte observat.

Com s'ha comentat en l'anàlisi del diagrama SeDeM d'aquesta referència, tant l'IC com l'Ie presenten uns valors deficients, el que pot implicar una mala susceptibilitat per la reorganització de la pólvora quan s'aplica una força de compressió, que evidentment s'accentua quan les velocitats de compressió són elevades. Si la formulació mostra una tendència a retenir aire durant el procés de compressió, quan s'augmenta la força de compressió també s'augmenta l'energia emmagatzemada per l'aire retingut dins del comprimit. Durant la descompressió, aquest aire presentarà una forta expansió podent originar aquests defectes en la superfície. En tal cas, aplicant una precompressió es podria facilitar la reorganització, la sortida d'aquest aire i evitar els problemes en la compressió.

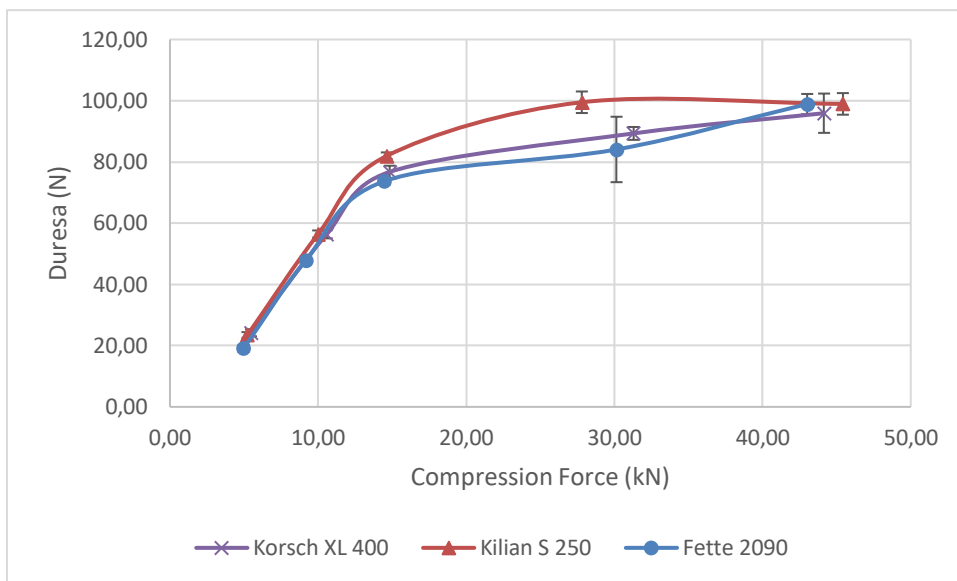
A continuació es mostren els resultats més rellevants en forma de gràfiques (veure Il·lustració 51, Il·lustració 52, Il·lustració 53, Il·lustració 54, Il·lustració 55 i Il·lustració 56).



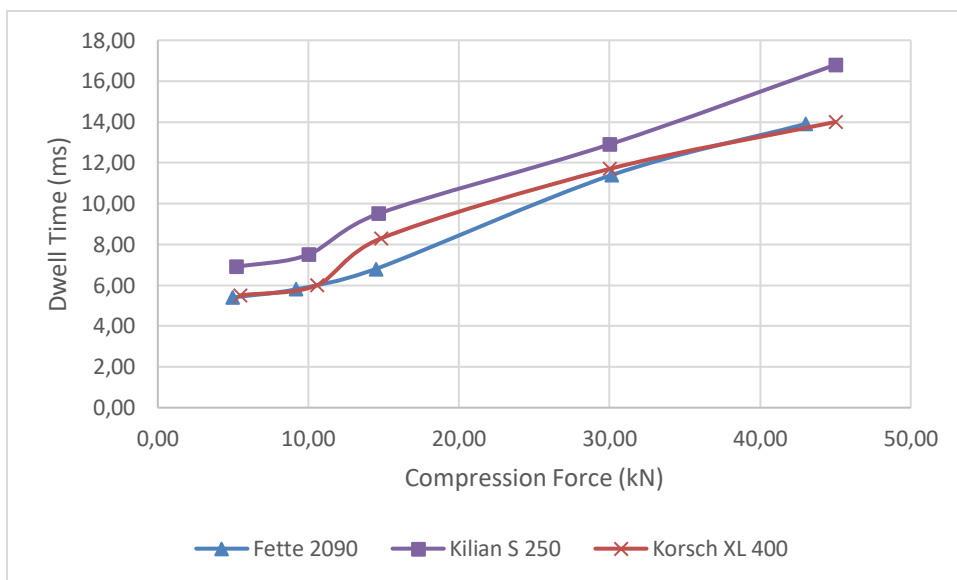
Il·lustració 51. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 5 rpm.



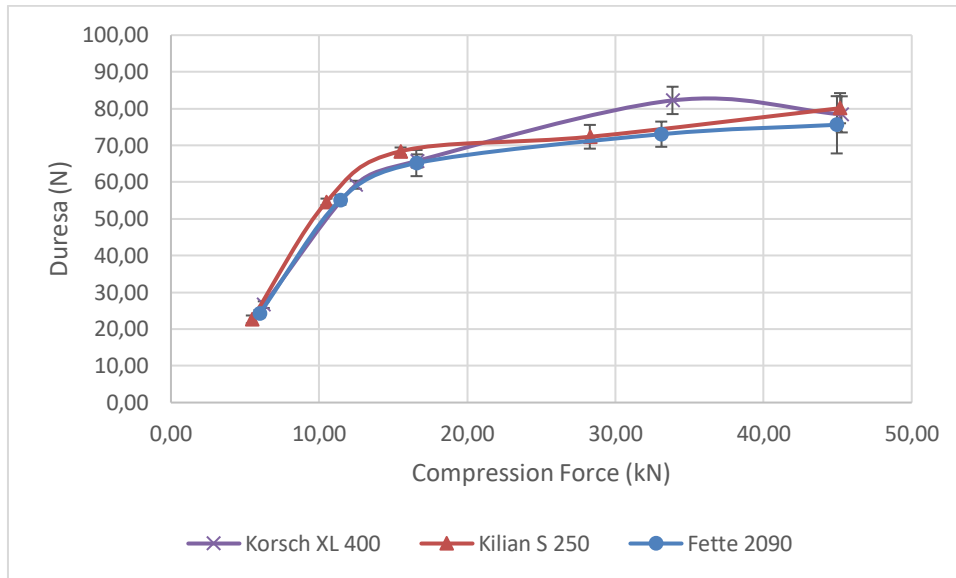
Il·lustració 52. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 5 rpm.



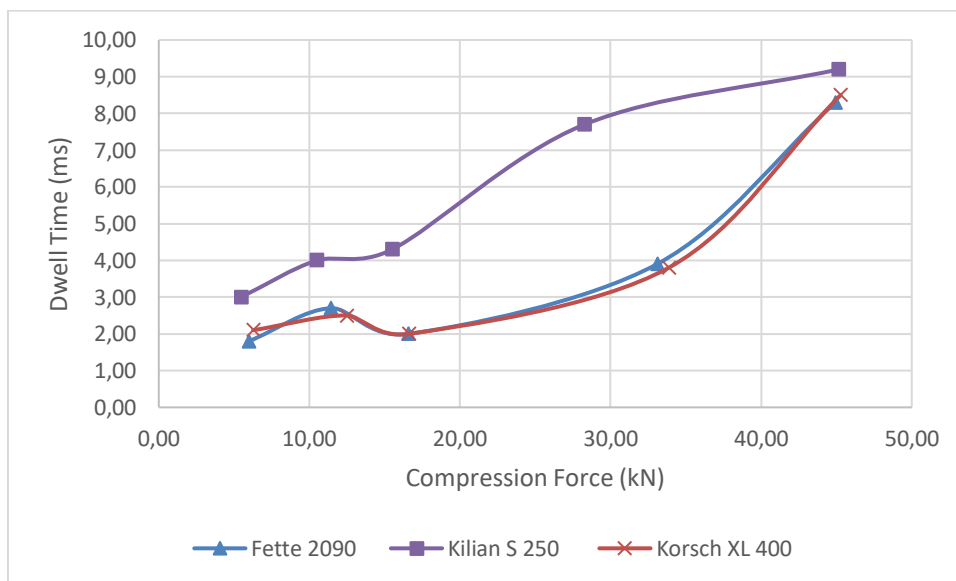
Il·lustració 53. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 50 rpm.



Il·lustració 54. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 50 rpm.



Il·lustració 55. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 100 rpm.



Il·lustració 56. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 100 rpm.

Per a tots els perfils de compressió, els resultats obtinguts mostren que s'assoleixen unes dureses excel·lents a altes forces de compressió (per la mida de comprimit elaborat) i acceptables a les forces de compressió més baixes. A l'augmentar la velocitat de compressió la duresa dels comprimits disminueix. Tal com es descriu a la literatura (7,68,69,88,89), un augment en la velocitat de compressió implica una disminució del dwell time (temps de residència), és a dir,

menys temps en el qual s'està aplicant més del 90% de la força de compressió. Per tant, és lògica la reducció de la duresa en els comprimits resultants. No obstant, cal destacar que la reducció de duresa s'observa de manera més rellevant en forces de compressió superiors a 15 kN. En altres paraules, que com més elevat és el paràmetre de la força de compressió, més sensible és la duresa del comprimit resultant als augments de velocitats de compressió. A més, tal com s'observa a la Taula 50 a forces de compressió superiors a 15 kN ja es presenta el fenomen d'exfoliació inclús a velocitats de compressió baixes.

Analitzant els dwell-time registrats dels diferents perfils de compressió simulats, s'observa que simulant la màquina de comprimir Kilian S 250 de 32 estacions s'obtenen uns dwell-time superiors respecte els altres perfils. Tot i així, no s'obtenen diferències rellevants entre els comprimits, fet contradictori respecte el descrit a la literatura (69,90,91), on un dwell time major està relacionat amb una duresa més elevada.

En aquest punt es realitza una simulació més prolongada, de 10 minuts, utilitzant els perfils de compressió de la Kilian S 250 i de la Korsch XL 400 a una força de compressió de 15 kN i 50 rpm. S'utilitzen aquestes condicions perquè presenten resultats acceptable però, augmentant un dels dos paràmetres el resultat esdevenen inadequats. Degut al consum de matèria per realitzar aquestes proves no s'assaja amb la Fette 2090i. Doncs, es prioritza la repetició de la mateixa simulació afegint el paràmetre de precompressió en cas de presentar resultats negatius.

Transcorreguts 10 minuts, se seleccionen 20 comprimits a l'atzar i es realitza un control visual. La simulació prolongada posa de manifest deficiències no observades en les primeres proves. Per la Kilian S 250 s'observen per 2 dels 20 comprimits defectes a la superfície del comprimit. De la mateixa manera succeeix per la simulació de la Korsch XL 400, on 4 dels 20 comprimits presenten defectes a la superfície. A la següent taula es mostren els valors enregistrats per alguns dels paràmetres dels cicles de compressió simulats.

Taula 51. Mitjana d'alguns dels paràmetres enregistrats dels comprimits n° 101-120 durant la simulació prolongada.

		Altura de dosificació (mm)	Força de compressió del punxó superior (kN)	Força de compressió del punxó inferior (kN)	Distància mínima entre els punxons corregida (mm)	Temps de compressió real (ms)	Dwell-Time real (ms)
Kilian S 250	Mitjana	7,18	14,28	14,20	2,59	45,07	8,64
	Valor min.	7,18	13,41	13,34	2,57	44,50	8,00
	Valor màx.	7,18	14,84	14,75	2,60	45,50	9,00
	Δ Max-Min	0,00	1,43	1,42	0,03	1,00	1,00
	Desv. Est.	0,00	0,40	0,40	0,01	0,32	0,27
	CV %	0,00	2,83	2,81	0,36	0,71	3,17
Korsch XL 400	Moyenne	7,18	14,50	14,34	2,58	39,36	6,52
	Min	7,18	13,80	13,65	2,56	38,00	6,50
	Max	7,18	15,34	15,17	2,60	40,00	7,00
	Max-Min	0,00	1,55	1,52	0,03	2,00	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,41	0,41	0,01	0,60	0,11
	CV %	0,00	2,86	2,84	0,36	1,53	1,63

Les diferències en els resultats poden venir donades per la diferència entre els dwell-time i els temps de compressió reals o simplement que la mostra presa per al control no sigui prou representativa.

Els resultats obtinguts en aquest punt indiquen que la formulació tot i poder-se comprimir, presenta problemes d'exfoliació. Cal tenir en compte que les condicions de compressió són agressives i que no s'està aplicant precompressió, paràmetre freqüent en qualsevol condició industrial.

Les següents proves de compressió s'efectuaran aplicant un 20% de precompressió en les condicions més exigents, altes velocitats de compressió i altes forces de compressió. S'aplica un 20% respecte la força de compressió principal aplicada a les forces de compressió de 30 i 45 kN i a les velocitats de compressió de 50, 75 i 100 rpm.

L'addició de la força de compressió provoca una millora notable dels resultats obtinguts. En les 6 condicions estudiades, cap dels comprimits presentava cap defecte a nivell visual en la seva superfície. Els resultats són equiparables pels 3 perfils de compressió estudiats. La precompressió resulta en una solució del problema de l'exfoliació, possiblement permetent la reorganització de la pólvora d'una manera molt més eficient i possibilitant la sortida de l'aire que origina aquest defecte. Per tant, amb l'addició de la precompressió hauria de ser possible treballar a les condicions de màxim estrès (100 rpm i 45 kN) per les màquines de comprimir simulades. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament.

Taula 52. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 2090 i.

referència 7											
Fette 2090 50 rpm				Fette 2090 75 rpm				Fette 2090 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
92,0	132,4	95,5	156,4	89,9	131,4	86,6	148,4	70,9	132,5	63,6	149,9
66,9	130,2	96,8	149,8	78,7	130,8	73,3	146,5	69,0	139,2	77,4	148,3
92,5	131,7	102,3	154,3	72,3	127,6	83,3	146,2	75,9	134,6	78,6	153,5
88,2	127,0	97,3	153,6	73,3	127,7	86,3	147,9	77,2	140,3	73,7	150,7
80,8	127,9	102,6	147,5	73,5	122,9	93,2	147,4	72,2	131,0	84,7	149,4
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
84,1	129,8	98,9	152,3	77,5	128,1	84,5	147,3	73,0	135,5	75,6	150,4

Taula 53. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian S 250

referència 7											
Kilian S 250 50 rpm				Kilian S 250 75 rpm				Kilian S 250 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20%	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
93,7	136,4	96,7	160,2	81,9	135,1	92,2	164,7	71,1	128,2	82,1	154,0
98,6	130,9	105,0	165,4	86,3	133,4	81,5	161,8	76,0	138,4	77,7	158,1
102,0	139,4	96,3	166,9	79,9	138,4	83,8	161,0	75,6	125,9	80,7	156,6
101,8	140,1	98,9	161,1	87,9	131,3	83,2	161,5	69,6	129,4	85,4	159,5
101,4	136,6	97,9	162,6	85,3	135,5	86,2	160,5	69,4	133,0	74,7	162,5
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
99,5	136,7	99,0	163,2	84,3	134,7	85,4	161,9	72,3	131,0	80,1	158,1

Taula 54. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Korsch XL

400

referència 7											
Korsch XL 400 50 rpm				Korsch XL 400 75 rpm				Korsch XL 400 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
88,7	135,4	97,5	156,2	74,7	129,4	81,7	150,0	77,7	141,1	77,3	151,0
92,2	129,2	90,7	159,6	82,9	130,5	82,9	160,5	80,0	144,7	71,3	153,9
86,8	132,9	106,4	151,2	90,7	129,7	85,6	151,1	82,1	145,2	77,6	149,6
90,6	133,0	93,4	154,2	84,1	131,6	80,8	150,9	84,0	143,7	84,0	150,9
88,3	138,0	91,6	156,6	80,9	133,4	83,0	149,1	87,4	136,9	82,0	150,6
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
89,3	133,7	95,9	155,6	82,7	130,9	82,8	152,3	82,2	142,3	78,4	151,2

L'aplicació de la precompressió implica un augment aproximat del 50% de la duresa obtinguda prèviament. És a dir, que existeix la possibilitat d'obtenir uns comprimits amb una duresa notable a forces i velocitats de compressió elevades.

En vista dels resultats obtinguts es proposa realitzar una simulació més prolongada aplicant un 20% de precompressió i una força de compressió de 45 kN. Respecte a les velocitats de compressió, s'aplicarà per la Kilian S 250, 75 rpm i per la Korsch XL 400, 100 rpm. Tot i que l'aplicació de velocitats diferents per cada perfil de compressió no permeti efectuar una comparació més precisa entre els resultats obtinguts pels dos perfils de compressió, els resultats obtinguts fins al moment indiquen que els resultats són molt equiparables i en tot cas, la Korsch XL 400 presenta uns resultats lleugerament inferiors. Per tant, és esperable que en aquest cas, els resultats també siguin equiparables i en conseqüència, s'obtindrà més informació del procés sometent la formulació a dues velocitats diferents i estudiant si es presenten diferències en els resultats a les dues velocitats diferents.

A nivell qualitatiu no es poden observar diferències entre els dos perfils de simulació aplicats. En tots dos casos, s'obtenen comprimits de qualitat i no s'observen problemes de cap tipus durant la compressió. A la Taula 55 es mostren els valors enregistrats per alguns dels paràmetres dels cicles de compressió simulats.

Taula 55. Mitjana d'alguns dels paràmetres enregistrats dels comprimits nº 251- 270 per la Kilian S 250 i nº 101-120 per la Korsch XL 400 durant la simulació prolongada aplicant un 20% de precompressió.

		Altura de dosificació (mm)	Força de precompressió del punxó superior (kN)	Força de precompressió del punxó inferior (kN)	Temps de precompressió real (ms)	Dwell-Time precompressió real (ms)	Força de compressió del punxó superior (kN)	Força de compressió del punxó inferior (kN)	Distància mínima entre els punxons corregida (mm)	Temps de compressió real (ms)	Dwell-Time real (ms)
Kilian S 250	Mitjana	7,18	8,50	8,73	21,33	2,90	43,12	43,45	2,52	30,55	9,05
	Valor min.	7,18	7,97	8,17	21,00	2,50	42,03	42,36	2,47	20,50	7,50
	Valor màx.	7,18	8,95	9,18	22,00	3,50	44,15	44,46	2,55	31,50	9,50
	Δ Max-Min	0,00	0,99	1,01	1,00	1,00	2,12	2,10	0,08	11,00	2,00
	Desv. Est.	0,00	0,31	0,32	0,28	0,29	0,66	0,66	0,02	2,26	0,41
	CV %	0,01	3,70	3,62	1,32	10,11	1,53	1,51	0,97	7,39	4,48
Korsch XL 400	Mitjana	7,18	9,40	9,34	17,88	2,74	44,51	43,47	2,10	18,83	0,98
	Valor min.	7,18	8,71	8,71	17,50	2,50	43,26	42,35	2,00	18,50	0,50
	Valor màx.	7,18	9,94	9,84	18,00	3,00	45,88	44,78	2,23	19,00	1,00
	Δ Max-Min	0,00	1,23	1,14	0,50	0,50	2,61	2,43	0,23	0,50	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,31	0,29	0,21	0,25	0,61	0,57	0,05	0,24	0,11
	CV %	0,01	3,29	3,05	1,19	9,12	1,37	1,32	2,47	1,25	10,91

Els paràmetres enregistrats indiquen que tot i treballar a les mateixes forces de compressió la distància entre els punxons és diferent. Això podria ser ocasionat bé per l'augment en la velocitat de compressió o bé per la variació en la força de precompressió. La Korsch XL 400 ha efectuat una força de precompressió més elevada, que implica una compactació major de la pólvora a comprimir en aquesta primera etapa, podent originar variacions en la relació força de compressió principal/distància entre punxons resultant. Una altra diferència a destacar és la gran reducció en els dwell-time i temps de compressió de la Korsch XL 400 respecte la Kilian S 250. Un augment del 25% de les rpm implica una disminució de la meitat del temps de compressió i de 10 vegades del Dwell-time. També cal tenir en compte que, la reducció dels temps no només és ocasionat per l'augment de la velocitat de compressió, sinó també pel propi perfil de la

Korsch XL 400. Tanmateix, si amb la Korsch XL 400 s'ha comprimit correctament a 100 rpm i 45 kN és probable que també es pugui efectuar amb les altres dues màquines de comprimir rotatòries, ja que han presentat resultats molt equiparables al llarg de l'estudi. Per tant, la precompressió permet comprimir la formulació inclús en les condicions més extremes. Es realitzen els controls de duresa i uniformitat de massa dels comprimits realitzats. A les següents taules es mostren els resultats:

Taula 56. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Korsch XL 400

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	403,00	152,90
Min.	392,00	144,60
Mitjana	398,20	147,63
Desv. Est.	3,56	2,51
CV%	0,89	1,70

Taula 57. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Kilian S 250

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	404,00	158,30
Min.	391,00	145,00
Mitjana	399,15	153,54
Desv. Est.	3,08	3,67
CV%	0,77	2,39

Per altra banda, els resultats també mostren l'exactitud i la robustesa del sistema SeDeM en la predicció del comportament de la formulació. La formulació s'ha comprimit sota tres perfils de compressió diferents generant resultats equiparables. Sota condicions agressives (alta força de compressió, alta velocitat de compressió, absència de precompressió, absència de dosificació forçada) es denota una manca en la compressibilitat de la mescla degut a un IC i un le deficients i una mala reorganització de la pólvora. Si s'addiciona una etapa precompressió se soluciona aquest problema i es pot comprimir de manera correcta a les velocitats i forces més elevades. Per contra, no s'observa cap problema en l'ompliment de la matriu, fet que destaca l'elevat valor obtingut en la mitjana d'incidència "Lliscament/Fluïdesa".

2.3.2. Referència 8 – Zidovudina

A diferència de la referència 7, la referència 8 va ser comprimida aplicant els perfils de compressió de les màquines de comprimir Euro D. La maquinària euro D presenta una mida més gran que la maquinària Euro B i per tant, la unitat d'estacions de compressió per la mateixa torreta de compressió serà menor. Els resultats obtinguts presenten diferències en funció del perfil de compressió simulat (Fette 3100 o Kilian RX 47). A les taules següents es mostren el resultats obtinguts durant el procés: De color verd es mostren les condicions on no s'obtenen problemes durant el procés de compressió i els comprimits resultants presenten un aspecte adequat, mentre que de color taronja s'indiquen les condicions on s'han detectat problemes durant el procés o els comprimits resultants presenten un aspecte inadequat (exfoliació, marques laterals degut al fregament matriu-comprimít).

Taula 58. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 8

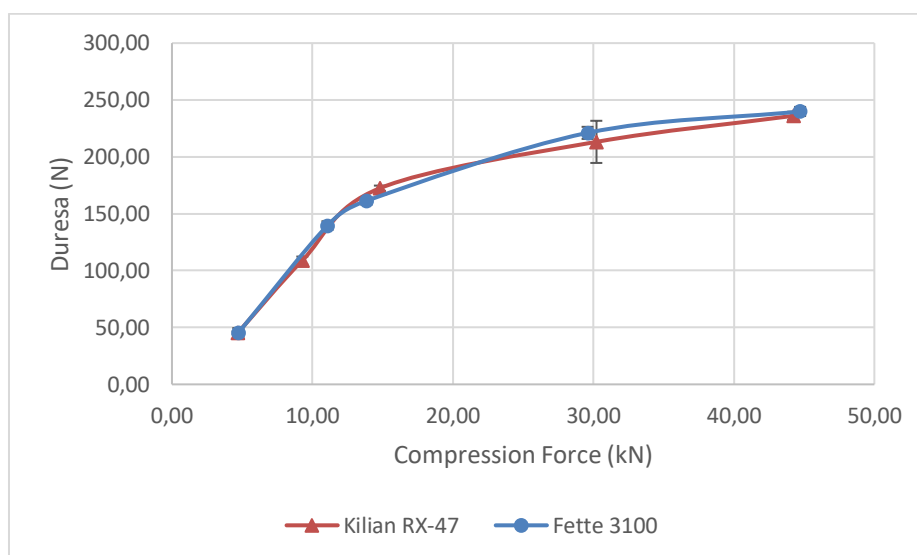
Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5	Verd	Verd	Verd	Verd
10	Verd	Verd	Verd	Verd
15	Verd	Verd	Verd	Verd
30	Verd	Verd	Taronja	Taronja
45	Verd	Verd	Taronja	Taronja

Taula 59. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 8

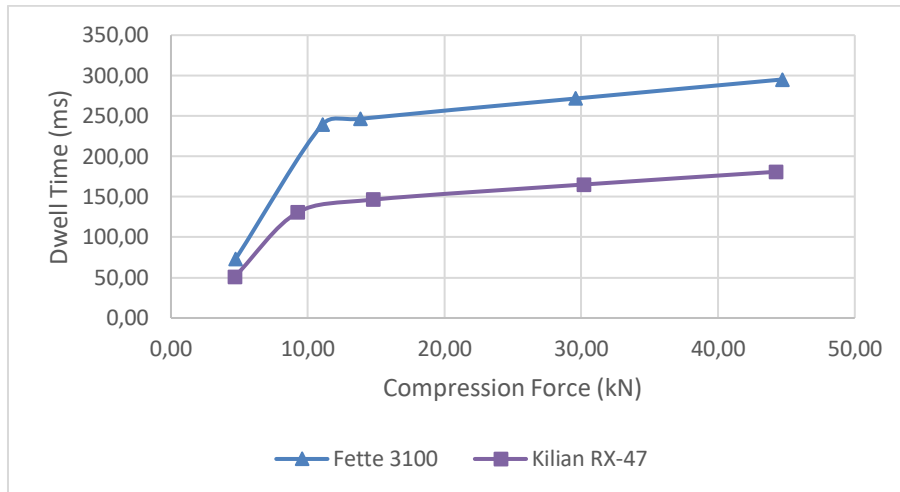
Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5	Verd	Verd	Verd	Verd
10	Verd	Verd	Verd	Verd
15	Verd	Verd	Verd	Verd
30	Verd	Verd	Taronja	Taronja
45	Verd	Taronja	Taronja	Taronja

Tot i que només s'observen diferències en una condició entre perfils de simulació, la Fette 3100 no presenta exfoliació a 25 rpm i 45 kN i en canvi la Kilian RX 47 sí. Aquesta referència presenta més condicions de treball adequades que la referència anterior. Fet que es pot correlacionar amb un augment dels índex de Carr i d'esponjositat, o bé una major eficiència dels perfils de compressió simulats. Els resultats de la següent referència, la qual es simula tant pels perfils Euro B i Euro D, generaran més informació al respecte. No obstant això, en base als resultats previs, l'addició d'una etapa de precompressió en el cicle de compressió podria suposar una millora dels resultats.

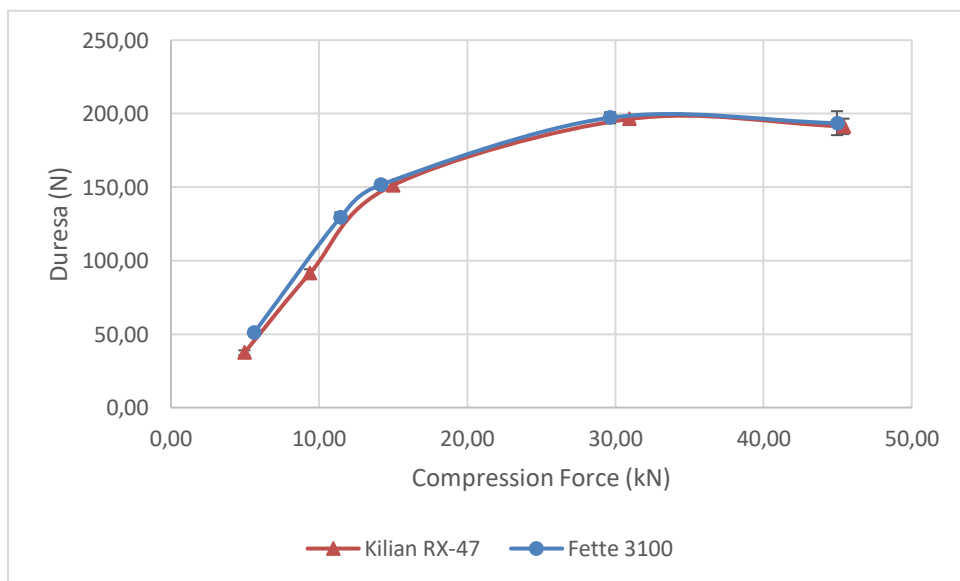
A continuació es mostren els resultats més rellevants en forma de gràfiques (veure la Il·lustració 57, la Il·lustració 58, la Il·lustració 59, la Il·lustració 60, la Il·lustració 61, la Il·lustració 62, la Il·lustració 63 i la Il·lustració 64):



Il·lustració 57. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 5 rpm.

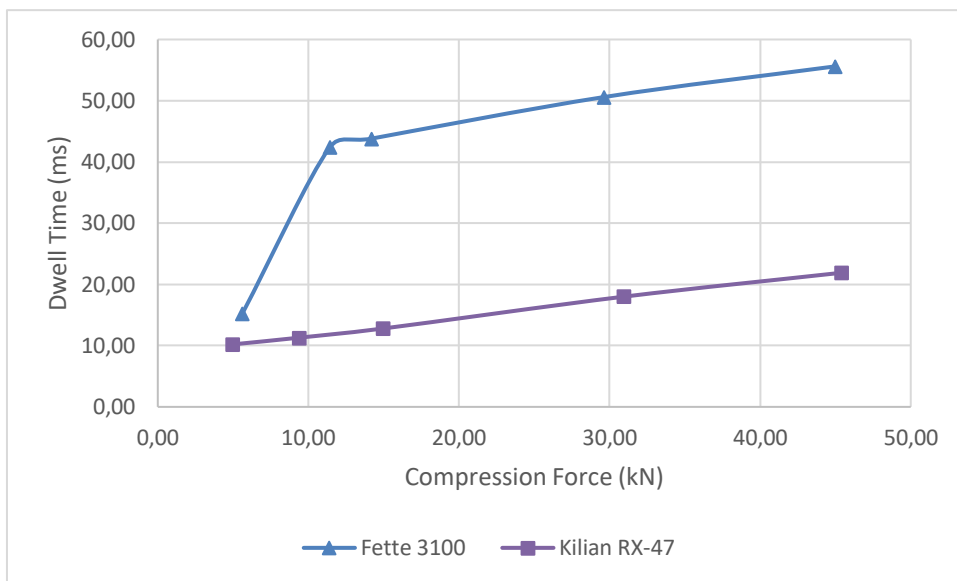


Il·lustració 58. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 5 rpm.

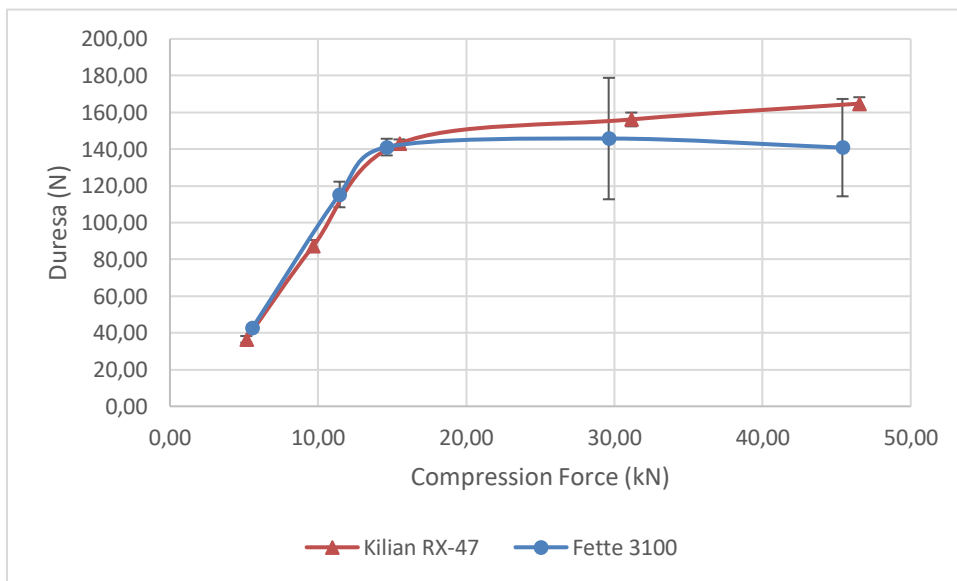


Il·lustració 59. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana dels comprimits obtinguts (N) a 25 rpm.

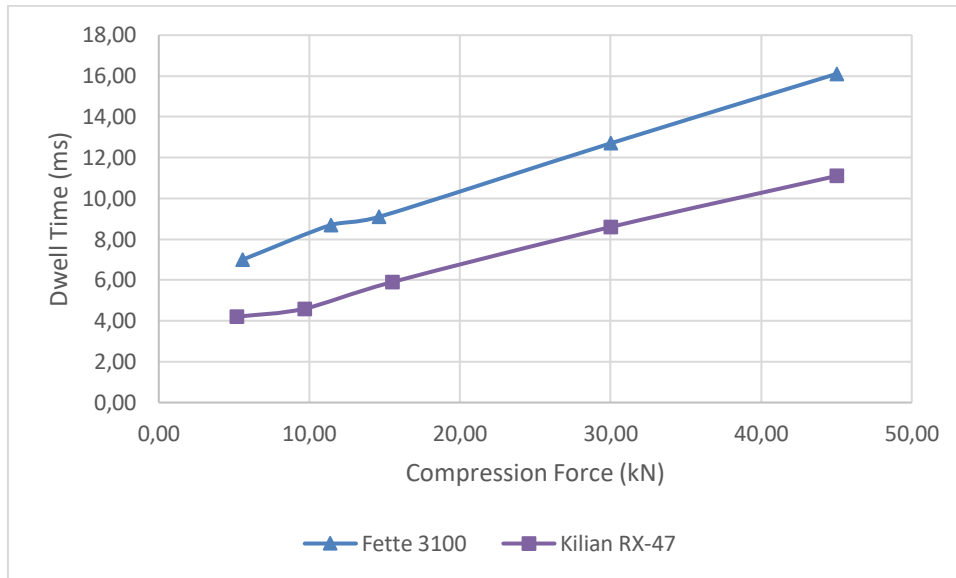
PART EXPERIMENTAL



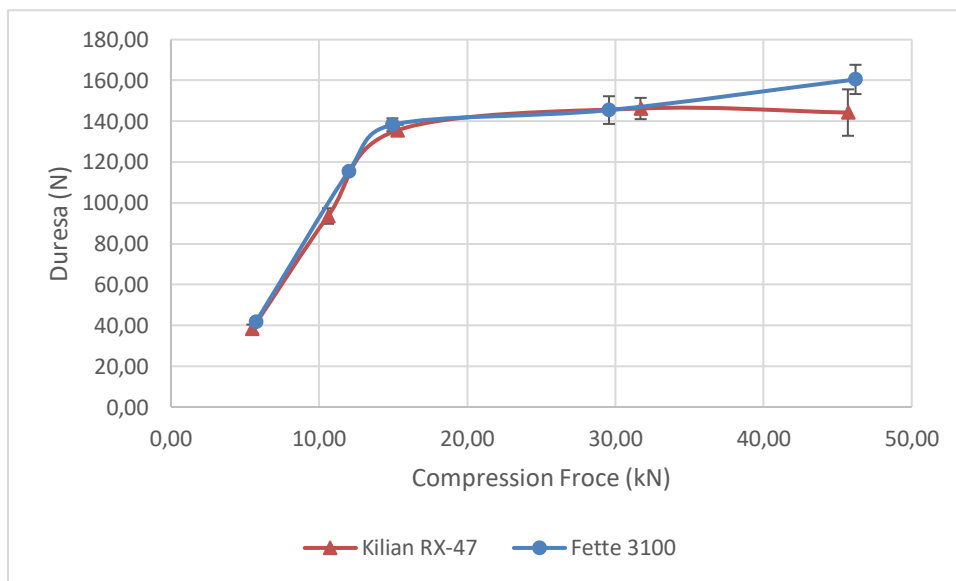
Il·lustració 60. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 25 rpm.



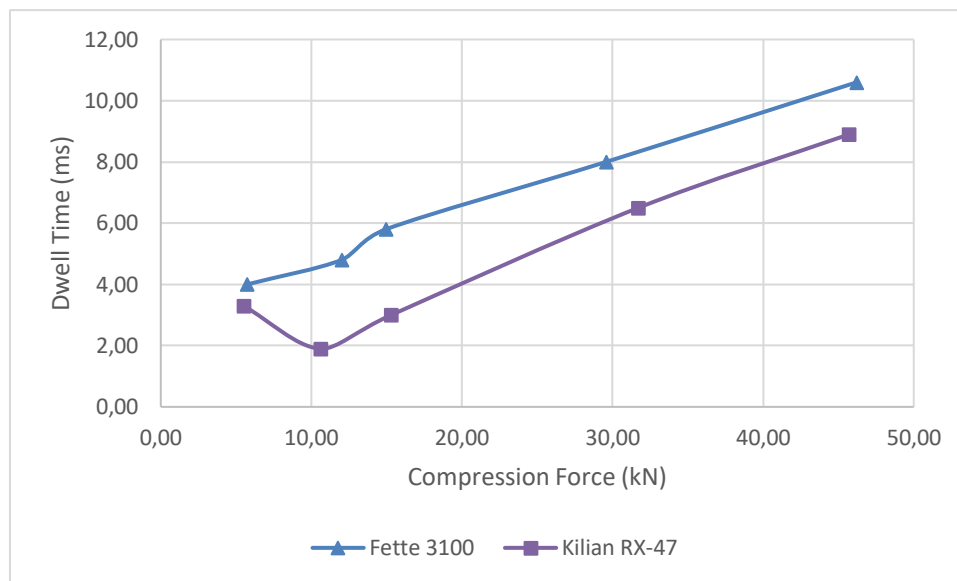
Il·lustració 61. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 50 rpm.



Il·lustració 62. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 50 rpm.



Il·lustració 63. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 75 rpm.



Il·lustració 64. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 75 rpm.

Els resultats mostren que els dwell-time presentats per la Fette 3100 són superiors als de la Kilian RX 47 en totes les condicions simulades. La diferència entre els temps es manté quan s'aplica un augment de la força de compressió però, es redueix quan s'aplica un augment de la velocitat de compressió. En canvi, les dureses obtingudes són similars en les diferents condicions simulades sense veure's influenciades pels diferents dwell time. Tan sols s'observen diferències en relació a les dureses a 50 rpm. En aquesta condició, el perfil de compressió de la Fette 3100 produeix uns comprimits amb una marcada exfoliació i en conseqüència, les dureses d'aquests presenten una gran variació. En contrast amb el perfil de compressió de la Kilian RX 47, on només s'observen fissures al lateral del comprimit sense arribar a obtenir exfoliació.

Les següents proves de compressió s'efectuen aplicant un 20% de precompressió en les condicions més crítiques observades. S'aplica un 20% respecte la força de compressió principal a les forces de compressió de 30 i 45 kN i a les velocitats de compressió de 25, 50 i 75 rpm. En aquest cas, també s'inclou 25 rpm ja que s'ha observat exfoliació per la Kilian RX 47.

