

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE FARMACIE
BUCUREȘTI

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**CERCETĂRI PRIVIND INFLUENȚA
CARACTERISTICILOR FIZICE ALE MATERIALELOR
FARMACEUTICE ASUPRA COMPRESIBILITĂȚII
ACESTORA**

DOCTORAND
SEF DE LUCRĂRI FARM.
GABRIEL ȘARAMET

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. VICTOR STĂNESCU

BUCUREȘTI
- 2007 -

CUPRINS

Teza de doctorat conține 277 pagini, 103 figuri și 177 tabele.

I. PARTEA TEORETICĂ

I.1. INTRODUCERE. CONSIDERAȚII ASUPRA FORMULĂRII COMPRIMATELOR

I.2. SCOPUL COMPRIMATELOR

I.3. DESIGNUL ȘI FORMULAREA COMPRIMATELOR

I.3.1. *Considerații generale*

I.3.2. *Proprietăți dezirabile ale materiilor prime*

I.3.2.1. *Dimensiunea particulelor*

I.3.2.2. *Umiditatea*

I.3.3.3. *Forma cristalină*

I.3.3.4. *Variabilitatea*

I.3.3.5. *Puritatea*

I.3.3.6. *Compatibilitatea*

I.4. COMPONENTELE COMPRIMATELOR

I.4.1. *Substanța activă*

I.4.2. *Excipienți*

I.4.2.1. *Diluanți*

I.4.2.2. *Lianți și fluide de umectare*

I.4.2.3. *Dezagreganți (dezintegranti)*

I.4.2.4. *Agenti anti-fricțiune*

I.4.2.4.1. *Lubrifianți insolubili*

I.4.2.4.2. *Lubrifianți solubili*

I.4.2.4.3. *Glisanți*

I.4.2.4.4. *Antiaderenți*

I.4.2.5. *Polimeri pentru cedarea controlată*

I.4.2.6. *Absorbanți*

I.4.2.6. *Edulcoranți/Aromatizanti*

I.4.2.7. *Coloranți*

I.4.2.8. *Agenti de umectare*

I.5. OBTINEREA COMPRIMATELOR

I.5.1. *Amestecarea pulberilor*

I.5.2. *Compactarea amestecului de pulberi*

I.5.2.1. *Comprimarea directă*

I.5.2.2. *Granularea umedă*

I.6. ECHIPAMENTE DE COMPRIMARE

I.6.1. *Mașini de comprimat cu excentric*

I.6.2. *Mașinile de comprimat rotative*

I.7. INSTRUMENTAREA MAȘINII DE COMPRIMAT

I.8. MAȘINILE DE COMPRIMAT INSTRUMENTATE ÎN CERCETARE ȘI DEZVOLTARE

I.9. ANALIZA DATELOR OFERITE DE MAȘINILE DE COMPRIMAT INSTRUMENTATE

I.10. EVALUAREA COMPRIMATELOR

I.10.1. *Probe oficinale*

I.10.1.1. *Uniformitatea unității de dozare*

I.10.1.2. *Dezintegrarea*

I.10.1.3. *Viteza de dizolvare*

I.10.2. *PROBE NEOFICINALE*

I.10.2.1. *Caracteristicile mecanice*

I.10.2.1.1. *Rezistența mecanică*

I.10.2.1.2. *Friabilitatea*

BIBLIOGRAFIE

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1. INSTRUMENTAREA MAȘINII DE COMPRIMAT TIP KORSCH EK-O

II.1.1. Materiale și Metodă

II.1.2. Mărimi fizice implicate.

II.1.3. Achiziția semnalului. Înregistrarea.

II.2. CALIFICAREA MAȘINII DE COMPRIMAT INSTRUMENTATE

II.2.1. DETERMINAREA TIMPULUI DE INCALZIRE.

II.2.1. PRECIZIA MĂSURĂRII

II.2.2. ANALIZA CALIBRĂRII.

II.2.2.1. Determinarea zgomotului

II.2.2.2. Determinarea liniarității

II.2.3. Considerații asupra datelor experimentale obținute în urma comprimării instrumentate.

BIBLIOGRAFIE

III. STUDII EXPERIMENTALE - INTRODUCERE

BIBLIOGRAFIE

IV. STUDIUL UNOR COMPRIMATE CU SUBSTANȚE ACTIVE CU DOZĂ TERAPEUTICĂ MARE – PARACETAMOL

IV.1. PARACETAMOLUL

IV. 2. MATERIALE ȘI METODE FOLOSITE

IV.2.1. Caracterizarea substanțelor auxiliare folosite în cadrul formulei

IV.3. EXPERIMENTE EFECTUATE

IV.4. REZULTATE SI DISCUȚII

IV.5. ANALIZA TESTELOR DE DIZOLVARE

IV.6. CONCLUZII PE BAZA DATELOR EXPERIMENTALE

IV.7. DISCUȚII

BIBLIOGRAFIE

V. OBȚINEREA UNOR COMPRIMATE CONȚINÂND CAPTOPRIL

V.1. CAPTOPRILUL

V.2. MATERIALE:

V.3. METODE

V.4. REZULTATE ȘI DISCUȚII

V.5. CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE

VI. OPTIMIZAREA OBȚINERII UNOR COMPRIMATE CU PROPRANOLOL CLORHIDRAT

VI.1. CLORHIDRATUL DE PROPRANOLOL

VI.2. MATERIALE ȘI METODE:

VI.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

VI.3. CONCLUZII:

BIBLIOGRAFIE

VII. CONCLUZII GENERALE

ANEXE

ANEXA A.1. DATE REFERITOARE LA INSTRUMENTAREA MAȘINII DE COMPRIMAT

ANEXA A.2. – INSTRUMENTAREA MAȘINII DE COMPRIMAT

MARCA TENSOMETRICĂ

SCHEMA DE PRINCIPIU A UNUI MONTAJ CU PUNTE

SCHEMA MONTAJULUI ELECTRONIC DE AMPLIFICARE

TIMPUL EFECTIV DE COMPRESIE

ANEXA A.3. CARACTERIZAREA MATERIALELOR FOLOSITE

A.3.1 DISTRIBUTIA GRANULOMETRICĂ A PRINCIPALILOR EXCIPIENȚI FOLOSIȚI

A.3.2. DIFRACTIA DE RAZE X

ANEXA 4. DATELE EXPERIMENTALE OBȚINUTE LA PREPARAREA UNOR COMPRIMATE CU PARACETAMOL

A.4.1. MASA INDIVIDUALA

A.4.2. REZISTENȚA MECANICĂ

A.4.3. GROSIMEA COMPRIMATULUI

A.4.4. FRIABILITATE

A.4.5. TIMP DE DEZAGREGARE

A.4.6. TESTE DE DIZOLVARE

A.4.7. REZULTATELE TESTELOR DE DIZOLVARE

Seria 1. Paracetamol China, comprimat la 20 MPa

Seria 2. Paracetamol China, comprimat la 21,5 MPa

Seria 3. Paracetamol China, comprimat la 36,5 MPa

Seria 4. Paracetamol China, comprimat la 75 MPa

Seria 5. Paracetamol China, comprimat la 100 MPa

Seria 6. Paracetamol China, comprimat la 150 MPa

Seria 7. Paracetamol China, comprimat la 175 MPa

Seria 1. Paracetamol Franța, comprimat la 20 MPa

Seria 2. Paracetamol Franța, comprimat la 21,5 MPa

Seria 3. Paracetamol Franța, comprimat la 36,5 MPa

Seria 4. Paracetamol Franța, comprimat la 75 MPa

Seria 5. Paracetamol Franța, comprimat la 100 MPa

Seria 6. Paracetamol Franța, comprimat la 150 MPa

Seria 7. Paracetamol Franța, comprimat la 175 MPa

Seria 1. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 20 MPa

Seria 2. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 21.5 MPa

Seria 3. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 36.5 MPa

Seria 4. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 75 MPa

Seria 5. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 100 MPa

Seria 6. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 150 MPa

Seria 7. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 175 MPa

A.4.8. FITĂRI REZULTATE TESTE DIZOLVARE.

A.4.8.1. Paracetamol China

A.4.8.2. Paracetamol Franța

A.4.8.3. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede

ANEXA A.V. COMPRIMATE CU CAPTOPRIL

Rezultatele măsurătorilor parametrilor mecanici

Test de dizolvare

ANEXA A.VI. COMPRIMATE CU PROPANOLOL CLORHIDRAT

Rezultatele analizei parametrilor mecanici

Test de dizolvare

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE SAU COMUNICATE CU CONȚINUT DIN DOMENIUL TEZEI DE DOCTORAT

1.1. Introducere. Considerații asupra formulării comprimatelor

Comprimatele (sau tabletele) sunt definite în mod diferit de diferite farmacopei. Conform Farmacopeei Române ediția a X-a (în vigoare), comprimatele sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare, destinate administrării pe cale orală. Se specifică, de asemenea, că în cazul altei căi de administrare, sunt necesare condiții speciale de formulare, preparare și prezentare, condițiile de calitate ale acestora fiind prezentate în normativele de calitate ale produselor respective.

Datorită unei serii de caracteristici favorabile (relativ ușor de fabricat, stabilitate bună a substanței/substanțelor active, conservabilitate bună, ușurința la administrare), comprimatele sunt în prezent forma farmaceutică cea mai bine reprezentată, un număr imens de substanțe active fiind administrate sub forma de tablete. În consecință, în timp s-a format un nucleu solid de informații utile la formularea comprimatelor, la început empirice, apoi din ce în ce mai sistematizate. Probabil că prima și cea mai de bază dintre aceste informații este aceea că numărul substanțelor ce pot fi prelucrate sub formă de comprimate fără ajutorul substanțelor auxiliare (excipienți sau adjuvanți) este extrem de mic.

Pentru ca o substanță activă să poată fi comprimată fără ajutorul excipienților, nu este suficient să fie direct compresibilă; trebuie să poată, de asemenea, să fie supusă procesului tehnologic de comprimare – cu alte cuvinte, să fie și direct comprimabilă.

Prin direct compresibile se înțelege acea categorie de substanțe care, sub acțiunea unei presiuni exterioare, își reduc volumul (cu creșterea densității), formează legături interparticulare, rezultând un compact ce își menține integritatea și după încetarea presiunii. Compresibilitatea directă este o caracteristică a materialelor cristaline care au un anumit sistem de cristalizare: cubic sau ortorombic. Însa compresibilitatea directă nu este suficientă pentru comprimarea industrială. Sunt de asemeni necesare proprietăți de curgere și glisare bune fără de care materialul nu curge în pâlnia mașinii de comprimat sau nu umple bine matrița.