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora notable dels resultats obtinguts. En les 6 condicions estudiades, cap dels comprimits presentava defectes a nivell visual en la seva superfície. Els resultats són

equiparables pels 2 perfils de compressió estudiats. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la Precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament:

Taula 60. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 8											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
201,3	208,9	180,9	231,3	159,1	208,7	163,5	227,2	149,5	194,0	152,4	216,9
198,3	212,7	201,9	227,3	175,8	204,8	175,2	223,2	135,1	200,7	161,5	212,2
193,0	215,8	190,5	229,4	91,5	199,8	123,7	226,1	153,1	195,5	156,9	218,3
193,5	211,2	197,0	230,9	163,2	200,5	117,5	222,9	144,1	196,4	171,7	212,6
200,0	215,2	197,4	225,6	139,2	201,1	124,2	220,0	145,5	202,3	159,9	220,7
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
197,2	212,8	193,5	228,9	145,8	203,0	140,8	223,9	145,5	197,8	160,5	216,1

Taula 61. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 8											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
195,6	217,3	193,4	240,3	154,7	198,1	165,7	235,2	139,4	196,8	146,9	237,9
195,6	212,8	191,4	241,9	154,2	201,8	159,8	232,8	148,8	200,9	155,1	242,5
194,5	208,3	183,6	242,8	161,1	202,0	169,3	234,1	147,5	195,2	154,0	238,0
196,3	204,2	198,1	244,4	158,9	205,9	165,6	236,7	142,8	200,9	136,2	244,5
199,7	208,5	190,2	237,7	151,9	197,7	163,5	239,3	152,7	197,0	129,0	240,6
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
196,3	210,2	191,3	241,4	156,2	201,1	164,8	235,6	146,2	198,2	144,2	240,7

Com en el cas de la referència 7, l'aplicació de la precompressió augmenta la duresa dels comprimits obtinguts, permetent assolir dureses notables pels comprimits realitzats. Cal destacar però, que tot i que el guany de duresa en relació a la força de precompressió aplicada és equiparable a l'observat per la referència 7, les dureses assolides pels comprimits de la referència 8 són més elevades, tant aplicant la precompressió com amb l'absència d'aquesta. Aquest fet pot semblar sorprenent ja que els diagrames SeDeM de les dues Referències presentaven valors similars de "Compressibilitat" i del paràmetre Icd. En aquest punt, cal tenir en compte que el diagrama SeDeM s'efectua amb una màquina de comprimir excèntrica de manera manual i podria esdevenir l'origen d'aquestes diferències. En primer lloc, en aquest cas s'aplica la mateixa força de compressió per ambdues referències. En canvi, en la determinació del diagrama SeDeM s'aplica la màxima força de compressió permesa per la pólvora. És a dir, la força aplicada varia per cada substància pulverulenta i tampoc hi ha una manera precisa de determinar-la. En segon lloc, l'aplicació de la força en una màquina rotatòria s'aplica de manera diferent a l'aplicada per una màquina de comprimir excèntrica, provocant la consolidació del comprimit d'una manera diferent (14,88). No obstant aquestes desviacions, els resultats obtinguts segueixen essent acceptables per les dues referències i l'objectiu principal del SeDeM és determinar la viabilitat d'una fórmula en una primera etapa de pre-formulació.

Un altre resultat observat en aquesta referència és que l'augment de la duresa amb l'adició de la precompressió a 25 rpm és inferior que a velocitats superiors. En altres paraules, l'efecte de la precompressió augmenta de manera proporcional amb un augment de la velocitat.

Pel que fa a l'aplicació dels diferents perfils de compressió, no s'observen diferències en relació a les dureses en funció del perfil, tot i diferir en els dwell-time. De fet, a forces de compressió de 45 kN amb precompressió s'obtenen dureses superiors pel perfil de compressió de la Kilian RX 47, la qual ha presentat uns dwell-time inferiors.

En vista dels resultats obtinguts es proposa realitzar una simulació més prolongada, aplicant el 20% de precompressió i una força de compressió de 45 kN, pels dos perfils simulats (Fette 3100 i Kilian RX 47). Com en el cas anterior

es decideix aplicar dues velocitats diferents, una per cada perfil. Per la Fette 3100 s'aplicarà 75 rpm i per la Kilian RX 47 s'aplicarà una velocitat de 50 rpm. Aquest cop però, és degut a una impossibilitat de reproduir amb precisió el perfil de simulació de la Kilian RX 47 per sobre de 65 rpm.

Les dues simulacions prolongades no presenten diferències en els resultats a nivell qualitatiu. Les dues simulacions produeixen comprimits de qualitat adequada sense observar cap tipus de problema durant el procés.

A la Taula 62 es mostren els valors enregistrats per alguns dels paràmetres dels cicles de compressió simulats. En aquest cas destaquen altra vegada els temps de compressió. La Fette 3100 ha treballat a 25 rpm per sobre de la Kilian RX 47 però, en canvi, han presentat uns temps de compressió reals i uns dwell time molt semblants pels dos perfils de compressió. Per altra banda, els comprimits obtinguts no difereixen els uns dels altres a nivell qualitatiu i la Kilian RX 47 presenta 10 estacions més que la Fette 3100. És a dir, que inclús treballant sota aquesta diferència de velocitats de compressió, les velocitats de producció no disten massa l'una de l'altre (veure Taula 49, 141.000 vs. 166.500 respectivament).

PART EXPERIMENTAL

Taula 62. Mitjana d'alguns dels paràmetres enregistrats dels comprimits nº 301- 320 per la Kilian RX 47 i nº 201 - 220 per la Fette 3100 durant la simulació prolongada aplicant un 20% de precompressió.

		Altura de dosificació (mm)	Força de precompressió del punxó superior (kN)	Força de precompressió del punxó inferior (kN)	Temps de precompressió real (ms)	Dwell-Time precompressió real (ms)	Força de compressió del punxó superior (kN)	Força de compressió del punxó inferior (kN)	Distància mínima entre els punxons corregida (mm)	Temps de compressió real (ms)	Dwell-Time real (ms)
Kilian RX 47	Mitjana	7,98	8,10	8,25	23,52	3,93	43,77	43,77	2,51	31,57	10,74
	Valor min.	7,98	7,00	7,02	14,00	0,50	42,75	42,82	2,47	29,00	10,50
	Valor màx.	7,98	8,59	8,78	24,50	4,50	44,89	44,90	2,54	32,00	11,00
	Δ Max-Min	0,00	1,59	1,75	10,50	4,00	2,14	2,08	0,07	3,00	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,34	0,36	2,53	0,79	0,53	0,51	0,02	0,62	0,25
	CV %	0,01	4,15	4,38	10,75	20,14	1,21	1,17	0,78	1,97	2,33
Fette 3100	Mitjana	7,98	8,90	9,15	22,71	2,29	44,23	44,34	2,52	29,81	9,00
	Valor min.	7,98	8,74	9,01	22,50	2,00	43,94	44,07	2,51	29,50	8,50
	Valor màx.	7,98	9,16	9,42	23,00	2,50	44,81	44,89	2,54	30,00	9,50
	Δ Max-Min	0,00	0,42	0,41	0,50	0,50	0,87	0,82	0,03	0,50	1,00
	Desv. Est.	0,00	0,10	0,10	0,25	0,25	0,21	0,20	0,01	0,24	0,15
	CV %	0,01	1,10	1,06	1,09	10,83	0,47	0,44	0,30	0,81	1,71

Com en el cas anterior, els resultats indiquen una viabilitat pel procés inclús en les condicions de compressió més extremes. Es realitzen els controls de duresa i uniformitat de massa dels comprimits realitzats. A les següents taules es mostren els resultats:

Taula 63. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Kilian RX 47

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	402,00	238,90
Min.	390,00	218,30
Mitjana	396,15	227,91
Desv. Est.	3,12	6,76
CV%	0,79	2,97

Taula 64. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Fette 3100

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	400,00	221,10
Min.	395,00	205,50
Mitjana	397,95	212,56
Desv. Est.	1,47	4,69
CV%	0,37	2,21

Els resultats pels comprimits obtinguts demostren que s'obtenen valors semblants i correctes en relació a la duresa i la massa dels comprimits.

2.3.3. Referència 9– Ibuprofè

La referència 9 es va comprimir aplicant tots els perfils de compressió, tant de les màquines de comprimir Euro B com Euro D. D'aquesta manera els resultats permetran comparar l'eficiència del procés sota les mateixes condicions però amb maquinària diferent. A més, l'Ibuprofè pot presentar deficiències durant el procés degut al seu baix punt de fusió, donant lloc a adherències als punxons. Per les màquines de comprimir Euro B no s'observen diferències en relació als resultats qualitius dels comprimits obtinguts. En canvi, per les màquines de comprimir Euro D si que s'observen diferències. A les taules següents es mostren el resultats obtinguts durant el procés de compressió: De color verd es mostren les condicions on no s'obtenen problemes durant el procés i els comprimits resultants presenten un aspecte adequat, mentre que de color taronja s'indiquen les condicions on s'han detectat problemes durant el procés o els comprimits

resultants presenten un aspecte inadequat (exfoliació, marques laterals degut al fregament matriu-comprimit). Després de la realització dels 5 comprimits en sèrie també es comprova si hi ha producte adherit als punxons, en tal cas s'indica a la condició corresponent amb una S.

Taula 65. Mapa dels resultats obtinguts per les simulacions de compressió de la referència 9 pels perfils de compressió Euro B

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)				
	5	25	50	75	100
5			S	S	S
10		S	S	S	S
15			S	S	S
30				S	S
45				S	S

Taula 66. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 9

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5			S	S
10			S	S
15			S	S
30				S
45				S

Taula 67. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 9

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5			S	S
10			S	S
15			S	S
30			S	S
45			S	S

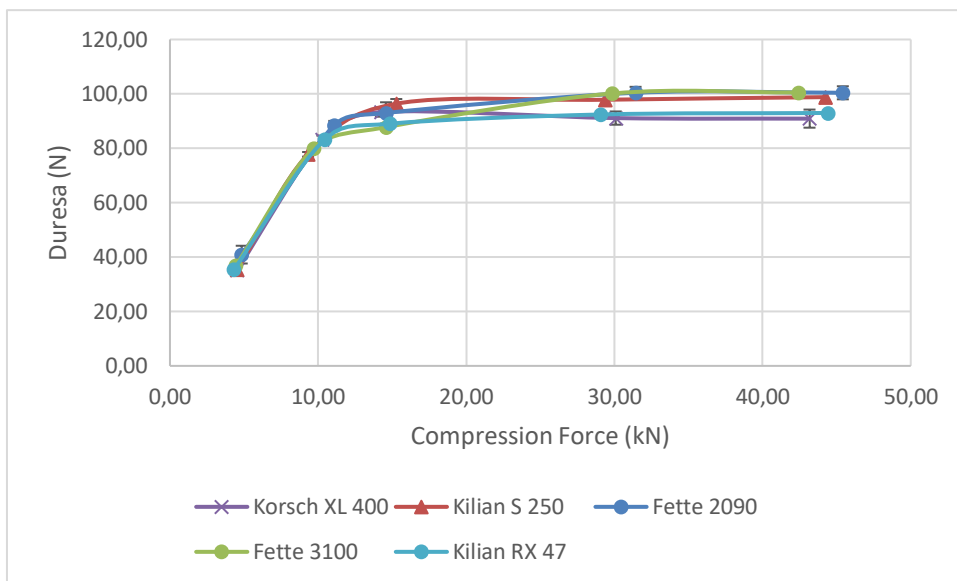
El fenomen d'adherència es dona d'una manera lleu en totes les circumstàncies anotades a les taules, observant-se una lleugera capa de producte en els punxons. Per altra banda, no s'observen defectes en els comprimits acabats però, s'anota el problema observat en el procés ja que en una compressió

industrial els problemes tendeixen a accentuar-se en el temps. En quant als perfils de compressió, tant pels perfils de compressió Euro B com pel de la Fette 3100 s'observa una disminució de la tendència a l'adherència dels punxons quan s'augmenta la força de compressió. De la mateixa manera, un augment de la velocitat de compressió afavoreix l'adherència als punxons per part del producte. Això és degut al fet que un augment de la velocitat de compressió pot produir un augment de la temperatura del procés i tal com s'ha demostrat prèviament, el punt de fusió del producte a comprimir presenta una influència directa en relació al fenomen d'adherència als punxons. Aquesta referència també presenta menys exfoliació a altes forces de compressió en comparació a les anteriors referències.

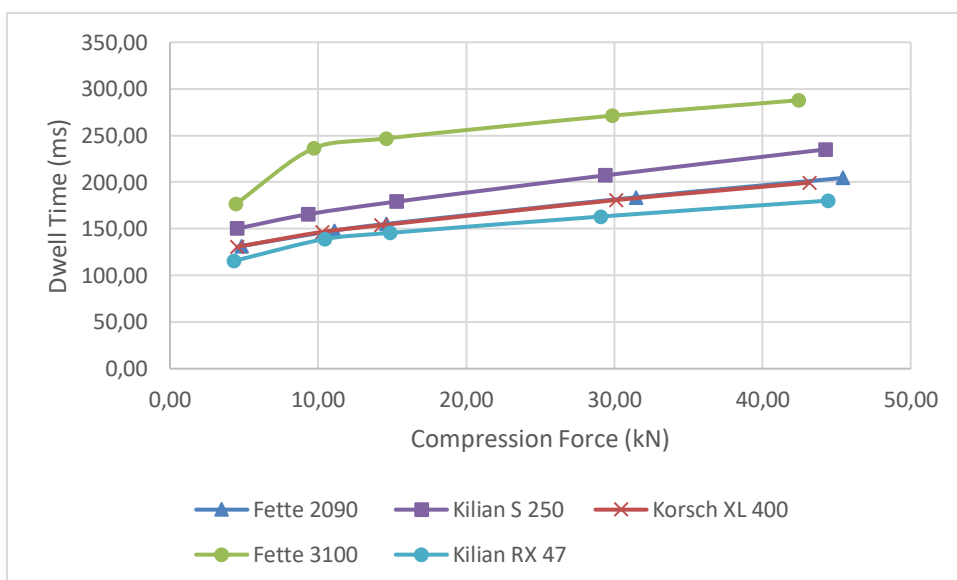
Els perfils de compressió euro B presenten adherència als punxons en una condició més respecte el perfil de compressió de la Fette 3100 euro D (25 rpm, 10 kN). Entre els perfils de compressió euro D si que s'observen diferències destacables. La Kilian RX 47 presenta exfoliació a partir de 50 rpm i 10 kN mentre que la Fette 3100 tan sols presenta exfoliació a partir de 75 rpm i 15 kN. A més, tampoc presenta adherència als punxons a 50 rpm per les forces de compressió de 30 kN i 45 kN. És a dir, que els perfils de compressió Euro B i de la Fette 3100 presenten uns resultats de compressió millors que el perfil de compressió de la Kilian RX 47. L'exfoliació més marcada present en el perfil de compressió de la Kilian RX 47 es pot correlacionar amb un augment de la presència d'adherència als punxons, que no permet la formació òptima d'enllaços inter-particulars.

A continuació es mostren els resultats més rellevants en forma de gràfiques, per aquesta referència no es mostra la gràfica a 100 rpm perquè no es pot simular tal velocitat pels perfils de compressió euro D (veure la II·lustració 65, II·lustració 66, II·lustració 67, II·lustració 68, II·lustració 69 i la II·lustració 70).

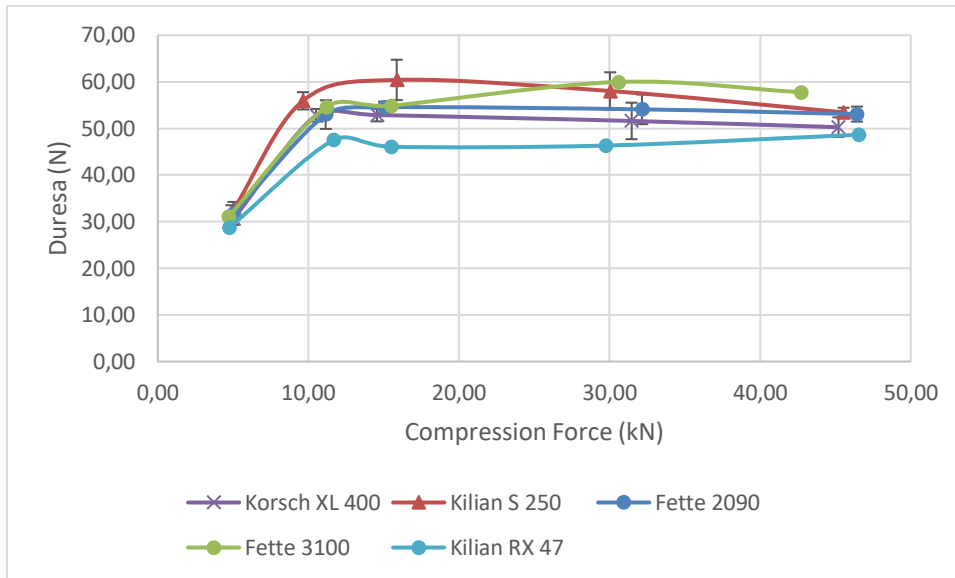
PART EXPERIMENTAL



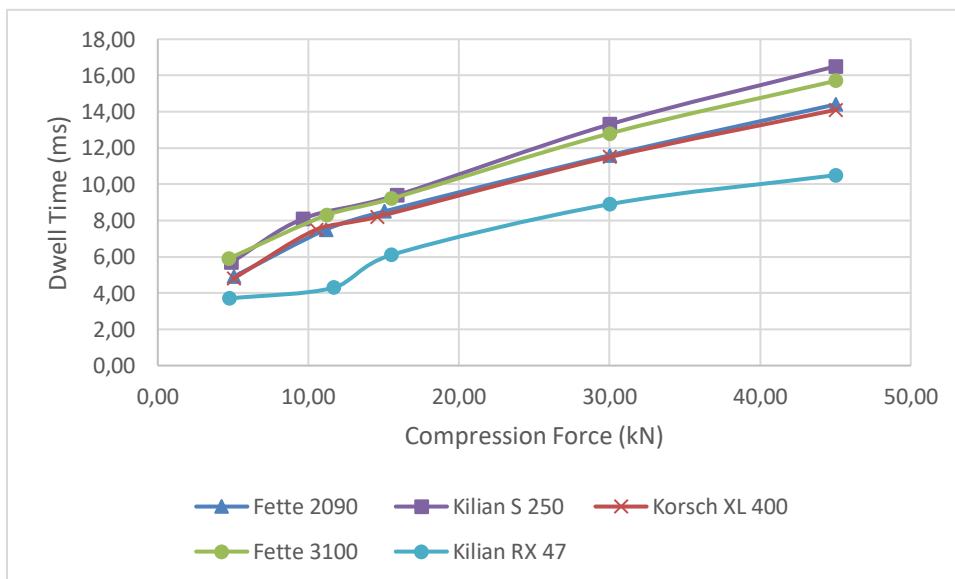
Il·lustració 65. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 5 rpm.



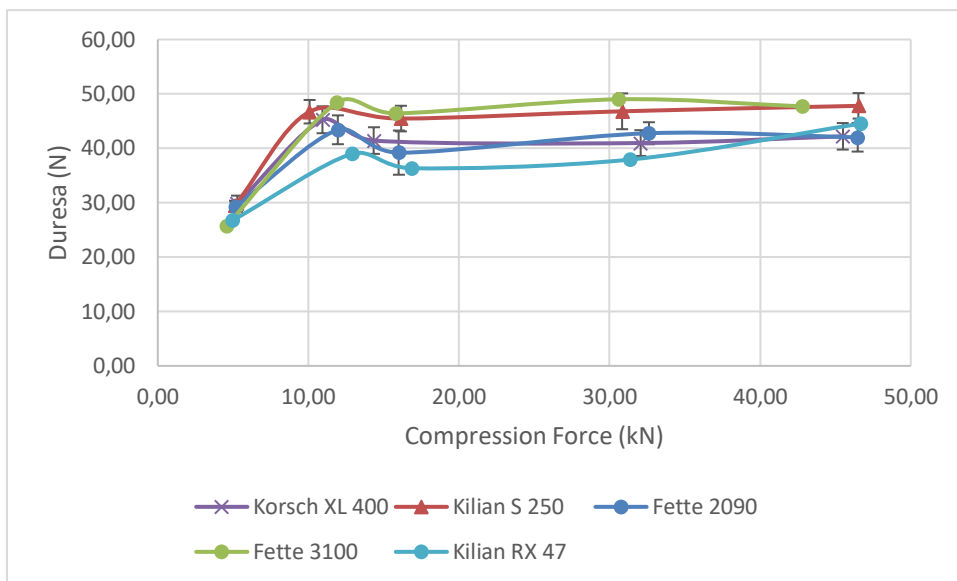
Il·lustració 66. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 5 rpm.



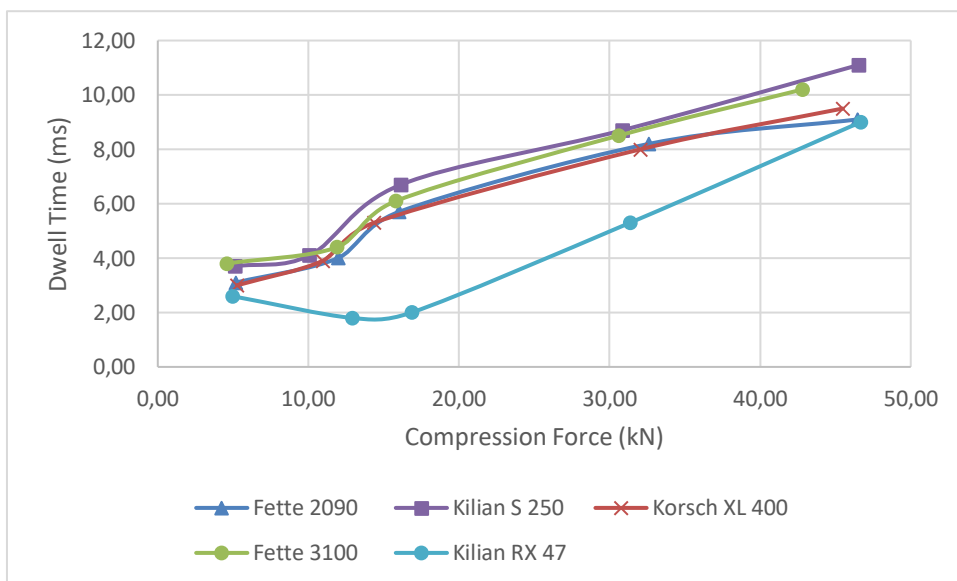
Il·lustració 67. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 50 rpm.



Il·lustració 68. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 50 rpm.



Il·lustració 69. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 75 rpm.



Il·lustració 70. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 75 rpm.

Aquesta referència assoleix una duresa menor que les altres referències. Els resultats es corresponen als valors presentats pel diagrama SeDeM ja que aquesta referència presentava un valor I_{cd} més petit, però uns IC i un I_e majors. Fet que es visualitza en una menor exfoliació del comprimits. En aquest cas si que s'observen certes similituds entre els dwell times enregistrats i els resultats obtinguts. La Kilian RX 47 presenta uns dwell time inferiors i ha presentat uns resultats a nivell qualitatiu inferiors i unes dureses lleugerament inferiors per les velocitats de compressió més elevades.

Les següents proves de compressió s'efectuen aplicant un 20% de precompressió en les condicions més crítiques observades. S'aplica un 20% respecte la força de compressió principal a les forces de compressió de 30 i 45 kN i a les velocitats de compressió de 25, 50 i 75 rpm pels perfils de compressió Euro D i a 50, 75 i 100 rpm pels perfils de compressió Euro B.

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora notable dels resultats obtinguts. Tot i així, el comprimits obtinguts per aquesta referència segueixen presentant alguns defectes en determinades condicions. Per les màquines de comprimir Euro B, es segueix observant "sticking" a 30 kN a 75 i 100 rpm i exfoliació a la Fette 2090 i la Korsch XL 400. Aquests problemes es solucionen quan s'augmenta la força de compressió a 45 kN. Pels perfils de compressió Euro D s'observa "sticking" a 75 rpm per ambdós perfils de compressió i a 50 rpm per la Kilian RX 47. Pels perfils Euro D no s'observa exfoliació en cap cas. També cal tenir en compte que l'exfoliació només s'observa a 100 rpm, condició no simulada pels perfils de compressió Euro D. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la Precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament:

PART EXPERIMENTAL

Taula 68. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 9											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
74,4	117,8	70,1	116,0	60,5	113,9	59,4	114,2	50,9	104,8	52,0	113,5
72,0	114,6	75,9	111,5	62,3	115,1	55,5	112,1	49,4	106,2	48,2	102,5
70,1	118,9	70,0	117,0	63,0	111,8	55,0	115,4	45,3	107,4	40,8	98,1
73,1	117,6	76,9	122,0	56,3	110,2	58,0	118,1	48,3	105,1	49,2	105,4
67,8	119,2	67,0	116,3	57,7	112,1	60,9	111,7	51,1	106,3	48,3	107,4
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
71,5	117,6	72,0	116,6	60,0	112,6	57,8	114,3	49,0	106,0	47,7	105,4

Taula 69. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 9											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
61,9	125,8	69,5	122,2	47,4	117,3	47,6	118,3	38,8	108,7	40,0	96,5
72,4	118,9	62,8	119,0	49,8	122,3	50,0	104,7	41,5	114,5	46,6	91,5
63,0	123,0	70,5	116,4	46,2	114,0	43,6	105,5	35,0	111,5	46,2	88,3
65,3	120,4	65,5	114,1	41,0	115,6	49,3	102,3	35,8	107,1	46,9	85,0
64,9	121,5	67,7	120,3	47,2	109,8	52,7	102,7	38,5	105,6	42,9	92,3
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
65,5	121,9	67,2	118,4	46,3	115,8	48,6	106,7	37,9	109,5	44,5	90,7

Taula 70. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 2090 i.

referència 9											
Fette 2090i 50 rpm				Fette 2090i 75 rpm				Fette 2090i 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
57,6	119,3	52,2	115,4	41,7	109,1	44,6	103,9	33,3	94,1	41,7	89,0
53,9	114,5	55,5	119,9	41,4	114,9	39,1	98,5	32,7	108,6	39,8	75,2
49,0	113,1	52,0	121,6	45,9	107,6	45,0	106,0	37,0	101,6	40,2	84,0
54,4	116,9	51,7	114,5	41,1	112,1	40,6	98,2	37,5	101,7	39,2	95,4
55,5	116,6	53,9	119,1	43,7	108,9	40,8	102,8	40,4	106,0	37,4	74,3
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
54,1	116,1	53,1	118,1	42,8	110,5	42,0	101,9	36,2	102,4	39,7	83,6

Taula 71. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian S 250.

referència 9											
Kilian S 250 50 rpm				Kilian S 250 75 rpm				Kilian S 250 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
62,0	114,2	54,0	108,8	49,1	113,8	49,6	104,3	37,8	108,0	41,1	102,2
61,7	115,2	53,6	110,6	43,8	101,1	49,4	103,5	43,8	109,7	44,3	84,6
56,6	111,4	51,9	114,0	51,3	101,8	44,0	110,7	37,9	102,1	39,2	85,0
57,5	115,4	54,5	109,5	44,0	99,5	48,9	104,9	44,9	100,3	44,0	81,4
52,3	114,3	53,2	111,6	45,8	104,4	47,1	109,9	39,1	109,9	41,3	87,4
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
58,0	114,1	53,4	110,9	46,8	104,1	47,8	106,7	40,7	106,0	42,0	88,1

PART EXPERIMENTAL

Taula 72. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Korsch XL 400.

referència 9											
Korsch XL 400 50 rpm				Korsch XL 400 75 rpm				Korsch XL 400 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
56,8	122,6	53,7	108,2	43,6	113,2	38,6	110,0	36,4	94,0	36,3	100,3
48,2	120,4	48,5	113,7	41,0	105,4	41,0	109,1	37,9	105,4	38,3	94,7
49,2	116,2	49,4	113,7	40,3	106,1	44,6	117,6	36,9	98,8	37,2	89,9
54,8	117,3	50,8	99,8	42,5	108,4	44,0	109,9	34,7	101,6	36,9	84,3
49,0	121,6	48,9	118,0	37,4	102,9	42,8	116,2	40,9	99,1	35,6	75,0
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
51,6	119,6	50,3	110,7	41,0	107,2	42,2	112,6	37,4	99,8	36,9	88,8

Altra vegada, l'aplicació d'una força de precompressió provoca una disminució de l'exfoliació dels comprimits. Fet que indica que l'exfoliació és causada per l'aire atrapat en el comprimit degut a un mal reordenament de la pólvora o bé per l'adherència del producte als punxons. L'aplicació de precompressió en aquesta referència ha permès duplicar, aproximadament, la duresa del comprimits obtinguts. Tot i que, en comparació amb les referències anteriors, segueix presentant les dureses més baixes. Altra vegada, remarcar que el fenomen d' "sticking" no s'observa en les forces de compressió més elevades, posant de manifest la necessitat de l'ibuprofè de ser comprimit a altes forces de compressió. En vista dels resultats, la simulació prolongada es proposa a diferents velocitats i a la màxima força de compressió. En aquest cas, la màxima força de compressió no és la condició més crítica però ja s'han observat problemes a 30 kN inclús a petita escala i per tant no té sentit sotmetre-la a condicions més crítiques. Per tant, les condicions simulades són les següents:

- Kilian S 250 (Euro B): 75 rpm, 45 kN
- Korsch XL 400 (Euro B): 100 rpm, 45 kN
- Kilian RX 47 (Euro D): 50 rpm, 45 kN
- Fette 3100 (Euro D): 75 rpm, 45 kN

Taula 73. Mitjana d'alguns dels paràmetres enregistrats dels comprimits nº 401-420 per la Kilian S 250, nº 101-120 per la Korsch XL 400, nº 301-320 per la Kilian RX 47 i nº 301-320 per la Fette 3100 durant la simulació prolongada aplicant un 20% de precompressió.

		Altura de dosificació (mm)	Força de precompressió del punxó superior (kN)	Força de precompressió del punxó inferior (kN)	Temps de precompressió real (ms)	Dwell-Time precompressió real (ms)	Força de compressió del punxó superior (kN)	Força de compressió del punxó inferior (kN)	Distància mínima entre els punxons corregida (mm)	Temps de compressió real (ms)	Dwell-Time real (ms)
Kilian S 250	Mitjana	7,96	9,38	9,68	22,76	3,19	44,32	44,69	2,91	31,38	9,36
	Valor min.	7,96	8,28	8,54	22,50	3,00	42,77	43,03	2,85	31,00	9,00
	Valor màx.	7,96	9,99	10,30	23,00	3,50	45,15	45,51	2,95	32,00	10,50
	Δ Max-Min	0,00	1,71	1,76	0,50	0,50	2,39	2,49	0,09	1,00	1,50
	Desv. Est.	0,00	0,49	0,51	0,25	0,24	0,63	0,67	0,03	0,30	0,35
	CV %	0,00	5,26	5,25	1,10	7,61	1,43	1,50	0,93	0,97	3,74
Korsch XL 400	Mitjana	7,18	9,40	9,34	17,88	2,74	44,51	43,47	2,10	18,83	0,98
	Valor min.	7,18	8,71	8,71	17,50	2,50	43,26	42,35	2,00	18,50	0,50
	Valor màx.	7,18	9,94	9,84	18,00	3,00	45,88	44,78	2,23	19,00	1,00
	Δ Max-Min	0,00	1,23	1,14	0,50	0,50	2,61	2,43	0,23	0,50	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,31	0,29	0,21	0,25	0,61	0,57	0,05	0,24	0,11
	CV %	0,01	3,29	3,05	1,19	9,12	1,37	1,32	2,47	1,25	10,91
Kilian RX 47	Mitjana	7,96	9,30	9,53	20,33	1,95	44,72	45,28	2,89	31,69	9,88
	Valor min.	7,96	7,55	7,79	20,00	1,50	42,48	42,90	2,80	31,00	9,00
	Valor màx.	7,96	11,27	11,50	20,50	2,00	46,83	47,63	2,99	32,50	11,00
	Δ Max-Min	0,00	3,71	3,71	0,50	0,50	4,35	4,73	0,19	1,50	2,00
	Desv. Est.	0,00	1,23	1,24	0,24	0,15	1,51	1,62	0,06	0,45	0,79
	CV %	0,01	13,28	13,02	1,16	7,52	3,38	3,58	2,22	1,42	7,95
Fette 3100	Mitjana	7,96	10,30	10,51	21,10	1,90	46,37	46,68	2,99	31,21	10,38
	Valor min.	7,96	7,25	7,25	13,00	0,50	45,61	45,88	2,96	31,00	9,50
	Valor màx.	7,96	10,87	11,09	22,00	2,00	46,95	47,22	3,02	31,50	11,00
	Δ Max-Min	0,00	3,63	3,84	9,00	1,50	1,34	1,34	0,06	0,50	1,50
	Desv. Est.	0,00	0,73	0,77	1,86	0,33	0,34	0,35	0,01	0,25	0,43
	CV %	0,01	7,11	7,35	8,83	17,41	0,73	0,76	0,48	0,79	4,18

PART EXPERIMENTAL

En les condicions simulades no s'observen defectes en els comprimits resultants per cap dels perfils simulats. És a dir, que la compressió de la fórmula és viable a nivell industrial sota les condicions de compressió adequades. S'apliquen els controls de duresa i uniformitat de massa dels comprimits efectuats. A les següents taules es mostren els resultats:

Taula 74. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Kilian S 250

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	393,40	91,73
Min.	402,00	99,00
Mitjana	387,00	81,20
Desv. Est.	4,14	5,27
CV%	1,05	5,75

Taula 75. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Korsch XL 400

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	407,00	107,80
Min.	394,00	94,40
Mitjana	401,85	101,73
Desv. Est.	3,60	3,89
CV%	0,89	3,82

Taula 76. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Kilian RX 47

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	392,95	98,44
Min.	408,00	106,80
Mitjana	381,00	89,90
Desv. Est.	8,63	5,16
CV%	2,20	5,24

Taula 77. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Fette 3100

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	406,00	96,36
Min.	412,00	109,60
Mitjana	400,00	89,30
Desv. Est.	2,74	5,45
CV%	0,67	5,66

Els resultats pels comprimits obtinguts demostren que s'obtenen valors semblants i correctes en relació a la duresa i la massa dels comprimits.

2.3.4. Referència 10 – Zidovudina Granulació Humida

Aquesta referència es va comprimir aplicant els mateixos perfils de compressió que per la referència 8. D'aquesta manera, els resultats permetran comparar l'eficiència del procés per la mateixa referència però, elaborada per processos tecnològics diferents. A les taules següents es mostren el resultats obtinguts durant el procés pels dos perfils simulats: De color verd es mostren les condicions on no s'obtenen problemes durant el procés i els comprimits resultants presenten un aspecte adequat, mentre que de color taronja s'indiquen les condicions on s'han detectat problemes durant el procés o els comprimits resultants presenten un aspecte inadequat (exfoliació, marques laterals degut al fregament matriu-comprimit).

Taula 78. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 10

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5				
10				
15				
30				
45				

Taula 79. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 10

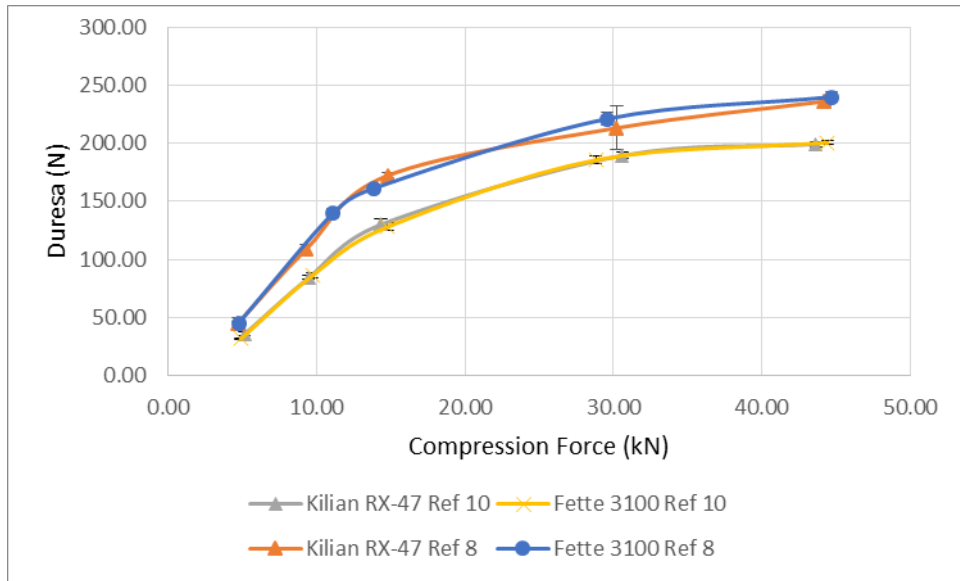
Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5				
10				
15				
30				
45				

Aquesta referència presenta uns resultats molt acceptables inclús sense precompressió. En comparació a la referència 8, presenta 3 condicions de treball més que permeten l'obtenció de resultats acceptables per la Fette 3100, on només s'observa la formació d'un defecte a la superfície superior del comprimit en forma esfèrica, com en els casos anteriors, a 75 rpm i 45 kN.

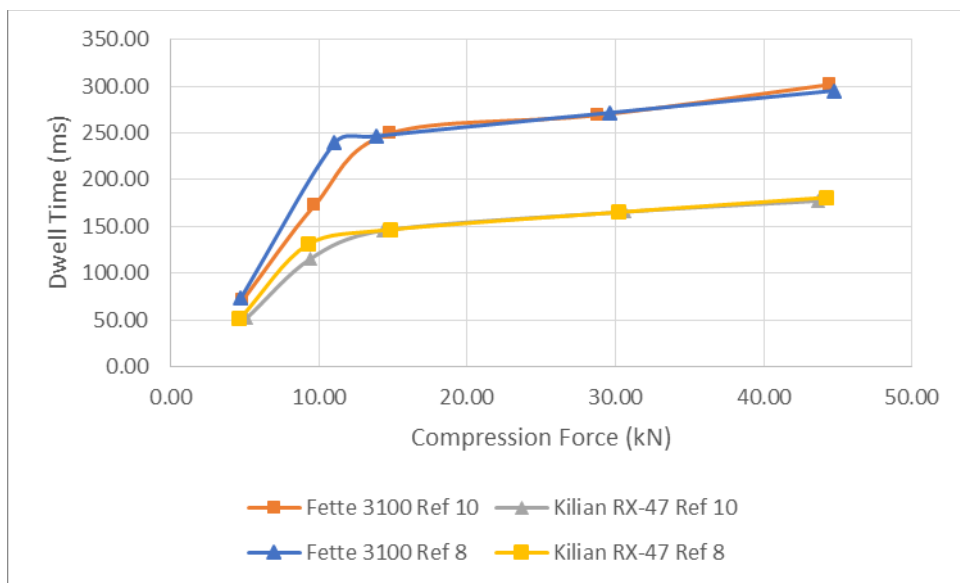
S'obtenen resultats similars per la Kilian RX 47, on es possibiliten dues condicions més de treball respecte la referència 8. A 30 kN i 75 rpm s'observen fissures als laterals dels comprimits a més del defecte a la superfície i algun comprimit arriba a presentar exfoliació. A 45 kN i 50 rpm només s'observen fissures als laterals dels comprimits i a 75 rpm la "bombolla" a la superfície és molt marcada i en alguns casos presenta la superfície fracturada mostrant un espai buit a l'interior.

Altra vegada s'observa que, pels perfils de compressió Euro D, la Fette 3100 presenta uns resultats, a priori, millors que la Kilian RX 47.

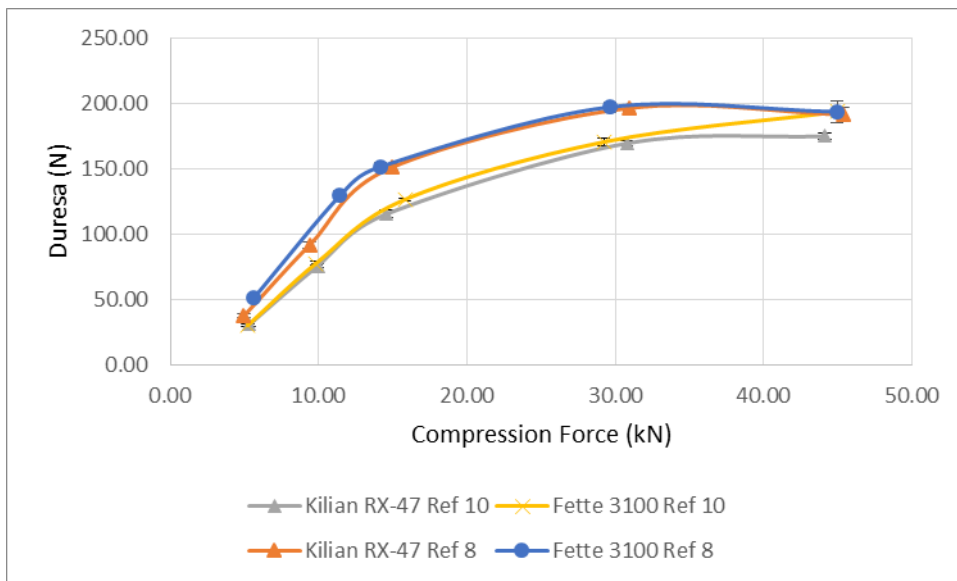
A continuació es mostren els resultats més rellevants en forma de gràfiques. En aquest cas, els resultats obtinguts per la referència 10 es comparen amb els obtinguts a les mateixes velocitats per la referència 8 (veure la Il·lustració 71, la Il·lustració 72, la Il·lustració 73, la Il·lustració 74, la Il·lustració 75, la Il·lustració 76, la Il·lustració 77 i la Il·lustració 78).



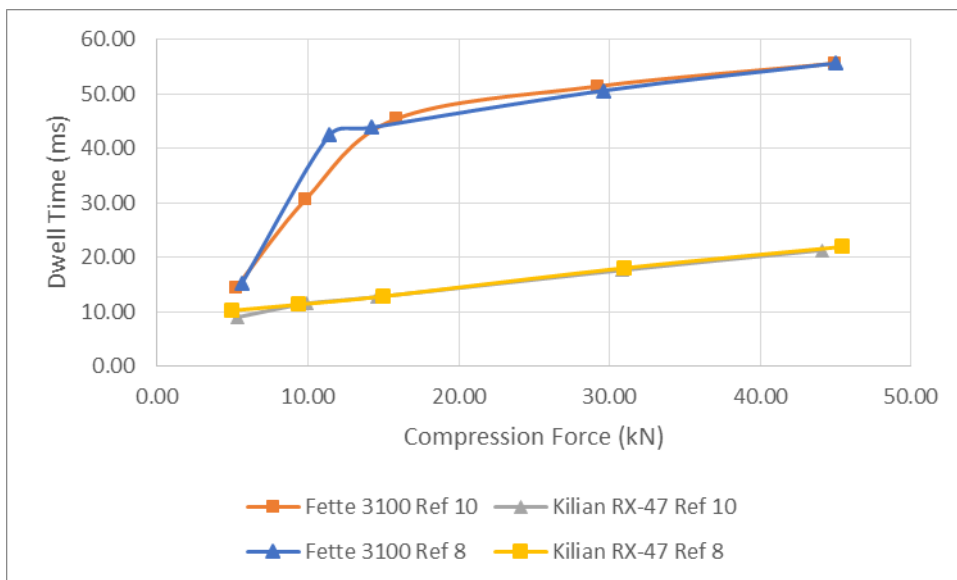
Il·lustració 71. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 5 rpm.



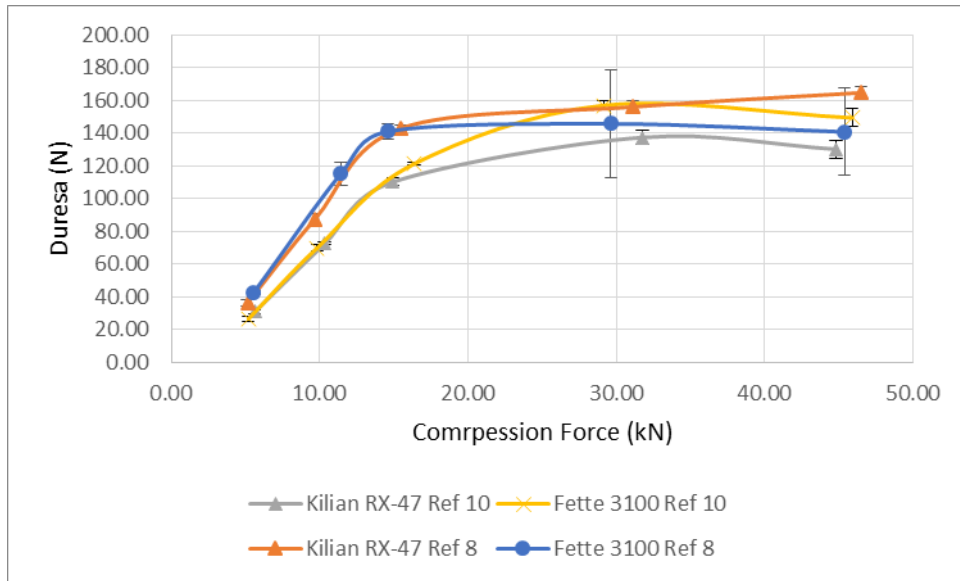
Il·lustració 72. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 5 rpm.



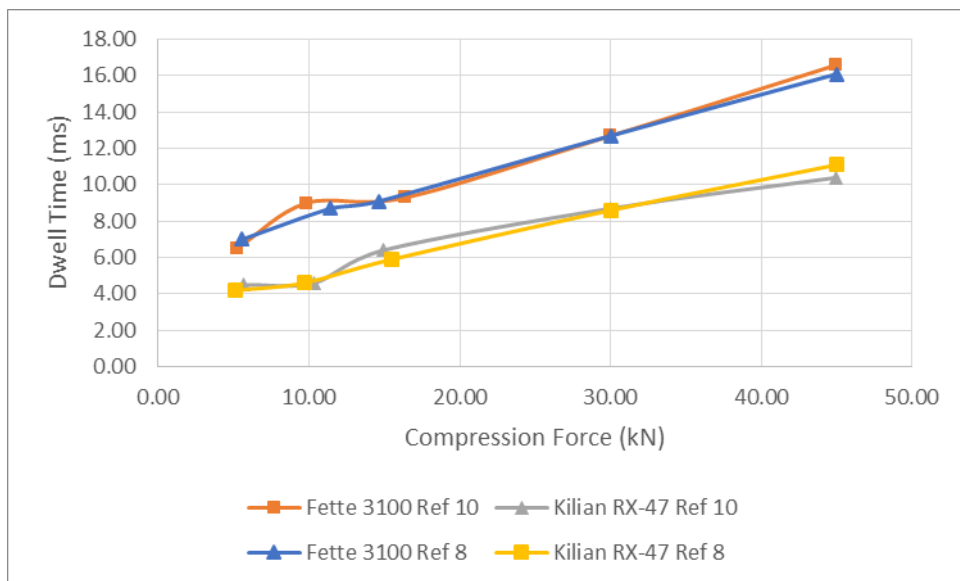
Il·lustració 73. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 25 rpm.



Il·lustració 74. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 25 rpm.

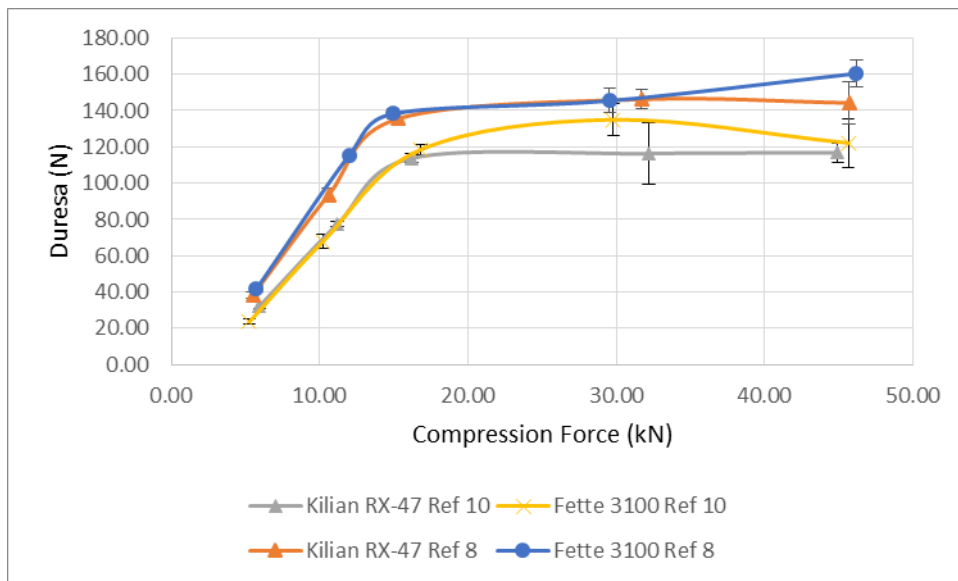


Il·lustració 75. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 50 rpm.

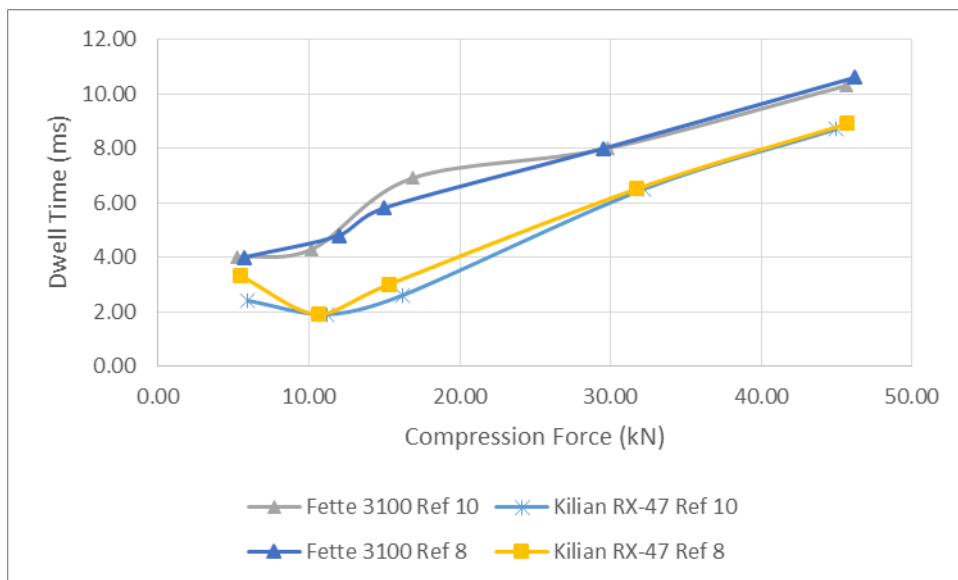


Il·lustració 76. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 50 rpm.

PART EXPERIMENTAL



Il·lustració 77. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 75 rpm.



Il·lustració 78. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 75 rpm.

Els resultats indiquen que s'obtenen comprimits de duresa equiparable per la referència 10 independentment del perfil de compressió aplicat. En alguna condició concreta, a altes forces i velocitats de compressió, s'obtenen dureses superiors pel perfil de compressió de la Fette 3100, la qual presenta dwell-times superiors a la Kilian RX 47.

És interessant realitzar una comparació entre els resultats obtinguts per les dues referències. A velocitats de compressió baixes (5 i 25 rpm), la referència 8 presenta unes dureses superiors a la referència 10. En canvi, com és lògic, els dwell times no varien entre les diferents referències i presenten valors equiparables per cada perfil de compressió. Això indica que el perfil simulat és el mateix i que, per tant, les diferències obtingudes són únicament degudes a la referència comprimida. A velocitats de compressió més elevades (50 i 75 rpm), s'augmenta la desviació en les dureses obtingudes pels comprimits i és difícil determinar l'existència clara de diferències en els resultats. Tanmateix, inclús amb les altes desviacions, a 75 rpm es pot observar que la referència 8 torna a presentar unes dureses més elevades. La diferència entre els dwell time es manté igual a les dues referències. Els resultats obtinguts indiquen que la referència elaborada per CD directa presenta unes dureses superiors a la referència per granulació humida.

Tot i que els resultats obtinguts són notables, es procedeix a l'aplicació dels estudis de precompressió. Les següents proves de compressió s'efectuen aplicant un 20% de precompressió en les condicions més crítiques observades. S'aplica un 20% respecte la força de compressió principal aplicada a les forces de compressió de 30 i 45 kN i a les velocitats de compressió de 25, 50 i 75 rpm.

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora notable dels resultats obtinguts. Els resultats obtinguts són adequats per totes les condicions simulades. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la Precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament:

PART EXPERIMENTAL

Taula 80. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100.

referència 10											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
166.3	193.2	180.9	206.6	156.0	179.4	149.3	200.2	131.4	174.2	134.8	200.4
170.2	190.4	201.9	208.1	158.1	181.9	152.9	202.0	136.2	175.6	126.0	197.8
172.2	185.8	190.5	212.7	160.5	178.7	152.0	201.1	146.9	176.4	121.4	196.2
170.1	185.0	197.0	209.4	152.9	180.5	140.1	198.9	123.3	171.4	128.9	199.1
173.8	187.0	197.4	208.5	157.7	175.6	153.0	201.3	137.4	173.8	99.9	203.5
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
170.5	188.3	193.5	209.1	157.0	179.2	149.5	200.7	135.0	174.3	122.2	199.4

Taula 81. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 10											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
172.2	180.0	172.5	206.2	136.7	177.5	137.6	201.0	129.2	178.2	123.9	190.0
169.4	176.5	172.3	198.0	142.6	179.9	124.5	198.4	119.0	179.0	111.4	195.1
168.8	187.2	177.9	199.8	133.6	180.8	130.9	196.6	88.5	174.8	113.3	186.3
168.5	180.8	174.9	200.9	133.4	181.5	125.6	200.4	129.7	178.5	114.7	192.5
168.3	181.0	176.7	199.5	141.1	183.2	132.7	196.3	115.5	182.4	120.6	190.1
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
169.4	181.1	174.9	200.9	137.5	180.6	130.3	198.5	116.4	178.6	116.8	190.8

Com en el cas de la referència 8, l'increment de la duresa dels comprimits degut a l'aplicació d'una força de precompressió és més visible a les altes velocitats de compressió. La referència 8 segueix presentant dureses més elevades que la referència 10.

En aquest cas es proposa la simulació prolongada per la Fette 3100 a 75 rpm i per la Kilian RX 47 a 50 rpm.

Taula 82. Mitjana d'alguns dels paràmetres enregistrats dels comprimits nº 301-320 per la Kilian RX 47 i nº 301-320 per la Fette 3100 durant la simulació prolongada aplicant un 20% de precompressió.

		Altura de dosificació (mm)	Força de precompressió del punxó superior (kN)	Força de precompressió del punxó inferior (kN)	Temps de precompressió real (ms)	Dwell-Time precompressió real (ms)	Força de compressió del punxó superior (kN)	Força de compressió del punxó inferior (kN)	Distància mínima entre els punxons corregida (mm)	Temps de compressió real (ms)	Dwell-Time real (ms)
Kilian RX 47	Mitjana	8,00	9,06	9,15	24,14	4,33	45,12	44,98	2,60	31,93	10,79
	Valor min.	8,00	8,56	8,64	23,50	4,00	44,29	44,17	2,56	31,50	10,50
	Valor màx.	8,00	9,56	9,65	24,50	4,50	46,15	45,96	2,64	32,00	11,00
	Δ Max-Min	0,00	1,00	1,01	1,00	0,50	1,86	1,79	0,07	0,50	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,24	0,25	0,27	0,24	0,44	0,43	0,02	0,17	0,25
	CV %	0,01	2,68	2,71	1,13	5,44	0,98	0,97	0,71	0,55	2,29
Fette 3100	Mitjana	7,73	9,63	9,60	21,43	2,14	44,42	44,43	2,52	30,07	8,93
	Valor min.	7,73	9,24	9,21	21,00	2,00	43,76	43,79	2,50	30,00	8,50
	Valor màx.	7,73	9,98	9,93	22,50	2,50	45,03	45,07	2,55	30,50	9,00
	Δ Max-Min	0,00	0,73	0,72	1,50	0,50	1,26	1,28	0,05	0,50	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,17	0,16	0,35	0,23	0,33	0,34	0,01	0,17	0,17
	CV %	0,01	1,77	1,69	1,66	10,54	0,74	0,76	0,49	0,58	1,96

En les condicions simulades no s'observen defectes en els comprimits resultants per cap dels perfils simulats. És a dir, que la compressió de la fórmula és viable a nivell industrial sota les condicions de compressió adequades.

Es realitzen els controls de duresa i uniformitat de massa dels comprimits efectuats. A les següents taules es mostren els resultats:

Taula 83. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Kilian RX 47

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	415,00	212,20
Min.	400,00	204,80
Mitjana	406,70	208,24
Desv. Est.	3,45	2,57
CV%	0,85	1,23

Taula 84. Valor màxim, valor mínim, mitjana desviació estàndard i coeficient de variació de la uniformitat de massa i la duresa de comprimits realitzats per la Fette 3100

	Massa (mg)	Duresa (N)
Màx.	404,00	194,30
Min.	395,00	184,60
Mitjana	398,75	190,98
Desv. Est.	2,07	2,83
CV%	0,52	1,48

Els resultats pels comprimits obtinguts demostren que s'obtenen valors semblants i correctes en relació a la duresa i la massa dels comprimits.

En resum, la referència 10 es pot comprimir sota condicions més agressives que la referència 8. Cal tenir en compte però, que aplicant una força de precompressió, els resultats entre ambdues referències, és a dir, entre els dos processos de fabricació (granulació humida i compressió directa) són equiparables.

Els resultats obtinguts també concorden amb les estimacions dels diagrames SeDeM, on la referència 10 presenta uns valors lleugerament superiors a la referència 8. Fet que s'ha corroborat en la primera fase de l'estudi on la pólvora es comprimia en condicions més agressives. La reducció del fenomen d'exfoliació es pot correlacionar amb un augment dels Índexs de compressibilitat (I_c i I_e) i un augment de la "Fluïdesa/Lliscament" que es pot associar amb una millor reorganització de la pólvora dins de la matriu durant el procés de compressió.

2.3.5. Referència 11 – Ibuprofè Granulació Humida

A diferència de la referència 9, la referència 11 tan sols es va comprimir simulant els perfils de les màquines de comprimir Euro D (Fette 3100 i Kilian RX 47). A les taules següents es mostren el resultats obtinguts durant el procés de compressió: De color verd es mostren les condicions on no s’obtenen problemes durant el procés i els comprimits resultants presenten un aspecte adequat, mentre que de color taronja s’indiquen les condicions on s’han detectat problemes durant el procés o els comprimits resultants presenten un aspecte inadequat (exfoliació, marques laterals degut al fregament matriu-comprimít).

Taula 85. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 11

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5				S
10			S	S
15				
30				
45				

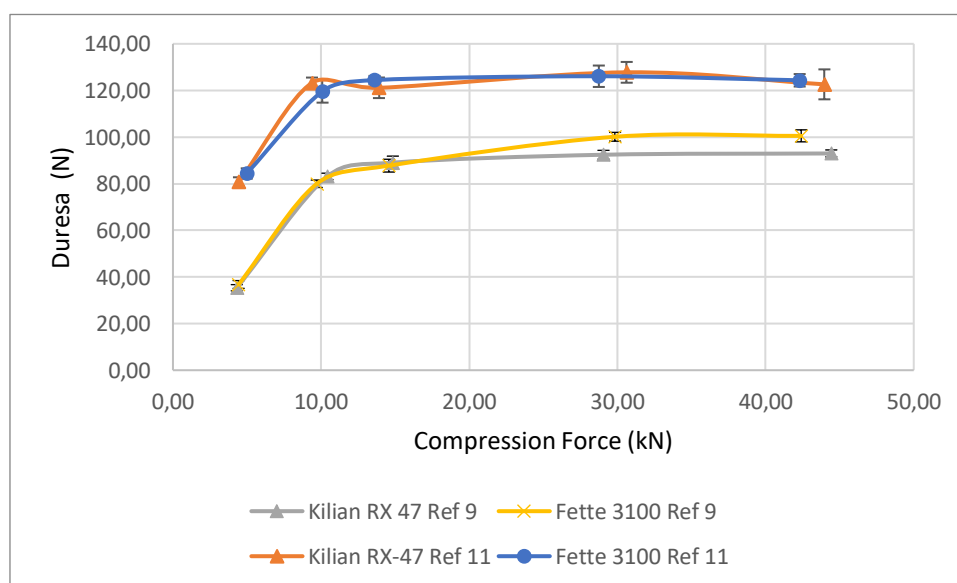
Taula 86. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 11

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5			S	S
10			S	S
15				
30				
45				

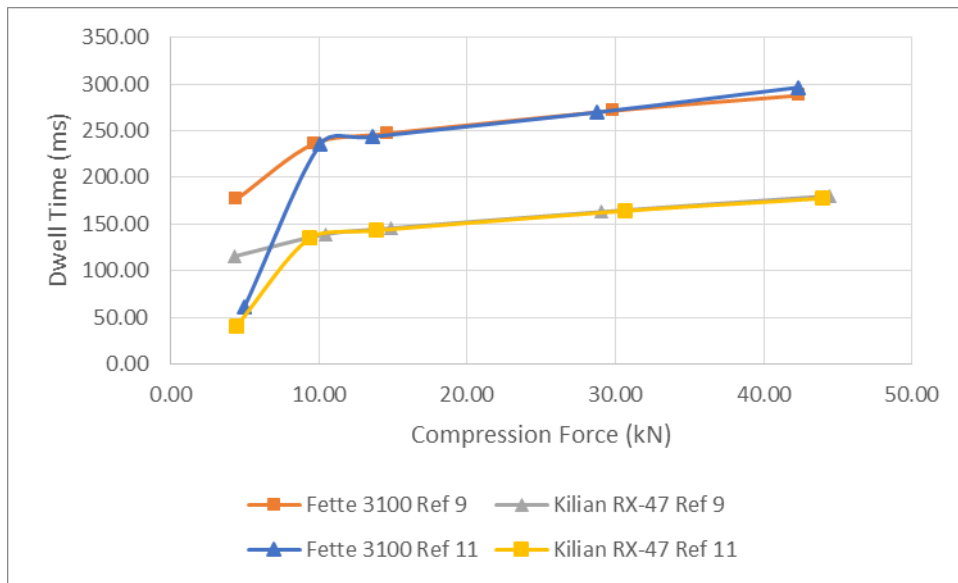
En aquest cas, el procés de granulació via humida no presenta una millora, sinó el contrari. En comparació a la referència 9, la referència 11 presenta aproximadament la meitat de condicions de treball adequades. Sí que s’observa una reducció de les condicions on es dona el fenomen d’adherència als punxons. Per altra banda, es dona una exfoliació dels comprimits en la majoria de les

condicions estudiades. Aquests resultats són inesperats ja que, en general, la granulació per via humida tendeix a la millora de les característiques de compressió de la pólvora. En la mateixa línia, l'IGC del diagrama SeDeM d'aquesta referència era superior a l'anterior, el que hauria d'indicar una millor susceptibilitat a la compressió. Per contra, com ja s'ha exposat anteriorment, la "Compressibilitat" i la "Lliscament/Fluïdesa" són dues mitjanes d'incidència molt crítiques en relació als resultats de compressió. Tot i que el valor Icd obtingut per la referència 11 és superior a l'obtingut per la referència 9 (9,50 respecte 7,61) els Índexs de Car i d'esponjositat presenten uns valors inferiors al límit de l'acceptabilitat (4,33 i 3,97 respecte 4,82 i 5,04). Aquests índexs estan estretament relacionats amb la compressibilitat de la pólvora és a dir, la capacitat que té la pólvora per reduir el seu volum, reorganitzar-se, i augmentar la seva densitat sota una força de compressió (43,65,88). Tal com s'està observant en aquest estudi, uns índexs de compressibilitat baixos donen lloc a l'exfoliació sota condicions de compressió agressives.

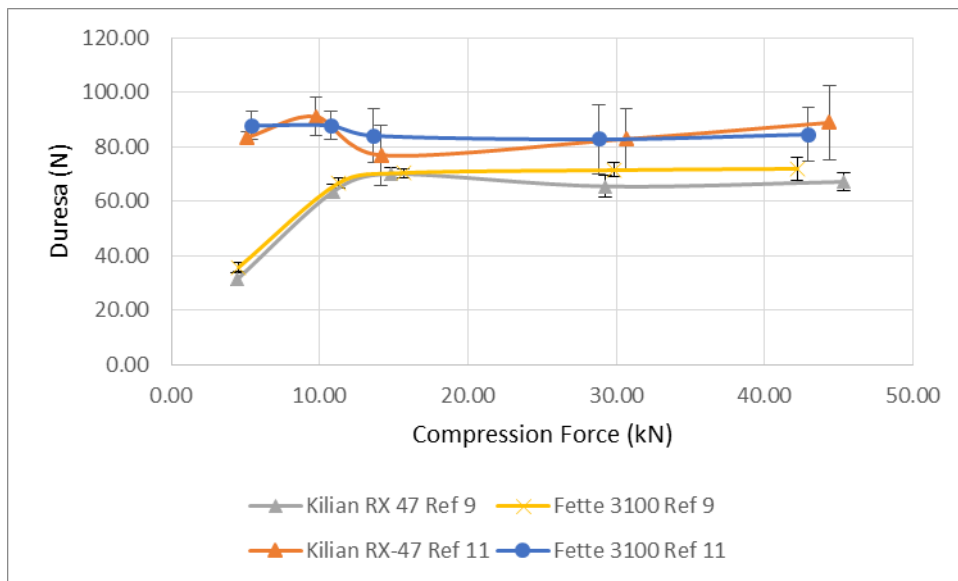
A continuació, es mostren els resultats més rellevants en forma de gràfiques. En aquest cas, els resultats obtinguts per la referència 11 es comparen amb els obtinguts a les mateixes velocitats per la referència 9 (veure la Il·lustració 71, la Il·lustració 72, la Il·lustració 73, la Il·lustració 74, la Il·lustració 75, la Il·lustració 76, la Il·lustració 77 i la Il·lustració 78).



Il·lustració 79. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana dels comprimits obtinguts (N) a 5 rpm.

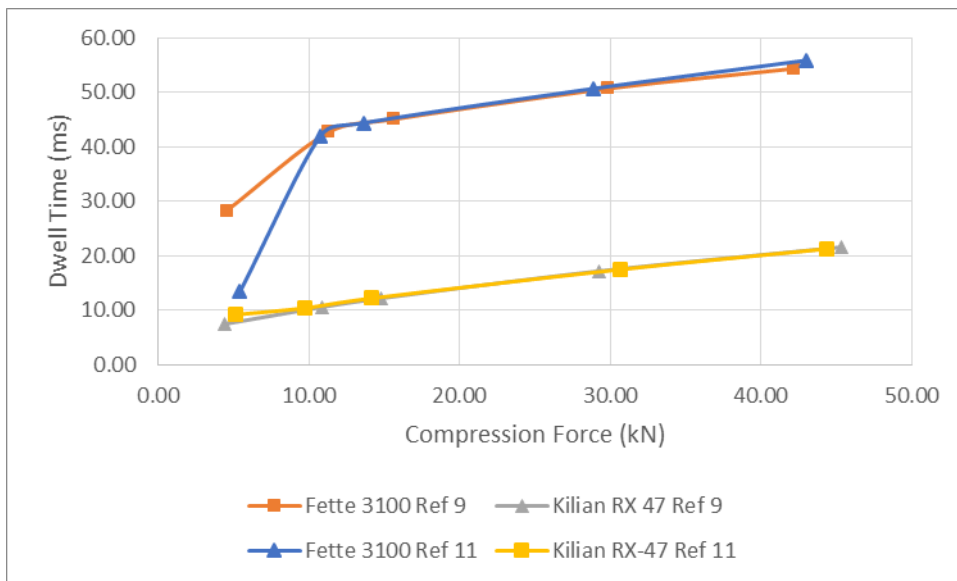


Il·lustració 80. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 5 rpm.

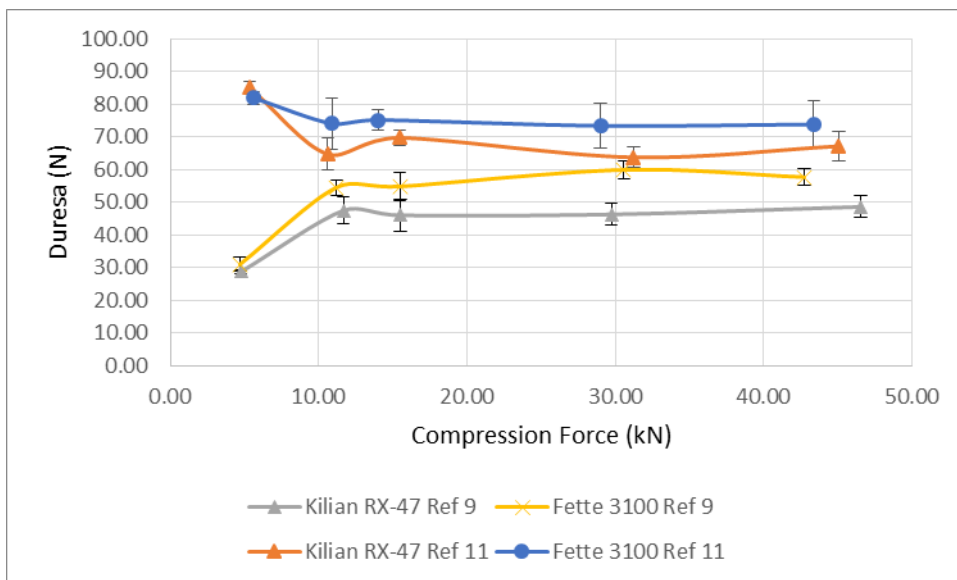


Il·lustració 81. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 25 rpm.

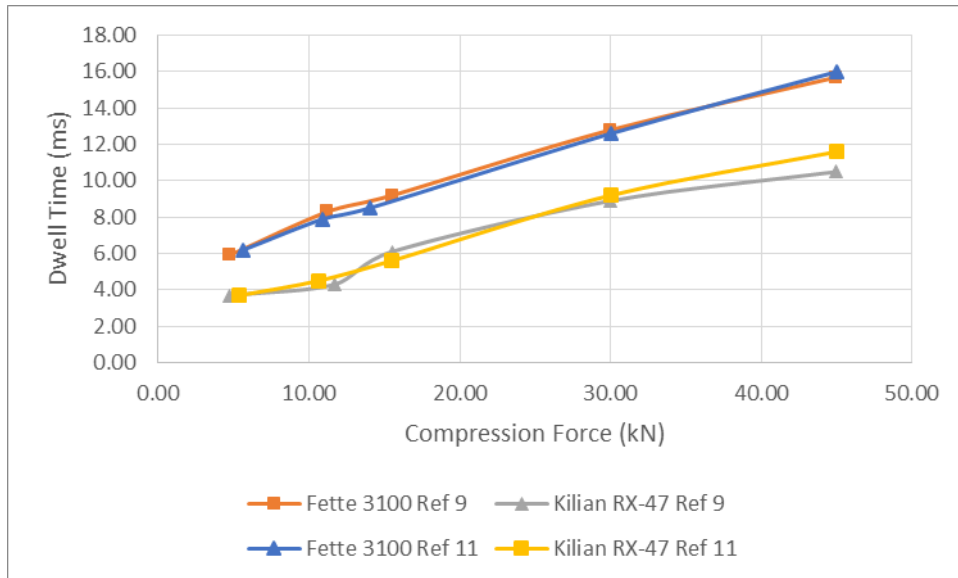
PART EXPERIMENTAL



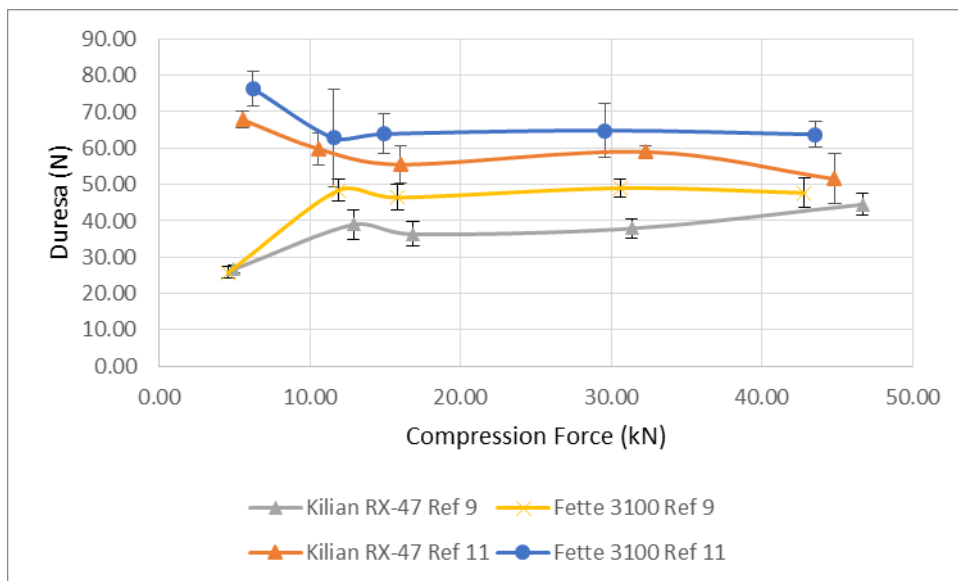
Il·lustració 82. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 25 rpm.



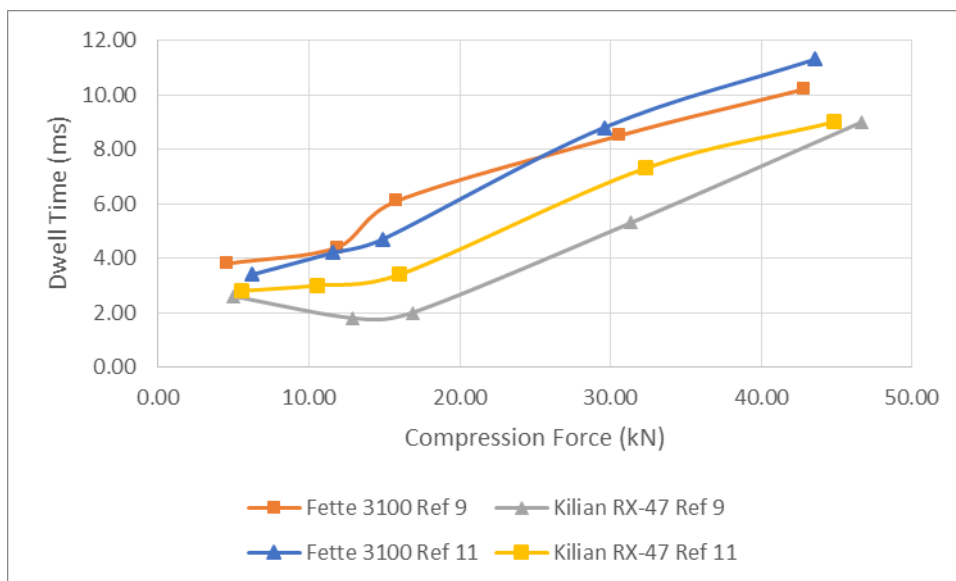
Il·lustració 83. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 50 rpm.



Il·lustració 84. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 50 rpm.



Il·lustració 85. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) la duresa mitjana del comprimits obtinguts (N) a 75 rpm.



II·lustració 86. A l'eix de les abscisses (x) la força de compressió aplicada (kN) i a l'eix de les ordenades (Y) el dwell time mitjà del procés de compressió (ms) a 75 rpm.

En aquest cas els gràfics no aporten gaire informació nova. Com en el cas anterior s'observa que els dwell time no varien en funció de la referència comprimida. En relació a les dureses, com era esperable, la referència 11 presenta una duresa superior a la referència 8, tendència observable tot i les desviacions presentades en els resultats degut al fenomen d'exfoliació i que es correlacionen amb un Icd més elevat.

S'estudia el comportament d'aquesta referència aplicant una força de precompressió, com en els casos anteriors del 20% respecte la compressió principal a les forces de compressió de 30 i 45 kN i a les velocitats de compressió de 25, 50 i 75 rpm. Es simulen els dos perfils de compressió Euro D seleccionats.

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora dels resultats però, 3 de les 6 condicions estudiades segueixen presentant exfoliació en la Fette 3100 i dues en la Kilian RX 47. En contra de l'esperat, l'exfoliació es dona a 25 rpm a les dues forces de compressió i a 50 rpm a 45 kN. És la única referència que segueix presentant exfoliació inclús amb l'addició d'una força de precompressió i que l'exfoliació deixa de ser present quan s'augmenta la velocitat de compressió.

A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la Precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament:

Taula 87. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 11											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
99,5	134,2	71,5	108,6	72,0	80,5	74,9	127,4	59,5	140,7	58,2	117,5
82,3	138,1	77,9	134,3	80,3	109,4	69,1	82,4	75,6	138,0	66,7	121,6
83,9	134,9	94,2	129,0	65,2	58,5	79,9	115,8	56,3	145,8	65,0	86,6
84,2	132,3	94,4	87,8	68,7	87,0	81,2	108,1	67,4	136,4	62,6	104,6
64,0	141,8	85,0	104,0	81,0	122,6	64,3	136,8	65,5	115,9	66,4	99,1
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
82,8	136,3	84,6	112,7	73,4	91,6	73,9	114,1	64,9	135,4	63,8	105,9

Taula 88. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 11											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
69,6	142,7	102,0	120,9	68,8	139,1	66,1	107,7	56,2	89,5	51,9	117,3
80,2	134,8	98,2	137,4	62,7	97,9	69,9	132,6	59,8	132,2	49,1	96,3
77,7	141,3	80,6	130,2	60,7	140,9	62,4	101,5	61,1	135,8	60,1	104,1
88,3	140,9	94,8	134,3	63,3	144,6	63,9	86,3	58,7	128,5	41,5	95,8
98,9	136,9	69,1	109,4	63,5	143,6	73,8	110,1	59,2	121,5	55,0	135,9
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
82,9	139,3	88,9	126,4	63,8	133,2	67,2	107,6	59,0	121,5	51,5	109,9

Tot i la presència d'exfoliació, es segueix observant l'augment de duresa esperat. En aquest cas, l'augment de duresa s'observa ja a baixes velocitats de compressió. Degut als resultats observats, la simulació prolongada es realitza a 50 rpm i 30 kN per les dues màquines, treballant així en condicions iguals per determinar l'existència de diferències en els resultats obtinguts.