Presiunea necesară de comprimare nu poate fi prea mare, altfel utilajul se gripează sau se uzează prematur. După obținerea comprimatului în matriță, acesta trebuie să poată fi ușor ejectat, fiind așadar necesare bune proprietăți de alunecare.

Nu trebuie pierdut din vedere nici scopul tabletelor: acela de a pune la dispoziția organismului după administrare substanțele active încorporate. Comprimatele trebuie să prezinte durități și friabilități corespunzătoare pentru stocare și transport; totuși, după administrare, comprimatul trebuie să se dezagrege și apoi să elibereze substanța activă prin dizolvare. O altă cerință este aceea că excipienții nu trebuie să interacționeze cu substanțele active încorporate sau să aibă acțiune fiziologică proprie.

Cuplând aceste cerințe cu numărul imens de substanțe active și excipienți disponibili precum și cu dorința de eficiență maximă a industriei, este evident că sarcina formulatorului este una foarte complexă.

În general, la formularea¹ unui comprimat medicamentos vor fi considerate următoarele etape:

- Etapa 1. Studiarea temeinică a caracteristicilor substanțelor active;
- Etapa 2. Alegerea excipienților;
- Etapa 3. Alegerea proporțiilor excipienților;
- Etapa 4. Stabilirea unor parametri tehnologici, cum ar fi timpii și vitezele de amestecare, metodele de granulare, presiunile și vitezele de comprimare;
- Etapa 5. Evaluarea comprimatelor obținute;
- Etapa 6. În funcție de rezultatele evaluării, acceptarea formulării sau revenirea la una din etapele precedente: etapa 4, 3, 2 sau în cel mai rău caz, la etapa 1.

Din păcate, metodele simple tip *trial and error* nu se pot aplica cu succes în majoritatea cazurilor, neajunsul principal al acestor metode fiind consumul mare de timp, și deci de bani.

Cunoașterea influenței unui singur factor asupra unui singur parametru al comprimatului nu ridică mari probleme. Spre exemplu, se poate cunoaște (și prezice) destul de exact efectul presiunii de comprimare asupra durității tabletei. Uneori relația cauza-efect este chiar intuitivă: crescând presiunea de comprimare crește rezistența. Înseamnă oare aceasta ca presiune mai mare de comprimare echivalează cu o calitate mai bună a comprimatului? Singurul răspuns care se poate da la această întrebare este: depinde.

Creșterea presiunii de comprimare implică într-adevăr într-o primă fază o mărire a durității comprimatului. Apoi apare însă „*capping*”-ul, așa-numitul fenomen de „sărire a capacelor”, ducând evident la o serie ratată de tablete. Mai mult, presiunea mare de comprimare va conduce la uzura prematură a mașinii de comprimat. În astfel de cazuri este posibil ca tableta să nu se mai dezagrege după administrare.

Așadar, întrebările „care este efectul presiunii de comprimare asupra durității comprimatului” și „care este efectul presiunii de comprimare asupra calității comprimatului” au răspunsuri diferite. Pentru a complica și mai mult o problemă deja complexă, întrebarea pusă de industrie este de obicei „cum să preparăm comprimate cu această substanță activă”, iar răspunsul – necesar cât mai rapid – este reprezentat de un dosar de câteva sute de pagini.

Pentru o mai bună imagine a complexității factorilor ce influențează calitatea unui comprimat este util să se arunce o privire asupra scopului comprimatelor, istoricului acestora și asupra tehnologiei de comprimare. În acest sens se vor discuta în special tabletele de uz intern, deși multe din aceste considerații se aplică tuturor categoriilor de comprimate.

Aceste discutii vor fi prezentate în prima parte a acestei lucrări, partea teoretică. În a doua parte a lucrării, partea practică, sunt prezentate rezultatele cercetărilor originale.

1.3. Designul și formularea comprimatelor

1.3.1. Considerații generale

Majoritatea comprimatelor constă într-un amestec de pulberi ce sunt comprimate într-o matrișă, obținându-se un singur corp rigid. Tipul cel mai comun de comprimate

sunt cele destinate a fi înghițite întregi urmând apoi să se dezintegreze și să cedeze substanțele medicamentoase în tractul gastrointestinal. Mai puțin comune sunt comprimatele formulate pentru a fi dizolvate sau dispersate în apa înainte de administrare. În mod ideal, pentru aceste tablete toate componentele trebuie să fie solubile, însă frecvent este acceptată și suspensia. Multe din aceste formulări sunt efervescente; avantajele lor principale includ cedarea rapidă a substanței active și minimizarea iritației gastrice.

Alte tipuri de comprimate sunt cele destinate mestecării (masticabile), cele care se mențin în cavitatea bucală și care se dizolva lent având acțiune locală. Alte comprimate se mențin sub limbă (sublinguale) sau între gingie și obraz (bucale), cedând rapid substanța activă în fluxul sanguin. Acest tip de absorbție este caracteristică medicamentelor ce se inactivează hepatic.

În prezent exista multe tipuri de formulare a comprimatelor care oferă controlul cedării substanțelor active. Unele din acestea sunt foarte sofisticate și sunt pe bună dreptate numite „sisteme de eliberare” a substanței medicamentoase.

Datorită acestei complexități, cea mai mare provocare pentru formulatorul de comprimate este definirea scopului formulării și identificarea materialelor potrivite pentru a atinge obiectivul. Pentru a realiza aceasta, formulatorul trebuie să cunoască proprietățile substanței medicamentoase, ale materialelor ce vor face parte din formulare precum și aspectele importante ale proceselor de granulare, comprimare și acoperire.

Comprimatele farmaceutice sunt obținute prin introducerea unei cantități potrivite de amestec de pulberi sau granulate în matrița mașinii de comprimat. La baza matriței se află ponsonul inferior, iar deasupra ponsonul superior. Atunci când ponsonul superior coboară forțat pe amestecul de pulberi (mașini cu excentric) sau când ponsoanele inferior și superior acționează concomitent (mașini rotative), amestecul de pulberi este comprimat, rezultând tableta. Deși comprimarea pulberilor a fost observată de foarte mult timp, mecanismul exact prin care se realizează este încă dezbătut de oamenii de știință.

O cerință importantă în comprimare este obținerea de tablete cu masă uniformă. Acest lucru se realizează prin umplerea matriței cu volume constante de material omogen. Abordarea aceasta este necesară deoarece cântărirea directă este imposibilă cu viteza necesară funcționării mașinilor de comprimat moderne. Această cerință ridică condiții necesare referitoare atât la modul de alimentare a mașinii de comprimat cu material cât și la designul mașinii de comprimat. Granularea reprezintă soluția cea mai convenabilă în cazul în care comprimarea directă nu poate fi aplicată.

Marele paradox al comprimării farmaceutice este nevoia de a obține comprimate capabile de a ceda reproductibil medicamentul, având în același timp rezistența mecanică suficientă pentru a suporta procesarea, ambalarea și utilizarea. De obicei, cedarea substanței active se face prin pătrunderea fluidelor apoase în structura de pori fini a comprimatului și contactul acestor fluide cu componente care fie se umflă, fie eliberează gaze.

Tratarea pulberilor înainte de comprimare (dacă este cazul), influențează puternic obținerea comprimatelor. În consecință trebuie determinat dacă un amestec de pulberi va fi comprimat direct sau este necesară introducerea în prealabil a unei etape de granulare umedă. Această decizie este influențată de mulți factori, incluzând stabilitatea substanței active la umiditate și căldură, proprietățile de curgere ale amestecului de pulberi și tendința de separare a granulatului.

I.6. Echipamente de comprimare

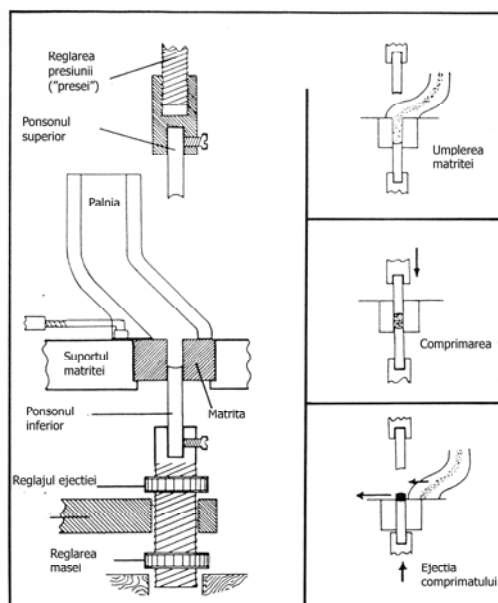


Fig. I.5. Mașina de comprimat cu excentric.

I.6.1. Mașini de comprimat cu excentric

Toate modelele comerciale de mașini de comprimat cu excentric se bazează pe aceeași succesiune de operații (Fig. I.5), pe parcursul căreia umplerea matriței, comprimarea și ejectarea comprimatului sunt rezultatul acționării ponsoanelor de către un sistem de came excentrice. Materialul este adus în matriță din pâlnia mobilă iar poziția ponsonului inferior stabilește masa comprimatului. Apoi, talpa pâlniei se îndepărtează iar ponsonul superior coboară în matriță, determinând formarea comprimatului; amplitudinea acestei mișcări determină forța maximă de comprimare și acele caracteristici ale comprimatului care derivă din aceasta. După aceea, în timp ce ponsonul superior se îndepărtează, ponsonul inferior ejectează comprimatul din matriță, iar talpa pâlniei revine în poziția inițială, îndepartând comprimatul nou format; ponsonul inferior coboară, permițând reumplerea matriței.

Acest tip de mașini de comprimat sunt avantajoase într-o serie de aplicații, atât pentru cercetare și dezvoltare (datorită vitezei și capacităților mai mici, consumă cantități reduse de material), cât și în anumite situații în care se dorește un timp mai lung de comprimare efectivă în matrița, datorită caracteristicilor materialului.

I.7. Instrumentarea mașinii de comprimat

O formulare adecvată a comprimatelor implică îndeplinirea unor cerințe minimale, precum o rezistență mecanică suficientă și un profil dorit de cedare. Uneori, aceste cerințe pot fi greu îndeplinite de către formulator, datorită unor caracteristici necorespunzătoare de curgere și/sau compactibilitate a materialelor solide. De asemenea, industria necesită optimizarea formularilor pentru un raport optim cost/calitate.