A la taula següent es mostren alguns dels paràmetres més rellevants enregistrats durant la simulació prolongada pels dos perfils de compressió.

Taula 89. Mitjana d'alguns dels paràmetres enregistrats dels comprimits nº 301-320 per la Kilian RX 47 i nº 301-320 per la Fette 3100 durant la simulació prolongada aplicant un 20% de precompressió.

		Altura de dosificació (mm)	Força de precompressió del punxó superior (kN)	Força de precompressió del punxó inferior (kN)	Temps de precompressió real (ms)	Dwell-Time precompressió real (ms)	Força de compressió del punxó superior (kN)	Força de compressió del punxó inferior (kN)	Distància mínima entre els punxons corregida (mm)	Temps de compressió real (ms)	Dwell-Time real (ms)
Kilian RX 47	Mitjana	9,25	4,11	4,30	23,60	2,36	25,23	25,14	2,75	24,93	7,10
	Valor min.	9,25	3,81	3,98	23,50	2,00	24,09	24,00	2,72	24,50	7,00
	Valor màx.	9,25	4,35	4,56	24,00	3,00	26,11	25,95	2,78	25,00	7,50
	Δ Max-Min	0,00	0,54	0,58	0,50	1,00	2,02	1,95	0,06	0,50	0,50
	Desv. Est.	0,00	0,15	0,16	0,20	0,27	0,52	0,51	0,02	0,17	0,20
	CV %	0,01	3,55	3,70	0,83	11,61	2,07	2,02	0,60	0,70	2,77
Fette 3100	Mitjana	10,14	8,23	8,14	35,83	4,10	33,76	33,47	3,09	40,10	13,95
	Valor min.	10,14	7,98	7,88	12,00	2,50	33,28	32,99	3,07	39,50	13,50
	Valor màx.	10,14	8,58	8,47	40,50	4,50	34,24	33,91	3,11	40,50	14,50
	Δ Max-Min	0,00	0,60	0,59	28,50	2,00	0,96	0,92	0,04	1,00	1,00
	Desv. Est.	0,00	0,17	0,17	5,50	0,43	0,29	0,28	0,01	0,33	0,30
	CV %	0,00	2,10	2,09	15,36	10,40	0,86	0,84	0,36	0,83	2,19

Cada 5 minuts es realitza un control en procés dels comprimits obtinguts, on es determina la duresa i el pes de 5 comprimits escollits a l'atzar. La primera simulació realitzada és la de la Kilian RX 47, on s'observa l'exfoliació d'entre 1 a 2 comprimits a cada control. S'observa el mateix per la simulació de la Fette 3100

on al primer control ja s'observa exfoliació. En aquesta simulació es prova d'augmentar la força de precompressió al doble (veure la Taula 89), però no s'observa una millora en els resultats.

Degut als resultats inadequats obtinguts, no s'apliquen els controls dels comprimits. Per aquesta referència no és viable realitzar la compressió industrial. De les 5 referències estudiades és la única per la qual s'han obtingut resultats negatius tot i que el diagrama SeDeM indicava un IGC adequat. Aquests resultats indiquen que s'ha d'analitzar particularment tots els paràmetres del SeDeM, doncs en aquest estudi realitzat s'ha demostrat una correlació entre els índexs de compressibilitat i el fenomen de l'exfoliació. A més, en estudis previs (5), s'ha demostrat que densitats aparents baixes presenten una predisposició a l'exfoliació, ja que aquest fenomen té tendència a produir-se quan la compressió causa una gran reducció del volum de la pólvora. Durant la determinació del diagrama SeDeM aquestes mancances de la pólvora no s'observen ja que el sistema expert SeDeM està desenvolupat amb una màquina excèntrica. En conseqüència, cal tenir en compte que els índexs de compressibilitat tindran una gran rellevància en la predicció del comportament de la mescla en la compressió industrial.

Un altre resultat a analitzar és que per aquesta referència, l'aplicació d'una granulació humida no ha millorat la susceptibilitat de la fórmula per la compressió directa, sinó el contrari. En el cas de la referència 10 si que presentava unes millores notables sota condicions de producció agressives però, a l'aplicar una força de precompressió les diferències entre les dues referències, la de CD i la de granulació via humida, es reduïen. Per tant, el sistema expert de diagrama SeDeM permet desenvolupar fórmules per la compressió directa adequada sense la necessitat d'efectuar una granulació prèvia amb el conseqüent estalvi de temps i materials de producció.

2.4. CONCLUSIONS

L'estudi efectuat ens permet afirmar les següents conclusions:

- Els valors obtinguts pel sistema SeDeM tenen una correlació amb els resultats obtinguts en la compressió de diferents perfils de compressió industrials per diferents condicions de compressió industrials.
- Els comprimits obtinguts pels diferents perfils de compressió Euro B no presenten diferències rellevants entre les diferents Referències
- S'observa un rendiment superior pel perfil de la Fette 3100 respecte el perfil de la Kilian RX 47 a les mateixes condicions de compressió. Tanmateix, la Kilian RX 47 presenta un nombre més elevat d'estacions que permet obtenir una velocitat de producció superior a la mateixa velocitat de compressió.
- La referència 8 i la referència 9, elaborades a partir del sistema expert SeDeM i per compressió directa amb el simulador de compressió Styl'One, presenten un rendiment en el procés de compressió equivalent o superior a la referència 10 i la referència 11, elaborades per granulació via humida.
- El simulador de compressió corrobora els resultats obtinguts pel diagrama SeDeM, tant en la selecció de la formulació més òptima com en la compressió de la mateixa en condicions industrials. També proporciona informació complementària per obtenir el procés de compressió més òptim a nivell industrial, maximitzar l'eficiència de compressió i facilitar l'escalat.

DISCUSSIÓ GENERAL

El comprimit és la forma farmacèutica més freqüent al mercat. El seu estès ús és degut a la seva facilitat d'administració, envasat i transport. A més, els comprimits presenten un gran versatilitat en relació a l'alliberació del fàrmac, podent alliberar-lo de forma immediata, sostinguda o bé en una localització específica en el cos, així com la seva forma de presentació i la seva alta estabilitat en el temps (1,2,4).

El procés pel qual es realitzen els comprimits, la compressió, és ben conegut i descrit a la literatura farmacèutica. Un procés altament industrialitzat que, juntament amb les qualitats explicades anteriorment dels comprimits, possibilita una elevada producció i com a resultat, la seva alta presència en el mercat (5). El procés principal pel qual s'obtenen els comprimits és la compressió directa, que consisteix en comprimir directament una mescla pulverulenta, sense aplicar-li cap tractament previ per tal de millorar les seves qualitats en relació a la compressió. No obstant això, cal que la mescla pulverulenta sotmesa a la compressió presenti les qualitats adequades per si mateixa, per tal d'assolir amb èxit el procés. És a dir, que el principi actiu o mescla pulverulenta s'hagi formulat amb els components adequats (10). Mescles que presentin deficiències respecte la seva compressibilitat, compactabilitat, fluïdesa o lliscament (entre d'altres) poden desencadenar problemes durant el procés, que es tradueixen en llargs temps d'improductivitat amb la conseqüent pèrdua econòmica. Tanmateix, la majoria de substàncies no són susceptibles per la compressió directa. És per aquest motiu que diferents processos apliquen un tractament previ a la mescla pulverulenta per tal de millorar-ne les seves característiques. Un dels processos més àmpliament utilitzats és la granulació, ja sigui per via humida o per via seca (9,20). Tot i que el procés de granulació millora les qualitats de la mescla pulverulenta, implica una sèrie d'etapes prèvies i en conseqüència, un augment del nombre de maquinària necessària, un augment dels recursos a utilitzar i sotmetre la mescla a unes determinades condicions (elevada temperatura, alta presència d'aigua) que poden resultar en el deteriorament de certs productes. És per aquests motius que, tot i els avantatges presentats per les granulacions, la compressió directa es considera el procés d'elecció, sempre que el principi actiu es pugui formular per presentar les característiques adequades.

Per altra banda, la necessitat de reduir el cost econòmic i accelerar el desenvolupament de formulacions per compressió directa ha conduït a la creació de diferents metodologies per tal de predir el comportament d'una mescla pulverulenta sota compressió. D'entre aquestes metodologies en destaca el sistema expert de diagrama SeDeM (39). Aquest sistema es basa en la caracterització d'un nombre establert de paràmetres de la pólvora, els quals presenten una rellevància en relació als resultats de la compressió directa. A més, la metodologia per la caracterització d'aquests paràmetres segueixen les monografies de la Farmacopea Europea o són desenvolupades a partir de l'experiència galènica i la literatura farmacèutica. Com a resultat, el sistema utilitza unes metodologies prèviament establertes i globalment acceptades. Determinats els paràmetres que conformen el digrama, el sistema expert usa una sèrie d'equacions matemàtiques que permeten la conversió dels diferents valors experimentals a una escala del 0-10. D'aquesta manera, es possibilita un ràpid anàlisi dels requeriments de la substància a comprimir, seguit d'una ràpida caracterització i comparació de diferents excipients que poden corregir les mancances presentades pel principi actiu. El nombre de paràmetres del diagrama SeDeM determina el factor de fiabilitat calculat a partir del quocient entre l'àrea del polígon regular, determinat pel nombre de paràmetres que el conformen de radi 10, entre l'àrea d'un cercle de igual radi. Per tant, a major nombre de radis (paràmetres), major fiabilitat. En contrapartida, un elevat nombre de paràmetres pot prolongar la caracterització del diagrama. Per aquest motiu, els paràmetres seleccionats han de presentar una rellevància en relació als resultats de la compressió directa i una metodologia per la seva determinació ràpida i assequible. En estudis posteriors es demostra que el SeDeM es pot considerar un sistema obert respecte al nombre de paràmetres que el conformen i la seva optimització (40,41). En el primer estudi, s'optimitza l'Índex de Carr i la humitat relativa i en el segon, s'addicionen nous paràmetres pel desenvolupament de comprimits bucodispersables.

En aquesta tesis es proposa l' optimització de l'Índex de cohesivitat, l'únic paràmetre del diagrama SeDeM que considera la compactabilitat de la mescla. També es proposa l'addició de dos nous paràmetres en el diagrama SeDeM pel desenvolupament de comprimit d'alliberació immediata no recoberts. Fet

innovador que no s'havia portat a terme des del desenvolupament del SeDeM amb 12 paràmetres per aquest tipus de comprimits.

Una altra eina disponible en el desenvolupament farmacèutic de comprimits són els simuladors de compressió. Els simuladors de compressió són màquines de comprimir totalment instrumentalitzades. Permeten emular diferents perfils de compressió de màquines de comprimir rotatòries industrials però, requerint una quantitat mínima de pólvora per treballar (5,55). En conseqüència, es pot generar gran quantitat d'informació sobre el comportament d'una pólvora sota condicions de compressió industrial reduint el cost dels assajos i el temps requerit per realitzar els estudis.

En un segon punt d'aquesta tesis es desenvolupen cinc formulacions emprant el sistema expert SeDeM i les diferents innovacions suggerides. Aquestes formulacions es sotmeten a la compressió directa usant el simulador de compressió Styl'ONE. S'estudia el comportament de cada una de les formulacions sota diferents condicions de compressió i es correlacionen els resultats de la compressió amb els resultats previs obtinguts pel sistema SeDeM. Fins a l'actualitat, no s'ha descrit a la literatura la realització d'aquest contrast de resultats per aquest sistema expert respecte perfils de compressió industrials. L'aplicació de diferents perfils de compressió sobre una mateixa fórmula també posa de manifest l'existència, o bé l'absència, de diferències en els resultats de la compressió respecte al perfil de compressió aplicat. En la mateixa línia, dues de les cinc formulacions han estat dissenyades per granulació via humida però, presentant una composició qualitativa semblant a dues de les tres referències desenvolupades per compressió directa. Així doncs, és possible observar si el sistema expert SeDeM permet el desenvolupament de fórmules per CD d'una qualitat equiparable a la granulació per via humida o per contra, s'observen diferències entre els dos processos en quant als comprimits finals obtinguts.

OPTIMITZACIÓ DEL SISTEMA EXPERT SEDEM – MILLORA Icd

L'inici de la optimització del sistema expert SEDEM consisteix en una millora de la metodologia per la determinació de l' Icd. L' Icd és l'únic paràmetre que té en compte la cohesió, la compactabilitat, de la substància pulverulenta en el diagrama SeDeM (21,22,39,40,43,49). A partir de l'experiència de treball amb el

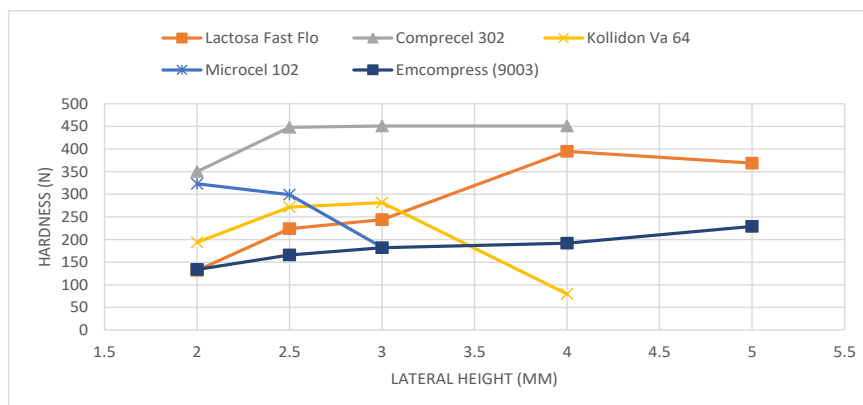
diagrama SeDeM, s'ha detectat que aquest paràmetre presenta desviacions en els resultats per substàncies pulverulentes amb una densitat aparent molt elevada o molt baixa. El sistema SeDeM estableix l'ús d'un gram de pólvora per a la compressió, a la seva màxima força de compressió i on es pugui obtenir un comprimit d'aspecte adequat. Ja que la compressió es realitza en una màquina de compressió excèntrica, doncs el sistema SeDeM va ser dissenyat en base als recursos més accessibles, la força de compressió realitzada és indeterminada i diferent per cada excipient. Les pólvores amb una alta densitat aparent no poden ser comprimides a 1 gram, degut al risc de col·lisió entre punxons o bé, perquè resulten en comprimits molt primos que es trenquen amb facilitat. En tot cas, presenten unes dimensions no adequades pel seu ús. Per exemple, en el cas dels fosfats dicàlcics donen lloc a comprimits extremadament primos amb valors radi per l'LCD molt deficients. En canvi, es descriuen a la literatura com excipients diluents per la CD (1,31). Per altra banda, per excipients amb baixa densitat, com el Kollidon® Va 64 per exemple, no és possible assolir un gram de pólvora a la matriu amb els equips utilitzats per la determinació del diagrama SeDeM, presentant, també, dureses baixes. En aquest cas, la hipòtesis per explicar la manca de duresa és que el punxó superior no té suficient cos per penetrar en la matriu i assolir la màxima força de compressió per aquests excipients.

Per estudiar l'impacte que pot presentar la densitat aparent en la determinació de l'LCD, s'han seleccionat 5 excipients de naturalesa química diferent: Emcompress®, Lactosa Fast Flo®, Comprecel® 302, Kollidon® Va 64 i Microcel® 102. Cada un d'ells presenta una densitat aparent sense compactar diferent, essent l'Emcompress® el més dens i el Microcel® 102 el menys dens. A més, també presenten un caràcter de deformació diferents sota compressió (31,43,49,70). Les diferents densitats aparents sense compactar són la variable a estudiar, mentre que les diferents naturaleses químiques permeten l'extrapolació de resultats per altres excipients. Es determina el diagrama SeDeM dels 5 excipients i es comprimeixen 15 vegades a 5 alçades diferents (5 mm, 4mm, 3 mm, 2.5 mm i 2 mm). Es caracteritza el pes, la duresa i l'alçada lateral dels comprimits obtinguts. La mitjana dels valors obtinguts es mostra la Taula 90, on són comparats amb els resultats prèviament obtinguts segons la metodologia

SeDeM (comprimits d'1 gram). La tendència mostrada per cada excipient s'il·lustra a la Il·lustració 87.

Taula 90. Valors mitjans dels comprimits obtinguts: pes, alçada i duresa

Alçada: 2 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.0556	1.97	134
Lactosa Fast Flo [®]	0.7671	2.17	132
Comprecel [®] 302	0.7204	2.06	350
Kollidon [®] Va 64	0.5573	2.06	194
Microcel [®] 102	0.6944	1.98	324
Alçada: 2,5 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.1521	2.41	166
Lactosa Fast Flo [®]	0.8438	2.48	224
Comprecel [®] 302	0.8244	2.49	448
Kollidon [®] Va 64	0.6683	2.54	272
Microcel [®] 102	0.7270	2.46	300
Alçada: 3 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.2944	2.91	182
Lactosa Fast Flo [®]	0.9110	3.00	244
Comprecel [®] 302	0.9449	3.09	451
Kollidon [®] Va 64	0.7329	2.87	282
Microcel [®] 102	0.7537	3.07	183
Alçada: 4 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.6584	4.02	192
Lactosa Fast Flo [®]	1.2042	3.96	395
Comprecel [®] 302	1.0674	4.07	451
Kollidon [®] Va 64	0.7607	3.96	80
Microcel [®] 102	N.A.	N.A.	N.A.
Alçada: 5 mm			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	1.9546	5.04	229
Lactosa Fast Flo [®]	1.4042	5.00	369
Comprecel [®] 302	N.A.	N.A.	N.A.
Kollidon [®] Va 64	N.A.	N.A.	N.A.
Microcel [®] 102	N.A.	N.A.	N.A.
SeDeM			
Excipient	Pes (g)	Alçada (mm)	Duresa(N)
Emcompress [®]	0.9811	2.02	131
Lactosa Fast Flo [®]	1.0061	3.26	240
Comprecel [®] 302	1.0206	3.63	451
Kollidon [®] Va 64	0.7528	4.06	78
Microcel [®] 102	0.8054	3.83	97



Il·lustració 87. Duresa dels comprimits (N) Vs. alçada lateral dels comprimits (mm)

Els excipients de baixa densitat aparent mostren un comportament diferent respecte els altres. En primer lloc, no és possible obtenir comprimits de 4 i 5 mm d'alçada pel Microcel[®] 102, pel Kollidon[®] Va 64, ni pel Comprecel[®] 302 a 5 mm. A més, la duresa del Kollidon[®] Va 64 i del Microcel[®] 102 augmenta quan es redueix l'alçada del comprimit. Fet inesperat, doncs un comprimit més prim hauria de trencar-se més fàcilment, sempre i quan els dos hagin estat comprimits a màxima força de compressió.

La tendència seguida pel Kollidon[®] Va 64 i el Microcel[®] 102 s'explica pel següent raonament. No és possible carregar un gram de pólvora a la matriu a la seva màxima capacitat. És a dir, quan el punxó inferior es troba a la posició més baixa, la mateixa posició en que es troba en el moment de la compressió (en una màquina de comprimir excèntrica). Per tant, la distància mínima entre els punxons dependrà de la capacitat de penetració màxima del punxó superior (12,00 mm en aquest estudi). Quan el pes del comprimit es redueix, el punxó inferior s'eleva. Si el punxó superior penetra la mateixa distància, la distància mínima entre punxons es redueix i augmenta la força de compressió. Per tant, els excipients de baixa densitat no són comprimits a la màxima força de compressió si s'ajusta la màquina de comprimir per obtenir comprimits d'1 gram.

Per altra banda, els resultats indiquen que per alçades laterals resultants inferiors a 2,5 mm, els comprimits presenten una disminució crítica de la seva duresa (a excepció del Microcel[®] 102) i que a alçades superiors a 3 mm, la tendència seguida difereix molt entre excipients (alguns d'ells no poden ser comprimits).

Per tant, l'alçada resultant per la compressió es podria delimitar entre 2,50 mm i 3,00 mm.

S'aplica un anàlisi estadístic ANOVA (Taula 91) i contrast de rangs múltiples (Taula 92). Els resultats estadístics reforcen la discussió anterior. El test ANOVA determina que existeixen diferències significatives entre les dureses de cada un dels grups d'alçades estudiats, el que corrobora l'estreta relació entre les dimensions del comprimit i la seva duresa. S'obté un valor P inferior a 0,0001 per tots els excipients, indicant aquesta existència de diferències significatives entre les diferents mitjanes amb un 95% de confiança.

Taula 91. Test ANOVA de les dureses obtingudes

Excipient	Font	Suma de quadrats	Graus de llibertat	Mitjana	Coefficient F	Valor P
Emcompress®	Between	104549.0	5	20909.8	137.4	<0.0001
	Within	12783.2	84	152.2	N.A.	N.A.
	Total	117332.2	89	N.A.	N.A.	N.A.
Lactosa Fast Flo®	Between	721215.0	5	144243.0	210.8	<0.0001
	Within	57468.3	84	684.2	N.A.	N.A.
	Total	778683.3	89	N.A.	N.A.	N.A.
Comprecel® 302	Between	98793.4	2	49396.7	581.5	<0.0001
	Within	3567.7	42	84.9	N.A.	N.A.
	Total	102361.1	44	N.A.	N.A.	N.A.
Kollidon® Va 64	Between	592523.0	4	148131.0	1758.8	<0.0001
	Within	5895.5	70	84.2	N.A.	N.A.
	Total	598418.5	74	N.A.	N.A.	N.A.
Microcel® 102	Between	505431.0	3	168477.0	287.3	<0.0001
	Within	32838.0	56	586.4	N.A.	N.A.
	Total	538269.0	59	N.A.	N.A.	N.A.

Taula 92. Contrast de rangs múltiples de les dureses dels comprimits per cada alçada

Grups de contrast (mm)	Diferències					Sumatori de diferències ²
	Emcompress®	Lactosa Fast Flo®	Comprecel® 302	Kollidon® Va 64	Microcel® 102	
5.00 - 4.00	37.2000	-26.2000	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
4.00 - 3.00	9.7333	150.7330	N.A. ¹	-202.1330	N.A.	N.A.
3.00 - 2.50	16.8000	20.2667	*2.7300	10.1333	-117.4000	167.3300
2.50 - 2.00	31.8000	92.0000	98.0000	77.4667	-24.2000	323.4667

¹La duresa dels comprimit de Comprecel® 302 a 4,00 mm no va ser determinada degut a la limitació de força del duròmetre

²Sum of diferències: valors absoluts

*No hi ha diferències significatives

No obstant aquests resultats, el test de contrast de múltiples rangs determina quines mitjanes són significativament diferents entre elles i la diferència estimada entre elles. Aquest test demostra que, tot i no haver un rang d'alçades on no hi hagi diferències significatives en la cohesió dels comprimits, el rang d'alçades entre 2,50 mm i 3,00 mm és on hi ha menys diferències.

La caracterització dels comprimits permet establir una relació entre les densitats aparents sense compactar dels excipients, els pes i les alçades dels comprimits (veure Taula 90). Com a resultat, es proposa un nou ajust del pes en funció de la densitat aparent dels excipients, per tal que el comprimit resultant d'aquests esdevingui en un comprimit amb una alçada compresa dins del rang d'alçades definit (2,50 mm – 3,00 mm): Per excipients que presentin una densitat aparent sense compactar inferior de 0,40 g/cm³ el pes del comprimit serà de 0,720 g ($\pm 20,0$ mg), pels excipients que presentin una densitat aparent sense compactar més gran de 0,70 g/cm³ el pes del comprimit serà de 1,225 g ($\pm 75,0$ mg), mentre es mantindrà el pes d'1 gram ($\pm 50,0$ mg) pels excipients que presentin una densitat aparent sense compactar entre 0,40 g /cm³ i 0,70 g/cm³. El pes dels comprimits dels excipients amb una densitat inferior a 0,400 g/cm³ es calcula a partir de la mitjana del pes dels comprimits de Kollidon® Va 64 i de Microcel® 102 a ambdues alçades (2,50 mm i 3,00 mm) i arrodonit a 2 decimals. Per la determinació del pes dels comprimits pels excipients amb una densitat aparent més gran de 0,70 g/cm³ s'ha efectuat el mateix procediment però tan sols utilitzant les dades de l'Emcompress®.

L'impacte de la modificació es mostra en dues etapes: la primera, en la caracterització i comparació d'excipients i la segona, en el desenvolupament d'una formulació.

Els excipients utilitzats en el primer estudi són cel·luloses microcristal·lines. Les cel·luloses microcristal·lines són excipients àmpliament utilitzats per la compressió directa degut a la seva alta compactabilitat. El seu comportament plàstic sota deformació, juntament amb els ponts d'hidrogen característics de la seva naturalesa química, originen uns comprimits de dureses elevades a baixes forces de compressió (1,31,70). No obstant la seva naturalesa, ja s'ha demostrat que a causa de la seva baixa densitat aparent sense compactar, els resultats

obtinguts per l'Icd podien presentar desviacions. En conseqüència, les cel·luloses microcristal·lines són un tipus d'excipient adequat per valorar si la nova metodologia proposada per la determinació de l'Icd presenta una exactitud major que la usada actualment.

Es determina el diagrama SeDeM dels diferents graus de cel·lulosa microcristal·lina (101, 102, 200, 301 i 302) de quatre fabricants diferents (JRS, FMC Biopolymer, Ming Thai i Blanver), de les quals es torna a determinar el diagrama SeDeM de les cel·luloses microcristal·lines que presenten una densitat inferior a $0,400 \text{ g/cm}^3$. Cada MCC és comprimida 10 vegades i es caracteritzen els comprimits tal com es descriu a la metodologia. Les mitjana del pes dels comprimits, les alçades i la comparació entre les incidències de "Compressibilitat" i les dureses obtingudes segons les dues metodologies es mostren a la Taula 93.

Els resultats indiquen un augment de la duresa obtinguda per la majoria de les cel·luloses obtingudes, corroborant que segons la metodologia anterior les MCCs no eren comprimides a la seva màxima força de compressió. A més, presenten una alçada propera als marges establerts. La relació entre les dureses obtingudes i les densitats aparents sense compactar permeten establir que l'augment de dureses només s'observa en aquelles MCC amb una densitat aparent superior de $0,37 \text{ g/cm}^3$ i que per tant, la metodologia anterior es podria limitar per excipients amb densitats aparents inferiors a $0,37 \text{ g/cm}^3$.

L'aplicació de la nova metodologia ha permès obtenir resultats pel paràmetre Icd sense desviacions i efectuar una comparació adequada entre les diferents cel·luloses microcristal·lines i els diferents fabricants, destacant les diferències entre elles. La comparació entre els diferents productes posa en evidència que les diferències entre els graus es troben ben definides pels productes de FMC Biopolymer i JRS, mentre que no es descriuen diferències pels graus 101 i 102 de MingTai (més enllà de la mida de partícula), en relació a la seva viabilitat per la compressió directa. De fet, el grau 301 de MingTai és menys viable per la CD que el grau 101. Respecte els producte de Blanver, el grau 102 és menys viable per la CD que el grau 101, contrastant amb la informació oferta pel fabricant. Pel que fa a les dues marques ofertes per JRS (Emcocel® i Vivapur®), no presenten grans diferències entre elles més enllà de les descrites.

PART EXPERIMENTAL

Taula 93. Densitat aparent, pes, alçada lateral i comparació de les mitjanes d'incidència del SeDeM amb les obtingudes segons la nova metodologia per la determinació de l'Icd

MCC grau	Excipient	Densitat aparent (g/cm ³)	Pes (g)	Alçada lateral (mm)	Duresa prèvia ¹ (N)	NM-Icd Duresa (N)	Δ de duresa (%)	SeDeM Compresib (r)	NM-Icd Compresib (r)	Δ del valor radi (%)
101	Avicel® PH 101 Lot: 61301C	0.281	0.7187	3.07	161	242	150 %	7.81	8.46	108 %
	Comprecel® 101 Lot: C0911021_S	0.354	0.7292	2.40	187	416	222 %	7.21	7.42	103 %
	Microcel® 101 Lot: 125000004	0.314	0.7248	2.45	169	363	215 %	7.29	7.80	107 %
	Vivapur® 101 Lot: 6610153224	0.327	0.7237	2.75	148	348	235 %	5.87	6.74	115 %
	Emcocel® 50 M Lot: 6105050939	0.319	0.7272	3.16	160	286	179 %	6.05	6.72	111 %
102	Avicel® PH 102 Lot: 71031C	0.335	0.7342	2.46	325	408	126 %	6.88	6.88	0 %
	Comprecel® 102 Lot: C1408086_S	0.338	0.7397	2.51	223	407	183 %	7.44	7.44	0 %
	Microcel® 102 Lot: 125001008	0.329	0.7263	2.46	97	300	309 %	4.92	6.63	134 %
	Vivapur® 102 Lot: 5610201109	0.322	0.7272	3.17	180	286	159 %	6.79	7.12	105 %
	Emcocel® 90 M Lot: 6109051321	0.348	0.7400	2.53	337	432	128 %	6.18	6.18	0 %
200	Avicel® PH 200 Lot: M1401C	0.385	0.7286	2.45	318	321	101 %	5.39	5.39	0 %
	Microcel® 200 Lot: 1450122014	0.376	0.7464	2.33	336	312	93 %	6.40	6.40	0 %
	Vivapur® 200 Lot: 5620011550	0.371	0.7150	2.34	355	330	93 %	6.12	6.12	0 %
	Emcocel® 200LP Lot: 256004	0.312	0.7355	2.35	280	338	121 %	6.12	6.12	0 %
302	Emcocel® HD90 Lot: T95063	0.387	0.7316	2.43	455	378	83 %	5.61	5.61	0 %

(1) Amb la metodologia prèvia tots els comprimits tenien el pes objectiu a 1,00 g

També s'aplica la comparació sobre la mitjana aritmètica del Sumatori (C+F+D/L) i de l'IGC de les diferents MCC que conformen cada marca per cada fabricant per tal de comparar cada marca de manera global (Veure Taula 94).

Taula 94. Mitjana aritmètica de l'IGC i el Sumatori (C+F+D/L) de tots els productes per cada marca de MCC

Fabricant	Marca de la MCC	Mitjana del Sumatori (C+F+ D/L)	Mitjana del valor IGC	CV (%) de la mitjana de l' IGC
FMC Biopolymer	Avicel® PH	16.63	5.36	6.42
Ming Thai	Comprecel®	13.43	4.91	8.39
Blanver	Microcel®	15.14	4.96	14.76
JRS	Vivapur®	16.19	5.25	8.89
JRS	Emcocel®	16.19	5.14	11.24

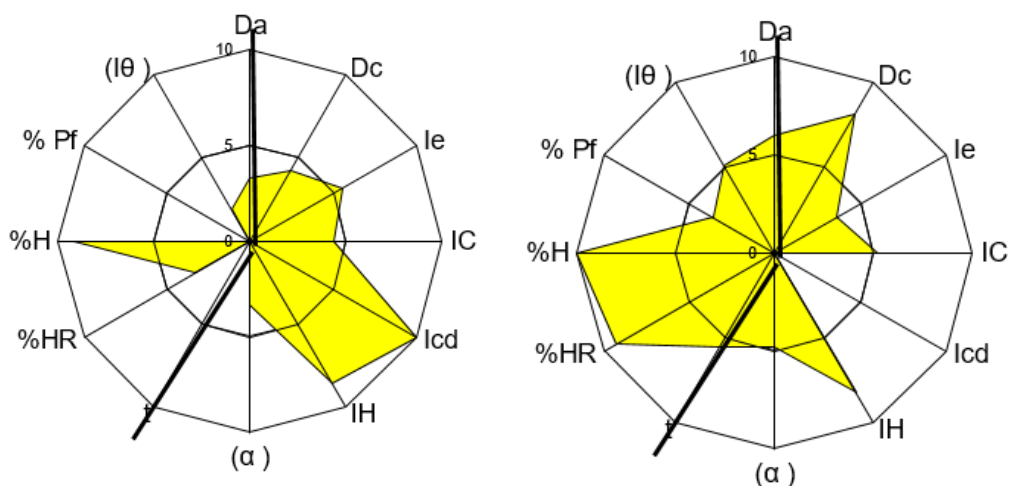
S'observa que l'IGC mitjà de tots els productes de JRS Pharma i FMC Biopolymer són superiors a 5, mentre que per Ming Thai i Blanver són inferiors, tot i que propers al límit de l'acceptabilitat. La mitjana del sumatori de les mitjanes d'incidència (C+F+D/L) també resulta en uns valors superiors pels productes de JRS Pharma i FMC Biopolymer. En conseqüència, es pot afirmar que, de manera general, els productes de FMC Biopolymer i JRS Pharma són d'una qualitat superior als de Blanver i Ming Thai. A més a més, la marca Comprecel® presenta el valor més baix per ambdues mitjanes, mentre que l'Avicel® presenta els valors més alts i els coeficients de variació més baixos.

El coeficient de variació (CV%) indica la variabilitat entre els productes d'un mateix fabricant. Els productes de FMC Biopolymer, els Vivapurs® de JRS Pharma i Blanver, presenten els CV% més baixos. En canvi, Blanver i els Emcocel® de JRS Pharma presenten un CV% elevat. Un CV% elevat indica que hi ha variació entre els productes del mateix fabricant i que, per tant, determinats productes poden presentar una qualitat molt adequada i d'altres una qualitat molt deficient. Un coeficient de variació baix juntament amb un IGC correcte destaca una tècnica de producció fiable, on els diferents graus poden presentar diferències entre ells, en concret, en les seves mitjanes d'incidències, però presenten una qualitat "global" o susceptibilitat per la CD similar i adequada.

En un segon punt es demostra l'impacte de la optimització del paràmetre Icd en el desenvolupament d'una fórmula farmacèutica, ja que la principal funció del SeDeM és com a eina de desenvolupament galènic.

Com a principi actiu s'utilitza la Sulfadimetoxina. És usada com a principi actiu traçador ja que presenta un diagrama SeDeM molt acceptable però un Icd molt deficient. Fet que permet estudiar la correcció del Icd sense que altres

paràmetres deficients puguin interferir en el resultat. Per corregir el principi actiu s'utilitza el Microcel® 102, ja que és la MCC per la qual el seu Icd presenta més variació en funció de la metodologia emprada en la seva caracterització. Els seus diagrames SeDeM es mostren a la Il·lustració 88. També s'addicionen lubricants per evitar l'adherència de la mescla pulverulenta a la maquinària.



Il·lustració 88. Diagrames SeDeM obtinguts pels 2 components de la formulació, a l'esquerra el diagrama de l'excipient Microcel® 102 i a la dreta el diagrama del principi actiu Sulfadimetoxina

La quantitat teòrica necessària per corregir el Icd deficient de la sulfadimetoxina es calcula utilitzant la següent equació matemàtica (47), calculant l'obtenció d'una mitjana d'incidència de "Compressibilitat" de 5:

$$CP = 100 - \left(\frac{RE - R}{RE - RP} \times 100 \right) \quad (4)$$

On CP és la concentració problema, és a dir, la concentració d'excipient a afegir, RE és el valor de la mitjana d'incidència a corregir de l'excipient a afegir, R és el valor radi objectiu i RP és el valor radi de la mitjana d'incidència de la substància a corregir.

D'acord amb l'equació plantejada, no és possible corregir la Sulfadimetoxina amb el Microcel® 102 quan l'Icd es determina per la metodologia prèvia a aquest estudi i es requeriria un 91,40% de Microcel® 102 per assolir una "Compressibilitat" de 4,75. En canvi, si es caracteritza l'Icd del Microcel® 102 segons la metodologia resultant d'aquest estudi, tan sols es requereix una quantitat teòrica del 55,80% de Microcel® 102 per assolir una "Compressibilitat" acceptable (5,00). Els resultats teòrics es mostren a la Taula 95.

Taula 95. Quantitat teòrica de Microcel® 102 per corregir el punts febles de l'API

Mitjana d'incidència	API	Caracterització amb metodologia SeDeM prèvia		Caracterització SeDeM aplicant la NM-Icd	
		Microcel® 102	Mescla: valors radi esperats	Microcel® 102	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	8.59	CP= 91.4	100	CP= 55.8	100
Dimensions	7.06	3.75	4.03	3.75	5.21
Compressibilitat	RP= 2.94	RE= 4.92	R= 4.75	RE= 6.63	R= 5.00
Fluïdesa/Lliscament	6.20	3.98	4.17	3.98	4.94
Lubricitat/Estabilitat	9.65	6.28	6.57	6.28	7.77
Lubricitat/Dosificació	4.37	0.98	1.27	0.98	2.48
Mitjana IPP	5.82	4.06	4.16	4.32	5.08

Els resultats teòrics es verifiquen efectuant la compressió d'una mescla pulverulenta a les concentracions establertes. L'addició dels lubricants s'aplica en substitució del Microcel® 102. Com a resultat es planteja la següent fórmula, la qual es mostra a la Taula 96.

Taula 96. Composició de la Fórmula final

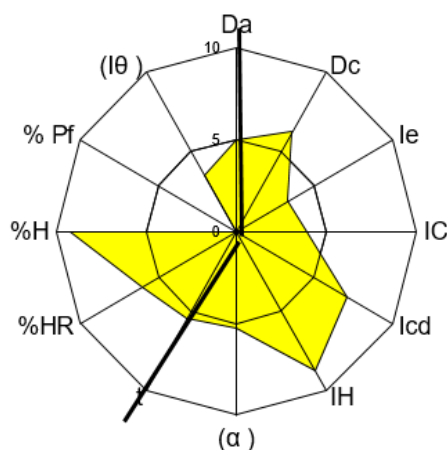
Components	%
Microcel® 102	53.88
Sulfadimetoxina	42.62
Sílice col·loïdal anhidre	0.14
Talc	1.00
Estearat de Magnesi	2.36

La mescla es prepara i es determina el diagrama SeDeM seguint la metodologia descrita. Cada paràmetre va ser determinat tres vegades i el valor mitjà es va usar pel càlcul del radi. Els valors obtinguts es converteixen a radis (r) tal com s'ha descrit anteriorment. Els corresponents valors pels paràmetres i els valors radi obtinguts per la mescla es mostren a la Taula 97, així com el diagrama a la Il·lustració 89.

PART EXPERIMENTAL

Taula 97. Paràmetres de la fórmula final, mitjanes d'incidència i índexs paramètrics

Mitjana d'incidència	Acrònims	Valor experimental	Valor radi	Valor de la mitjana d'incidència
Dimensions	Da	0.499 g/mL	4.99	5.61
	Dc	0.622 g/mL	6.22	
Compressibilitat	le	0.396	3.30	4.79
	IC	19.775 %	3.96	
	Icd	142.4 N	7.12	
Fluïdesa/Lliscament	IH	1.246	8.77	6.50
	(á)	23.642°	5.27	
	t''	9.087 s	5.46	
Lubricitat/Estabilitat	%HR	3.958 %	6.04	7.62
	%H	1.592 %	9.20	
Lubricitat/Dosificació	%Pf	58.282 %	0.00	1.78
	(Iθ)	0.0071	3.55	
Índex paramètric	IP	0.58		
Perfil de l'Índex paramètric	IPP	5.32		
Índex de bona compressibilitat	IGC	5.07		



II·lustració 89. Diagrama SeDeM obtingut per la fórmula final

Els valors obtinguts per les mitjanes d'incidència són molt propers als valors teòrics calculats. La major diferència entre el valor teòrics i el valors obtinguts s'observa en la mitjana d'incidència de "Fluïdesa/Lliscament". Aquesta diferència podria ser explicada per l'adició dels lubricants, considerant la seva funcionalitat

com a potenciadors del lliscament. Aquests resultats ja presenten indicis que tant l'equació utilitzada com la nova metodologia per la determinació de l'LCD són eines acurades.

En un últim punt, la mescla es comprimeix per CD de manera continua. El procés de compressió s'efectua sense incidències i s'apliquen els controls de uniformitat de pes, friabilitat i duresa, descrits per farmacopea. Els comprimits obtinguts compleixen tots els controls efectuats.

El resultat obtingut verifica que la nova metodologia és més acurada que l'anterior i que una desviació en la determinació de l'LCD pot tenir un impacte en la comparació de diferents excipients i en conseqüència, resultar en la no elecció d'un excipient potencial per un desenvolupament farmacèutic. Per tant, queda verificat que la metodologia a seguir per la determinació de l'LCD és la següent:

“La pólvora es comprimeix a la màxima força de compressió: on és possible aconseguir un comprimit ovalat convex de 19x10 mm. Els pes de la pólvora a comprimir s'ajusta en funció de la seva densitat aparent: Si la densitat aparent és superior a 0.72 g/cm³, el pes a comprimir és de 1.2250 (±0.075) i si la densitat aparent és inferior a 0.37 g/cm³, el pes a comprimir és de 0.7200 (±0.020). En qualsevol altre cas, el pes a comprimir és 1.0000 g (±0.050) . Es determina la duresa de 5 comprimits i es calcula el radi a partir de la mitjana de les 5 mesures.”

OPTIMITZACIÓ DEL SISTEMA EXPERT SEDEM – ADDICIÓ DE PARÀMETRES

La tesis prossegueix en l'optimització del sistema expert SeDeM proposant l'addició de dos nous paràmetres en el diagrama per comprimits d'alliberació immediata.

Punt de fusió

El primer paràmetre estudiat és el punt de fusió. La rellevància del punt de fusió en relació als resultats en compressió és estudiada des dels inicis de la compressió (6). S'han realitzat molts estudis al llarg de la història de la compressió per tal de determinar l'augment de temperatura durant la compressió. No obstant els nombrosos estudis, l'augment de temperatura es veu

afectat per un gran nombre de variables i l'accessibilitat per la seva mesura és complicada, en conseqüència es difícil determinar amb exactitud l'augment de temperatura màxim de manera puntual (56–61). Altres autors constaten que materials amb punts de fusió de fins a 90-100 °C poden patir microfusions durant la compressió (55). És per aquest motiu que substàncies amb un punt de fusió baix poden derivar en problemes durant la compressió adherències als punxons. El punt de fusió és una característica pròpia de cada material i per tant no es pot modificar sense modificar la pròpia substància. En conseqüència, aquest paràmetre serà crític pels principis actius, doncs els excipients comunament usats en CD ja es seleccionen perquè presentin punts de fusió elevats (31). A més, el punt de fusió no es corregeix pel punt de fusió dels altres components de la fórmula, com pot passar amb la fluïdesa i la compressibilitat, però l'evidència de defectes en la compressió hauria de ser proporcional a la concentració de la substància problemàtica i del punt fusió. Per altra banda, la caracterització del punt de fusió de les substàncies és de pràctica habitual en laboratoris galènics, presentant una metodologia ràpida i simple d'aplicar.

En l'estudi es determina el punt de fusió, per duplicat, de diferents substàncies destinades a la compressió (principis actius i excipients). En funció de la bibliografia i els resultats experimentals es proposa una equació per convertir el valor experimental en un valor radi (r). La correcta conversió dels valors experimentals en valors radi és fonamental per obtenir una predicció adequada del comportament de la mescla pulverulenta sota compressió. En aquest cas, els valors determinants per aquesta correcta conversió són el valor mínim (0) i el límit d'acceptabilitat (5). Doncs el valor límit d'acceptabilitat ha de ser aquell on ja no es doni la fusió o aquesta sigui pràcticament inexistent i per tant, la diferència entre els valors acceptables serà irrellevant. El valor mínim (0) també és important, doncs ha de correspondre realment al valor experimental pel qual la compressió no és possible però que per sobre d'aquest punt de fusió, ja es pot aplicar el procés de compressió. Els resultats obtinguts per la determinació del punt de fusió es mostren a la Taula 98.

Taula 98. Determinació del punt de fusió dels materials i la conversió a valor radi.

Mostra	Lot	P. fusió	Mitjana	Valor Radi
Peg 1500	23031S1499	42	41,50	0,00
		41		
Peg 4000	25041S1561	60	60,50	1,55
		61		
Peg 6000	3112SS1353	63	61,50	1,65
		60		
CoQ10	L16040044-OF211693	50	50,50	0,55
		51		
Tocoferil-Nicotinato	601548	45	45,50	0,05
		46		
Zidovudina	PILOTO 51149	115	114,00	6,90
		113		
Sulfadimetoxina	753098-0	199	199,50	10,00
		200		
Sulfadimetoxina	M21313	201	200,50	10,00
		200		
Galen® IQ 721	L121393602	150	149,50	10,00
		149		
Parteck® M 200	M846119	163	164,00	10,00
		165		
Vivapur® 200	5620011550	250	247,50	10,00
		245		
Emcofel® 90M	610970238	250	247,50	10,00
		245		
Kollidon® Va 64	51799616K0	175	172,50	10,00
		170		
Lactosa Fast Flo®	8513060861	219	217,00	10,00
		215		
Emcompress®	9003	300	300,00	10,00
		300		
Ibuprofé	14A29-D04-31-319257	75	75,00	3,00
		75		

En vista dels resultats obtinguts i els estudis previs descrits a la literatura farmacèutica (56,59,61), es proposa el valor $r=0$ per $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Els estudis previs indiquen que durant un temps prolongat s'assoleixen temperatures de 40 a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant la compressió. A més, durant el tamisat previ, tant el Tocoferol Nicotinato com el PEG 1500 es fonien i s'adherien al tamís. Pel PEG 1500 no va ser possible realitzar el tamisat doncs el producte s'aglutinava a la sortida del tamís formant una massa heterogènia i impossibilitant l'obtenció d'una substància pulverulenta. El Tocoferol Nicotinato si que permetia l'obtenció d'una substància pulverulenta però amb un rendiment molt baix, restant la major part del producte adherit a la malla del tamís. Observant els resultats de la Taula 98, s'observa que aquestes dues substàncies presenten un punt de fusió prop dels $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. El CoQ10 amb un punt de fusió de $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja es va poder tamisar sense problemes. El valor $r=5$ s'estableix pel punt de fusió de $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ doncs a la literatura farmacèutica s'afirma que les substàncies amb punts de fusió de fins a $90 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ poden patir fusions parcials.

L'equació 5 s'utilitza per expressar aquesta conversió lineal del valor experimental al valor radi.

$$r = \frac{Mp - 45}{145 - 45} \times 10 = \frac{Mp - 45}{10} \quad (5)$$

On r és el valor radi i Mp és el valor del punt de fusió determinat experimentalment.

En la línia seguida pel SeDeM i seguint el criteri lògic, un punt de fusió més baix hauria de donar més problemes que un punt de fusió més alt i en conseqüència la seva concentració límit hauria de ser inferior. En aquest punt del present estudi es proposa una prova de concepte: estudiar la concentració crítica utilitzant dos principis actius amb punts de fusió baixos i un excipient amb un punt de fusió baix utilitzat a una concentració superior a l'habitual. Es proposa la següent equació per tal de limitar la concentració del principi actiu, o component, en funció del seu Mp .

$$C_{m\grave{a}x} = \frac{100r}{r_c} \quad (6)$$

On $C_{m\grave{a}x}$ és la concentració màxima aproximada recomanada, r és el valor del radi obtingut i r_c és el valor del radi corregit ($r_c=5$).

A la Taula 99 es mostren les diferents concentracions en funció dels diferents valors del radi d'acord a l'equació 6.

Taula 99. Relació de la concentració màxima en funció del valor radi

Valor Radi	Concentració màxima aproximada									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,5	5.00	2.50	1.67	1.25	1.00	0.83	0.71	0.63	0.56	0.50
1,0	10.00	5.00	3.33	2.50	2.00	1.67	1.43	1.25	1.11	1.00
2,0	10.00	10.00	6.67	5.00	4.00	3.33	2.86	2.50	2.22	2.00
3,0	10.00	10.00	10.00	7.50	6.00	5.00	4.29	3.75	3.33	3.00
4,0	10.00	10.00	10.00	10.00	8.00	6.67	5.71	5.00	4.44	4.00
5,0	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	8.33	7.14	6.25	5.56	5.00

L'equació proposa una correlació lineal entre el valor radi obtingut i la concentració proposada. S'ha proposat aquesta equació simple i que donarà com a resultat un valor aproximat ja que, tal com es descriu a la literatura, hi ha molts factors que poden influir en que el punt de fusió causi adhesió i per tant, és de gran dificultat d'incloure tots els elements de manera precisa.

L'equació proposada es verifica fent ús de la seva aplicació en 3 materials diferents que han presentat un punt de fusió baix. Dos d'aquests són principis actius (CoQ10 i Ibuprofé) i el tercer és usat com a lubricant soluble (PEG 600) pel que en aquest estudi s'utilitza a una concentració molt més elevada de l'habitual. Per cada un dels materials es calcula la seva concentració màxima recomanada segons l'equació 6 proposada per obtenir un $r=5$. També es calcula la seva concentració en excés per obtenir un $r=4$. Les formulacions proposades són mesclades binàries del component a estudiar i cel·lulosa microcristal·lina amb l'addició de lubricants. El grau de la cel·lulosa microcristal·lina s'escull en funció de la mida de partícula del component a estudiar. A continuació es mostren les referències no excedeixen la concentració màxima recomanada ($r=5$):

Referència 1

Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur® 200	63,50	95,25
PEG 6000	33,00	49,50
Mescla lubricants SeDeM	3,50	5,25

Referència 2

Components	%	Pes teòric per 150 g
Avicel® PH 102	35,50	54,75
Ibuprofé	60,00	90,00
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

Referència 3

Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur® 200	85,50	128,25
CoQ10	11,00	16,50
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

Es determina el diagrama SeDeM de les referències proposades (veure resultats experimentals), els quals indiquen que no hi ha cap deficiència que pugui ocasionar problemes durant la compressió.

El mateix es realitza per les següents referències amb un excés del component amb un punt de fusió per sota del límit de l'acceptabilitat:

Referència 4

Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur® 200	55,25	82,875
PEG 6000	41,25	61,875
Mescla lubricants SeDeM	3,50	5,250

Referència 5

Components	%	Pes teòric per 150 g
Avicel® PH 102	19,75	29,625
Ibuprofé	76,75	115,125
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

Referència 6

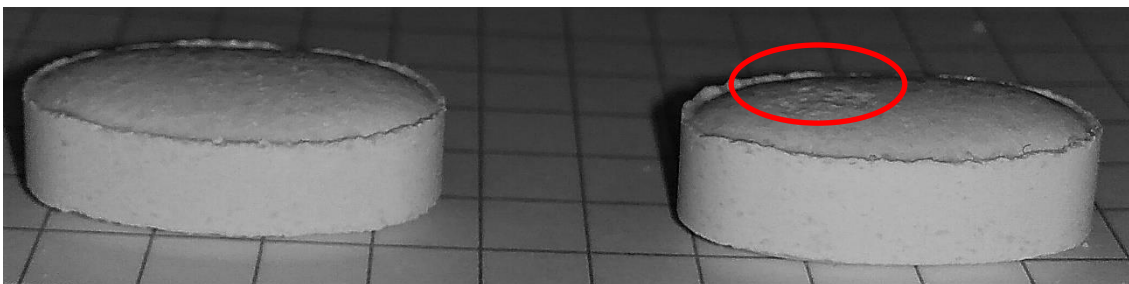
Components	%	Pes teòric per 150g
Vivapur® 200	82,75	124,125
CoQ10	13,75	20,625
Mescla lubricants SeDeM	3,5	5,25

Els resultats dels diagrames SeDeM només indiquen una deficiència rellevant en la mitjana d'incidència de "Compressibilitat" de la referència 5. De tota manera, com que la compressió s'efectua en una màquina excèntrica es pot realitzar la compressió de manera manual en cas que no sigui possible en mode automàtic.

Resultats de la compressió:

Els resultats de la compressió mostren que l'equació és fiable, doncs les formulacions amb $r=5$ es poden comprimir en mode automàtic sense originar cap defecte durant el procés en les condicions adequades. Cal tenir en compte però, que tant la formulació de PEG6000 com la de CoQ10 han indicat estar al límit de l'acceptabilitat. Doncs, la variació de certs paràmetres del procés (dosificació) podia causar adherències. Les referències que s'han dissenyat amb una concentració superior a la calculada han presentat adhesió als punxons. A més, cal destacar que no s'ha observat el mateix grau d'adhesió per totes les referències. Les referències que el seu component presenta un punt de fusió més baix presenten una adhesió més accentuada que aquelles que els seus components presenten un punt de fusió més elevat. Tot i que l'augment de la concentració ha estat proporcional al punt de fusió segons l'equació proposada.

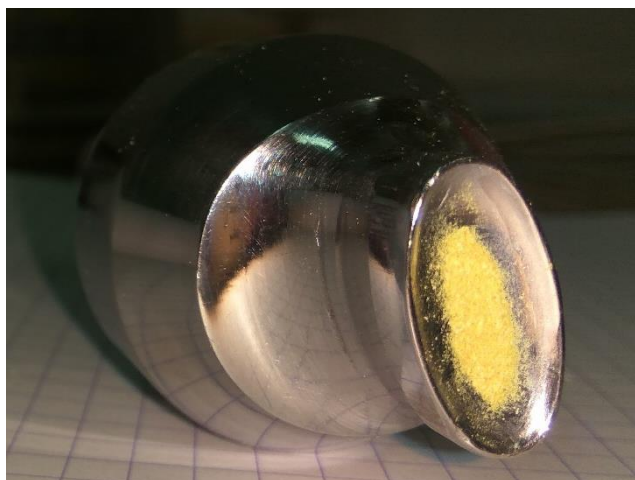
A les següents il·lustracions es mostren els defectes observats durant l'estudi:



Il·lustració 90. Comprimits obtinguts per la referència 1 (esquerra) i la referència 4 (dreta), defecte a la superfície indicat en un cercle vermell.



Il·lustració 91. Estat del punxó superior al finalitzar la compressió en mode automàtic de la referència 5



Il·lustració 92. Estat del punxó superior al finalitzar la compressió en mode automàtic de la referència 6



Il·lustració 93. Comprimits obtinguts per la referència 3 (esquerra) i la referència 6 (centre i dreta) a les dues forces compressió. Contrast augmentat per facilitar la identificació del defecte.

Un altre punt a destacar és que tots els diagrames SeDeM de les referències presentaven un IGC >5, però certes referències no s'han pogut comprimir. Aquest fet remarca la utilitat d'incloure el punt de fusió com a paràmetre dins del sistema SeDeM.

Els resultats de l'estudi demostren la importància de tenir en compte el punt de fusió en les etapes de preformulació i formulació durant el desenvolupament farmacèutic i en conseqüència, la seva inclusió en el diagrama SeDeM. L'escala de conversió a valor radi i l'equació proposades han demostrat ser exactes però també cal tenir en compte que la compressió s'ha efectuat amb una màquina de comprimir excèntrica. En una màquina de comprimir industrial les condicions de treball són més agressives i els resultats podrien ser més desfavorables. Per tant, seria aconsellable treballar per sota de la concentració màxima recomanada.

Força d'ejecció

El segon paràmetre que s'estudia per ser integrat en el diagrama SeDeM és la força d'ejecció. La força d'ejecció s'ha utilitzat des dels inicis de la compressió industrial com a paràmetre de control en procés (55). Forces d'ejecció elevades indiquen una manca de lubricació que poden generar defectes en el resultat final de la compressió. L'ús de lubricants a la concentració adequada és la solució al fregament del comprimit amb la paret de la matriu (11,38,62,63). La inclusió de la força d'ejecció dins del paràmetre SeDeM implica la inclusió del primer paràmetre mecànic en relació a la lubricació de la mescla pulverulenta.

Per realitzar l'estudi es determina el diagrama SeDeM de varies substàncies de diferent naturalesa i posteriorment es realitza la seva compressió on es determina la força d'ejecció necessària per extreure el comprimit utilitzant el simulador de compressió Styl'ONE. Les compressions s'efectuen a diferents forces de compressió (10, 15, 30 i 45 kN), ja que la força d'ejecció es veu influenciada per la força de compressió. També es treballa amb diferents concentracions i mescles de lubricants per tal de seleccionar les condicions més rellevants. Les concentracions de lubricants estudiades són 0%, per tal d'obtenir informació del comportament de la substància pura, un 1 % de MgSt concentració estàndard (31), i la mescla de lubricants al 3,5 % aplicada en la

determinació del SeDeM. En funció dels resultats es selecciona la concentració més efectiva.

Resultats de la compressió:

A la Taula 100, la Taula 101 i la Taula 102 es mostren les mitjanes de les Forces d'ejecció en Newtons de cada excipient a cada Força de compressió. Cada taula mostra una concentració de lubricant diferent. També es presenta la mitjana global de la força d'ejecció dels diferents excipients a partir de la qual es pot determinar el coeficient de variació.

Taula 100. Forces d'ejecció (N) per cada excipient sense lubricant

Excipient	Força de compressió (kN)			
	10	15	30	45
Avicel® PH 101	238,50	228,22	199,92	282,00
Avicel® PH 102	110,13	116,93	146,14	237,44
Avicel® PH 301	252,51	289,09	200,45	189,45
Avicel® PH 302	85,83	77,75	64,81	100,25
Comprecel® 101	207,92	262,90	164,65	211,04
Comprecel® 102	266,14	274,66	195,75	260,69
Comprecel® 301	103,07	103,60	133,65	93,55
Comprecel® 302	112,50	108,48	97,95	206,22
Emcompress®	375,01	1.199,83	4.005,35	4.783,44
Emcompress® P	135,68	267,33	995,86	1.627,11
Galen IQ 721	299,19	605,14	1.035,04	1.529,67
Kollidon® Va 64	361,80	325,24	180,59	157,48
Lactosa Ph. Eur.	1.290,77	2.494,12	4.802,01	5.000,00
Lactosa Fast Flo®	2.341,98	2.520,29	3.755,60	5.000,00
Lycatab C	82,45	108,35	143,87	196,76
Manitol	1.378,61	2.137,21	2.442,08	2.426,32
Parateck M 200	2.046,60	2.806,04	3.267,58	3.813,36
Pearlitol 200 SD	1.969,25	1.306,85	2.343,32	3.339,46
Starlac	2.014,23	2.635,94	3.635,75	4.054,23
Tabletose 80	2.151,48	3.128,94	5.000,00	5.000,00
Mitjana	791,18	1.049,85	1.640,52	1.925,42
Desv. Est	856,81	1.117,66	1.807,10	2.015,08
CV%	108,29	106,46	110,15	104,66

Taula 101. Forces d'ejecció (N) per cada excipient amb un 1% de MgSt

Excipient	Força de compressió (kN)			
	10	15	30	45
Avicel® PH 101	78,91	62,55	62,54	65,59
Avicel® PH 102	68,83	52,96	37,09	39,93
Avicel® PH 301	67,91	55,58	46,68	49,60
Avicel® PH 302	69,79	53,40	47,80	51,49
Comprecel® 101	77,01	62,29	48,63	49,01
Comprecel® 102	86,20	72,40	47,90	51,36
Comprecel® 301	77,53	67,26	48,36	45,61
Comprecel® 302	73,34	56,23	45,61	50,90
Emcompress®	137,31	158,30	274,22	382,65
Emcompress® P	114,40	154,03	281,02	415,35
Galen IQ 721	130,21	168,24	189,26	197,65
Kollidon® Va 64	95,47	79,79	53,15	56,90
Lactosa Ph. Eur.	208,88	240,34	400,38	501,85
Lactosa Fast Flo®	287,52	431,07	701,87	857,85
Lycatab C	82,98	81,73	78,82	77,46
Manitol	144,96	328,28	404,21	552,53
Pardeck M 200	399,04	547,21	1.061,60	1.287,28
Pearlitol 200 SD	194,20	334,39	615,36	826,43
Starlac	163,59	213,09	289,60	345,96
Tabletose 80	200,02	282,88	474,86	603,98
Moyenne	137,90	175,10	260,45	325,47
Desv. Est	86,07	144,08	280,27	354,44
CV%	62,42	82,29	107,61	108,90

Taula 102. Forces d'ejecció (N) per cada excipient amb un 3,5% de mescla SeDeM

Excipient	Força de compressió			
	10	15	30	45
Avicel® PH 101	109,38	89,76	67,78	81,46
Avicel® PH 102	113,26	108,97	95,77	105,88
Avicel® PH 301	73,89	60,94	53,33	61,12
Avicel® PH 302	69,46	58,47	52,27	64,30
Comprecel® 101	109,29	105,52	91,53	96,18
Comprecel® 102	90,81	76,94	60,84	62,19
Comprecel® 301	73,89	60,94	53,33	61,12
Comprecel® 302	106,65	101,47	93,93	97,05
Emcompress®	142,42	172,53	295,02	399,21
Emcompress® P	98,38	124,13	212,41	302,99
Galen IQ 721	143,43	153,06	180,24	195,03
Kollidon® Va 64	107,85	86,07	66,92	62,85
Lactosa Ph. Eur.	200,36	266,73	474,95	627,04
Lactosa Fast Flo®	276,71	404,76	605,81	692,37
Lycatab C	97,48	104,82	102,78	91,95
Manitol	392,73	571,82	725,46	927,27
Parteck M 200	639,25	812,32	1.144,99	1.503,02
Pearlitol 200 SD	283,88	458,88	784,63	1.031,19
Starlac	216,45	234,52	448,99	472,96
Tabletose 80	234,87	325,85	591,36	783,74
Moyenne	179,02	218,92	310,12	385,95
Desv. Est	138,60	202,63	315,91	414,68
CV%	77,42	92,56	101,87	107,45

Com en el cas anterior, cal establir una equació per convertir el valor experimental del punt de fusió en un valor (r) a partir dels resultats experimentals.

El coeficient de variació és utilitzat com a eina estadística per determinar quina metodologia discerneix més la susceptibilitat dels diferents materials a presentar forces d'ejecció elevades. A una concentració del 0% de lubricant no s'observen diferències entre les forces de compressió efectuades, mentre que amb un 1% de MgSt i la mescla de lubricants SeDeM al 3,5%, s'observa que el coeficient de variació augmenta a mesura que s'augmenta la força de compressió efectuada. Per tant, se selecciona la força de compressió més elevada (45 kN) per determinar el paràmetre de la força d'ejecció.

En relació a la concentració de lubricants, es descarta utilitzar un 0% de lubricant en la determinació de la força d'ejecció ja que en una compressió real és habitual l'ús de lubricació i tampoc ha demostrat que el mètode sigui més selectiu que a la resta de concentracions.

En conseqüència, es proposa l'ús del 3,5% de mescla de lubricants SeDeM ja que proporciona els següents avantatges:

- És una concentració de lubricants ja estudiada i validada en la metodologia del sistema expert de diagrama SeDeM.
- L'ús de la força de compressió més elevada per realitzar la seva determinació permet determinar aquest paràmetre simultàniament amb l'Icd.

Després de seleccionar la metodologia per la determinació del paràmetre de la força d'ejecció, es proposa una equació per la conversió del valor experimental a valor radi. A la Taula 103 es mostren els valors experimentals per la força d'ejecció i la presència de defectes en el comprimit. Tots els excipients que han presentat forces d'ejecció superiors a 700 N presentaven, també, defectes marcats en el comprimit. Per altra banda, la força d'ejecció més petita detectada és aproximadament de 60 N per algunes de les cel·luloses microcristal·lines. Amb aquestes dades es planteja convertir un valor experimental de les forces d'ejecció de 50 N o inferior en un valor excel·lent (10,00). El límit de l'acceptabilitat s'estableix a 625 N (5,00), doncs en una compressió industrial, les

PART EXPERIMENTAL

altes velocitats i el temps perllongat de compressió tendeixen a augmentar els defectes per la manca de lubricació. El valor més deficient (0,00) s'estableix per valors superiors a 1200 N ja que a partir de 1000 N els defectes observats ja implicaven fractures marcades en els comprimits.

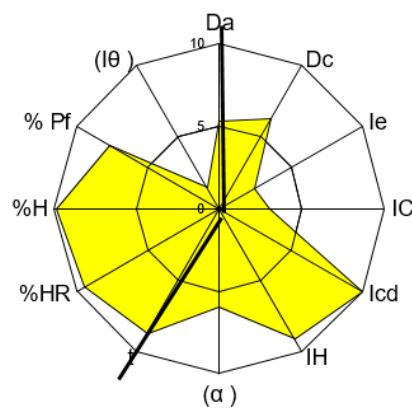
Establerta l'escala de valors, es proposa la següent equació per la conversió del valor experimental al valor radi:

$$r = 10 - \left(\frac{x - 50}{115} \right) \quad (9)$$

Taula 103. Valors experimentals obtinguts per cada component a la metodologia seleccionada (45 kN i 15% de la velocitat màxima de la màquina), presència de defectes en el comprimit i el valor radi.

Excipient	Valor experimental força d'ejecció (N)	Defectes en el comprimit	Valor radi
Emcompress [®]	399,21	No	6,963
Emcompress [®] premium	302,99	No	7,800
Manitol	927,27	Si	2,372
Pearlitol [®] 200 SD	1.031,19	Si	1,468
Parteck [®] M 200	1.503,00	Si	0,000
Kollidon [®] Va 64	62,85	No	9,888
Lactosa Fast Flo [®]	692,37	Si	4,414
Lactosa Ph. Eur.	627,04	No	4,982
Lycatab [®] C	91,95	No	9,635
Starlac [®]	472,96	No	6,322
Galen IQ [®] 721	195,03	No	8,739
Avicel [®] PH 101	81,46	No	9,726
Avicel [®] PH 102	105,88	No	9,514
Avicel [®] PH 301	61,12	No	9,903
Avicel [®] PH302	64,30	No	9,876
Comprecel [®] 101	96,18	No	9,598
Comprecel [®] 102	62,19	No	9,894
Comprecel [®] 301	61,12	No	9,903
Comprecel [®] 302	97,05	No	9,591
Tablettose [®] 80	783,74	Si	3,620

Els resultats posen de manifest que els diferents excipients presenten una sensibilitat a la lubrificació diferent segons la seva naturalesa química i el seu comportament durant la compressió. Incloure aquest paràmetre en el diagrama SeDeM permet tenir en compte de manera mecànica la sensibilitat a la lubrificació del component i evitar defectes en els comprimits finals. Per exemple, components com el manitol presenten forces d'ejecció molt elevades. En la versió prèvia del diagrama SeDeM, aquests defectes potencials no eren detectats (veure Il·lustració 94).



Il·lustració 94. Diagrama SeDeM obtingut pel Parteck M 200

Per altra banda, també cal remarcar que la determinació de la força d'ejecció només és possible si es disposa d'una màquina de comprimir totalment instrumentalitzada, el que pot dificultar l'accessibilitat. Tanmateix, l'ús de màquines de comprimir instrumentalitzades és ben estès a l'actualitat.

Com a resultat de l'estudi de l'addició de paràmetres en el diagrama SeDeM s'augmenta l'índex de fiabilitat a un 0,967. Cal destacar que els paràmetres addicionats són paràmetres mecànics, que presenten una rellevància en relació als resultats de la compressió i que les seves metodologies són de fàcil aplicació sempre que es disposi dels equips necessaris. L'addició d'aquests paràmetres permeten accelerar el desenvolupament farmacèutic reduint-ne el nombre d'etapes. A continuació es mostra un exemple de diagrama SeDeM determinat segons la nova metodologia amb un total de 14 paràmetres per la Lactosa Fast Flo[®], veure la Il·lustració 95 i la Taula 104.

En aquest punt de la present tesi es pot afirmar que s'ha realitzat de manera adequada una optimització del sistema expert SeDeM. En el darrer punt es

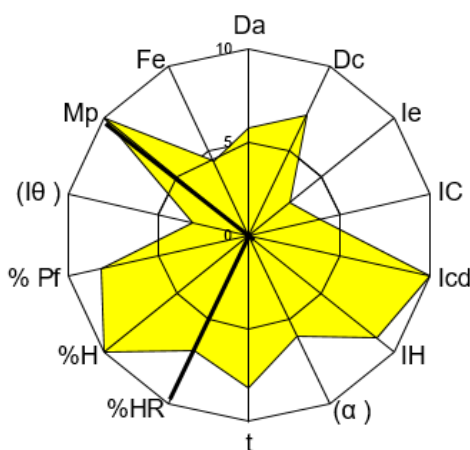
PART EXPERIMENTAL

correlacionaran els resultats obtinguts pel diagrama SeDeM amb uns estudis de compressió industrial usant un simulador de compressió industrial.

Taula 104. Valor dels paràmetres obtinguts per la Lactosa Fast Flo[®] amb els nous paràmetres incorporats

INCIDENCE	Parameter	acronym	units	experimen tal values (v)	(r)	incidence mean
Dimension	Bulk density	Da	g/mL	0.574	5.74	6.43
	Tapped density	Dc	g/mL	0.711	7.11	
Compressibility	Inter-particle Porosity	le	-	0.336	2.80	5.55
	Carr Index	IC	%	19.269	3.85	
	Cohesion Index	lcd	N	266.600	10.00	
Flowability / Powder flow	Hausner Index	IH	-	1.239	8.81	7.66
	Angle of repose	(α)	°	19.866	6.03	
	Powder flow	t	seg	3.687	8.16	
Lubricity / Stability	Loss on drying	%HR	%	3.147	6.85	8.43
	Higroscopicity	%H	%	0.000	10.00	
Lubricity / Dosage	Particles (<50 μ)	% Pf	μ	9.163	8.17	5.63
	Homogeneity Index	(I θ)		0.0062	3.10	
Lubricity/compre ssibility	Melting point	Mp	°C	217.000	10.00	7.21
	Ejection Force	Fe	N	692.369	4.41	

PARAMETRIC INDEX	0.71
PARAMETRIC PROFILE (mean of the radius)	6.79
GOOD COMPRESSION INDEX (GCI)	6.56
%MAX. ACCORDING THE Mp	NA



II-lustració 95. Diagrama SeDeM obtingut per la Lactosa Fast Flo[®] amb els nous paràmetres incorporats.

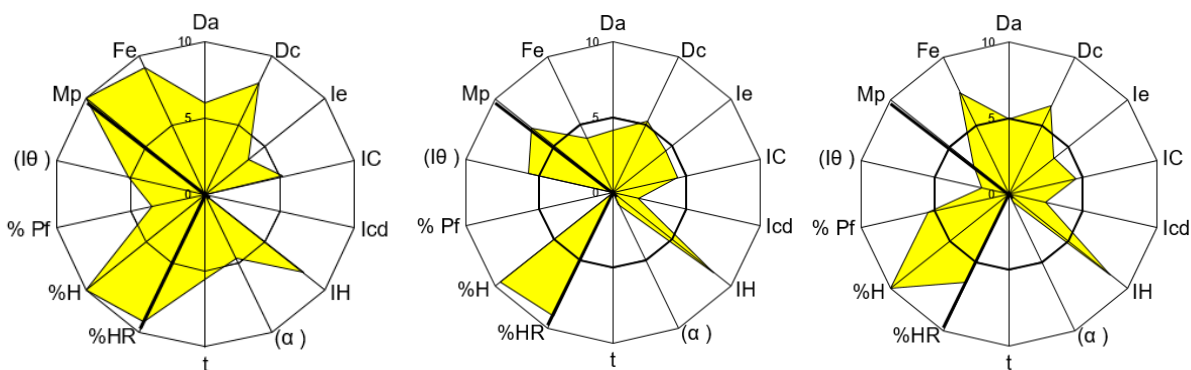
ESTUDIS DE COMPRESSIÓ EN SIMULADOR STYL'ONE

En aquest punt de la tesis s'aplica el diagrama SeDeM prèviament optimitzat pel disseny i desenvolupament de 5 referències diferents, les quals es sotmeten condicions de compressió diferents. Els resultats de l'estudi permeten identificar el paràmetres crítics susceptibles a originar defectes en els comprimits finals, tant dels paràmetres de la compressió com dels paràmetres de la mescla pulverulenta. Els resultats també permeten verificar la robustesa del diagrama SeDeM sota condicions de compressió industrials.



Il·lustració 96. Simulador de compressió STYL'ONE™

El primer pas en el desenvolupament de les referències va ser la caracterització del diagrama SeDeM dels 3 principis actius. Els diagrames SeDeM d'aquests es presenten a continuació, veure Il·lustració 97. Els 3 principis actius presenten unes característiques en relació a la compressió directa diferents. La Sulfadimetoxina, com ja s'ha comentat anteriorment, presenta unes qualitats generals acceptables, però una "Compressibilitat" deficient, permetent el seu ús com a principi actiu traçador per estudiar aquesta mitjana d'incidència sense interferències d'altres característiques deficientes. La Zidovudina en canvi presenta també una "Fluïdesa/Liscament" deficient, el que permetrà estudiar un cas més complex. Finalment, l'Ibuprofè presenta un diagrama semblant a la Zidovudina però, també presenta una punt de fusió baix, el que ha demostrat que pot donar lloc al fenomen d' adherència als punxons. És a dir, que aquest estudi engloba la formulació de 3 principis actius amb diagrames diferents, amb el que es preveu que poden originar problemes diferents durant la compressió.



Il·lustració 97. Diagrames SeDeM obtinguts pels tres principis actius.

D'esquerra a dreta: Sulfadimetoxina, Zidovudina i Ibuprofè.

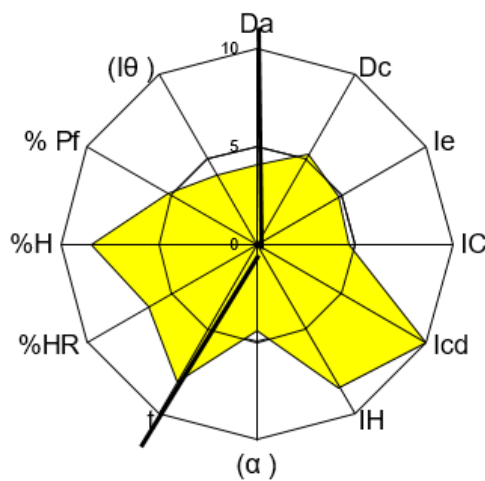
Per corregir els tres principis actius es proposa una mescla correctora de cel·lulosa microcristal·lina i lactosa (Vivapur[®] 102 i Lactosa Fast Flo[®]). El Vivapur[®] 102 confereix “compactabilitat” a la formulació mentre que la Lactosa Fast Flo[®] proporciona fluïdesa (31). Es proposa una proporció de 80/20 de Vivapur[®] 102/Lactosa Fast Flo[®]. El diagrama SeDeM de la mescla correctora i els seus paràmetres es mostren a la Il·lustració 98 i a la Taula 105 respectivament. La mescla correctora serà la mateixa pels tres principis actius però es variarà la concentració en funció de la “Compressibilitat” dels mateixos, d'aquesta manera es redueix el nombre de variables que poden influir en la compressió.

Taula 105. Valors dels paràmetres obtinguts pel diagrama SeDeM de la mescla correctora

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0.403	4.03	4.65
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0.527	5.27	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	le	-	0.584	4.87	6.52
	Índice de Carr	IC	%	23.529	4.71	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	337.000	10.00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1.308	8.46	7.01
	Ángulo de reposo	(α)	°	27.901	4.42	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	3.700	8.15	
Lubrificación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3.657	6.34	7.37
	Higroscopicidad	%H	%	3.204	8.40	
Dosificación / Lubrificación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	24.091	5.18	4.62
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0.0081	4.05	

INDEX PARAMETRIC
PERFIL PARAMÉTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.58
6.16
5.86



Il·lustració 98. Diagrama SeDeM obtingut per la mescla correctora

S'aplica l'equació matemàtica (4) per determinar la quantitat de mescla correctora per corregir la incidència de "Compressibilitat" de cada principi actiu. A la Taula 106 es mostren les quantitats teòriques i el valor de les mitjanes d'incidència teòriques. Degut a que no es pot corregir el punt de fusió en funció del valor radi de la mescla correctora, no s'efectua el càlcul del valor teòric per la mitjana de Lubricitat/Compressibilitat.

Cal tenir en compte que per realitzar la simulació de la manera més acurada possible, és imprescindible l'ús de disgregants i lubricants a la formulació. El disgregant s'aplica en una concentració de l'1,5% i els lubricants s'apliquen mantenint les proporcions de la mescla de lubricants SeDeM descrita anteriorment al 3,5%. Les fórmules resultants s'exposen a la Taula 107.

També es proposen dues formulacions preparades per granulació via humida amb els principis actius Zidovudina i Ibuprofè. El propòsit d'aquestes formulacions és estudiar com influeixen els diferents paràmetres de la compressió sobre dues formulacions semblants preparades per processos diferents i en conseqüència determinar la robustesa d'ambdós processos. Per tant, la formulació manté a nivell qualitatiu els excipients però, s'utilitza el Vivapur® 101 i la Tablettose 80 en substitució del Vivapur® 102 i la Lactosa FastFlo ja que presenten unes característiques més adequades per la granulació via humida. També s'afegeix Kollidon® Va 64 com aglutinant i un 1% de disgregant intragranular. Les fórmules es mostren a la Taula 108.