Studiul fizicii comprimării prin intermediul mașinilor de comprimat instrumentate (instrumented tableting machines – ITMs) permit formulatorului să-și evalueze sistematic și cantitativ formularea și să facă modificările necesare.

1.8. Mașinile de comprimat instrumentate în Cercetare și Dezvoltare

Procesul de comprimare implică două fenomene: (i) reducerea volumului masei de pulbere prin eliminarea aerului, numită compresie și (ii) creșterea rezistenței mecanice a masei datorată formării de legături interparticulare, numită consolidare. Cel de-al doilea fenomen rezultă din utilizarea energiilor libere de suprafață la formarea de legături, fenomen numit „sudare la rece”, și din interacții intermoleculare prin forțe van der Waals. Procesul este ușurat de apariția de suprafețe mari care sunt presate împreună; acest fenomen apare atunci când sistemul prezintă grade suficient de mari de fracturi și deformări plastice. Așadar, modul în care diversele componente ale amestecului se comprimă este de o mare importanță pentru proprietățile tabletei.

Este de asemenea important de apreciat faptul că modul de comportare la decompresie poate afecta dramatic caracteristicile comprimatelor finale, deoarece structura trebuie să fie suficient de rezistentă pentru a suporta stresurile induse de revenirea elastică și ejecție.

Rezistența mecanică depinde de numărul de legături remanente în comprimatul finit. Mai mult, capacitatea de a monitoriza forțele de ejecție oferă informații importante referitoare la eficiența lubrifianților.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1. Instrumentarea mașinii de comprimat tip Korsch EK-O

În etapa de formulare a unor comprimate farmaceutice, formulatorul are nevoie să cunoască o serie de date referitoare la materialele și procedeele utilizate: câtă forță este necesară pentru obținerea comprimatului, cum variază proprietățile acestuia cu presiunea, cât de reproductibile sunt materialele utilizate, cum afectează lubrifianțul forța de ejecție, cum se poate reduce adeziunea la suprafețele mașinii. Pentru a răspunde la aceste întrebări, este necesară o mașină de comprimat instrumentată. În continuare este descrisă instrumentarea unei mașini de comprimat cu excentric, tip Korsch EK-O², modelele cu excentric fiind mai ușor de instrumentat decât cele rotative³ și ca atare, mai des folosite în cercetare⁴.

În general, pentru o instrumentare completă, sunt măsurate forțele de reacțiune în trei zone distincte ale mașinii de comprimat: poșonul superior, poșonul inferior și peretele matriței⁵. În această lucrare se va descrie instrumentarea poșonului superior al mașinii.

Principial, orice sistem de instrumentare a mașinii de comprimat trebuie să cuprindă cel puțin două părți distincte: senzorul de presiune și un sistem de înregistrare.

II.1.1. Materiale și Metodă

II.1.1.1. Alegerea senzorului de presiune.

Inițial, s-a dorit utilizarea unui senzor bazat pe cristal piezoelectric. Din motive atât practice (senzorii piezoelectrice au marimi stabilite de producătorul respectiv, iar adaptarea la mașină ar fi fost complicată), cât și de disponibilitate, s-a ales ca senzor marca tensometrică (tensometrul), prima oară folosită pentru instrumentarea unei mașini de comprimat de Nelson et al.⁶

II.1.1.2. Principiul tensometrului⁷

Tensometrul se obține prin lipirea pe un suport izolant a unui fir subțire (elementul activ al tensometrului), așezat în zig-zag, în așa fel încât o parte cât mai mare din lungimea sa să fie orientată în aceeași direcție. Datorită aspectului, senzorul rezultat este numit în mod obișnuit marcă tensometrică. Această marcă tensometrică este lipită solid de corpul a cărei deformare trebuie măsurată. La alungirea sau comprimarea corpului de care tensometrul este atașat, firul metalic își modifică rezistivitatea datorită: modificării lungimii firului, modificării suprafeței secțiunii acestuia, precum și datorită modificării volumului total al firului și eventualelor modificări de temperatură. Literatura indică variații minime de rezistivitate pentru tensometrul cu fir metalic datorate modificării suprafeței transversale și volumului total; variația datorată modificării de temperatură este de asemeni minimă în cazul tensometrului cu fir metalic; la calibrarea și verificarea instrumentării s-a stabilit că eroările datorate modificărilor de temperatura sunt nesemnificative în condițiile de lucru.



(a)



(b)

Fig. II.1. a. Cilindrul portponson montat pe mașină; se observă cablurile de achiziție; Fig. II. 1. b. Cilindrul portponson demontat – zona centrală conține senzorul.

II.1.1.3. Alegerea plasării senzorului.

Datorită comportării diferite a componentelor mașinii la stres mecanic, senzorul trebuie ideal plasat cât mai aproape de suprafața pe care se masoara forța. În cazul mașinii de comprimat, acest plasament ideal ar fi reprezentat de ponsonul superior, imediat în spatele suprafeței active. O asemenea instrumentare nu are însă sens practic, deoarece la schimbarea garniturii matriță/ponsoane se pierde instrumentarea. Următorul și cel mai bun candidat la instrumentare este cilindrul portponson. Acesta se află în contact direct cu ponsonul, preluând forța transmisă acestuia. Din punct de vedere tehnologic, cilindrul portponson poate încapsula mai ușor un senzor decât ponsonul,

având un diametru mai mare; în schimb el este piesă activă a mașinii de comprimat, așadar introducerea senzorului nu trebuie să modifice în nici un fel caracteristicile cilindrului.

II.1.1.3. Construcția senzorului.

Cilindrul portponson a fost îndepărtat din mașina de comprimat și secționat perpendicular pe axa longitudinală în trei secțiuni. Secțiunea centrală a fost îndepărtată, locul acesteia urmând să fie ocupat de senzor. S-a confecționat din oțel un cilindru gol, de aceeași lungime cu bucata îndepărtată, cu un diametru exterior ușor mai mare; excesul de metal fiind îndepărtat după montare. În interiorul cilindrului astfel confecționat a fost fixat un montaj de 12 mărci tensometrice, legate în serie, distribuite orar pe suprafața internă a cilindrului. Mărcile tensometrice au fost direct, solid și intim fixate de peretii cilindrului. Treimile superioară și inferioară ale cilindrului portponson au fost apoi perforate axial, prin aceste perforații urmând a fi introdus un șurub care să permită refacerea cilindrului portponson. Prin treimea superioară a cilindrului s-a executat încă o perforație prin care să treacă firele electrice către senzor (Fig. II.1. b.). Cilindrul portponson a fost apoi reconstituit cu ajutorul unui șurub ce trece prin perforația axială.

În etapa următoare, cilindrul portsenzor a trebuit precomprimat la o forță de același ordin cu cea care se dorește măsurată. Comprimatea a fost realizată cu ajutorul unei prese hidraulice, iar șurubul axial a fost strâns pentru a menține această compresie inițială a senzorului. Valoarea forței aplicate a fost de 3 tone, valoare apropiată de forța maximă de comprimare indicată de producătorul mașinii de comprimat. După precomprimarea senzorului, s-a trecut la rectificarea cilindrului portponson, îndepărtându-se metalul în exces. Apoi senzorul a fost verificat și calibrat cu ajutorul aceleiași prese hidraulice. S-a stabilit că în zona de forță utilă, variația de rezistivitate este liniară cu forța aplicată pe cilindru. Cilindrul portponson a fost apoi remontat pe mașina de comprimat (Fig. II. 1. a).

II.1.2. Mărimi fizice implicate.

La aplicarea unei forțe axiale în lungul cilindrului portponson, cilindrul portsenzor își modifică înălțimea. Această modificare este transmisă mărcilor tensometrice, care își modifică rezistivitatea². Cu ajutorul unui montaj în punte activă, această modificare de rezistivitate este transformată în modificare de voltaj, voltajul fiind mărimea fizică de ieșire.

II.1.3. Achiziția semnalului. Înregistrarea.

În prima etapă, semnalul a fost transmis direct unui înregistrator XY, ca semnal Y, timpul fiind considerat semnal X. Achiziția semnalului pe hârtie de către înregistrator a fost satisfăcătoare în decursul testelor preliminare, precum și la presiuni mici. Măsurarea forței de comprimare a fost făcută prin măsurarea pe hârtie milimetrică a semnalului înregistrat, după care, prin calcul matematic, se determină forța de comprimare, iar prin raportarea la suprafața ponsonului, presiunea.

Datorită caracteristicilor constructive ale mașinii de comprimat, un ciclu de comprimare durează aproximativ între 1 și 1,5 secunde. Din acest timp, comprimarea efectivă reprezintă o durată foarte scurtă, de ordinul zecimii. Așadar, într-un interval de

timp de ordinul zecimii de secundă, acul înregistrator trebuie să treacă de la zero la nivelul maxim, după care, aproape instantaneu să revină la zero. Cu creșterea forței de comprimare sau a amplificării semnalului, înregistratorul XY nu mai poate desena o diagramă care să reprezinte corespunzător procesul de comprimare, datorită depășirii specificațiilor acestuia, atât în viteză cât și în accelerație.

Soluția găsită a fost utilizarea unui instrument de achiziție intermediar, un osciloscop cu rezoluția de 100 MHz. Diagrama forță/timp a fost achiziționată de către osciloscop și transmisă apoi înregistratorului la o viteză convenabilă pentru acesta. Un beneficiu colateral a fost capacitatea de a măsura înălțimea semnalelor direct cu ajutorul osciloscopului, înregistrarea pe hârtie fiind folosită doar ca document. La înregistrarea pe osciloscop a devenit mult mai evident zgomotul de fond, acesta fiind oarecum atenuat inițial datorită limitărilor mecanice ale înregistratorului. Măsurând zgomotul de fond, s-a observat că acesta este localizat în special în jurul frecvenței de 50 Hz, frecvența rețelei publice de curent alternativ. Cum ecranarea întregului ansamblu ar fi fost practic imposibilă cu mijloacele disponibile, s-a utilizat un filtru pentru primele patru armonici ale rețelei: 50, 100, 150 și 200 Hz. După montarea filtrului, zgomotul a scăzut considerabil.

În urma acestei instrumentări, s-au obținut grafice forță/timp. Deși foarte utile pentru stabilirea presiunii maxime de comprimare, pentru a estima energia de comprimare sunt necesare grafice forță/deplasare⁸. Următorul obiectiv a fost instrumentarea deplasării ponsonului superior.