Taula 106. Quantitat teòrica de mescla correctora per corregir el punts febles dels APIs segons càlcul teòric per l'aplicació matemàtica aplicada

Mitjana d'incidència	API: Sulfadimetoxina	Caracterització SeDeM	
		Mescla correctora	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	42,46	CP= 57,54	100
Dimensions	7,06	4,65	5,67
Compressibilitat	RP= 2,94	RE= 6,52	R= 5,00
Fluïdesa/Lliscament	6,20	7,01	6,67
Lubricitat/Estabilitat	9,65	7,37	8,17
Lubricitat/Dosificació	4,37	4,62	4,51
Mitjana IPP	6,04	6,03	6,03

Mitjana d'incidència	API: Zidovudina	Caracterització SeDeM	
		Mescla correctora	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	37,50	CP= 62,50	100
Dimensions	4,70	4,65	4,67
Compressibilitat	RP= 3,55	RE= 6,52	R= 5,41
Fluïdesa/Lliscament	3,15	7,01	5,56
Lubricitat/Estabilitat	9,34	7,37	7,92
Lubricitat/Dosificació	2,88	4,62	3,97
Mitjana IPP	4,72	6,03	5,54

Mitjana d'incidència	API: Ibuprofè	Caracterització SeDeM	
		Mescla correctora	Mescla: valors radi esperats
Concentració %	52,00	CP= 48,00	100
Dimensions	5,69	4,65	5,19
Compressibilitat	RP= 3,60	RE= 6,52	R= 5,00
Fluïdesa/Lliscament	3,05	7,01	4,95
Lubricitat/Estabilitat	8,22	7,37	7,67
Lubricitat/Dosificació	3,64	4,62	4,11
Mitjana IPP	4,84	6,03	5,41

Taula 107. Formulacions de les diferents referències elaborades per CD

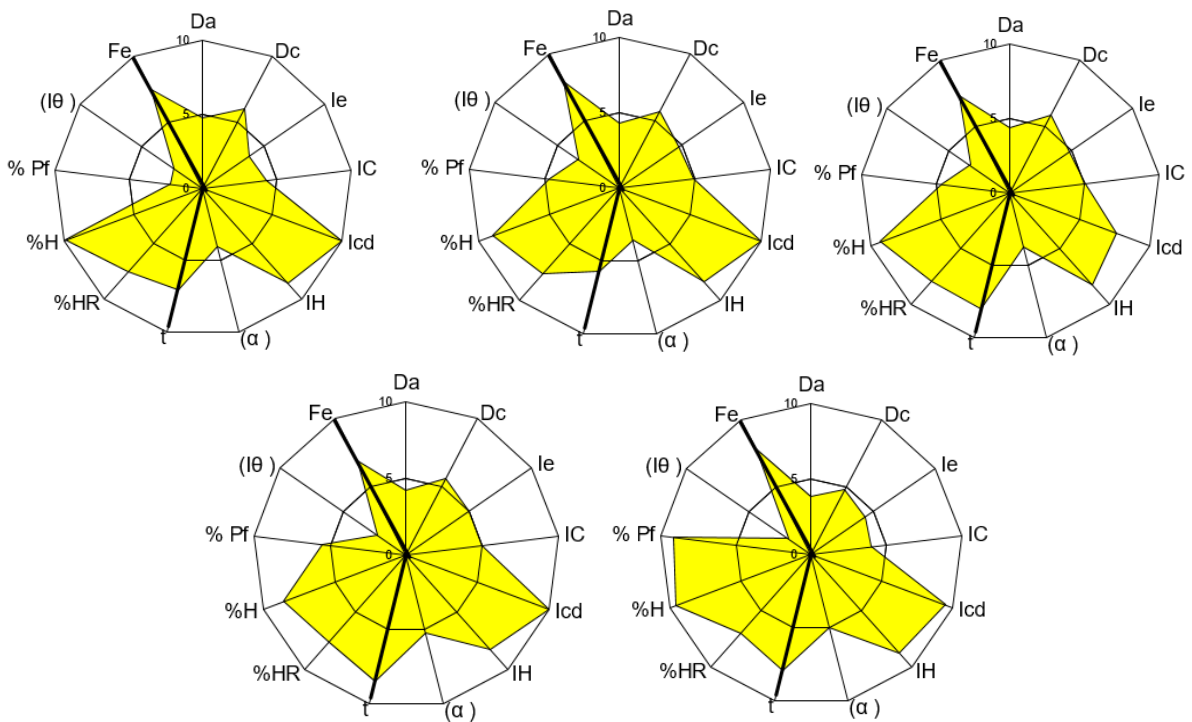
Referència	Component	%	Pes per comprimit de 400 mg (mg)
Referència 7 Sulfadimetoxina	Vivapur® 102	42,03	169,84
	Lactosa Fast Flo®	10,51	168,12
	Sulfadimetoxina	42,46	42,04
	Lubricants SeDeM	3,50	14,00
	Croscarmellosa Sòdica	1,50	6,00
Referència 8 Zidovudina CD	Vivapur® 102	46,00	184,00
	Lactosa Fast Flo®	11,50	46,00
	Zidovudina	37,5	150,00
	Lubricants SeDeM	3,50	14,00
	Croscarmellosa Sòdica	1,50	6,00
Referència 9 Ibuprofè CD	Vivapur® 102	34,40	137,60
	Lactosa Fast Flo®	8,60	34,40
	Ibuprofè	52,00	208,00
	Lubricants SeDeM	3,50	14,00
	Croscarmellosa Sòdica	1,50	6,00

Taula 108. Formulacions de les diferents referències elaborades per GH

referència	Component	%	Lot 1000 g (g)
Referència 10 Zidovudina GH	Tabletose 80	14,00	140,00
	Vivapur® 101	40,00	400,00
	Kollidon® Va 64	2,50	25,00
	Zidovudina	37,50	375,00
	Lubricants SeDeM	3,50	35,00
	Croscarmellosa Sòdica ¹	2,50	25,00
	Aigua desionitzada	---	350,00
Referència 11 Ibuprofè GH	Tabletose 80	10,20	102,00
	Vivapur® 101	29,30	293,00
	Kollidon® Va 64	2,50	25,00
	Ibuprofè	52,00	520,00
	Lubricants SeDeM	3,50	35,00
	Croscarmellosa Sòdica ¹	2,50	25,00
	Aigua desionitzada	---	450,00

¹Un 1,5% de la Croscarmellosa sòdica s'utilitza com a disgregant intra-granular

Es determina el diagrama SeDeM de les formulacions resultants per tal de verificar que es corresponen amb els resultats teòrics i que la referència està ben formulada.



Il·lustració 99. Diagrames SeDeM obtinguts per les diferents referències efectuades. La 1^a fila, d'esquerra a dreta: referència 7, referència 8 i referència 9. La 2^a fila, d'esquerra a dreta: referència 10 i referència 11

De manera general, totes les Referències presenten un diagrama SeDeM acceptable amb un IGC superior a 5 i presentant un valor per la mitjana d'incidència de "Compressibilitat" superior al calculat. No obstant les similituds, existeixen certes diferències que s'han de tenir en compte en el posterior anàlisi dels resultats. La referència 7 presenta uns Índexs d'esponjositat i de Carr deficientes, així com la referència 11. Un valor deficient per aquests Índexs suposa una mala reordenació de la pólvora durant la compressió que pot comportar l'estancament d'aire interparticular. A la literatura farmacèutica es descriu que un estancament d'aire interparticular pot desencadenar el fenomen d'exfoliació durant la fase de descompressió (84).

En relació al paràmetre de la força d'ejecció, totes les referències presenten un valor radi adequat. Per tant, és esperable que la fase d'ejecció no causi defectes en el producte final i que la concentració de lubricants sigui adequada pel procés de compressió.

L'elaboració de 2 referències per un procés diferent permetrà establir com influeix aquest sota les mateixes condicions simulades. Cal destacar que la referència 9 i la referència 11 presenten més diferències entre els diagrames SeDeM que la referència 8 respecte la referència 10. El procés de granulació ha generat uns canvis en la morfologia dels components de la referència 11 que ha resultat en una disminució dels valors dels Índex de compressibilitat però en un augment de l'Icd i un augment del valor radi de l'angle de repòs. S'estudia com influeixen aquests canvis dels paràmetres en els resultats finals del procés de compressió.

Degut als notables resultats pels diagrames SeDeM obtinguts, les simulacions inicials s'efectuen en condicions de compressió agressives: sense dosificació forçada de la tremuja i sense precompressió, dos paràmetres àmpliament utilitzats durant condicions de compressió industrial. La seva absència facilitarà posar de manifest les diferències o mancances entre les diferents formulacions, processos o perfils de compressió.

SIMULACIONS INDUSTRIALS

Tot i que les simulacions industrials requereixen poca quantitat de material respecte al requerit en una compressió industrial, la gran quantitat de paràmetres a simular i el nombre de màquines a simular requereixen una selecció i no totes les formulacions són comprimides simulant tots els perfils de compressió. La referència 7 s'estudia aplicant els perfils de simulació de la Kilian S 250, la Fette P2090 i la Korsch XL 400, perfils de simulació de màquines industrials Euro B. La referència 8 s'estudia aplicant els perfils de simulació de les màquines industrials Fette 3100 i Kilian RX 47, màquines de compressió Euro D. La referència 9 s'estudia aplicant tots els perfils de simulació esmentats. Per tant, es podran comparar els resultats amb les altres dues referències i entre els dos tipus de maquinària sobre la mateixa referència. La referència 10 i la referència 11 s'estudiaran aplicant els perfils de compressió de les Kilian RX 47 i la Fette

3100 Euro D, ja que l'objectiu principal és poder comparar els resultats de la CD amb els de la granulació per via humida.

També cal tenir en compte que l'estudi s'ha fet a diferents forces de compressió i diferents velocitats. Les velocitats s'han determinat en rpm, és a dir, les voltes que efectua la torreta de la màquina per minut o en altres paraules el nombre de compressions que fa una estació per minut.

A continuació, es presenten els resultats obtinguts en forma de taula per les simulacions dels diferents perfils de compressió. Aquests s'han efectuat sota condicions agressives per tal de ressaltar les diferències entre les referències estudiades. De color verd es mostren les condicions on no s'obtenen problemes durant el procés i els comprimits resultants presenten un aspecte adequat. De color taronja s'indiquen les condicions on s'han detectat problemes durant el procés o els comprimits resultants presenten un aspecte inadequat (exfoliació, marques laterals degut al fregament matriu-comprimit).

En la simulació dels diferents perfils, durant la compressió de la referència 7, no s'observen diferències en els resultats de la compressió en funció del perfil de compressió aplicat. A la taula següent es mostren el resultats obtinguts durant el procés pels tres perfils de simulació aplicats (Kilian S 250, Korsch XL 400 i Fette 2090i). És a dir, que per aquesta referència es resumeixen els resultats dels 3 perfils en una sola taula degut a la manca de diferències.

Taula 109. Mapa dels resultats obtinguts per les simulacions de compressió de la referència 7

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)				
	5	25	50	75	100
5	Verd	Verd	Verd	Verd	Verd
10	Verd	Verd	Verd	Verd	Verd
15	Verd	Verd	Verd	Taronja	Taronja
30	Verd	Taronja	Taronja	Taronja	Taronja
45	Verd	Taronja	Taronja	Taronja	Taronja

La referència 8 va ser comprimida aplicant els perfils de compressió de les màquines de comprimir Euro D. La maquinària euro D presenta una mida d'utilatge (punxons i matrius) més gran que la maquinària Euro B i per tant, el

total d'estacions de compressió per la mateixa torreta de compressió serà menor. Els resultats obtinguts presenten diferències en funció del perfil de compressió simulat (Fette 3100 o Kilian RX 47). Tot i que només s'observen diferències en una condició entre perfils de simulació, la Fette 3100 no presenta exfoliació a 25 rpm i 45 kN i en canvi la Kilian RX 47 sí.

Taula 110. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 8

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5				
10				
15				
30				
45				

Taula 111. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 8

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5				
10				
15				
30				
45				

La referència 9 es va comprimir aplicant tots els perfils de compressió, tant de les màquines de comprimir Euro B com Euro D. D'aquesta manera els resultats permeten comparar l'eficiència del procés sota les mateixes condicions però amb maquinària diferent. Per les màquines de comprimir Euro B no s'observen diferències en relació als resultats qualitius dels comprimits obtinguts. En canvi, per les màquines de comprimir Euro D si que s'observen diferències. A les taules següents es mostren el resultats obtinguts durant el procés. Després de la realització dels 5 comprimits en sèrie també es comprova si hi ha producte adherit als punxons, en tal cas s'indica a la condició corresponent amb una "S".

Taula 112. Mapa dels resultats obtinguts per les simulacions de compressió de la referència 9 pels perfils de compressió Euro B

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)				
	5	25	50	75	100
5			S	S	S
10		S	S	S	S
15			S	S	S
30				S	S
45				S	S

Taula 113. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 9

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5			S	S
10			S	S
15			S	S
30				S
45				S

Taula 114. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 9

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5			S	S
10			S	S
15			S	S
30			S	S
45			S	S

El fenomen d'adherència es dona d'una manera lleu en totes les circumstàncies anotades a les taules, observant-se una lleugera capa de producte en els punxons. Per altra banda, no s'observen defectes en els comprimits acabats però, s'anota el problema observat en el procés ja que en una compressió industrial els problemes tendeixen a accentuar-se en el temps. En quant als perfils de compressió, tant pels perfils de compressió Euro B com pel de la Fette 3100 s'observa una disminució de la tendència a l'adherència dels punxons quan s'augmenta la força de compressió. De la mateixa manera, un augment de la velocitat de compressió afavoreix l'adherència als punxons per part del producte.

Això és degut al fet que un augment de la velocitat de compressió pot produir un augment de la temperatura del procés i tal com s'ha demostrat prèviament, el punt de fusió del producte a comprimir presenta una influència directa en relació al fenomen d'adherència als punxons.

Entre els perfils de compressió euro D, sí que s'observen diferències destacables. La Kilian RX 47 presenta exfoliació a partir de 50 rpm i 10 kN mentre que la Fette 3100 tan sols presenta exfoliació a partir de 75 rpm i 15 kN. A més, tampoc no presenta adherència als punxons a 50 rpm ni a 30 ni a 45 kN. És a dir, que els perfils de compressió Euro B i de la Fette 3100 presenten uns resultats de compressió millors que el perfil de compressió de la Kilian RX 47.

La referència 10 es va comprimir aplicant els mateixos perfils de compressió que per la referència 8. D'aquesta manera, els resultats permeten comparar l'eficiència del procés per la mateixa referència però, elaborada per processos tecnològics diferents.

Taula 115. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 10

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5	Verd	Verd	Verd	Verd
10	Verd	Verd	Verd	Verd
15	Verd	Verd	Verd	Verd
30	Verd	Verd	Verd	Verd
45	Verd	Verd	Verd	Verd

Taula 116. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 10

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5	Verd	Verd	Verd	Verd
10	Verd	Verd	Verd	Verd
15	Verd	Verd	Verd	Verd
30	Verd	Verd	Verd	Verd
45	Verd	Verd	Verd	Verd

En comparació a la referència 8, presenta 3 condicions de treball més que permeten l'obtenció de resultats acceptables per la Fette 3100, on només s'observa la formació d'un defecte a la superfície superior del comprimit en forma esfèrica, com en els casos anteriors, a 75 rpm i 45 kN i per la Kilian RX 47, on es possibiliten dues condicions més de treball respecte la referència 8. Altra vegada s'observa que, pels perfils de compressió Euro D, la Fette 3100 presenta uns resultats, a priori, millors que la Kilian RX 47.

A diferència de la referència 9, la referència 11 tan sols es va comprimir simulant els perfils de les màquines de comprimir Euro D (Fette 3100 i Kilian RX 47).

Taula 117. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Fette 3100 per la referència 11

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5				S
10			S	S
15				
30				
45				

Taula 118. Mapa dels resultats obtinguts per la simulació de compressió de la Kilian RX 47 per la referència 11

Força de compressió (kN)	Velocitat de compressió (rpm)			
	5	25	50	75
5			S	S
10			S	S
15				
30				
45				

En aquest cas, el procés de granulació via humida no presenta una millora, sinó el contrari. En comparació a la referència 9, la referència 11 presenta aproximadament la meitat de condicions de treball adequades. Si que s'observa una reducció de les condicions on s'observa el fenomen d'adherència als punxons. No obstant aquest fet, es dona una exfoliació dels comprimits en una majoria de les condicions estudiades. Aquests resultats són inesperats ja que, en general, la granulació per via humida tendeix a la millora les característiques

de compressió de la pólvora. Per contra, com ja s'ha exposat anteriorment, la "Compressibilitat" i la "Lliscament/Fluïdesa" són dues mitjanes d'incidència molt crítiques en relació als resultats de compressió. Tot i que el valor I_{cd} obtingut per la referència 11 és superior a l'obtingut per la referència 9 (9,50 respecte 7,61) els Índexs de Carr i d'esponjositat presenten uns valors inferiors al límit de l'acceptabilitat (4,33 i 3,97 respecte 4,82 i 5,04).

En resum, aquest primer estudi indica que la majoria de referències, a excepció de la referència 11, poden ser comprimides sota diversos paràmetres i condicions de compressió efectuats pel simulador de compressió Styl'ONE, les quals es consideren condicions agressives ja que no disposen de precompressió ni d'alimentació forçada. Per tant, els resultats de la compressió confirmen la validesa i fiabilitat dels resultats previs obtinguts pel diagrama SeDeM. També s'observa una correlació entre els Índex de compressibilitat (I_c i I_e) i la tendència a resultar en comprimits exfoliats. La referència 7 i la referència 11 que són les referències que presentaven aquests valors més deficients són les que han presentat més condicions de treball on es dona exfoliació. La granulació per via humida presenta uns resultats clarament positius per la referència 10 respecte la referència 8. En canvi la referència 11 presenta uns resultats negatius, els quals es poden explicar per una disminució de l'Índex de Carr i d'esponjositat com a conseqüència del procés de granulació.

Tot i que els resultats han estat favorables i que totes les referències es poden comprimir, en condicions de producció industrials es té per objectiu produir a la màxima velocitat possible. Sota aquest concepte es realitza un segon estudi en el qual s'aplica una precompressió corresponent al 20% de la compressió principal en les condicions on s'han produït més defectes (altes velocitats i altes forces de compressió). A continuació es presenten els resultats obtinguts i es mostren les taules on es comparen les dureses obtingudes sense aplicar la precompressió i les dureses obtingudes amb l'aplicació de la precompressió.

Referència 7

Taula 119. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 2090 i.

referència 7											
Fette 2090 50 rpm				Fette 2090 75 rpm				Fette 2090 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
92,0	132,4	95,5	156,4	89,9	131,4	86,6	148,4	70,9	132,5	63,6	149,9
66,9	130,2	96,8	149,8	78,7	130,8	73,3	146,5	69,0	139,2	77,4	148,3
92,5	131,7	102,3	154,3	72,3	127,6	83,3	146,2	75,9	134,6	78,6	153,5
88,2	127,0	97,3	153,6	73,3	127,7	86,3	147,9	77,2	140,3	73,7	150,7
80,8	127,9	102,6	147,5	73,5	122,9	93,2	147,4	72,2	131,0	84,7	149,4
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
84,1	129,8	98,9	152,3	77,5	128,1	84,5	147,3	73,0	135,5	75,6	150,4

Taula 120. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian S 250

referència 7											
Kilian S 250 50 rpm				Kilian S 250 75 rpm				Kilian S 250 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
93,7	136,4	96,7	160,2	81,9	135,1	92,2	164,7	71,1	128,2	82,1	154,0
98,6	130,9	105,0	165,4	86,3	133,4	81,5	161,8	76,0	138,4	77,7	158,1
102,0	139,4	96,3	166,9	79,9	138,4	83,8	161,0	75,6	125,9	80,7	156,6
101,8	140,1	98,9	161,1	87,9	131,3	83,2	161,5	69,6	129,4	85,4	159,5
101,4	136,6	97,9	162,6	85,3	135,5	86,2	160,5	69,4	133,0	74,7	162,5
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
99,5	136,7	99,0	163,2	84,3	134,7	85,4	161,9	72,3	131,0	80,1	158,1

Taula 121. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Korsch XL

400

referència 7											
Korsch XL 400 50 rpm				Korsch XL 400 75 rpm				Korsch XL 400 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
88,7	135,4	97,5	156,2	74,7	129,4	81,7	150,0	77,7	141,1	77,3	151,0
92,2	129,2	90,7	159,6	82,9	130,5	82,9	160,5	80,0	144,7	71,3	153,9
86,8	132,9	106,4	151,2	90,7	129,7	85,6	151,1	82,1	145,2	77,6	149,6
90,6	133,0	93,4	154,2	84,1	131,6	80,8	150,9	84,0	143,7	84,0	150,9
88,3	138,0	91,6	156,6	80,9	133,4	83,0	149,1	87,4	136,9	82,0	150,6
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
89,3	133,7	95,9	155,6	82,7	130,9	82,8	152,3	82,2	142,3	78,4	151,2

L'aplicació de la precompressió implica un augment aproximat del 50% de la duresa obtinguda prèviament i la correcció del fenomen d'exfoliació en totes les velocitats estudiades. És a dir, que existeix la possibilitat d'obtenir uns comprimits amb una duresa notable a forces i velocitats de compressió elevades.

Referència 8

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora notable dels resultats obtinguts. En les 6 condicions estudiades, cap dels comprimits presentava defectes a nivell visual en la seva superfície. Els resultats són equiparables pels 2 perfils de compressió estudiats. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament:

Taula 122. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 8											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
201,3	208,9	180,9	231,3	159,1	208,7	163,5	227,2	149,5	194,0	152,4	216,9
198,3	212,7	201,9	227,3	175,8	204,8	175,2	223,2	135,1	200,7	161,5	212,2
193,0	215,8	190,5	229,4	91,5	199,8	123,7	226,1	153,1	195,5	156,9	218,3
193,5	211,2	197,0	230,9	163,2	200,5	117,5	222,9	144,1	196,4	171,7	212,6
200,0	215,2	197,4	225,6	139,2	201,1	124,2	220,0	145,5	202,3	159,9	220,7
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
197,2	212,8	193,5	228,9	145,8	203,0	140,8	223,9	145,5	197,8	160,5	216,1

Taula 123. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 8											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
195,6	217,3	193,4	240,3	154,7	198,1	165,7	235,2	139,4	196,8	146,9	237,9
195,6	212,8	191,4	241,9	154,2	201,8	159,8	232,8	148,8	200,9	155,1	242,5
194,5	208,3	183,6	242,8	161,1	202,0	169,3	234,1	147,5	195,2	154,0	238,0
196,3	204,2	198,1	244,4	158,9	205,9	165,6	236,7	142,8	200,9	136,2	244,5
199,7	208,5	190,2	237,7	151,9	197,7	163,5	239,3	152,7	197,0	129,0	240,6
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
196,3	210,2	191,3	241,4	156,2	201,1	164,8	235,6	146,2	198,2	144,2	240,7

Com en el cas de la referència 7, l'aplicació de la precompressió augmenta la duresa dels comprimits obtinguts, permetent assolir dureses notables pels comprimits realitzats. Cal destacar però, que tot i que el guany de duresa en relació a la força de precompressió aplicada és equiparable a l'observat per la referència 7, les dureses assolides pels comprimits són superiors per la referència 8, tant aplicant la precompressió com amb l'absència d'aquesta. Aquest fet pot semblar sorprenent ja que els Icd obtinguts en el diagrama SeDeM per les dues referències presentaven valors similars amb valors de "Compressibilitat" similars.

En aquest punt, cal tenir en compte que el diagrama SeDeM s'efectua amb una màquina de comprimir excèntrica de manera manual i podria esdevenir l'origen d'aquestes diferències. En primer lloc, en aquest cas s'aplica la mateixa força de compressió per ambdues referències. En canvi, en la determinació del diagrama SeDeM s'aplica la màxima força de compressió permessa per la pólvora. És a dir, la força aplicada varia per cada substància pulverulenta i tampoc hi ha una manera precisa de determinar-la. En segon lloc, l'aplicació de la força en una màquina rotatòria s'aplica de manera diferent a l'aplicada per una màquina de comprimir excèntrica, provocant la consolidació del comprimit d'una manera diferent (14,88). No obstant això, els resultats obtinguts segueixen essent acceptables per les dues referències i l'objectiu principal del SeDeM és determinar la viabilitat d'una fórmula en una primera etapa de pre-formulació.

Un altre resultat observat en aquesta referència és que l'augment de la duresa amb l'adició de la precompressió a 25 rpm és inferior que a velocitats superiors. En altres paraules, l'efecte de la precompressió augmenta de manera proporcional amb un augment de la velocitat.

Referència 9

A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la Precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament.

Taula 124. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 9											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
74,4	117,8	70,1	116,0	60,5	113,9	59,4	114,2	50,9	104,8	52,0	113,5
72,0	114,6	75,9	111,5	62,3	115,1	55,5	112,1	49,4	106,2	48,2	102,5
70,1	118,9	70,0	117,0	63,0	111,8	55,0	115,4	45,3	107,4	40,8	98,1
73,1	117,6	76,9	122,0	56,3	110,2	58,0	118,1	48,3	105,1	49,2	105,4
67,8	119,2	67,0	116,3	57,7	112,1	60,9	111,7	51,1	106,3	48,3	107,4
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
71,5	117,6	72,0	116,6	60,0	112,6	57,8	114,3	49,0	106,0	47,7	105,4

Taula 125. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 9											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
61,9	125,8	69,5	122,2	47,4	117,3	47,6	118,3	38,8	108,7	40,0	96,5
72,4	118,9	62,8	119,0	49,8	122,3	50,0	104,7	41,5	114,5	46,6	91,5
63,0	123,0	70,5	116,4	46,2	114,0	43,6	105,5	35,0	111,5	46,2	88,3
65,3	120,4	65,5	114,1	41,0	115,6	49,3	102,3	35,8	107,1	46,9	85,0
64,9	121,5	67,7	120,3	47,2	109,8	52,7	102,7	38,5	105,6	42,9	92,3
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
65,5	121,9	67,2	118,4	46,3	115,8	48,6	106,7	37,9	109,5	44,5	90,7

PART EXPERIMENTAL

Taula 126. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 2090 i.

referència 9											
Fette 2090i 50 rpm				Fette 2090i 75 rpm				Fette 2090i 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
57,6	119,3	52,2	115,4	41,7	109,1	44,6	103,9	33,3	94,1	41,7	89,0
53,9	114,5	55,5	119,9	41,4	114,9	39,1	98,5	32,7	108,6	39,8	75,2
49,0	113,1	52,0	121,6	45,9	107,6	45,0	106,0	37,0	101,6	40,2	84,0
54,4	116,9	51,7	114,5	41,1	112,1	40,6	98,2	37,5	101,7	39,2	95,4
55,5	116,6	53,9	119,1	43,7	108,9	40,8	102,8	40,4	106,0	37,4	74,3
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
54,1	116,1	53,1	118,1	42,8	110,5	42,0	101,9	36,2	102,4	39,7	83,6

Taula 127. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian S 250.

referència 9											
Kilian S 250 50 rpm				Kilian S 250 75 rpm				Kilian S 250 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
62,0	114,2	54,0	108,8	49,1	113,8	49,6	104,3	37,8	108,0	41,1	102,2
61,7	115,2	53,6	110,6	43,8	101,1	49,4	103,5	43,8	109,7	44,3	84,6
56,6	111,4	51,9	114,0	51,3	101,8	44,0	110,7	37,9	102,1	39,2	85,0
57,5	115,4	54,5	109,5	44,0	99,5	48,9	104,9	44,9	100,3	44,0	81,4
52,3	114,3	53,2	111,6	45,8	104,4	47,1	109,9	39,1	109,9	41,3	87,4
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
58,0	114,1	53,4	110,9	46,8	104,1	47,8	106,7	40,7	106,0	42,0	88,1

Taula 128. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Korsch XL 400.

referència 9											
Korsch XL 400 50 rpm				Korsch XL 400 75 rpm				Korsch XL 400 100 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
56,8	122,6	53,7	108,2	43,6	113,2	38,6	110,0	36,4	94,0	36,3	100,3
48,2	120,4	48,5	113,7	41,0	105,4	41,0	109,1	37,9	105,4	38,3	94,7
49,2	116,2	49,4	113,7	40,3	106,1	44,6	117,6	36,9	98,8	37,2	89,9
54,8	117,3	50,8	99,8	42,5	108,4	44,0	109,9	34,7	101,6	36,9	84,3
49,0	121,6	48,9	118,0	37,4	102,9	42,8	116,2	40,9	99,1	35,6	75,0
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
51,6	119,6	50,3	110,7	41,0	107,2	42,2	112,6	37,4	99,8	36,9	88,8

Com en els casos anteriors, la disminució de l'exfoliació en el comprimits com conseqüència de l'aplicació de la precompressió indica que l'exfoliació és causada per l'aire atrapat en el comprimit en una mala reorganització de la pólvora o bé per l'adherència del producte als punxons. L'aplicació de precompressió en aquesta referència ha permès duplicar, aproximadament, la duresa del comprimits obtinguts. Tot i que en comparació amb les anteriors referències segueix presentant les dureses més baixes. Tornar a remarcar que el fenomen d' "sticking" no s'observa en les forces de compressió més elevades, el que indica la necessitat de l'ibuprofè de ser comprimit a forces de compressió elevades.

Referència 10

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora notable dels resultats obtinguts. Els resultats obtinguts són adequats per totes les condicions simulades. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la Precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament:

Taula 129. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 10											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
166.3	193.2	180.9	206.6	156.0	179.4	149.3	200.2	131.4	174.2	134.8	200.4
170.2	190.4	201.9	208.1	158.1	181.9	152.9	202.0	136.2	175.6	126.0	197.8
172.2	185.8	190.5	212.7	160.5	178.7	152.0	201.1	146.9	176.4	121.4	196.2
170.1	185.0	197.0	209.4	152.9	180.5	140.1	198.9	123.3	171.4	128.9	199.1
173.8	187.0	197.4	208.5	157.7	175.6	153.0	201.3	137.4	173.8	99.9	203.5
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
170.5	188.3	193.5	209.1	157.0	179.2	149.5	200.7	135.0	174.3	122.2	199.4

Taula 130. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 10											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
172.2	180.0	172.5	206.2	136.7	177.5	137.6	201.0	129.2	178.2	123.9	190.0
169.4	176.5	172.3	198.0	142.6	179.9	124.5	198.4	119.0	179.0	111.4	195.1
168.8	187.2	177.9	199.8	133.6	180.8	130.9	196.6	88.5	174.8	113.3	186.3
168.5	180.8	174.9	200.9	133.4	181.5	125.6	200.4	129.7	178.5	114.7	192.5
168.3	181.0	176.7	199.5	141.1	183.2	132.7	196.3	115.5	182.4	120.6	190.1
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
169.4	181.1	174.9	200.9	137.5	180.6	130.3	198.5	116.4	178.6	116.8	190.8

Com en el cas de la referència 8, l'increment de la duresa dels comprimits degut a l'aplicació d'una força de precompressió és més visible en altes velocitats de compressió. La referència 8 segueix presentant dureses més elevades que la referència 10.

Referència 11

L'addició de la força de precompressió resulta en una millora dels resultats però, 3 de les 6 condicions estudiades segueixen presentant exfoliació en la Fette 3100 i dues en la Kilian RX 47. En contra de l'esperat, l'exfoliació es dona a 25 rpm a les dues forces de compressió i a 50 rpm a 45 kN. És la única referència que segueix presentant exfoliació inclús amb l'addició d'una força de precompressió. A les següents taules es mostren les dureses obtingudes amb l'aplicació de la precompressió i es comparen amb les dureses obtingudes prèviament. Tot i la presència d'exfoliació, es segueix observant l'augment de duresa esperat. En aquest cas, l'augment de duresa s'observa ja a baixes velocitats de compressió.

Taula 131. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Fette 3100 i.

referència 11											
Fette 3100 25 rpm				Fette 3100 50 rpm				Fette 3100 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
99,5	134,2	71,5	108,6	72,0	80,5	74,9	127,4	59,5	140,7	58,2	117,5
82,3	138,1	77,9	134,3	80,3	109,4	69,1	82,4	75,6	138,0	66,7	121,6
83,9	134,9	94,2	129,0	65,2	58,5	79,9	115,8	56,3	145,8	65,0	86,6
84,2	132,3	94,4	87,8	68,7	87,0	81,2	108,1	67,4	136,4	62,6	104,6
64,0	141,8	85,0	104,0	81,0	122,6	64,3	136,8	65,5	115,9	66,4	99,1
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
82,8	136,3	84,6	112,7	73,4	91,6	73,9	114,1	64,9	135,4	63,8	105,9

PART EXPERIMENTAL

Taula 132. Comparació de les dureses obtingudes a la mateixa velocitat i força de compressió sense aplicar i aplicant precompressió (20% PC) simulant el perfil de simulació de la Kilian RX 47.

referència 11											
Kilian RX 47 25 rpm				Kilian RX 47 50 rpm				Kilian RX 47 75 rpm			
Duresa (N)				Duresa (N)				Duresa (N)			
30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC	30 kN	30 kN 20% PC	45 kN	45 kN 20% PC
69,6	142,7	102,0	120,9	68,8	139,1	66,1	107,7	56,2	89,5	51,9	117,3
80,2	134,8	98,2	137,4	62,7	97,9	69,9	132,6	59,8	132,2	49,1	96,3
77,7	141,3	80,6	130,2	60,7	140,9	62,4	101,5	61,1	135,8	60,1	104,1
88,3	140,9	94,8	134,3	63,3	144,6	63,9	86,3	58,7	128,5	41,5	95,8
98,9	136,9	69,1	109,4	63,5	143,6	73,8	110,1	59,2	121,5	55,0	135,9
Mitjana (N)				Mitjana (N)				Mitjana (N)			
82,9	139,3	88,9	126,4	63,8	133,2	67,2	107,6	59,0	121,5	51,5	109,9

En resum, l'aplicació d'una força de precompressió permet solucionar els problemes d'exfoliació observats en 4 de les 5 referències. A més, els comprimits resultants presenten un increment de duresa notable. Per tant, d'acord amb els resultats obtinguts per aquestes simulacions, aquestes 4 formulacions realitzades es poden comprimir a les forces i velocitats de compressió més elevades.

De les 5 referències estudiades, la referència 11 és la única per la qual s'han obtingut resultats negatius, tot i que el diagrama SeDeM indicava un IGC adequat. Aquests resultats indiquen que s'ha d'analitzar particularment tots els paràmetres del SeDeM doncs en aquest estudi realitzat s'ha demostrat una correlació entre els índexs de compressibilitat i el fenomen de l'exfoliació. A més, en estudis previs (5), s'ha demostrat que densitats aparents baixes presenten una predisposició a l'exfoliació, ja que aquest fenomen té tendència a produir-se quan la compressió causa una gran reducció del volum de la pólvora. Durant la determinació del diagrama SeDeM, aquestes mancances de la pólvora no s'observen ja que el sistema expert SeDeM està desenvolupat amb una màquina de comprimir excèntrica. En conseqüència, cal tenir en compte que els índexs de compressibilitat tindran una gran rellevància en la predicció del comportament de la mescla en la compressió industrial.

Finalment, es proposa realitzar unes simulacions més prolongades amb les condicions prèviament establertes. A continuació es llista per cada referència els perfils simulats i les diferents condicions simulades:

- Referència 7
 - Kilian S 250 (Euro B): 75 rpm, 45 kN
 - Korsch XL 400 (Euro B): 100 rpm, 45 kN
- Referència 8
 - Fette 3100 (Euro D): 75 rpm, 45 kN
 - Kilian RX 47 (Euro D): 50 rpm, 45 kN
- Referència 9
 - Kilian S 250 (Euro B): 75 rpm, 45 kN
 - Korsch XL 400 (Euro B): 100 rpm, 45 kN
 - Kilian RX 47 (Euro D): 50 rpm, 45 kN
 - Fette 3100 (Euro D): 75 rpm, 45 kN
- Referència 10
 - Fette 3100 (Euro D): 75 rpm, 45 kN
 - Kilian RX 47 (Euro D): 50 rpm, 45 kN
- Referència 11
 - Fette 3100 (Euro D): 50 rpm, 30 kN
 - Kilian RX 47 (Euro D): 50 rpm, 30 kN

Pels perfils Euro B (referència 7 i 9) no s'observen diferències en els resultats qualitius obtinguts entre els perfils simulats, és a dir, que tot i que s'han observat diferències en quant els paràmetres enregistrats tals que el dwell time, el temps de compressió, la distància entre punxons i s'obtinguin lleus diferències en quant a les dureses dels comprimits, aquests presenten una qualitat equiparable entre els dos perfils de compressió.

Pels perfils de compressió Euro D (referències 8, 9 i 10 i 11) no s'observen diferències entre els resultats qualitius obtinguts entre els perfils simulats. En aquest cas cal destacar que tot i que no s'observen diferències qualitatives, els temps de compressió i els dwell time no distaven molt entre els dos perfils simulats encara que la velocitat de compressió de la Fette 3100 fos 25 rpm superior.

La referència 11 és la única referència que ha donat lloc a resultats negatius, doncs aproximadament el 50% dels comprimits obtinguts presentaven exfoliació. Per contra, s'obtenen resultats positius per la resta de referències, sense observar el defecte d'exfoliació en cap dels controls en procés efectuats i obtenint uns comprimits que compleixen amb els controls de comprimits descrits per Farmacopea Europea.

Un altre resultat a analitzar són les diferències, o la manca d'aquestes, entre la referència 8 i la referència 10. Els resultats de la compressió sense aplicar precompressió mostren que, independentment del perfil simulat, la referència 10 presenta més condicions on la compressió es pot efectuar de manera adequada. Per contra, els estudis de compressió on s'ha aplicat la precompressió indiquen que no s'observen diferències, a nivell qualitatiu, entre els comprimits obtinguts per les dues referències. En tot cas, s'observa un lleuger increment en la duresa per la referència 8, és a dir, que el diagrama SeDeM ha permès desenvolupar per CD una fórmula que presenta uns resultats equiparables a la mateixa fórmula desenvolupada per GH.

Els resultats obtinguts posen en evidència la fiabilitat i robustesa del sistema SeDeM. A excepció de la referència 11, la resta de referències desenvolupades per aquest sistema han presentat resultats positius que indiquen que les referències es podrien comprimir a gran escala i en condicions de comprimir favorables a nivell de producció (altes velocitats de compressió) donant lloc a comprimits adequats. Els resultats negatius de la referència 11 posen de manifest la necessitat d'interpretar el diagrama SeDeM i analitzar tots els paràmetres detalladament més enllà de l'IGC, doncs s'ha demostrat que uns índex de compressibilitat (IC i Ie) deficientes poden donar lloc a l'exfoliació del comprimit durant la compressió.

Els resultats d'aquest treball experimental donen lloc a un sistema expert SeDeM optimitzat, el qual inclou 14 paràmetres en relació a la compressió directa i una metodologia per l'Icd ajustada. La robustesa d'aquest sistema s'ha verificat amb els resultats obtinguts en el desenvolupament i compressió de 5 referències simulant diferents perfils de compressió industrials i modulant els paràmetres de compressió. Quatre de les cinc referències han donat resultats favorables inclús

en condicions de compressió agressives i en una simulació de compressió industrial més prolongada. També s'ha posat de manifest l'existent correlació entre el valor r pels paràmetres de l'Índex de Car i l'Índex d'esponjositat i la tendència que presenta una formulació a donar lloc a l'exfoliació dels comprimits durant el procés de compressió.

Les lleugeres desviacions observades entre els resultats del diagrama SeDeM i els resultats de les simulacions de compressió industrials es poden atribuir a les diferències presentades en el procés de compressió efectuat entre una màquina de comprimir excèntrica no instrumentalitzada i una màquina de comprimir rotatòria (el simulador STYL'ONE en aquest cas). Tot i que cal destacar que l'ús d'un simulador o màquina de comprimir excèntrica instrumentalitzada és de menor accessibilitat, aquest treball evidencia els avantatges i les millores que suposa l'ús d'aquesta maquinària en relació a la determinació del diagrama SeDeM i al conseqüent desenvolupament d'una fórmula farmacèutica.

CONCLUSIONS

Les conclusions de la present tesis són les següents:

1. El diagrama SeDeM ha permès caracteritzar i determinar acuradament les diferències entre les MCCs de diferents fabricants, que es resumeixen a continuació:
 - Entre graus o tipus:
 - El grau 200 i 302 mostren els IGCs més elevats.
 - L'Avicel® PH 102 té un IGC similar a les MCCs del grau 302
 - El grau 101 té la "Compressibilitat" més elevada.
 - Entre fabricants:
 - Els tipus 101 i 102 produïts per MingTai i Blanver no compleixen amb la descripció oferta pels respectius fabricants. No hi ha diferències reals entre els graus de MingTai i el grau 102 de Blanver és menys adequat per la CD que el grau 101.
 - En determinats tipus no hi ha diferències entre els dos productes oferts per JRS Pharma, mentre que en altres graus són productes diferents però que presenten un IGC final similar.
 - FMC Biopolymer mostra el valors més alts d'IGC i els CV (%) més baixos.
 - Els productes de Blanver presenten un elevat CV (%), indicant que pot haver-hi una gran diferència entre la qualitat dels graus dels seus productes.
 - MingTai presenta els valors més baixos per les dues mitjanes (Suma C+F+D/L i IGC)
 - JRS Pharma presenta valors acceptables pels seus productes.
2. S'ha demostrat que seguint la metodologia prèvia per la caracterització de l'Icd no era possible comprimir a la seva màxima força de compressió els excipients que tenen una densitat inferior a 0,37 g/cm³ mentre que els excipients amb una densitat superior a 0,72 g/cm³ esdevenen en comprimits inferior a 2,00 mm que presenten dureses no representatives d'un comprimit de dimensions estàndard.

3. Es proposa una nova metodologia per determinar el paràmetre Icd (Índex de cohesivitat): La pólvora es comprimeix a la màxima força de compressió on és possible aconseguir un comprimit ovalat convex de 19x10 mm. Els pes de la pólvora a comprimir s'ajusta en funció de la seva densitat aparent. Si la densitat aparent és superior a 0,72 g/cm³, el pes a comprimir és de 1,2250 (±0.075) i si la densitat aparent és inferior a 0,37 g/cm³, el pes a comprimir és de 0,7200 (±0,020). En qualsevol altre cas, el pes a comprimir és 1,0000 g (±0,050) . Es determina la duresa de 5 comprimits i es calcula el radi a partir de la mitjana de les 5 mesures.
4. La metodologia per l'Icd optimitzada ha permès la comparació acurada entre MCCs de 4 fabricants diferents i el disseny d'una formulació per CD de Sulfadimetoxina i Microcel[®] 102 amb els lubricants adequats. Els resultats demostren la fiabilitat de la nova metodologia proposada, obtenint una mescla pulverulenta amb un diagrama SeDeM que s'ajusta al calculat.
5. La compressió de la mescla resulta en uns comprimits que compleixen els requeriments farmacotècnics exigits per Farmacopea Europea.
6. La incorporació dels dos nous paràmetres (Punt de fusió i Força d'Ejecció) ha permès augmentar l'Índex de fiabilitat del diagrama SeDeM de 0,952 a 0,967, obtenint així un sistema més acurat.
7. Un augment en la fiabilitat dels sistema SeDeM permet reduir el nombre de proves en un desenvolupament farmacèutic, estalviant temps i costos econòmics.
8. Els dos nous paràmetres mecànics han demostrat tenir una rellevància crítica en el procés de compressió.
9. Els valors obtinguts pel sistema SeDeM tenen una correlació amb els resultats obtinguts en la compressió de diferents perfils de compressió industrials per diferents condicions de compressió industrials.
10. Els comprimits obtinguts pels diferents perfils de compressió Euro B no presenten diferències rellevants.
11. S'observa un rendiment superior pel perfil de la Fette 3100 respecte el perfil de la Kilian RX 47 a les mateixes condicions de compressió. Tanmateix, la Kilian RX 47 presenta un nombre més elevat d'estacions que permet obtenir una velocitat de producció superior a la mateixa velocitat de compressió.

12. La referència 8 i la referència 9, elaborades a partir del sistema expert SeDeM i per compressió directa amb el simulador de compressió Styl'One, presenten un rendiment en el procés de compressió equivalent o superior a la referència 10 i la referència 11, elaborades per granulació via humida.
13. El simulador de compressió corrobora els resultats obtinguts pel diagrama SeDeM, tant en la selecció de la formulació més òptima com en la compressió de la mateixa en condicions industrials. També proporciona informació complementària per obtenir el procés de compressió més òptim a nivell industrial, maximitzar l'eficiència de compressió i facilitar l'escalat.

BIBLIOGRAFIA

1. Jivraj I, Martini L, Thomson C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm Sci Technol Today* [Internet]. 2000 Feb;3(2):58–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664574>
2. Busignies V. Recherche de lois de mélange sur des propriétés mécaniques de systèmes granulaires compactés. Université Paris XI; 2005.
3. Jimenez-Castellanos MR, Muñoz Ruiz Á. Formas farmacéuticas sólidas de administración oral: comprimidos. In: Fauli C, editor. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid : Luzan 5, S.A.; 1993. p. 521–41.
4. European Pharmacopeia. *European Pharmacopeia*. 8th ed. Strasbourg, France (2016): Council of Europe; 2016.
5. Tarlier N. Application de la simulation de compression pour l'étude comportementale et l'analyse des preformes de poudres de mannitol DC. Université Montpellier 1; 2016.
6. Nelson E, Busse LW, Higuchi T. The physics of tablet compression. VII. Determination of energy expenditure in the tablet compression process. *J Am Pharm Assoc (Scientific ed)* [Internet]. 1955 Apr 1 [cited 2018 May 10];44(4):223–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095955315335009>
7. Hou XP, Carstensen JT. Compression characteristics of basic tricalcium phosphate ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$). *Int J Pharm* [Internet]. 1985 Jul 1;25(2):207–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517385900948>
8. Suzuki T, Nakagami H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 1999;47:225–30.
9. Bandelin FJ. Compressed Tablets by Wet Granulation. In: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1*. 2nd ed. New York and Basel: MARCEL DEKKER, INC.; 1989. p. 131–93.
10. Peck GE, Baley GJ, Mc curdy VE, Banker GS. *Tablet Formulation and*

- Design. In: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB, editors. *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets*. 2nd ed. New York and Basel: MARCEL DEKKER, INC; 1989. p. 91–117.
11. Armstrong NA. Lubricants, Glidants and Aantiadherents. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 2: Rational Design and Formulation*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. p. 251–67.
 12. Seeling RP. The pressing operation in the fabrication of articles by powder metallurgy. *Trans Am Inst Min Met Eng*. 1946;166:492–505.
 13. Ryshkewitch E. Compression strenght of porous sintered alumina and zirconia. *J Am Ceram Soc*. 1953;36:65–8.
 14. Gillard J. De la poudre au comprimé. Evolution de la microstructure. *Labo Pharm Probl Tech*. 1981;309:359–69.
 15. Hoag SW, Dave VS, Moolchandani V. Compression and Compaction. In: Augsberg LL, Hoag SW, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1: Unit operations and Mechanical Properties*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2088. p. 555–630.
 16. Israelachvili JN. Van der Waals Forces. In: *Intermolecular and Surface Forces*. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2011. p. 107–32.
 17. Israelachvili JN, Tabor D. The shear properties of molecular films. *WEAR*. 1973;24(3):386–90.
 18. Derjaguin B V. The force between molecules. *Sci Am*. 1960;203:47–53.
 19. Suñé-Negre JM. Granulación. In: Fauli C, editor. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid : Luzan 5, S.A.; 1993. p. 321–8.
 20. Peck GE, Soh JLP, Morris KR. Dry Granulation. In: Augsberg LL, Hoag SW, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1: Unit operations and Mechanical Properties*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. p. 303–36.
 21. Inghelbrecht S, Remon JP. The roller compaction of different types of lactose. *Int J Pharm*. 1998;166(2):135–44.

22. Inghelbrecht S, Remon JP. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int J Pharm*. 1998;161(2):215–24.
23. Guigon P, Simon O. Roll press design—influence of force feed systems on compaction. *Powder Technol* [Internet]. 2003 Feb 19;130(1–3):41–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591002002231>
24. Johanson JR. A Rolling Theory for Granular Solids. *J Appl Mech*. 1965 Dec 1;32(4):842–8.
25. Turkoglu M, Aydin I, Murray M, Sakr A. Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms. *Eur J Pharm Biopharm*. 1999 Nov;48(3):239–45.
26. Dec RT, Zavaliangos A, Cunningham JC. Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press. *Powder Technol* [Internet]. 2003 Feb 19;130(1–3):265–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591002002036>
27. Carlin BAC. Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: Augsburger L, Hoag SW, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 2: Rational Design and Formulation*. 3rd ed. New York; 2008. p. 173–216.
28. Hersey JA. Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. *Powder Technol*. 1975 Jan;11(1):41–4.
29. Johnson MC. Particle size distribution of the active ingredient for solid dosage forms of low dosage. *Pharm Acta Helv*. 1972;47(8):546–59.
30. Venables HJ, Wells JI. Powder mixing. *Drug Dev Ind Pharm*. 2001 Aug;27(7):599–612.
31. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6 th. London: The Pharmaceutical Press; 2009.
32. Bolhuis GK, Anthony Armstrong N. Excipients for Direct Compaction—an Update. *Pharm Dev Technol*. 2006 Jan 7;11(1):111–24.
33. Liang CY, Marchessault RH. Infrared spectra of crystalline

- polysaccharides. I. Hydrogen bonds in native celluloses. *J Polym Sci* [Internet]. 1959 Jun 1;37(132):385–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pol.1959.1203713209>
34. Luukkonen. Pharmaceutical Technology Division. [Finland]: University of Helsinki; 2001.
 35. Dybowski U. Does polymerization degree matter? *Manf Chem*. 1999;19–21.
 36. Maarschalk K van der V, Bolhuis GK. Improving properties of materials for direct compression. *Pharm Technol Eur*. 1998;May:28–36.
 37. Debord B, Lefebvre C, Guyot-Hermann AM, Hubert J, Bouché R, Cuyot JC. Study of Different Crystalline forms of Mannitol: Comparative Behaviour under Compression. *Drug Dev Ind Pharm*. 1987;(9–11):1533–46.
 38. van Veen B, Bolhuis GK, Wu YS, Zuurman K, Frijlink HW. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005 Jan;59(1):133–8.
 39. Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García-Montoya E, et al. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc tecnol pharm*. 2005;3:125–36.
 40. Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, et al. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;79(2):464–72.
 41. Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Ticó JR. Predicting orally disintegrating tablets formulations of ibuprofen tablets: An application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80:638–48.
 42. Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro-Carmona M, Ticó-Grau JR. New SeDeM-ODT expert system: an expert system for formulation of orodispersible tablets obtained by direct

- compression [Internet]. Formulation Tools for Pharmaceutical Development. Cambridge (UK); 2013 [cited 2016 Jul 7]. 137-154 p. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781907568992500062>
43. Reynolds GK, Campbell JI, Roberts RJ. A compressibility based model for predicting the tensile strength of directly compressed pharmaceutical powder mixtures. *Int J Pharm*. 2017;531:215–24.
44. Suñé-Negre JM, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Aguilar-díaz JE, Roig-Carreras M, Fuster-García R, et al. SeDeM Diagram: A New Expert System for the Formulation of Drugs in Solid Form. In: Petrica V, editor. *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. InTech. Rijeka, Croatia: Editorial InTech; 2011. p. 17–34.
45. Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 19];40(2):222–36. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639045.2012.756007>
46. Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñe-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents–disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;73(3):414–23.
47. Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, et al. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2008;69(3):1029–39. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641108000246>
48. Pérez P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García-Montoya E, et al. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006;64(3):351–9.
49. Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García-Montoya

- E, et al. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *Int J Pharm* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2015 Nov 13];470(1–2):15–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792976>
50. Saurí J, Millán D, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Sarrate R, Fàbregas A, et al. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *Int J Pharm*. 2014;461:38–45.
51. USP 36, NF31. The United States Pharmacopeia, 36rev and The National Formulary 31th Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc (Ed.); 2013.
52. Kása P, Bajdik J, Zsigmond Z, Pintye-Hódi K. Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chem Eng Process Process Intensif*. 2009;48(4):859–63.
53. Van Der Voort Maarschalk K, Zuurman K, Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF. Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *Int J Pharm*. 1997;151(1):27–34.
54. Anuar MS, Briscoe BJ. The elastic relaxation of starch tablets during ejection. *Powder Technol*. 2009;195:96–104.
55. Ridgway Watt P. *Tablet Machine Instrumentation in Pharmaceutics: Principles and Practice*. New York: Ellis Horwood Limited; 1988.
56. Hanus EJ, King LD. Thermodynamic effects in the compression of solids. *J Pharm Sci* [Internet]. 1968 Apr [cited 2018 May 10];57(4):677–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5652164>
57. Krok A, Mirtic A, Reynolds GK, Schiano S, Roberts R, Wu C-Y. An experimental investigation of temperature rise during compaction of pharmaceutical powders. 2016 [cited 2018 May 10]; Available from: https://ac-els-cdn-com.sire.ub.edu/S037851731630833X/1-s2.0-S037851731630833X-main.pdf?_tid=1192b3c4-38a5-45f5-93ecd0979e8d13e8&acdnat=1525957769_49f6b10fbb5c48d148afa4629b1b3

58. Cespi M, Bonacucina G, Casettari L, Ronchi S, Palmieri GF. Effect of temperature increase during the tableting of pharmaceutical materials. *Int J Pharm*. 2013;448(1):320–6.
59. Klinzing GR, Zavaliangos A, Cunningham J, Mascaro T, Winstead D. Temperature and density evolution during compaction of a capsule shaped tablet. *Comput Chem Eng*. 2010;34(7):1082–91.
60. Britten JR, Pilpel N. Effects of temperature on the tensile strength of pharmaceutical powders. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 1978 Sep 1 [cited 2018 May 10];30(1):673–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13362.x>
61. Casettari L, Bonacucina G, Cespi M, Perinelli DR, Micheli M, Cacciatore I, et al. Effect of manufacturing temperature and molecular weights on compression, mechanical and dissolution properties of PEO matrix tablets. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2016;32:236–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2015.05.005>
62. Abdel-Hamid S, Betz G. Radial die-wall pressure as a reliable tool for studying the effect of powder water activity on high speed tableting. *Int J Pharm*. 2011 Jun 15;411(1–2):152–61.
63. Bolhuis GK, Engelhart JJP, Eissens AC. Compaction properties of isomalt. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft für Pharm Verfahrenstechnik eV* [Internet]. 2009 Aug [cited 2016 Feb 28];72(3):621–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641109001052>
64. Tye CK, Sun C (Calvin), Amidon GE. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *J Pharm Sci*. 2005 Mar;94(3):465–72.
65. Busignies V, Mazel V, Diarra H, Tchoreloff P. Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders. *Int J Pharm*. 2012 Oct 15;436(1–2):862–8.
66. Diarra H, Mazel V, Busignies V, Tchoreloff P. FEM simulation of the die

- compaction of pharmaceutical products: Influence of visco-elastic phenomena and comparison with experiments. *Int J Pharm.* 2013 Sep 10;453(2):389–94.
67. Mollereau G, Mazel V, Busignies V, Tchoreloff P, Mouveaux F, Rivière P. Image Analysis Quantification of Sticking and Picking Events of Pharmaceutical Powders Compressed on a Rotary Tablet Press Simulator. *Pharm Res.* 2013 Sep 25;30(9):2303–14.
68. Bundenthal M. Increasing Dwell Time without Decreasing Output [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 7]. Available from: <http://www.pharmtech.com/increasing-dwell-time-without-decreasing-output>
69. Akande OF, Ford JL, Rowe PH, Rubinstein MH. The effects of lag-time and dwell-time on the compaction properties of 1:1 paracetamol/microcrystalline cellulose tablets prepared by pre-compression and main compression. *J Pharm Pharmacol.* 1998 Jan;50(1):19–28.
70. Tarlier N, Soulairol I, Bataille B, Baylac G, Ravel P, Nofrerias I, et al. Compaction behavior and deformation mechanism of directly compressible textured mannitol in a rotary tablet press simulator. *Int J Pharm* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 3];495:410–9. Available from: https://ac-els-cdn-com.sire.ub.edu/S0378517315302052/1-s2.0-S0378517315302052-main.pdf?_tid=f9b58122-1859-47f8-8240-47e1af60c1cb&acdnat=1522748426_5caa19d52f105433901de5d910c21e42
71. JRS Pharma. JRS PHARMA FAMILY [Internet]. Excipients//Binders//Vivapur®&Emcocel®. 2016 [cited 2016 Jul 16]. Available from: http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/binders/Emcocel®-Vivapur®.php
72. Blanver. Blanver EXCIPIENTES & INGREDIENTES [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 16]. Available from: <http://blanver.com.br/materiaprima/Microcel®-3/tipo/farmaceutica/>

-
73. UNIQUE, MINGTAI CHEMICAL CO.; LTD. MINGTAI CHEMICAL CO.,LTD. [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 16]. Available from: http://www.mingtai.com/03_1_2.htm
74. FMC Corporation. FMC Health and Nutrition [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 16]. Available from: <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicel®forsoliddoseforms.aspx>
75. Arida AI, Al-Tabakha MM. Cellactose® a Co-processed Excipient: A Comparison Study. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2008;13(2):165–75. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450701831294>
76. Builders PF, Bonaventure AM, Tiwalade A, Okpako LC, Attama A a. Novel multifunctional pharmaceutical excipients derived from microcrystalline cellulose-starch microparticulate composites prepared by compatibilized reactive polymer blending. *Int J Pharm*. 2010;388(1–2):159–67.
77. Kothari SH, Kumar V, Banker GS. Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses, and powdered celluloses. *Int J Pharm*. 2002;232(1–2):69–80.
78. Landín M, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL, Souto C, Concheiro A, Rowe RC. Effect of country of origin on the properties of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm*. 1993;91(2–3):123–31.
79. Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012;38(10):1159–70.
80. Rojas J, Kumar V. Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle. *Int J Pharm* [Internet]. 2011;416(1):120–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.06.017> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708237>
81. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment -

- A review. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;473(1–2):64–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.055>
82. Wu JS, Ho HO, Sheu MT. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2001;12(4):417–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231108>
83. Suñé-Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Aguilar Díaz JE, et al. SeDeM Diagram : an expert system for preformulation , characterization and optimization of tablets obtained by direct compression. In: Aguilar-Díaz JE, editor. *Formulation tools for Pharmaceutical Development*. Aguilar Dí. Cambridge (UK): Woodhead Publishing Limited; 2013. p. 109–35.
84. Mazel V, Busignies V, Diarra H, Tchoreloff P. Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment: Direct visualization and influence of the compact thickness. *Int J Pharm* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 18];478:702–4. Available from: https://ac-els-cdn-com.sire.ub.edu/S037851731400920X/1-s2.0-S037851731400920X-main.pdf?_tid=dc592f52-c4fa-42b3-ba8e-204a11445560&acdnat=1524052940_26e56dce203bd666374fad6d77a69cf6
85. Paul S, Sun CC. Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation. *Int J Pharm* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 18];524:111–20. Available from: https://ac-els-cdn-com.sire.ub.edu/S0378517317302557/1-s2.0-S0378517317302557-main.pdf?_tid=48971599-5afc-4f92-97c5-c8425ead50d9&acdnat=1524052569_1ea30245c4371f8153a7f99f61a9001d
86. World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach [Internet]. 2006. 171 p. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOPaediatic.pdf>

-
87. Legorreta A, Yu A, Chernicoff H, Gilmore A, Jordan J, Rosenzweig JC. Adherence to combined Lamivudine+Zidovudine versus individual components: A community-based retrospective medicaid claims analysis. *AIDS Care* [Internet]. 2005 Nov 18 [cited 2018 Apr 20];17(8):938–48. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540120500100692>
88. Leuenberger H, Rohera BD. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm Res* [Internet]. 1986 Feb [cited 2016 Jul 26];3(1):12–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24271352>
89. Antikainen O. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *Int J Pharm* [Internet]. 2003;252(1–2):253–61. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517302006658>
90. Anbalagan P, Sarkar S, Liew C V, Heng PWS. Influence of the Punch Head Design on the Physical Quality of Tablets Produced in a Rotary Press. *Pharm Drug Deliv Pharm Technol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 18]; Available from: https://ac-els-cdn-com.sire.ub.edu/S0022354916417958/1-s2.0-S0022354916417958-main.pdf?_tid=749853eb-7e52-4a4f-a7a7-691ab1935cf7&acdnat=1524056189_49e071df91f9b2affe69df87c60556ce
91. Sarkar S, Ooi SM, Liew CV, Wan P, Heng S. Influence of Rate of Force Application During Compression on Tablet Capping. *J Pharm Sci* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 18];104:1319–27. Available from: https://ac-els-cdn-com.sire.ub.edu/S0022354915301568/1-s2.0-S0022354915301568-main.pdf?_tid=67f79fac-632f-4ad3-888f-7db7be1781c1&acdnat=1524052827_10b548c53622abaff631c79bf2655ad3

ANNEX 1

RESEARCH ARTICLE

Optimization of the Cohesion Index in the SeDeM Diagram Expert System and application of SeDeM Diagram: An improved methodology to determine the Cohesion Index

Isaac Nofreñas^{1*}, Anna Nardi¹, Marc Suñé-Pou^{1,2}, Joost Boeckmans¹, Josep Maria Suñé-Negre^{1,3}, Encarna García-Montoya^{1,3}, Pilar Pérez-Lozano^{1,3}, Josep Ramón Ticó-Grau^{1,3}, Montserrat Miñarro-Carmona^{1,3}

1 Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain, **2** Department of Molecular Biology, Institute of Parasitology and Biomedicine "López Neyra" (IPBLN-CSIC), PTS, Granada, Spain, **3** Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group, IDIBELL-UB, Barcelona, Spain

* nofreñasroiq@ub.edu



OPEN ACCESS

Citation: Nofreñas I, Nardi A, Suñé-Pou M, Boeckmans J, Suñé-Negre JM, García-Montoya E, et al. (2018) Optimization of the Cohesion Index in the SeDeM Diagram Expert System and application of SeDeM Diagram: An improved methodology to determine the Cohesion Index. PLoS ONE 13(9): e0203846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203846>

Editor: Russell Goodall, University of Sheffield, UNITED KINGDOM

Received: June 5, 2018

Accepted: August 28, 2018

Published: September 13, 2018

Copyright: © 2018 Nofreñas et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

In this study, we suggest optimizing the methodology to determine the Cohesion Index (Icd) in order to avoid mistaken characterizations due to powder bulk density. For this purpose, five different excipients, with different bulk densities and of different chemical nature, were compressed at different heights. Their compression and their tablet characterization enable establishing a powder weight for compression in accordance with its bulk density. Therefore, the resulting tablet will have a height within a defined range of heights where it has no critical effects on its hardness. Then, the impact of this optimization is shown in a formula development, one of the main SeDeM's applications. A mathematical equation was used to calculate the theoretical amount of excipient to formulate the API according to both methodologies. The compression results demonstrate that the characterization with the NM-Icd is more accurate than the previous one while preserving its simplicity.

Introduction

The pharmaceutical industry aims to manufacture medicines at the optimum cost. To achieve this goal, the methodology selected must lead to robust and optimized products in terms of output. It is known that direct compression is one of the most desirable ways to produce tablets because the lead times for manufacturing are low, and requirements for equipment, solvents, and residues are reduced. However, the process simplicity requires that the powdery blend meets with the adequate parameters for direct compression technology. The blend has to display adequate densities, powder flow, compressibility and the final tablet must be stable over the time. Moreover, the active pharmaceutical ingredient should conform more than 1% of the



Contents lists available at ScienceDirect

Powder Technology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/powtec

Comparison between Microcrystalline Celluloses of different grades made by four manufacturers using the SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool

Isaac Nofreñas^{a,*}, Anna Nardi^a, Marc Suñé-Pou^{a,c}, Josep M. Suñé-Negre^{a,b}, Encarna García-Montoya^{a,b}, Pilar Pérez-Lozano^{a,b}, Josep R. Ticó^{a,b}, Montserrat Miñarro^{a,b}

^a Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain

^b Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group, IDIBELL-UB, Duran i Reynals Hospital, Gran Via de l'Hospitalet 199, Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08908, Spain

^c Department of Molecular Biology, Institute of Parasitology and Biomedicine "López Neyra" (IPBLN-CSIC), PTS, Granada 18016, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 June 2018

Received in revised form 19 October 2018

Accepted 23 October 2018

Available online 24 October 2018

Keywords:

SeDeM diagram expert
Direct compression
Microcrystalline cellulose
Tablet preformulation
Flowability
Lubricity

ABSTRACT

The characterization of pharmaceutical powders by means of the SeDeM diagram expert system allows developing a database. This database is a useful tool in pre-formulation steps as initial screening for suitable filler excipients. This study compiles the characterization of 21 powdery Microcrystalline Celluloses (MCC) of different grades (101, 102, 301, 302 and 200) made by four different manufacturers (FMC Biopolymer, Ming Thai Co., Blanver, and JRSPharma). The SeDeM characterization led to describing and to analysing the differences between each MCC studied. From this characterization, five Incidence means (Dimensions, Compressibility, Flowability, Lubricity/Stability and Lubricity/Dosage) and the Index of Good Compression (IGC) are calculated. If the IGC is below 5, the SeDeM diagram indicates that the powdery substance is not suitable for direct compression technology. The results show that each manufacturer has its own differences between grades: whereas JRS and FMC Biopolymer have well defined differences for each grade, there are no differences between grades 101 and 102 for Ming Thai products; and Blanver's grade 102 is less suitable for direct compression than grade 101. Then, each MCC is compared against the others of the same grade. Although they are usually described by the manufacturers similarly, the results indicate that there may be large differences between them. Finally, the different brands are compared from an overall perspective. The IGC averages for FMC Biopolymer and JRS are acceptable values (above 5). However, Blanver and Ming Thai present deficient values (below 5), though they are still close to the acceptance limit. Thus, it is possible to conclude that the products of JRS and FMC Biopolymer meet the manufacturers' description and seem to be more suitable (higher IGCs) for direct compression than those of Blanver and Ming Thai.

© 2018 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

MCCs are commonly used as filler/binder in direct compression formulations [1,2] owing to their high "Compressibility" and good/acceptable "Flowability" [3–6]. In consequence, there are a wide variety of manufacturers who produce them by different manufacturing techniques or from different raw materials [7–10]. Likewise, a large number of different MCCs are also available in order to meet all customers'

formulation requirements (different particle size distribution, different bulk density, mixed with other substances, among others). These and other factors such as their crystallinity, raw material, manufacturing technique and country origin could lead to differences during the tableting process [11–18]. Nonetheless, the product description provided by the different manufacturers does not differ greatly from one to another (concerning the same grade). For instance, four different manufacturers (FMC Biopolymer, Ming Thai Chemical, Blanver, and JRS) offer similar descriptions for their products: grade 101 is described by all four manufacturers as having the finest particle size. It has an average particle size near to 50 µm, except for JRS (65 µm). All the manufacturers suggest this grade for wet granulation, and JRS specifies that its products (Vivapur® 101 and Emcocel® 50 M) have a high compactability. However, this grade is also used in formulations for DC. This is the reason for including it in this study. The manufacturers describe grade 102 as

Abbreviations: Da, Bulk Density; Dc, Tapped Density; Ie, Inter-particle Porosity; IC, Carr Index; Icd, Cohesion Index; IH, Hausner Ratio; α, Angle of Repose; τ, Powder Flow; %HR, Loss on Drying; %H, Hygroscopicity; %PS, Particle Size; Hg, Homogeneity Index; MCC, Microcrystalline Cellulose; API, Active Pharmaceutical Ingredient; DC, Direct Compression.

* Corresponding author.

E-mail address: nofrenasroig@ub.edu (I. Nofreñas).

<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.10.048>
0032-5910/© 2018 Published by Elsevier B.V.

ANNEX 2

Application of the SeDeM Diagram in the comparison of two microcrystalline celluloses of the same grade manufactured by two different techniques

Isaac Nofreñas, Anna Nardí, Marc Suñé-Pou, Anna Fàbregas, Josep Ramon Ticó, Josep M^o Suñé-Negre, Montserrat Miñarro-Carmona, Encarna García-Montoya, Pilar Pérez-Lozano

Pharmaceutical Technology Unit, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain
e-mail: isaac.roig@gmail.com

10th PBP World Meeting, April 04-07, 2016 Glasgow, UK

INTRODUCTION

Microcrystalline cellulose (MCC) is one of the main excipients in direct compression formulations, used usually as a binder and diluent as they unify good compactability and good flowability properties [1].

Vivapur[®] and EmcoCEL[®] are two different quality MMC's brands, despite they are produced by the same manufacturer, JRS Pharma. They differ in their manufacturing process, Vivapur[®] is manufactured by air stream dried technique, on the other hand, EmcoCEL[®] is manufactured by Spray dried technique. The purpose of this study is to characterise and compare Vivapur[®] 102 against EmcoCEL[®] 90M catalogued into the same MCC's grade, with the same average particle size (130 µm). Although, they differ from bulk density the manufacture describes them both as medium size MCC grade useful for the majority of directly compressible actives [7],[8],[9].

To achieve the goal, the SeDeM Expert System was applied on the two MCC mentioned above. This methodology allows to characterise and compare powders' critical parameters involved in the direct compression process [10].

EXPERIMENTAL METHODS

Materials

Vivapur[®] 102 manufactured by JRS Pharma, air stream dried quality, batch n^o: 3610201109.

EmcoCEL[®] 90M manufactured by JRS Pharma, spray dried quality, batch n^o: 610570238.

Methods

The SeDeM methodology was performed to evaluate and compare the properties of Vivapur[®] 102 and EmcoCEL[®] 90M in direct compression.

RESULTS AND DISCUSSION

The SeDeM Diagram was done for both excipients and the results obtained are shown in Table I and the determined SeDeM diagrams are shown in Figure 1.

For both excipients, the IGC (Good compression index) values was greater than 3 (3.01 and 3.43) for the Vivapur[®] 102 and the EmcoCEL[®] 90M. This indicates that the excipients are suitable for direct compression. Although, EmcoCEL[®] 90M has better global properties than Vivapur 102 making it more suitable for this process. However, IP (Parameter Index) scored values were below 0.3 (0.33 and 0.42 respectively), which means that the most parameters are below 3 for both products.

The mean "Dimensions" (calculated from the Da and Dc) had deficient values (3.73 and 4.17) but EmcoCEL[®] 90M has a slight higher bulk density. There are not significant differences between both excipients "Compressibility" means (calculated from the Ie, IC and Icd) obtaining notable values (6.79 and 6.89) and EmcoCEL[®] 90M, according to the literature. On the other hand, in Flowability/Powder flow terms (calculated from the IH, α and t^o), the spray dried MCC stands out against Vivapur[®] 102 (6.48 and 3.47 respectively). Furthermore, it should be pointed that EmcoCEL[®] 90M behaves as free flow powder whereas, to flow properly, Vivapur[®] 102 required the funnel to be stroke.

MCC's type	PARAMETER (r)											MEAN			INDEX					
	Da	Dc	W	IC	Icd	SH	α	t ^o	%HR	%H	%PF	Dimensions	Compressibility	Flowability/Powder Flow	Lubricity/Stability	Lubricity/Dosage	IP	IPP	ICG	
Vivapur 102	3.22	4.28	4.41	4.95	9.00	3.38	3.90	4.17	4.11	6.36	3.33	3.10	3.75	6.79	5.47	6.25	3.17	0.33	3.26	3.01
EmcoCEL 90M	3.50	4.75	3.73	4.90	10.00	3.51	4.06	3.00	3.82	6.89	4.31	3.10	4.17	6.89	6.48	6.33	3.71	0.42	3.71	3.43



The mean "Lubricity/Stability" (calculated from the %HR and %H) gives equivalent acceptable values. However, it should be noted that both studied MCCs showed deficient values for Relative Humidity parameter (%HR) where Vivapur[®] 102 showed a better value (4.11) than EmcoCEL[®] 90M (3.83). Nevertheless, the average was balanced by excellent Higrscopicity values (%H). Despite of the good values of "Lubricity/Stability", the "Lubricity/Dosage" (calculated from IP and %PF) values are deficient for both excipients studied. EmcoCEL[®] 90M showed the same low homogeneity as Vivapur[®] 102 though the last one presents higher amount of fine particles.

To sum up, the two studied MCC are manufactured by two different techniques that would have to provide different qualities. The SeDeM methodology showed that there were no significant differences in any field, saving the Flowability/Powder Flow, where spray dried technique grants an improvement in Flowability/Powder Flow to the MCC.

CONCLUSIONS

The main conclusions are the following:

- The SeDeM methodology showed that JRS pharma provides MCC of grade 102/90, which show suitable characteristics for direct compression regardless of the different manufacturing technique involved.
- The Spray dried manufacture technique provides a significant improvement in Flowability/Powder Flow for this studied MCC grade with no detriment on their Compressibility. Moreover, provides a slight improvement on Dosage/Lubricity and Dimensions.
- The studied products accomplished with the characteristics described by the manufacturer.

REFERENCES

1. Sivraj I, Martini I, Thomson C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm Sci Technol Today. 2000 Feb;3(2):58-63.
2. Doelker E. Comparative compaction properties of various Microcrystalline Cellulose types and Generic Products. Drug Dev Ind Pharm. 1993 Jan 19;19(17-18):2399-471.
3. Parker MD, Rowe RC. Source variation in the wet massing (granulation) of some microcrystalline celluloses. Powder Technol. 1991 Mar 1;65(1-3):273-81.
4. Suzuki T, Nakagami H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. Eur J Pharm Biopharm. 1999;47:225-30.
5. Rowe RC, McKillop AG, Bray D. The effect of batch and source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose. Int J Pharm. 1994 Jan;101(1-2):169-72.
6. Pesonen T, Paronen P. Evaluation of a New Cellulose Material as Binding Agent for Direct Compression of Tablets. Drug Dev Ind Pharm. 1986 Jan 19;12(11-13):2091-111.
7. Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, et al. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. Eur J Pharm Biopharm. 2008;69(3):1029-39.
8. Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruiz R, et al. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner Index (IH) and relative humidity (%RH). Eur J Pharm Biopharm. 2011 Oct 1;79(2):464-72.
9. Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruiz R, García-Montoya E, et al. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. Int J Pharm. 2014 Aug 15;470(1-2):15-27. A
10. JRS Pharma - EMCOCEL[®] & VIVAPUR[®] | Microcrystalline Cellulose [Internet]. [cited 2015 Nov 12]. Available from: http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/binders/emcocel-vivapur.php?navid=817901817901

Application of SeDeM Diagram as quality control tool: Reproducibility study of three Emcompress® batches

Isaac Nofrerias Roig⁽¹⁾, Anna Nardi Ricart⁽¹⁾, Marc Suñé-Pou^(1,3), Josep Ramón Tico Grau^(1,2), Montserrat Miñarro Carmona^(1,2), Josep Maria Suñé-Negre^(1,2)

¹ Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Joan XXIII 27-32, CP 08028 Barcelona - Spain.

² Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group, IDIBELL-UB, Duran i Reynals Hospital, 3a level, Gran Via de l'Hospitalet 199, CP 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain.

³ Department of Molecular Biology, Instituto de Parasitología Y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN-CSIC), PTS Granada 18016, Spain

Email de contacto: nofrieriasroig@ub.edu

Introduction

The SeDeM Methodology is a galenic method applicable in tablet-formulation studies. It characterizes and provides information about powdery substances: excipients as well as drug substance. This characterization indicates the suitability to which substances can be successfully compressed by direct-compression technology. In this study, the SeDeM Method is applied to study the reproducibility of a powder manufacturing process (1-4).

Emcompress® are calcium phosphates manufactured by JRS Pharma. Calcium phosphates are water insoluble filler excipients for wet granulation and direct compression (5,6). As fillers, they tend to be in high amounts in the formulations. Therefore, a not reproducible manufacturing technique could have critical consequences in the final formula behavior.

The aim of this study is to characterize three different batches of Emcompress® with SeDeM methodology and determine, statistically, their Confidence Intervals in order to know if the manufacturing technique is reproducible.

Material and Methods

Three Emcompress® manufactured by JRS Pharma, batches:

-Emcompress® batch: 15B-063

-Emcompress® batch: 15C-093

-Emcompress® batch: 15D-108

The SeDeM methodology was performed to evaluate and compare the three batches of Emcompress®. The average of each incidence mean and index was calculated as well as its standard deviation and its Coefficient of Variation. The Mean and the Confidence Intervals were calculated for each parameter.

Results and discussion

The Incidence means values obtained for each batch, their average and their standard deviations are shown in Table 1. The SeDeM diagrams obtained and the average diagram are illustrated in Figure 1. The mean obtained for each parameter and their Confidence Intervals are shown in Table 2.

Emcompress® average diagram (see Fig. 1) indicates that it is a really suitable excipient to be compressed by means of direct compression. It displays an Index of Good Compression (IGC) of 6.60 and a Parametric Index (PI) of 0.67. It has excellent dimensions (9.99). It stands out with the Flowability value (7.91) because it displays an excellent value for Flow time (9.02) and Hausner Index (9.29). Besides, the values obtained for the Lubricity/Stability and Dosage/Lubricity means are also good (7.17 and 7.04 respectively). Its compressibility is the unique incidence mean which does not reach the acceptable value of 5.00. Although it shows a good cohesion (7.54), its Carr's Index and its Airiness Index are deficient. However, this deficiency is easily solvable in combination of another filler binder which displays good compressibility.

Regarding the Standard Deviation obtained for each incidence mean (see Table 1), we can see that the greatest standard deviation is smaller than 0.3, except the standard deviation for "Lubricity/dosage" (0.95). The greatest deviation is observed in the Homogeneity Index. Actually, if a powder is not homogenous, the sample taken so as to analyze its homogeneity has not always the same composition. That is to say, no homogenous sample has more dissimilar results for Homogeneity Index than homogenous one.

The Confidence Intervals obtained for each incidence mean (see Table 2), indicates, in a 95% of cases, the differences between the batches have no critical influences on the powder characteristics. In this way, the manufacturing technique applied by JRS Pharma in Emcompress® manufacturing is reproducible and produces no critical differences between batches.

Conclusions

Regarding the results obtained it is possible to conclude:
-Emcompress is a really suitable excipient for direct compression although its compressibility is improbable.
-JRS Pharma manufacturing technique for Emcompress® is reliable and reproducible and it has been demonstrate statistically with 95% of confidence.
-SeDeM diagram can be used accurately as a Quality Control tool for pharmaceutical excipients.