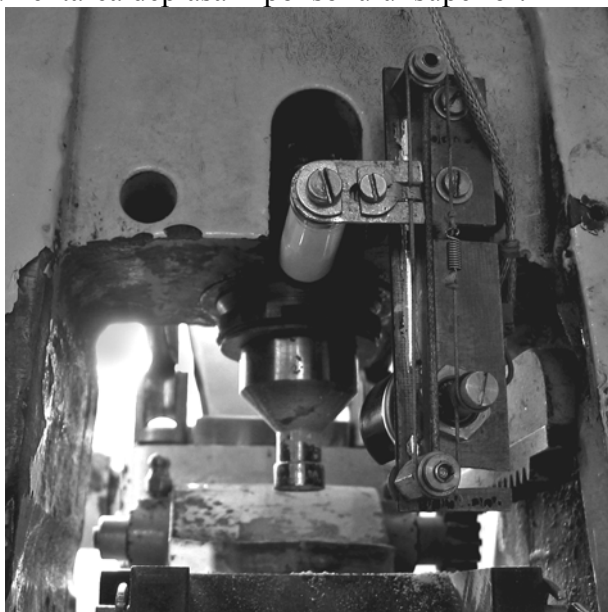


Fig. II. 2. Instrumentarea deplasării ponsonului

Alegerea locului instrumentării a fost forțată de construcția mașinii. Singurul loc unde s-a putut aplica un senzor fără a modifica radical mașina a fost zona laterală, lângă sistemul de prindere al ponsonului superior pe portponson. Ca senzor s-a ales un potențiomtru rotativ de mare precizie, iar mișcarea sus-jos a ponsonului a fost transformată în rotație stânga/dreapta cu ajutorul unui fir tensionat, înfășurat la un capăt pe o rola, iar la celălalt chiar pe potențiomtru (Fig. II.2). Ansamblul a fost calibrat prin aducerea la zero a voltajului în poziția maxim superioară a ponsonului, după care s-a verificat instrumentarea, lăsându-se mașina de comprimat să efectueze circa 5000 de

cicluri de comprimare (timp de două ore). La sfârșitul perioadei de testare, înregistrările deplasării erau perfect superpozabile peste înregistrările inițiale. S-a dedus că instrumentarea deplasării ponsonului superior al mașinii de comprimat își menține acuratețea timp de două ore de funcționare continuă, mai mult decât suficient pentru experimentele obișnuite.

Un montaj electronic suplimentar a fost necesar pentru determinarea ariei de sub curbă în graficele forță/deplasare. Deoarece pentru integrare este importantă doar curba obținută din momentul în care ponsonul începe să efectueze lucru mecanic, s-a introdus un limitator care filtrează semnalul “deplasare” până în momentul în care ponsonul intră în matriță. Astfel se obține direct graficul forță/deplasare. Montajul suplimentar este necesar deoarece osciloscopul utilizat nu posedă ieșire digitală și nici nu are facilitatea de “zoom” în graficul obținut. În lipsa limitatorului, curba forță/deplasare are o formă în “L”, nepermițând calcularea ariei de sub curbă, peak-ul fiind foarte îngust. O soluție alternativă ar fi utilizarea unui sistem de achiziție digital.

În concluzie, s-a obținut o mașină de comprimat instrumentată pe ponsonul superior. Datorită acestei instrumentări, se poate măsura atât presiunea de comprimare, cât și energia mecanică transferată de către ponsonul superior, și în consecință, se poate estima energia necesară obținerii compactului.

II.2. Calificarea mașinii de comprimat instrumentate

Pentru a putea folosi datele oferite de instrumentarea mașinii de comprimat, este necesară o bună înțelegere a modului în care au fost obținute aceste date, precum și factorii de încredere/neîncredere asociați. Numai în urma cunoașterii acestor detalii, se pot interpreta datele obținute.

Pentru a putea optimiza interpretarea datelor, este util să se recapituleze modul în care funcționează instrumentarea mașinii de comprimat.

Mișcarea excentricului este transmisă ponsonului superior prin cilindrul portponson. În cilindrul portponson este inserată o structură metalică cu un coeficient de deformare elastică diferit. Solidarizat cu peretele interior al structurii se găsește senzorul de presiune, constând într-un montaj de mărci tensometrice. Insertia metalică este precomprimată cu o forță egală cu forța maximă estimată. În urma efectuării ciclului de comprimare, forța aplicată cilindrilor portponson determină variații în dimensiunea insertiei metalice, acestea sunt transmise senzorului care-și modifică rezistivitatea și, deci, rezistența electrică. Cu ajutorul unei punți active, variația rezistenței este transformată în variație de tensiune, și aceasta este preluată de un sistem de înregistrare.

Proiectantul sistemului a estimat linearitate între forța aplicată și voltajul citit pe un domeniu cuprins între forța de precomprimare și o zecime din aceasta (Fig. II.5.).

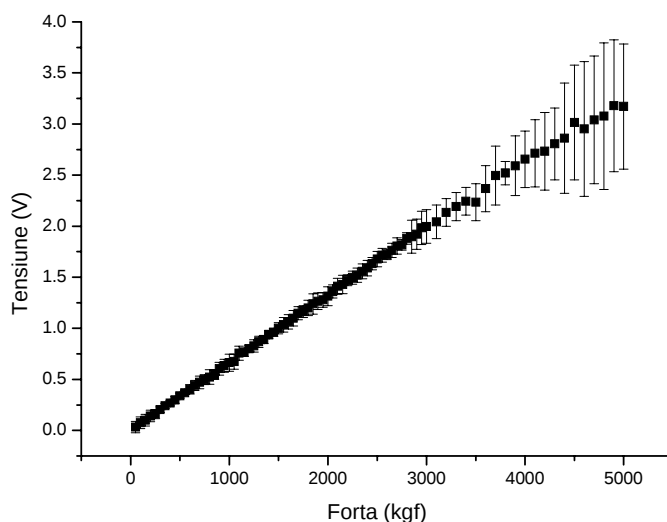


Fig. II.5. Diagrama forță aplicată/tensiune măsurată.

II.2.3. Considerații asupra datelor experimentale obținute în urma comprimării instrumentate.

Examinarea statistică preliminară a datelor experimentale este o bună practică în cercetare. Astfel se pot obține informații prețioase referitoare la valabilitatea acestor date înainte de prelucrarea lor completă, se poate aprecia în ce măsură experimentul este semnificativ și corect efectuat, și, eventual, dacă aceste condiții nu sunt îndeplinite, poate fi luată în considerare repetarea procedurii experimentale.

În situația în care datele achiziționate ridică semne de întrebare, trebuie apreciată natura deviațiilor și reconsiderat protocolul experimental.

Probabil prima și cea mai simplă prelucrare a datelor este dată de o reprezentare grafică a acestora. Măsurând de mai multe ori un proces sau parametru unic ar trebui să se ajungă la o distribuție normală a datelor, graficul prezentându-se sub forma unei curbe Gauss sau clopot. Probabil cea mai la îndemână reprezentare a valorilor discrete este aceea sub forma de histogramă, cu un număr suficient de mare de bare. Trebuie luat în considerare și numărul de experimente efectuat, pentru a nu introduce așteptări false în evaluare.

De asemenea, trebuie luate în considerare și devierile așteptate. Un proces cu repetabilitate bună va conferi date mai bine grupate decât un proces mai puțin repetabil. Trebuie urmărită și propagarea devierilor în analiza datelor.

III. Studii Experimentale - Introducere

Studiile experimentale sunt împărțite în două mari categorii: obținerea unor comprimate care conțin substanțe active prescrise în doze mari și obținerea unor comprimate ce conțin substanțe active cu doză terapeutică mică.

Fiecare din aceste categorii de preparate farmaceutice implică probleme specifice.

În cazul comprimatelor care conțin un procent ridicat de substanță activă, problemele sunt legate de faptul că formulatorul nu are un spațiu larg de lucru. În câteva procente din masa comprimatului trebuie incluse toate categoriile de excipienți necesare pentru preparatul în cauză, deseori în număr mare. Astfel pot fi necesari lianți, glisanți, antiaderenți, agenți de curgere, dezagreganți, agenți pentru controlarea cedării, edulcoranți, coloranți precum și, eventual, categorii mai complicate (și problematice) de excipienți – cum ar fi excipienții efervescenti sau aromatizantii. Desigur, rareori se întâlnesc simultan majoritatea acestor categorii de excipienți, însă formularea trebuie reprojecată de la caz la caz.

Un alt aspect esențial se referă la intersecția între plaja de forțe disponibilă și plaja de presiuni necesare. Pentru o formulă oarecare, se poate obține un comprimat din patul de pulbere într-un domeniu bine determinat de presiuni. Dacă se iese din acest domeniu, apar fenomene nedorite: comprimate insuficient de rezistente sau prea friabile, datorită fenomenului de capping. Desigur, în cazul unei presiuni prea mari pot apărea și alte probleme de natură tehnologică, concretizate de obicei în griparea mașinii de comprimat. Dacă se păstrează nemodificat amestecul de pulberi pentru comprimare și se crește grosimea patului de pulbere ce va fi comprimat, se observă că plaja de presiuni utile se va modifica în sens crescător. Mai mult, această creștere va fi exponențială, patul de pulbere necomportându-se ca un fluid ideal.

Așadar, pentru a comprima un pat de pulbere mai gros, este necesară o presiune mai mare. Pentru a obține un comprimat cu diametru mai mare, presiunea va rămâne aproximativ nemodificată dacă grosimea patului rămâne constantă⁹, însă forța de comprimare necesară va crește cu pătratul razei comprimatului. Deci, pentru a obține un comprimat mai mare (atât în sensul diametrului cât și al grosimii), forța necesară de apăsare pe ponson va crește. Însă mașinile de comprimat nu pot aplica forțe oricât de mari, producătorul indicând o forță maximă constructivă. Mai mult, pe măsură ce ne apropiem de forța maximă constructivă, uzura componentelor mașinii crește.

În concluzie, atunci când se dorește realizarea unor comprimate mari, formulatorul are un spațiu foarte mic de lucru¹⁰, atât în ceea ce privește substanțele utilizate cât și presiunile de comprimare¹¹. Este așadar necesară o bună optimizare a formulării și a întregului proces de comprimare¹².