Table 1. Means values for each batch: their averages, SDs and CVs

Batch	INCIDENCE MEANS					INDEXS		
	Dimensions	Compressibility	Flowability	Estability/ Lubricity	Dosage/ Lubricity	PI	IFP	IGC
15B-063	10	3,65	7,80	7,42	8,23	0,75	7,08	6,74
15C-093	9,96	3,52	7,98	7,22	6,64	0,67	6,84	6,51
15D-108	9,96	3,91	7,95	6,86	6,54	0,67	6,86	6,53
Mean	9,97	3,69	7,91	7,17	7,14	0,70	6,93	6,59
SD	0,02	0,20	0,10	0,28	0,95	0,05	0,13	0,13
CV	0,23	5,38	1,22	3,96	13,29	6,63	1,92	1,93

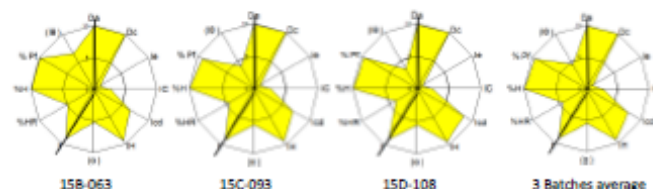


Fig. 1. SeDeM Diagrams

Table 2. Parameter's means and CIs.

Parameter	Mean (Confidence Interval 95%)	Standard deviation (Confidence Interval 95%)
Bulk Density (g/cm ³)	0.9975 ± 0.01283	[0.0076;0.0299]
Tapped Density (g/cm ³)	1.1405 ± 0.0224	[0.0133;0.0522]
Airiness Index	0.1257 ± 0.0143	[0.0030;0.0363]
Carr's Index (%)	12.5556 ± 1.6005	[0.3355;4.0491]
Cohesion Index (N)	146.000 ± 13.539	[17.8992;38.5572]
Hausner's Index	1.4333 ± 0.0207	[0.0043;0.0523]
Repose Angle (°)	22.8812 ± 1.2400	[0.7376;2.8980]
Flow Time (s)	1.9622 ± 0.1282	[0.1127;0.3195]
Relative Humidity (%)	5.6528 ± 0.7689	[0.4573;1.7970]
Hygroscopicity (%)	0.0237 ± 0.0809	[0.0170;0.2048]
Fine Particles (%)	2.0783 ± 3.8991	[-1.8208;5.9774]
Homogeneity Index	0.0094 ± 0.0081	[0.0012;0.0175]

[1] Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, Hernández Pérez C, Ruñí Roura R, García Montoya E, et al. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. Cienc tecnol pharm. 2005;125-36.

[2] Pérez P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García-Montoya E, et al. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. Eur J Pharm Biopharm. 2006;64(3):351-9.

[3] Aguilar JE, Montoya EG, Lozano PP, Negre JMS, Carmona MM, Grau JRT. 6 - New SeDeM-ODT expert system: an expert system for formulation of orodispersible tablets obtained by direct compression. Formulation Tools for Pharmaceutical Development. 2013; 137-154 p.

[4] Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruñí R, García-Montoya E, et al. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. Int J Pharm. 2014 Aug 15;470(1-2):15-27.

[5] Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2009.

[6] JRS Pharma. JRS PHARMA FAMILY [Internet]. [cited 2016 Jul 16]. Available from: http://www.jrspharma.com/pharma_en/productservices/excipients/binders.php

Application of the SeDeM diagram to determine the Zidovudine's suitability to be compressed by direct compression

¹ Isaac Nofrerias, ¹ Anna Nardi, ^{1,2} Marc Suñé-Pou, ^{1,3} Encarna García-Montoya, ^{1,3} Pilar Pérez-Lozano, ^{1,3} Josep M² Suñé-Negre, ^{1,3} Josep Ramon Tioó, ^{1,3} Montserrat Miñarro-Carmona

¹ Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Joan XXIII 27-32, CP 08028 Barcelona - Spain.

² Department of Molecular Biology, Institute of Parasitology y Biomedicine "López-Neyra" (IPBLN-CSIC), PTS Granada 18016, España.

³ Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group, IDIBELL-UB, Duran I Reynals Hospital, 3a level, Gran Via de l'Hospitalet 199, CP 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain.

e-mail: isac.nofre@ub.edu

11th PBP World Meeting, March 26-29, 2018 Granada, Spain

INTRODUCTION

The SeDeM Methodology (1) is a new pharmaceutical method applicable in tablet-formulation studies. It characterizes 12 parameters of powdery substances, regardless they are excipients or active pharmaceutical ingredients (API). As a result, it provides information, in diagram form, about the suitability to which substances can be successfully compressed by direct compression (DC). This suitability is shown as Index of Good Compressibility (IGC). It is a number within a range of 0 to 10 where 10 means an excellent suitability to DC whereas a 0 means none aptitude to be compressed by DC and 3 is considered the acceptance limit. The knowledge of a powder's weakest parameters leads to select the proper technology and to formulate a final blend which is capable to correct them. A mathematical equation was design to predict the correct amount required to correct these deficiencies. As established in earlier studies (2-3), SeDeM characterization is a useful tool which allows to compare the same product of different manufacturers as well as different batches of the same manufacturer. That is the reason why SeDeM is a good screening and validation tool for the excipients choice. In one study (3), a mathematical equation (see equation 1) was established so as to predict which amount of excipient is required to correct API's deficiencies.

$$CP = 100 - \left(\frac{RE-R}{RE-RP} \times 100 \right) \quad (1)$$

Where CP is the % of corrective excipient, RE is the mean-incidence radius value (compressibility, in this case) of the corrective excipient, R is the mean-incidence radius value to be obtained in the blend, and RP is the mean-incidence radius value (compressibility, in this case) of the API to be corrected. In this study the SeDeM diagram is determined for Zidovudine that is an antiretroviral that belongs to the nucleoside analog reverse-transcriptase (NRTI) class. It is commonly used in combination with other antiretroviral therapies which it is known as highly active antiretroviral therapy (HAART). The posology of Zidovudine is 200 mg three times per day or 300 mg twice per day. Often it is combined with other APIs and as result they constitute a high percent of the whole tablet (6,7). Therefore, they have a critic impact in the compression results. The aim of this study is to analyse the Zidovudine's SeDeM diagram and determine whether it is suitable to be compressed by direct compression or not. Moreover, the equation 1 is used in order to predict the quality required of a hypothetical excipient to formulate the API at 30% (it would be a tablet of 600 mg with a single dose of 300 mg).

EXPERIMENTAL METHODS

Materials

Zidovudine Batch: PILDTO 31149, BLANVER

Methods

The SeDeM methodology was perform to evaluate Zidovudine's suitability to be compressed by DC. To determine the parameters, the methods indicated in the pharmacopoeias were applied wherever possible. When the methods were not available, a system based on the common practice used in pharmaceutical research and specifically adapted for the SeDeM Diagram was proposed.

RESULTS AND DISCUSSION

The SeDeM Diagram was done for Zidovudine and the results obtained are shown in Table 1 and the determined SeDeM diagram is shown in Figure 1.

Incidence Mean	Parameter	Acronym	Units	Experimental value	Radius	Incidence mean value
Dimensions	Bulk density	Da	g/ml	0.411	4.11	4.7
	Tapped density	Dt	g/ml	0.528	5.28	
Compressibility	Inter-particle air index	Ia	-	0.129	4.49	3.55
	Carotz index	IC	%	22.159	4.43	
	Collapsion index	Icd	%	34.020	5.73	
Flowability/Powder flow	Hausner index	HI	-	1.285	8.58	8.15
	Repose angle	ra	°	45.687	8.86	
Lubricity/Stability	Flow time	t	seg	165	3.02	9.34
	Moisture content	%MB	%	0.895	9.12	
Doseage/Uniformity	Homogeneity	%H	%	0.876	9.54	2.88
	Rese particula (D90)	%RP	%	57.141	8.02	
	Homogeneity index	HI	-	0.851	5.73	
	Parameter's Index			0.42		
	Parameter's Profile			4.49		
	Good Compressibility Index			4.33		

For this API, the IGC value is below the acceptance limit (4.28) which points out that this API is not suitable for DC by itself. Furthermore, IP (Parameter index) value is below 0.3 (0.42), which means that the most parameters are below 3. So the most of its parameters are deficient.

The mean "Dimensions" (calculated from the Da and Dt) had a value close to the acceptability (4.70). This is not a quite bad value so it means there will not be serious troubles to fulfil a high tablet weight. Otherwise, there no enough room in the die to achieve high weights. "Compressibility's" mean (calculated from the Ia, IC and Icd) has a deficient value (3.55). This is one of the most critic incidence means in the SeDeM diagram since it indicates the powder's compressibility and compactability. In other words, the powder's ability to rearrange throughout the die and its ability to form inter-particular bonds under compression forces. In the same way, Flowability/Powder flow (calculated from the HI, ra and t*), has also a deficient value (3.15). Even though Hausner Index has an excellent value (8.58), the other ones, repose angle, have far deficient value (0.86 and 0.00) because the powder does not flow freely. Flowability is also critical for a proper tableting. A good powder flow implies a proper die filling with a consequent dosage and weight uniformity. The results obtained show this powder has not the adequate flow nor enough compressibility/compactability. That means there would be no homogeneous die filling but a lack of tablet hardness.

On the other hand, the mean "Lubricity/Stability" (calculated from the %MB and %H) gives an excellent value (9.34). This value points out there is no trend to gain ambient water by the API and its moisture content is low. Thus, it is expected to be a stable API without water interaction. Despite of the good values of "Lubricity/Stability", the "Lubricity/Doseage" (calculated from IB and %RP) value is deficient. This deficiency is not owe to a lack of homogeneity, which has an acceptable value (3.75), but for a high amount of particle fines. High amount of fine particles implies a lot of dust that may origin troubles during tableting process.



Figure 1. Zidovudine's SeDeM Diagram

To summarize, the studied API is not suitable for DC by itself. However, although its parameters are deficient, they are enough to be corrected with an adequate formulation. According to the mathematical equation shown as equation 1, to obtain a suitable blend for DC an excipient with a compressibility of 6.45 and a Flowability of 6.83 would be required to obtain a formulation with a 30% of API. That is to say, a 600 mg tablet with a dosage of 300 mg to Zidovudine.

CONCLUSIONS

The main conclusions are the following:

- Zidovudine is not suitable for DC by itself but its deficiencies could be corrected with a good excipients' choice.
- The SeDeM Methodology is a simple, fast practical, economical and useful pharmaceutical technological tool to characterize and determine the best technology to produce tablets.

REFERENCES

1. Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhl R, García-Montoya E, et al. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc tecnol farmac*. 2005;3:125-36.
2. Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García-Montoya E, et al. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006;64(3):351-9.
3. Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, et al. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2008;69(3):1029-39. S0939641108000246
4. Saurí J, Millán D, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Sarate R, Fábregas A, et al. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *Int J Pharm*. 2014;461:38-45.
5. Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhl R, García-Montoya E, et al. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *Int J Pharm [Internet]*. 2014 Aug 15;470(1-2):15-27.
6. Kayitare E, Verwaet C, Ntawukulilyayo JD, Seminega B, Bortel V, Remon JP. Development of feed dose combination tablets containing zidovudine and lamivudine for paediatric applications. *Int J Pharm*. 2009;370:41-6.
7. HIV resistance to reverse transcriptase inhibitors. *Biochem Pharmacol [Internet]*. Elsevier; 1994 Jan 20 ;47(2):155-69.

Application of SeDeM Diagram as quality control tool: Reproducibility study of three Microcel® 102 batches

Nofreñas Roig Isaac⁽¹⁾, Nardi Ricart Anna⁽¹⁾, Suñé-Pou Marc^(1,3), García Montoya Encarna^(1,2), Pérez Lozano Pilar^(1,2), Miñarro Carmona Montserrat^(1,2), Suñé-Negre Josep Maria^(1,2), Ticó Grau Josep Ramon^(1,2)

¹ Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Joan XXIII 27-32, CP 08028 Barcelona - Spain.

² Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group, IDIBELL-UB, Duran i Reynals Hospital, 3a level, Gran Via de l'Hospitalet 199, CP 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain.

³ Department of Molecular Biology, Instituto de Parasitología Y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN-CSIC), PTS Granada 18016, Spain

Email : nofreñasroig@ub.edu

Introduction

Microcel® is a Microcrystalline Cellulose brand manufactured by Blanver. Microcrystalline Celluloses are one of the principal excipients in direct compression formulations. They are mainly used as fillers because they combine good compactability and an acceptable flowability (1). Due to their function, they suppose a high percentage of the formula (2). Thus, a not reproducible MCCs manufacturing implies critical changes in the final formula behavior. In the literature, it has been described that differences in the Microcrystalline Celluloses properties could be due to a sort of different factors, for instance the use of different kinds of raw materials or the manufacturing conditions (3,4,5).

The SeDeM Methodology is a new galenic method applicable in tablet-formulation studies. It characterizes powders such as excipients or APIs. This characterization provides information, in diagram form, about the suitability to which substances can be successfully compressed by direct-compression (6,7,8). In this study, the SeDeM Method is applied as a quality tool to study the reproducibility of Microcel® 102's manufacturing process, as it has been done for other excipients in previous works (9). The purpose of this study is to characterize three different batches of Microcel® 102 applying the SeDeM's methodology and calculate the parameters' Confidence Intervals as well as their impact into the radius conversion, in order to know if the manufacturing technique is reproducible.

Material and Methods

Three Microcel® 102 manufactured by Blanver; batches: 135003107, 145001002 and 145001124.

The SeDeM diagram was determined for the three batches of Microcel® 102. The average of each incidence mean and index was calculated as well as its standard deviation. The Mean and the Confidence Intervals were calculated for each parameter.

Results and discussion

The Incidence means values obtained for each batch, their average and their standard deviations are shown in Table 1. The SeDeM diagrams obtained and the average diagram are illustrated in Figure 1. The mean obtained for each parameter and their Confidence Intervals are shown in Table 2.

Microcel®'s average diagram (see Fig. 1) indicates that it is possible to compress it by direct compression.

It displays an Index of Good Compression (IGC) of 4.24 and a Parametric Index (PI) of 0.33. It stands out with the "compressibility" value (6.88). However, there is a high variability between one of the three batches and the other two in relation to this Incidence Mean. The Batch 135003107 exhibits a deficient compressibility whereas batches 145001002 and 145001124 exhibit notable compressibility. The average diagram has low dimensions (3.92) and the values obtained for the "Lubricity/Stability" and "Dosage/Lubricity" are also below the acceptable limit (4.05 and 2.58 respectively) and they also show a high variability. Its "Flowability" neither reaches the acceptable value (3.93). The analysis of each batch's diagram induces to think that the three batches display some variability but if we take into account the Confidence Interval of each parameter (see table 2), it is clear that the batches show high variability.

The Confidence Intervals indicate that, in 95% of the cases, there are critical differences (between the batches) in all of the incidence means except in the "dimensions". The conversion of experimental data's Confidence Intervals into the radius value indicates that five of twelve parameters may exhibit intervals greater than two in the radius scale (out of ten). It should be noted that Flow time and Relative Humidity's intervals are greater than five. That is to say, the intervals are bigger than the whole radius scale. Besides four more parameters display intervals closer to one which could even be considered as critical difference.

Regarding the diagrams and the Confidence Intervals, the critical differences are due to the batch 135003107 whereas the batches 145001002 and 145001124 show similar behaviors. Therefore, the manufacturing technique applied by Blanver in Microcel® 102 manufacturing is not reproducible and produces critical differences between batches in relation to their "Compressibility" and their "Lubricity".

Table 1. Means values for each batch: their averages, SDs and CVs

Batch	INCIDENCE MEANS					INDEXs		
	Dimensions	Compressibility	Flowability	Stability/Lubricity	Dosage/Lubricity	PI	IGC	IGC
145001124	3,84	7,17	4,48	6,73	3,00	0,50	5,17	4,92
145001002	4,06	7,28	3,89	6,35	2,29	0,42	4,91	4,67
135003107	3,87	4,62	4,08	4,05	2,45	0,17	3,90	3,72
Three batches' Average	3,92	6,88	3,93	4,05	2,58	0,33	4,46	4,24
SD	0,12	1,51	0,30	1,45	0,37	0,17	0,67	0,63
CV	3,04	21,88	7,66	35,81	14,44	52,16	15,04	14,93

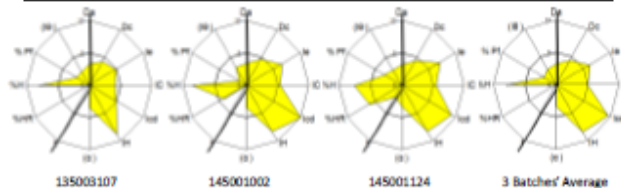


Fig. 1. SeDeM Diagrams

Table 2. Parameter's means and CIs.

Incidence mean	Parameter	Mean (Confidence Interval 95%)	Impact on the radius value	Standard deviation (Confidence Interval 95%)
Dimensions	Bulk Density (g/cm ³)	0.336 ± 0.0115	± 0.115	[0.0068;0.0269]
	Tapped Density (g/cm ³)	0.447 ± 0.0209	± 0.209	[0.0124;0.0487]
Compressibility	Airiness Index	0.7360 ± 0.3228	± 2.690	[0.0677;0.8167]
	Carr's Index (%)	24.6733 ± 9.5857	± 1.917	[2.0091;24.2513]
	Cohesion Index (N)	190.200 ± 46.059	± 2.303	[60.8925;131.1710]
Flowability	Hausner's Index	1.3300 ± 0.1638	± 0.903	[0.0343;0.4144]
	Repose Angle (°)	32.8370 ± 0.7992	± 0.157	[0.4758;1.870]
Stability/Lubricity	Flow Time (s)	32.8889 ± 15.9851	± 7.948	[13.9676;39.6157]
	Relative Humidity (%)	8.5523 ± 5.2356	± 5.236	[3.1141;12.2360]
Dosage/Lubricity	Hygroscopicity (%)	3.8747 ± 2.5376	± 1.269	[0.5319;6.4201]
	Fine Particles (%)	38.426 ± 11.6099	± 2.322	[2.4334;29.3724]
Lubricity	Homogeneity Index	0.0057 ± 0.0019	± 0.950	[0.0004;0.0048]

Conclusions

- The Confidence Intervals (with a confidence of 95%) demonstrate that Blanver's manufacturing technique for Microcel® 102 is not reliable or reproducible.
- Two batches show similar results while the other show deficient values in "compressibility" and "stability/lubricity".
- SeDeM diagram can be used accurately as a Quality Control tool for pharmaceutical excipients.

[1] Jivra I, Martini L, Thomson C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm Sci Technol Today*. 2000 Feb;3(2):58-63.

[2] Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2009.

[3] Doelker E. Comparative compaction properties of various Microcrystalline Cellulose types and Generic Products. *Drug Dev Ind Pharm*. 1993 Jan 19;19(17-18):2399-471.

[4] Suzuki T, Nakagami H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 1995;47:225-30.

[5] Rowe RC, McKillop AG, Bray D. The effect of batch and source variation on the crystallinity of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm*. 1994 Jan;101(1-2):169-72.

[6] Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García Montoya E, Hernández C, Ruhl R, Ticó JR. A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm & Biopharm*. 2006; 64: 351-359.

[7] Suñé Negre JM, Roig Carreiras M, Fuster García R, García Montoya E, Pérez Lozano P, Aguilar Díaz JE, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR. SeDeM Diagram: an expert system for preformulation, characterization and optimization of tablets obtained for direct compression. En Aguilar Díaz JE. *Formulations tools for pharmaceutical development*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge (UK), 2013: 109-135.

[8] Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhl R, García-Montoya E, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR. New classification of directly excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *Int J Pharm*. 2014; 470: 15-27.

[9] Nofreñas Roig I, Nardi Ricart A, Suñé-Pou M, Ticó Grau JR, Miñarro Carmona M, Suñé-Negre JM. Application of SeDeM Diagram as quality control tool: Reproducibility study of three Encomprex® batches. *XIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG 2017)*. 2017.

ANNEX 3

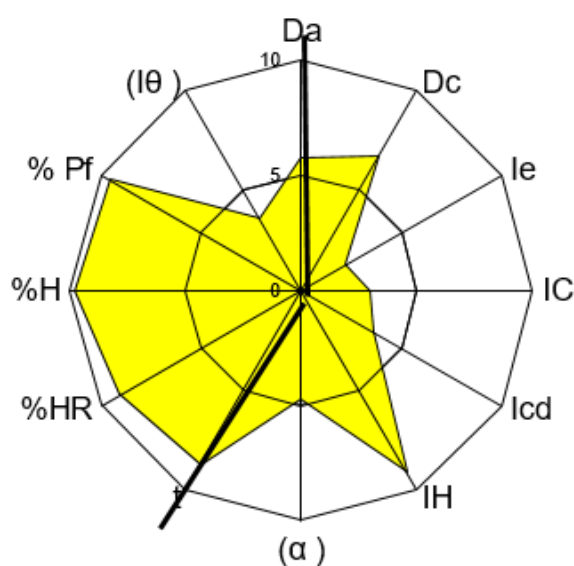
DIAGRAMES SEDEM OBTINGUTS EN L'ESTUDI DE L'ADDICIÓ DEL PUNT DE FUSIÓ

Taula 133. Paràmetres obtinguts pel PEG 4000, Lot: 25041S1561

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.570	5.70	6.20
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.669	6.69	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.260	2.17	2.92
	Índex de Carr	IC	%	14.798	2.96	
	Índex de cohesió	lcd	N	72.600	3.63	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.174	9.13	7.52
	Angle de repòs	(α)	°	26.434	4.71	
	Temps de lliscament	t	seg	2.590	8.71	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0.925	9.08	9.43
	Higroscopicitat	%H	%	0.414	9.79	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	2.248	9.55	6.58
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0072	3.60	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.58
6.31
6.01

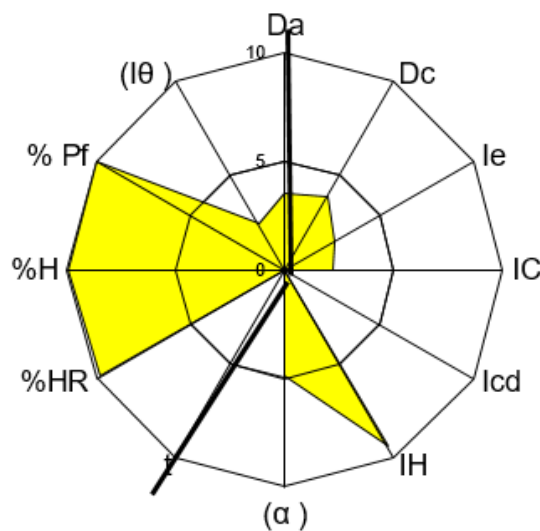


Il·lustració 100. Diagrama SeDeM obtingut pel PEG 4000

Taula 134. Paràmetres obtinguts pel Tocoferol-Nicotinato, Lot: 601548

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.347	3.47	3.68
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.389	3.89	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.311	2.59	1.58
	Índex de Carr	IC	%	10.797	2.16	
	Índex de cohesió	lcd	N	0.000	0.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.121	9.40	4.76
	Angle de repòs	(α)	°	25.528	4.89	
	Temps de lliscament	t	seg	NA	0.00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0.189	9.81	9.88
	Higroscopicitat	%H	%	0.097	9.95	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	0.001	10.00	6.22
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0049	2.45	

INDEX PARAMÈTRIC	0.33
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	4.88
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	4.65



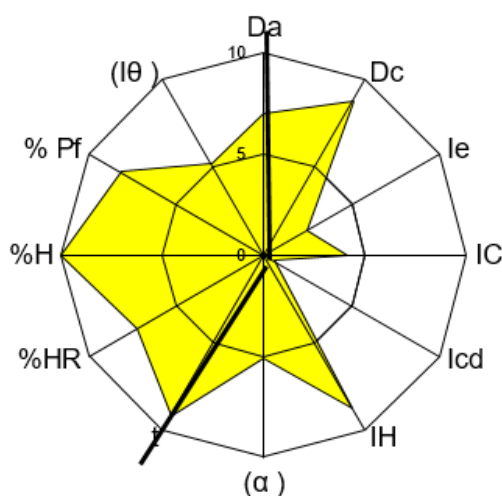
II-lustració 101. Diagrama SeDeM obtingut pel Tocoferol-Nicotinato

Taula 135. Paràmetres obtinguts per la sulfadimetoxina, Lot: M21313

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.698	6.98	7.89
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.879	8.79	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.295	2.46	2.38
	Índex de Carr	IC	%	20.592	4.12	
	Índex de cohesió	lcd	N	11.000	0.55	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.259	8.71	7.66
	Angle de repòs	(α)	°	24.420	5.12	
	Temps de lliscament	t	seg	1.693	9.15	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2.762	7.24	8.62
	Higroscopicitat	%H	%	0.000	10.00	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	9.218	8.16	6.68
	Índex d'homogeneïtat	($I\theta$)		0.0104	5.20	

INDEX PARAMETRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.75
6.37
6.07



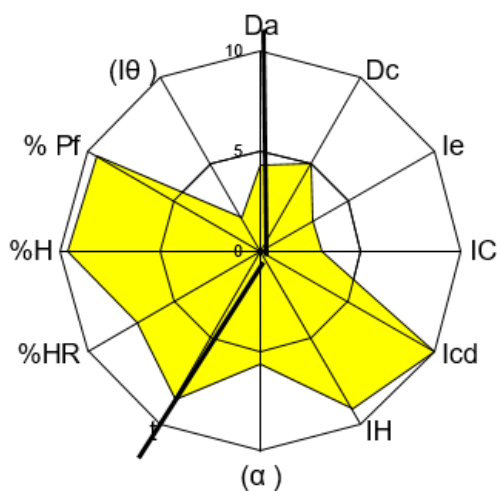
Il·lustració 102. Diagrama SeDeM obtingut per la sulfadimetoxina

Taula 136. Paràmetres obtinguts pel Galen IQ 721, Lot: L121393602

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.424	4.24	4.63
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.501	5.01	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.362	3.02	5.36
	Índex de Carr	IC	%	15.369	3.07	
	Índex de cohesió	Icd	N	442.600	10.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.182	9.09	7.78
	Angle de repòs	(α)	°	21.667	5.67	
	Temps de lliscament	t	seg	2.810	8.60	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	2.814	7.19	8.43
	Higroscopicitat	%H	%	0.649	9.68	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	2.697	9.46	5.68
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0038	1.90	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.67
6.41
6.10



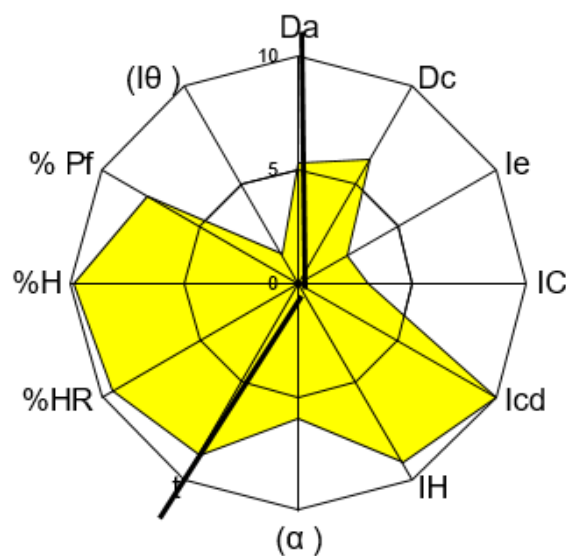
Il·lustració 103. Diagrama SeDeM obtingut pel Galen IQ 721

Taula 137. Paràmetres obtinguts pel Pardeck M 200, Lot: M846119

INCIDENCIA	Paràmetre	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.528	5.28	5.76
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.623	6.23	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.289	2.41	5.15
	Índex de Carr	IC	%	15.249	3.05	
	Índex de cohesió	lcd	N	233.200	10.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.180	9.10	7.94
	Angle de repòs	(α)	°	20.074	5.99	
	Temps de lliscament	t	seg	2.533	8.73	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0.502	9.50	9.69
	Higroscopicitat	%H	%	0.231	9.88	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	11.807	7.64	4.57
	Índex d'homogeneïtat	($l\theta$)		0.0030	1.50	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.75
6.61
6.29

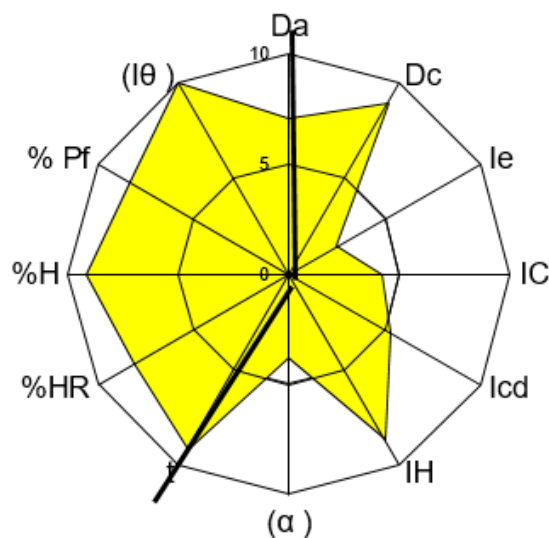


Il·lustració 104. Diagrama SeDeM obtingut pel Pardeck M 200

Taula 138. Paràmetres obtinguts pel Lactosa Ph. Eur., Lot: 14-H27-B01-303758

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.707	7.07	8.02
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.896	8.96	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.298	2.48	4.00
	Índex de Carr	IC	%	21.094	4.22	
	Índex de cohesió	Icd	N	105.800	5.29	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.267	8.67	7.20
	Angle de repòs	(α)	°	31.091	3.78	
	Temps de lliscament	t	seg	1.667	9.17	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	1.876	8.12	8.65
	Higroscopicitat	%H	%	1.653	9.17	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	8.449	8.31	9.16
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0208	10.00	

INDEX PARAMÈTRIC	0.75
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	7.10
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	6.76

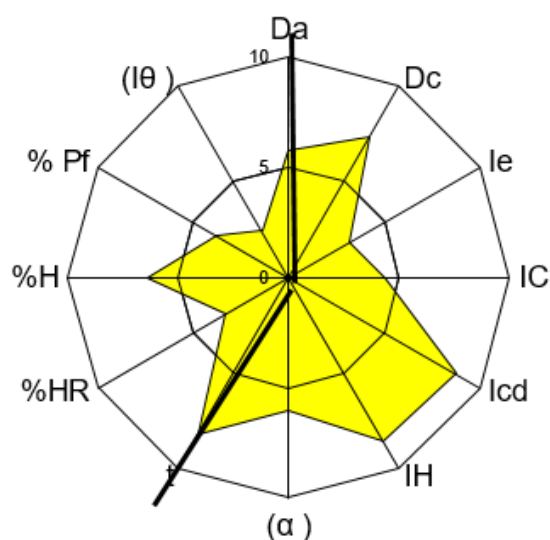


II-lustració 105. Diagrama SeDeM obtingut pel Lactosa Ph. Eur.

Taula 139. Paràmetres obtinguts pel Lycatab, Lot: E2999

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.571	5.71	6.50
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.729	7.29	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.380	3.17	5.41
	Índex de Carr	IC	%	21.674	4.33	
	Índex de cohesió	Icd	N	174.400	8.72	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.277	8.62	7.63
	Angle de repòs	(α)	°	19.739	6.05	
	Temps de lliscament	t	seg	3.577	8.21	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	6.693	3.31	4.85
	Higroscopicitat	%H	%	7.229	6.39	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	31.225	3.76	3.08
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0048	2.40	

INDEX PARAMÈTRIC	0.58
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	5.66
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	5.39



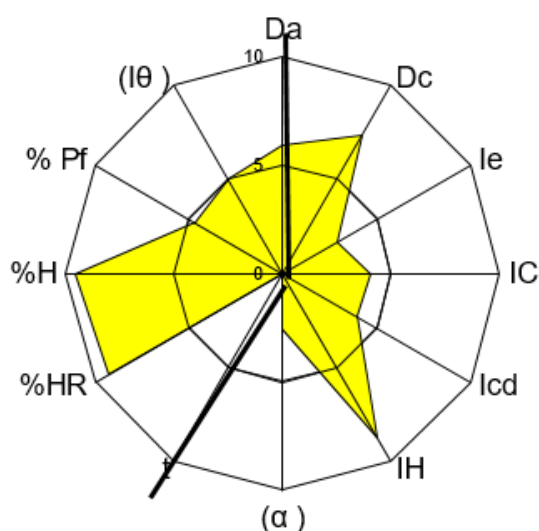
Il·lustració 106. Diagrama SeDeM obtingut pel Lycatab

Taula 140. Paràmetres obtinguts pel Mannitol Ph. Eur., Lot: 16D05-B03-323745

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.586	5.86	6.61
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.735	7.35	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.346	2.88	3.64
	Índex de Carr	IC	%	20.272	4.05	
	Índex de cohesió	lcd	N	79.600	3.98	
Flüidesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.254	8.73	3.76
	Angle de repòs	(α)	°	37.270	2.55	
	Temps de lliscament	t	seg	NA	0.00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0.678	9.32	9.45
	Higroscopicitat	%H	%	0.842	9.58	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	26.889	4.62	4.84
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0101	5.05	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.50
5.33
5.08



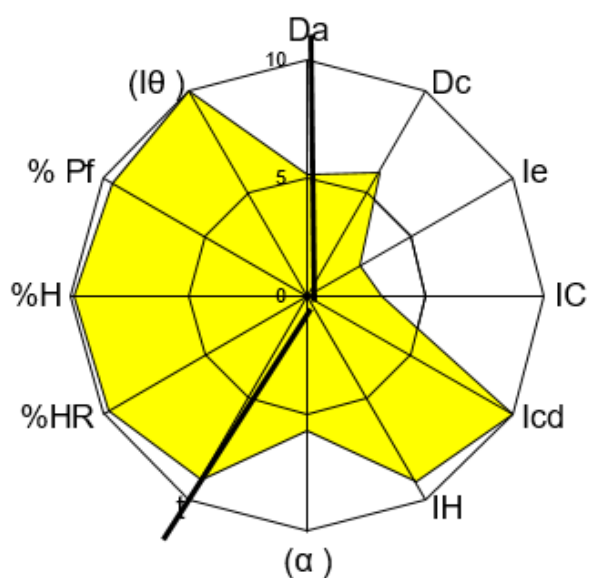
Il·lustració 107. Diagrama SeDeM obtingut pel Mannitol Ph. Eur.

Taula 141. Paràmetres obtinguts pel Pearlitol SD 200, Lot: E694G

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.508	5.08	5.55
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.601	6.01	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.305	2.54	5.21
	Índex de Carr	IC	%	15.474	3.09	
	Índex de cohesió	Icd	N	374.000	10.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.183	9.09	7.93
	Angle de repòs	(α)	°	21.476	5.70	
	Temps de lliscament	t	seg	2.000	9.00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	0.275	9.73	9.79
	Higroscopicitat	%H	%	0.290	9.86	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	2.358	9.53	9.76
	Índex d'homogeneïtat	(I θ)		0.0370	10.00	

INDEX PARAMÈTRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.83
7.47
7.11



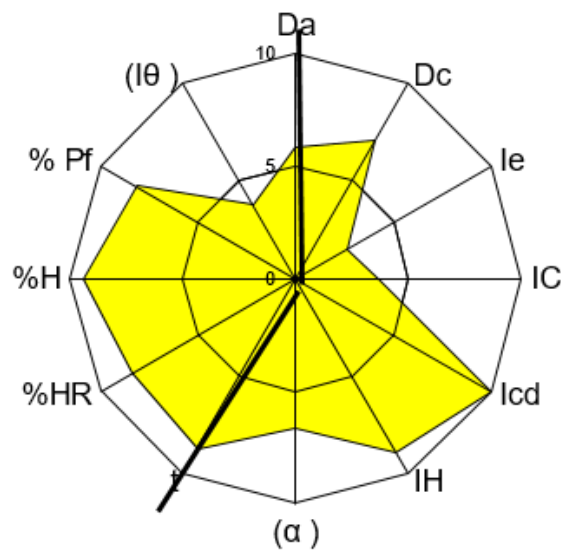
II·lustració 108. Diagrama SeDeM obtingut pel Pearlitol 200 SD

Taula 142. Paràmetres obtinguts pel Starlac, Lot: YM065

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.579	5.79	6.43
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.707	7.07	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.313	2.61	5.41
	Índex de Carr	IC	%	18.105	3.62	
	Índex de cohesió	Icd	N	251.400	10.00	
Fluïdesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.221	8.90	8.11
	Angle de repòs	(α)	°	16.580	6.68	
	Temps de lliscament	t	seg	2.513	8.74	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	1.619	8.38	8.92
	Higroscopicitat	%H	%	1.085	9.46	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	9.226	8.15	5.95
	Índex d'homogeneïtat	($I\theta$)		0.0075	3.75	

INDEX PARAMETRIC
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)

0.75
6.93
6.60

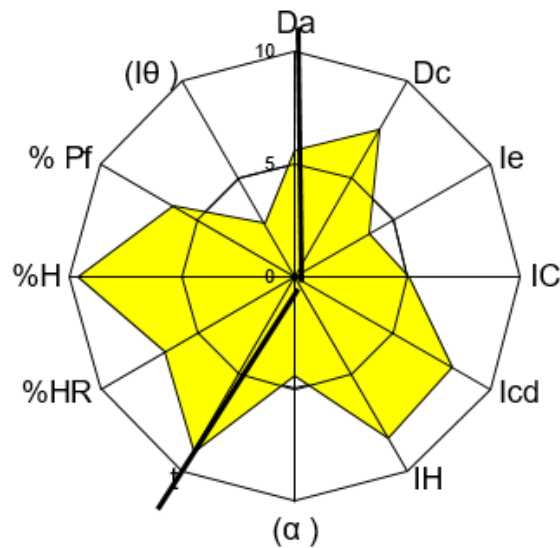


Il·lustració 109. Diagrama SeDeM obtingut per l'Starlac

Taula 143. Paràmetres obtinguts pel Tablettose 80, Lot: L1208

INCIDÈNCIA	Paràmetre	sigles	unitat	valors experimentals	(r)	mitjana d'incidèn.
Dimensions	Densitat aparent	Da	g/ml	0.561	5.61	6.57
	Densitat compactada	Dc	g/ml	0.752	7.52	
Compressibilitat	Índex d'esponjositat	le	-	0.453	3.78	5.62
	Índex de Carr	IC	%	25.399	5.08	
	Índex de cohesió	lcd	N	160.200	8.01	
Fluidesa/Lliscament	Índex de Hausner	IH	-	1.340	8.30	7.24
	Angle de repòs	(α)	°	27.856	4.43	
	Temps de lliscament	t	seg	2.000	9.00	
Lubrificació/Estabilitat	Humitat relativa	%HR	%	3.260	6.74	8.21
	Higroscopicitat	%H	%	0.629	9.69	
Lubrificació/Dosificació	Partícules <50 μ m	% Pf	μ	18.756	6.25	4.50
	Índex d'homogeneïtat	($l\theta$)		0.0055	2.75	

INDEX PARAMÈTRIC	0.75
PERFIL PARAMÈTRIC (mitjana de tots els radis)	6.43
INDEX DE BONA COMPRESSIBILITAT(IGC)	6.12



II-lustració 110. Diagrama SeDeM obtingut pel Tablettose 80