În cazul substanțelor cu doze terapeutice mici, problemele care se ridică sunt altele. Aproape întotdeauna va fi nevoie de un excipient diluant¹³, pentru a se obține comprimate de o dimensiune convenabilă. Cvasiomniexistența diluantului ridică o interesantă problemă¹⁴ de scalabilitate: în ce măsură, o dată stabilită o formulă cu o anumită substanță activă în procentaj redus, se poate înlocui această substanță activă cu alta, fără a modifica restul formulării^{15 16}.

Excipienții folosiți au fost aleși după mai multe criterii. Cel mai important criteriu a fost, desigur, cel al disponibilității; următorul criteriu fiind al gradului de utilizare în industrie. Din fericire, des folosit este aproape sinonim cu ușor de obținut. Ca atare, ca diluanți s-au studiat sorturi de lactoză¹⁷¹⁸, asociate sau nu cu celuloză microcristalină. Lubrifiantii au fost la rândul lor cei mai des folosiți – stearatul de magneziu, talcul, aerosilul.

Evaluarea comprimatelor obținute experimental s-a făcut ținând cont de influența factorilor independenți asupra celor dependenți.

Factorii independenți considerați au fost: presiunea de comprimare, natura și concentrația excipienților folosiți precum și procesul tehnologic (comprimare directă sau după granulare umedă).

Factorii dependenți au fost caracteristicile comprimatelor. Deosebit de utili au fost parametrii mecanici – rezistența mecanică, friabilitatea, grosimea. La fel de multe date utile a oferit testul de dizolvare, precum și fitarea datelor de dizolvare pe modele de cedare.

Fiecare din cele trei mari seturi de experimente abordează ușor diferit aspecte ale obținerii comprimatelor. Cercetările s-au făcut asupra unor substanțe active și excipienți des folosiți, abordarea făcându-se din punctul de vedere al influenței proprietăților fizice ale acestora asupra caracteristicilor comprimatelor obținute¹⁹.

IV. STUDIUL UNOR COMPRIMATE CU SUBSTANȚE ACTIVE CU DOZĂ TERAPEUTICĂ MARE – PARACETAMOL

Problemele ridicate de obținerea unor comprimate cu paracetamol se leagă de proprietățile fizice ale acestuia precum și de doza terapeutică uzuală.

Acetaminofenul se administrează cel mai des în doze unitare a câte 0,5 g; există și comprimate conținând mai puțină substanță activă, pentru uz pediatric.

Datorită cantității mari de substanță activă care trebuie încorporată în comprimate, formulatorul nu are la îndemână un spațiu de maniabilitate prea mare pentru excipienți. Comprimatele pentru administrare orală cu diametru mai mare de 12 mm sunt rar întâlnite, datorită dificultății la înghițire. Experimental, este greu de comprimat într-o matriță cu diametrul de 12 mm mai mult de 0,55 – 0,6 grame de material, mai ales când acesta nu are cele mai bune proprietăți de compresibilitate și compactabilitate.

Studiul densificării paracetamolului arată ca acesta își reduce volumul în principal prin fracturarea cristalelor, fiind un material sfărâmicios^{20, 21}. Deoarece în starea normală nu se comprimă bine²², proprietățile sale trebuie îmbunătățite fie prin procesare sub formă direct comprimabilă^{23, 24}, fie prin granulare umedă sau în pat fluidizat^{25, 26}.

IV. 2. MATERIALE ȘI METODE FOLOSITE

În ceea ce privește studiul comprimatelor cu paracetamol, s-au întreprins cercetări întâi asupra a doua sorturi direct comprimabile²⁷, după care s-a trecut la studiul unei metode prin granulare umedă²⁸.

Pentru comprimarea directă care reprezintă o metodă mai rapidă și mai eficientă s-a utilizat două produse procesate (prelucrat anterior) și anume Paracetamol DC produs de Rhone-Poulenc și Paracetamol DC produs de Weifang No 4 Pharmaceutical Factory. Produsul Rhone-Poulenc a fost conceput astfel încât să se obțină un amestec final cu excelente proprietăți de curgere și de comprimare, în timp ce produsul chinezesc reprezintă o variantă mai ieftină, însă cu proprietăți suficient de bune.

IV.3. Experimente efectuate

Cele două sorturi de paracetamol direct compresibil și paracetamolul obținut prin granulare umedă au fost comprimate cu ajutorul unei mașini de comprimat cu excentric Matrican (tip Korsch EK-O). Pe mașină a fost montat un port-ponson instrumentat care a permis măsurarea forței de comprimare. Cele trei sorturi de paracetamol au fost comprimate în câte șapte serii, seriile analoage fiind obținute la aproximativ aceeași presiune. Dat fiind interesul mare pentru obținerea de comprimate cu paracetamol în urma comprimării directe^{29, 30, 31}, am analizat două sorturi de material direct compresibil față de un singur sort obținut după granulare.

Înainte de comprimare amestecurile au fost testate din punct de vedere al distribuției granulometrice și densității în vrac și la tasare; după comprimare, tabletele au fost supuse unui set de teste, atât oficinale cât și suplimentare. Ținând cont de variația mare a presiunii de comprimare (și de faptul că presiunile de la marginea intervalului ies din plaja utilă), s-a făcut și o analiză prin difracție cu raze X³² a materialului. Analiza nu indică o modificare semnificativă a naturii cristaline a materialului³³, ci doar modificări ale dimensiunii cristalului.

Rezultatul dorit a fost obținerea de comprimate cu diametrul de 12 mm, de 550mg, conținând 500mg Paracetamol, câte 200 din fiecare șarjă. Excepție o fac comprimatele obținute în urma granulării umede, cu un conținut mai scăzut de substanță activă. Numărul mare de comprimate se explică atât prin multiplele determinări ce au fost efectuate, cât și prin cantitatea minimă de excipient cu care lucrează mașina de comprimat.

IV.4. Rezultate si discutii

Plaja de presiuni utilizată.

Cele șapte serii de experimente au fost realizate aproximativ la următoarele presiuni (la fiecare experiment sunt prezentate presiunile măsurate medii):

Tabelul IV.4. Domeniile de presiune utilizate la obținerea comprimatelor cu paracetamol.

Domeniu de presiune	Valoare presiune (MPa)
1	20
2	21.5
3	36.5
4	75
5	100
6	150
7	175

Tabel IV.5. Rezultatele medii pentru: Paracetamol China

Seria	Masa medie	Presiune MPa	Friabilitate (%)	Rezistenta KP	Grosime mm
1	0.5475	19.38136	2.228718	4.36	4.611
2	0.5411	21.39374	1.258793	6.76	4.39
3	0.53795	36.49038	0.650074	8.34	4.255
4	0.5365	77.82492	0.447928	11.3	4.113
5	0.54145	101.7937	0.480769	13.11	4.072
6	0.54145	146.8362	2.930267	11.8	4.005
7	0.5475	178.0689	1.279157	9.72	4.611

Tabel IV.6. Rezultatele medii pentru: Paracetamol Franța

Seria	Masa medie	Presiune MPa	Friabilitate (%)	Rezistenta KP	Grosime mm
1	0.5525	19.42414	2.396709	4.398	4.502
2	0.5472	20.97294	1.242917	7.077	4.357
3	0.55215	36.29167	0.397542	8.41	4.233
4	0.549	77.8677	0.216022	12.47	4.089
5	0.5439	96.91629	0.218898	14.23	3.992
6	0.5515	146.494	0.217786	14.5	3.913
7	0.5475	173.876	0.474279	10.65	3.992

Tabel IV.7. Rezultatele medii pentru: Paracetamol Granulare umedă

Seria	Masa medie	Presiune MPa	Friabilitate (%)	Rezistenta KP	Grosime mm
1	0.5475	20.4253	2.531181	3.97	4.617
2	0.5411	21.65195	1.21553	6.18	4.384
3	0.53795	36.43619	0.509832	8.17	4.252
4	0.5365	78.80896	0.402635	11.18	4.113
5	0.54145	101.1615	0.399274	12.65	4.096
6	0.54145	147.3497	0.32656	14.32	4.041
7	0.5475	176.2719	0.307303	15.23	4.001

IV.6. Concluzii pe baza datelor experimentale

În cazul tuturor materialelor, factorul-limită este friabilitatea, impusă de farmacopee a fi sub 1%.

Rezistența mecanică este la rândul ei un parametru important pentru evaluarea calității comprimatelor. Deși testul nu este oficializat, este de dorit obținerea unui comprimat suficient de dur, cu o valoare de peste 7 kP. Fără a elimina direct anumite seturi de comprimate ca necorespunzătoare, testul de rezistență mecanică poate indica și neuniformități în procesul de comprimare, precum și începutul capping-ului.

Grosimea comprimatului este de asemeni un test neoficial. Acesta oferă informații valoroase corelat cu celelalte teste mecanice. Poate indica neregularități în compoziția materialului comprimabil, sau în procesul de comprimare.

Din punct de vedere oficial, testul de dizolvare este pozitiv pentru toate sorturile testate.

Curbele de dizolvare împreună cu fitarea pe modelele de cedare/dizolvare ne oferă multe informații suplimentare care ne permit să facem deducții despre structura internă a comprimatului.

IV.7. Discuții

Examinând datele experimentale și diagramele rezultate pe baza acestora, putem caracteriza cele trei sorturi de paracetamol examinate.

Paracetamolul direct comprimabil din China începe să formeze comprimate coerente în jurul valorii de 25-30 MPa. Caracteristicile mecanice ale comprimatelor se îmbunătățesc cu creșterea presiunii de comprimare până în jurul valorii de 100 MPa. Din acest moment, putem presupune ca fenomenul de revenire elastică apare pregnant în straturile superioare ale comprimatului. Se poate, de asemenea, presupune că în jurul valorii de 150 MPa există un echilibru delicat între forțele de adeziune interparticulare create prin compresie și revenirea elastică. La stresarea mecanică a sistemului, are loc revenirea elastică, ducând la capping, scăderea rezistenței mecanice și creșterea dramatică a friabilității, datorită cappingului.

La creșterea suplimentară a presiunii, în jurul valorii de 175 MPa, presiunea de comprimare este suficient de mare pentru a comprima straturile inferioare ale comprimatului, obținându-se o mai bună uniformitate pe axa transversală a comprimatului. Fie sistemul înglobează o energie internă mai mare, însă aceasta este uniform distribuită (și capping-ul nu mai apare la testul de friabilitate), fie revenirea elastică a avut loc, cu formarea unor microfracturi și o comportare plastică a părții superioare a comprimatului. La stresuri mecanice mai puternice, cum ar fi testul de rezistență mecanică, comprimatele cedează mai ușor decât cele realizate la presiuni de 100 MPa. Examined graficul grosimilor, pare probabil ca un procent din revenirea elastică să fi avut deja loc, ultima serie de comprimate fiind ceva mai groase, iar dispersia rezultatelor în cazul comprimatelor obținute la 150 și 175 MPa este mai mare decât în cazul celor obținute la valori de presiune cuprinse între 40 și 100 MPa.

Testele de dizolvare sugerează o dizolvare destul de rapidă în primele 20 minute, după un model de dizolvare a cristalelor Fick – cel puțin până în 100 MPa. Peste 100 MPa, datele obținute din testul de dizolvare nu mai pot fi date peste nici una din ecuațiile folosite. Acest lucru indică cu siguranță doar un lucru: comprimatul nu este uniform din punct de vedere fizic.

Putem concluziona ca plaja utilă de presiune pentru obținerea unor comprimate din sortul de paracetamol direct comprimabil de proveniență chinezească este de 50-100 MPa, cu un optim în jurul valorii de 75 MPa.

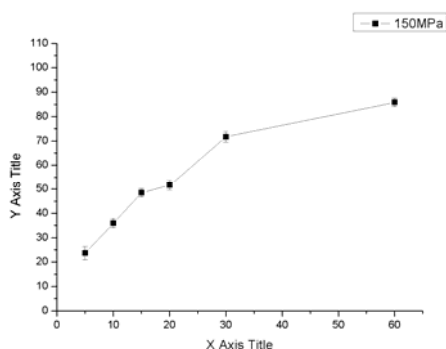
Deși are o compoziție foarte apropiată de a sortului chinezesc, paracetamolul direct comprimabil francez se comportă diferit. Începe de asemenea să formeze comprimate coerente în jurul valorii de 30 MPa. La 40 MPa, obținem o friabilitate aproape identică cu a sortului din China, însă friabilitatea este sensibil mai mică. Crescând presiunea până la 100 MPa, observăm rezistență mecanică mai bună și friabilitate sensibil mai scăzută decât la sortul precedent – sub jumătate din valori. Crescând presiunea la 150 de MPa apare prima deosebire dramatică. Rezistența

mecanică crește în continuare, friabilitatea scade. Nu apar fenomene de capping sau înrăutățirea proprietăților mecanice, ca în primul caz. Abia la 175 MPa rezistența mecanică scade și friabilitatea crește, rămânând totuși în valori acceptabile și permise oficial. Grosimea comprimatului scade consistent cu creșterea presiunii aplicate, excepție făcând-o ultimul domeniu de presiune, unde grosimea crește ușor, indicând un anumit grad de revenire elastică.

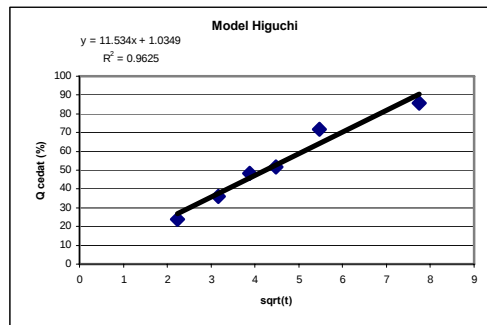
Concluzionând, observăm ca acest sort de paracetamol are proprietăți compresibile mai bune decât sortul chinezesc. Deși începe formarea comprimatelor cam în jurul aceleiași valori de presiune, la presiuni mai mari, comprimatele sunt mecanic mai bune. De asemeni, plaja utilă a presiunii este mai întinsă, între 40 și 150 MPa, cu un palier optim între 80 și 150 MPa. Mai mult, acest sort este mai tolerant la depășirea plajei utile. Deși caracteristicile mecanice se înrăutățesc, comprimatele corespund totuși testelor oficinale și nu apare cappingul.

Testele de dizolvare arată că acest sort are cea mai bună viteză de cedare și că această cedare se bazează tot pe un model Fick, de dizolvare a cristalelor.

Materialul obținut în urma granulării umede pare să prezinte cele mai slabe proprietăți de legare. Ca și celelalte sorturi începe să formeze comprimate la o presiune de circa 30 MPa. Deși are o friabilitate ceva mai scăzută decât sortul chinezesc direct comprimabil, rezistența mecanică este mai scăzută decât a ambelor sorturi până la o presiune de 150 MPa. Ultimul domeniu de presiune studiat, circa 175 MPa, nu iese din plaja utilă pentru materialul obținut în urma granulării umede. Rezistența mecanică crește cu creșterea presiunii, în timp ce friabilitatea și grosimea scad.



(a)



(b)

Fig. IV.24. Seria 6. Paracetamol obținut prin metoda granulării umede, comprimat la 150 MPa: cedare liniară (a), fitare Higuchi (b)

Datorită limitărilor fizice ale mașinii de comprimat, nu am putut crește mai mult presiunea de comprimare. Așadar nu s-a putut determina limita superioară a plajei utile de presiuni. Putem doar concluziona că această plajă începe tot în jurul valorii de 40 MPa și include valoarea de 175 MPa, caracteristicile mecanice fiind din ce în ce mai bune pe măsură ce presiunea crește spre 175 MPa.

Datele obținute din testul de dizolvare ne arată întâi că paracetamolul obținut prin granulare umedă se dizolvă cel mai lent. O altă informație importantă se referă la modul de cedare al substanței active în soluție. În primele trei domenii de presiune, cedarea se face predominant după modelul Fick, un echilibru între modelul Fick și Higuchi atingându-se la circa 75 MPa. Peste această valoare, cedarea se face predominant după modelul Higuchi (Fig. IV.24), lucru care sugerează obținerea unui comprimat prea

densificat, ce nu se dezagregă bine. Supracomprimarea nu este cea mai bună metodă pentru a prelungi cedarea^{34, 35}.

V. OBȚINEREA UNOR COMPRIMATE CONȚINÂND CAPTOPRIL

Scopul acestui set de experimente constă în determinarea unei metode cât mai simple pentru obținerea unei formule utile în practica industrială. Destul de multe substanțe active au doze terapeutice mici, ca atare ele nu pot fi prelucrate sub formă de comprimate fără adaosul (masiv) al unor diluanți. În multe cazuri, conținutul în substanță activă este atât de scăzut încât aportul acesteia la proprietățile de compresibilitate ale amestecului sunt minime. În această lucrare se propune să studierea unei „rețete” pentru obținerea unor comprimate conținând procentaje (și doze) scăzute de substanță activă.

Data fiind existența excipienților direct comprimabili, alegerea diluantului se va îndrepta către această clasă de materiale. Procesul industrial de comprimare mai necesită, de asemenea, prezența unor lubrifianți și dezagreganți. Așadar, se va urmări stabilirea unor proporții cât mai eficiente ale acestor excipienți precum și stabilirea unei presiuni de comprimare optime.³⁶ Deși există modele matematice bazate pe rețele neuronale^{37, 38} pentru a prevedea proprietățile unui amestec de substanțe, acestea sunt mai puțin bune decât experimentarea directă. Un alt avantaj al experimentării directe este legat de proprietățile lubrifianților. Mulți dintre lubrifianții insolubili hidrofobi se pot adăuga doar în limite bine determinate³⁹. Chiar și în aceste limite, o cantitate mare de lubrifiant poate influența cedarea substanței active, mai ales când aceasta are o solubilitate redusă⁴⁰.

În acest studiu am ales o granulă suport (tabletoza)⁴¹ și o serie de excipienți (amidon de porumb, talc, stearat de magneziu). Studiul s-a realizat în două etape. În prima etapă s-a încercat determinarea proporției optime a excipienților. Tabletele preparate după formula rezultată au fost apoi comprimate în etapa a doua la diferite presiuni, pentru a se stabili valoarea optima a presiunii de comprimare.

V.2. Materiale:

Captopril (Changzhou Pharmaceutical Factory - Labormed), tabletoza (Tabletosse 80 - Meggle), talc, stearat de magneziu, amidon de porumb.

Excipientul majoritar (tabletoza) a fost caracterizat fizic. Tabletoza a fost analizată cu ajutorul aparatului C1SA Sieve Shaker Mod. Rp. 10 cu un sistem de noua site. S-a efectuat și un studiu al densității tabletozei, atât în vrac cât și la tasare. Toate materialele utilizate au fost de asemenea caracterizate din punct de vedere al distribuției dimensiunii particulelor⁴² utilizând difracția laser⁴³.

V.3. Metode

Există numeroase metode de design experimental cu aplicare farmaceutică. Dintre acestea trebuie menționate⁴⁴ designul factorial cu analiză univariată a varianței cu mai mult de o variabilă independentă (ANOVA), simplex lattice design (SLD), design central compozit (CCD), design central al greutatei (CGD) analiză multivariată^{45, 46}.

(MANOVA) și analiză discriminantă, analiza componentelor principale (PCA), analiza fragmentelor (CA), analiză canonică, etc. Aceste metode⁴⁷ implică însă calcule matematice complexe, software specializat și/sau sisteme experte. Am ales ca sistem de design experimental metoda Taguchi⁴⁸, care prezintă o serie de avantaje:

- o mare robustețe a metodei;
- principiul metodei este simplu, ușor de înțeles, aplicat și adaptat, fără complexități matematice excesive;
- calculele necesare pot fi făcute manual dacă este cazul; s-a preferat utilizarea de software simplu, gratuit, opensource, ce a permis o relativă automatizare a calculelor
- metoda poate fi adaptată după necesități, folosind diverse parametrizări.

S-a elaborat un plan experimental^{49, 50} fracționat trifactorial cu două nivele⁵¹. Ca factori au fost alese concentrațiile de excipienți (talc, stearat de magneziu, amidon)⁵².

V.4. Rezultate Și Discuții

Pentru a defini procentul de rebuturi, s-a introdus un criteriu de neacceptabilitate, calculat în funcție de cele două valori dependente (rezistența mecanică și friabilitatea). Acest criteriu a fost calculat pentru fiecare parametru separat, iar neacceptabilitatea finală luată în calcul a fost considerată a fi media celor două neacceptabilități – pentru rezistența mecanică și friabilitate.

Din experimente și modelarea matematică se trage concluzia că nivelele optime pentru formula studiată sunt: talc - nivelul 1 (1,5%), stearat de magneziu - nivelul 1 (1%) și amidon nivelul 2 (7%). Așadar formula luată în lucru va fi:

Tabelul V.7. Formula determinată în urma testărilor experimentale

Substanța	mg
Captopril	25
Tabletoză	66
Talc	1.5
Stearat de magneziu	0.5
Amidon	7
Total	100

V.5. Concluzii

Cu ajutorul unui plan trifactorial binivel s-au determinat proporțiile optime ale excipienților. Formularea rezultată a fost apoi studiată la mai multe presiuni de comprimare, stabilindu-se un domeniu optim de presiune, între 8000 și 10000 kg/cm². La o creștere a acestei valori peste 10000 kg/cm², îmbunătățirea proprietăților fizice nu mai este marcată, conducând la o uzură nejustificată a mașinii de comprimat.

Analiza datelor experimentale oferă atât o formulare utilizabilă cât și o plajă utilă a presiunii de comprimare, între 10 și 12 MPa.

În continuarea studiilor întreprinse s-a considerat utila efectuarea încă unui experiment la circa 10 MPa, pentru a studia corectitudinea predicției.

Sunt prezentate în continuare tabelele mediilor precum și reprezentările grafice (presiunea este exprimată în kiloPascali). Se poate considera predicția reușită, mai jos prezentându-se datele experimentale atât pentru seria test, cât și pentru cele 6 serii experimentale.

Tabelul V.12. Valorile medii pentru parametri măsurați la cele 6 serii experimentale și la seria test

Serie	Presiune	Rezistența	Grosime	Friabilitate	Dezagregare
1	2644	2.65	2.89	0.61	83
2	5564	4.13	2.81	0.72	78
3	7373	3.92	2.70	0.56	78
4	8450	4.70	2.72	0.59	142
Test predicție	9984	4.81	2.68	0.58	97
5	13427	5.03	2.71	0.55	98
6	14741	5.01	2.70	0.50	78

Examinând rezultatele obținute în urma testării comprimatelor, se observă că formularea aleasă, la valoarea previzionată a presiunii conduce la comprimate corespunzătoare din punct de vedere calitativ, cu bune caracteristici mecanice și o dezagregare corespunzătoare⁵³.

Pentru o ultimă verificare a formulării finale, s-a efectuat și un test de dizolvare⁵⁴. Testul de dizolvare indică o bună cedare în mediu apos.

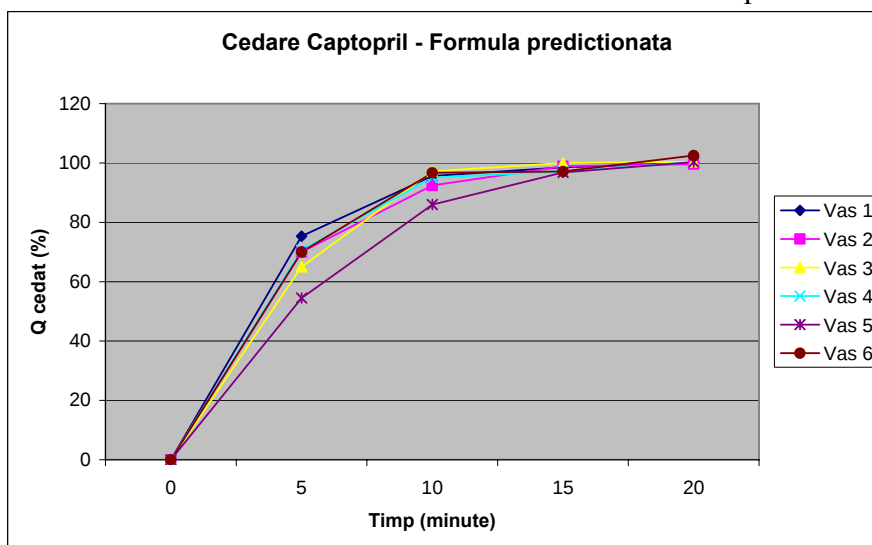


Fig. V.9. Testul dizolvare pentru formula predicționată.

VI. Optimizarea obținerii unor comprimate cu propranolol clorhidrat

Studiul precedent (cel referitor la obținerea unor comprimate ce conțin captopril) a condus la rezultate bune și a permis efectuarea și verificarea unei predicții.

Din practică, însă, s-a observat ca formulări bine studiate, aplicate în industrie la scară largă, conduc uneori la rezultate diferite de cele așteptate. Cu alte cuvinte, unele șarje industriale, efectuate în condiții de microproducție pot conduce la alte rezultate decât alte șarje, cu toate că parametrii tehnologici sunt aceeași, atât cât se poate măsura.

Explicația cea mai probabilă este că variațiile produsului finit se datorează unor mici diferențe, atât în materia primă, cât și în procesul tehnologic, aceste mici diferențe fiind greu de depistat și cuantificat în practică.

Astfel de diferențe pot fi:

- variații ale umidității materiei prime^{55, 56};
- variații ale dimensiunii și formei particulelor sau ale distribuției granulometrice⁵⁷;
- variații ale procesului tehnologic: presiune de comprimare, viteză și timp de amestecare, etc.

O formulare este cu atât mai robustă cu cât rezistă mai bine la aceste mici variații.

Desigur, producătorii insistă pe obținerea unor materii prime cât mai coerente, însă pot exista diferențe, atât de la o șarjă la alta cât și de la un producător la altul.

Mai mult, rezultatele obținute la determinarea distribuției granulometrice depind critic de metoda de lucru aleasă după cum se poate vedea în figurile următoare.

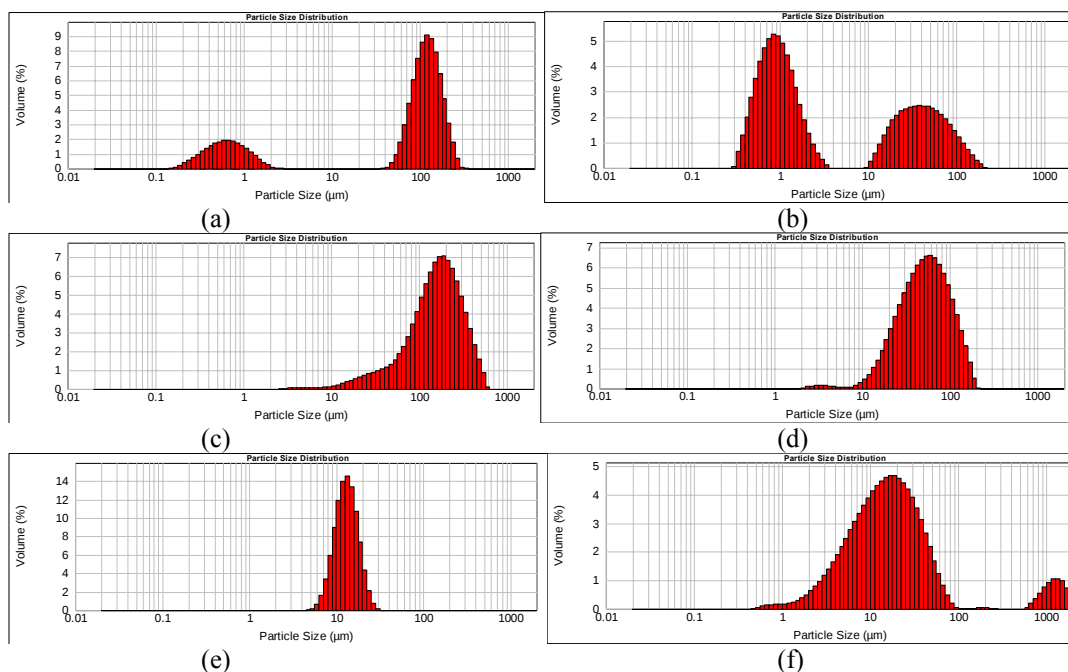


Fig. A.3. 1. Histogramele distribuției granulometrice obținute prin difracție cu laser pentru: Lactoză 100 mesh (a), lactoză 200 mesh (b), tabletoză 80 (c), Vivapur (d), amidon de porumb (e) și talc (f)

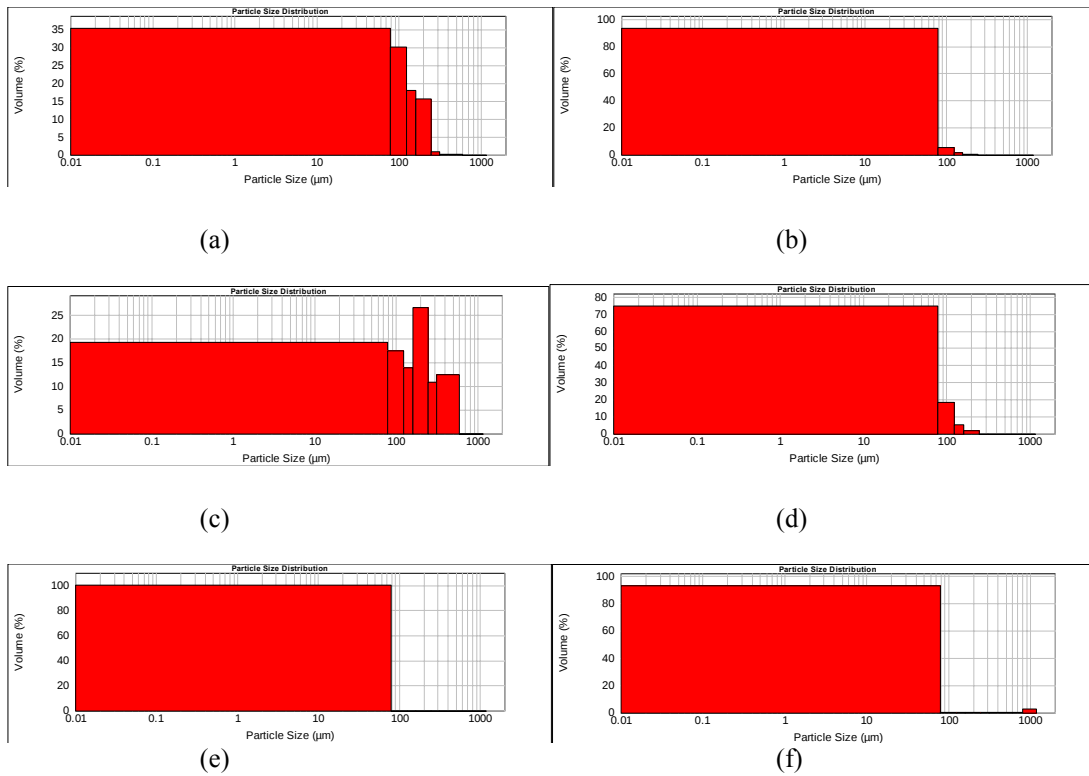
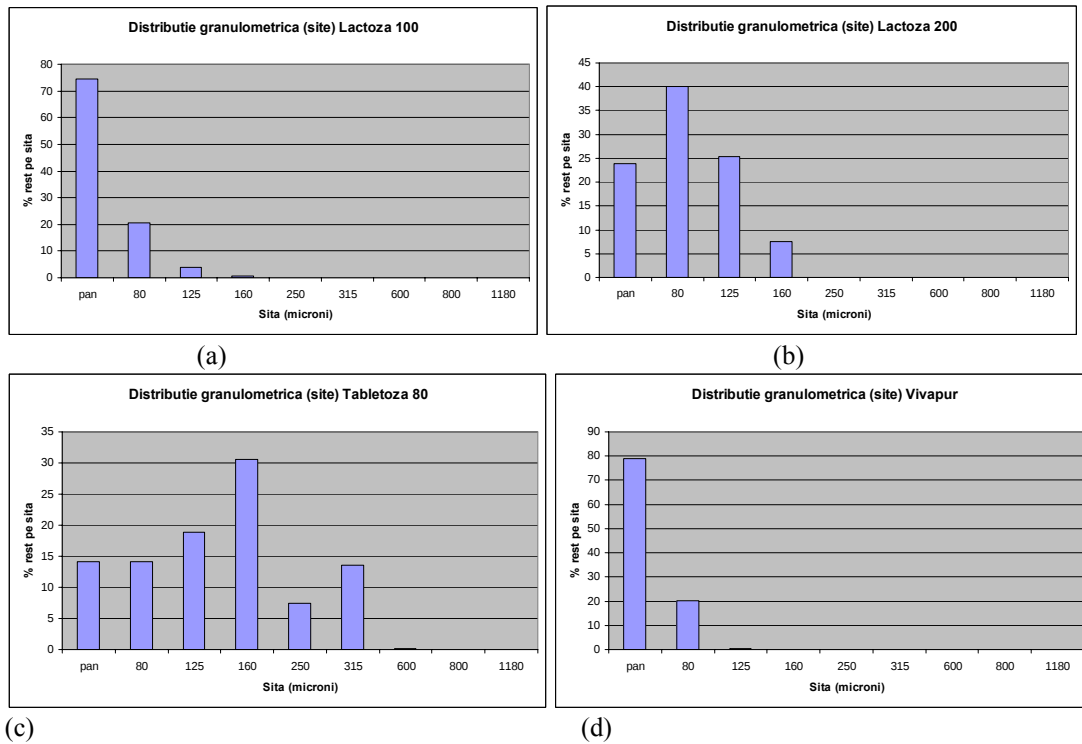


Fig. A.3.2. Histogramele distribuției granulometrice obținute prin difracție cu laser și simplificate pentru a emula clasarea prin cele 9 site pentru: Lactoza 100 mesh (a), lactoza 200 mesh (b), tabletoza 80 (c), Vivapur (d), amidon de porumb (e) și talc (f)



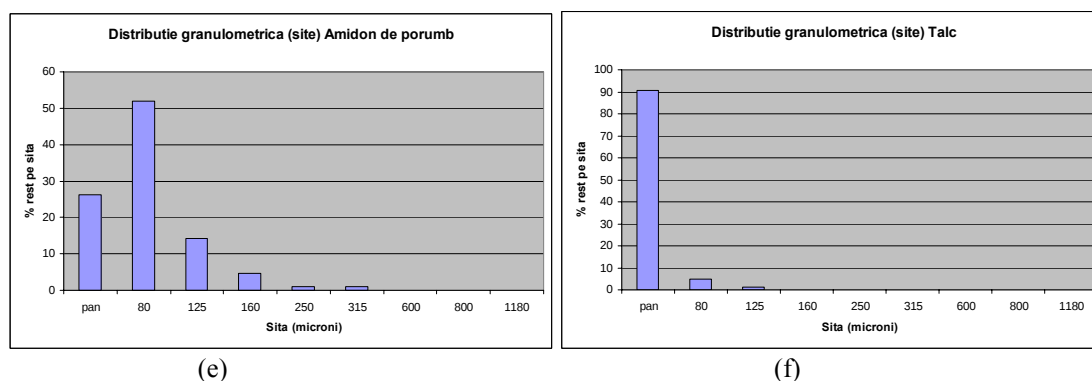


Fig. A.3.3. Histogramele distribuției granulometrice obținute prin clasare pentru: Lactoza 100 mesh (a), lactoza 200 mesh (b), tabletoza 80 (c), Vivapur (d), amidon de porumb (e) și talc (f)

În ceea ce privește echipamentele folosite, în trecut nu prea îndepărtat s-au utilizat mult mijloace de producție cât mai ieftine, acest lucru neconducând neapărat la cele mai bune repetabilități și reproductibilități posibile.

Chiar și în epoca GMP⁵⁸, de multe ori calificarea operațională și validarea unui echipament se face cu multă grijă, în condiții care pot fi mai bune decât cele existente în momentul producției⁵⁹.

Ca atare, în stadiul de formulare este de multe ori preferabilă utilizarea avansată a unui plan experimental^{60, 61}, chiar fracționat față de extrapolarea pe baza câtorva experimente sau prognozarea matematică.

VI.2. MATERIALE ȘI METODE:

Propranolol clorhidrat (Changzhou Pharmaceutical Factory - Labormed), celactoză, talc, stearat de magneziu, aerosil, amidon de porumb.

Întrucât amestecurile de celuloză^{62, 63}, și aerosil devin din ce în ce mai utilizate^{64, 65, 66}, s-a testat comportarea amestecului de celuloză-lactoză⁶⁷ cu aerosil. După cum s-a arătat la începutul părții practice, celactoză a fost aleasă dintre multele amestecuri⁶⁸ celuloză-lactoză atât datorită disponibilității, cât și utilizării industriale largi⁶⁹.

Ca și la setul experimental cu captopril, pentru a defini procentul de rebuturi, s-a introdus un criteriu de neacceptabilitate, calculat în funcție de cele două valori dependente (rezistența mecanică și friabilitatea). Acest criteriu a fost calculat pentru fiecare parametru separat, iar neacceptabilitatea finală luată în calcul a fost considerată a fi media celor două neacceptabilități – pentru rezistența mecanică și friabilitate.

Analizând influența factorilor independenți (adică a concentrațiilor de lubrifianți) asupra neacceptabilității, se stabilesc valorile optime, și anume: talc – N2; stearat de magneziu – N1; aerosil – N2.

Rezultatele exprimate în procente sunt prezentate în tabelul VI.9:

Tabelul VI.9. Valorile determinate experimental pentru excipienți

	Formula (%)
Propranolol clorhidrat	10
Celactoză	ad 100
Aerosil	0.8
Talc	1
Stearat Mg	0,4
Amidon	5
Total	100

Trebuie subliniată comportarea amestecurilor de pulberi, aceasta diferind cu presiunea de comprimare⁷⁰. Dacă, de exemplu, s-ar efectua un studiu de screening la o presiune în jur de 260 kPa, corespunzătoare Domeniului 2, rezultatele ar conduce tocmai la nivelele opuse ale concentrațiilor de excipient. În continuare s-ar determina o presiune optimă de tabletare pentru acest amestec; aceasta, probabil, va fi diferită de Domeniul 2.

Prin această serie de experimente s-a stabilit însă o formulare corectă, care are și avantajul robusteții.

Pentru a verifica în ce măsură formula determinată experimental oferă rezultate bune în practica industrială, s-a realizat încă o serie de comprimate, corespunzătoare formulei determinate, pe care le-am obținut la o presiune de circa 200 kPa, presiunea minimă determinată. Formularea prognozată s-a comportat bine la comprimare.

VII. Concluzii generale

Lucrarea de față abordează problema influenței caracteristicilor fizice ale materialelor farmaceutice asupra compresibilității acestora, domeniu de permanentă actualitate.

Materialul prezentat este structurat în două părți:

- I. Partea teoretică
- II. Contribuții personale

Partea teoretică, reprezentată de **capitolul I** prezintă starea actuală a cunoașterii referitoare la subiectul abordat – influența caracteristicilor fizice ale materialelor farmaceutice asupra proprietăților lor de compresibilitate și compactabilitate.

Sunt descrise principalele probleme care apar la formularea comprimatelor, insistându-se asupra comprimatelor de uz intern obținute prin comprimare directă, scopul acestora și modul în care pun la dispoziția organismului substanțele active, designul și formularea comprimatelor.

Problematica întâmpinată de formulatori se referă la necesitatea obținerii unor comprimate cu proprietăți mecanice corespunzătoare, suficient de rezistente pentru a suporta manipularea, ambalarea și transportul, dar care să pună la dispoziția organismului după administrare substanțele active incorporate. Armonizarea acestor două cerințe este unul din obstacolele întâlnite la formularea comprimatelor.

O parte importantă din acest capitol tratează proprietățile necesare pentru comprimare ale materiilor prime farmaceutice, accentul punându-se pe proprietățile fizice.

Ținând cont de aceste proprietăți, sunt prezentate clasele principale de excipienți folosite la formularea comprimatelor.

Se descrie în detaliu obținerea propriu-zisă a comprimatelor, punându-se accentul pe procesul de comprimare.

O atenție specială este acordată mașinilor de comprimat, în special celor cu excentric, precum și instrumentării acestora.

În finalul părții teoretice, se tratează evaluarea comprimatelor incluzând atât probele oficinale cât și probele de control industriale cel mai des întâlnite.

În **capitolul al II-lea** al lucrării se descrie în amănunt mașina de comprimat utilizată. Aceasta este o copie românească după cunoscuta presă cu excentric Korsch EK-O. Pentru a putea avea acces la o serie de date referitoare la presiunea de comprimare, această mașină a fost instrumentată în colaborare cu Facultatea de Electronică din cadrul Universității Politehnice București. În urma instrumentării s-au obținut date utile privind presiunea de comprimare. Sunt descrise principiul metodei de instrumentare, pașii tehnologici urmați pentru aplicarea senzorului, montajul electronic pentru extragerea semnalului precum și sistemul de captură.

De un interes similar sunt procedurile de calificare și validare a sistemului de instrumentare, precum și problemele apărute în decursul calificării operaționale. De o valoare deosebită este abordarea statistică a seturilor de date obținute, această abordare lămurind unele probleme ce pot apărea în decursul efectuării experimentelor.

Capitolul III descrie pe scurt aspectele experimentale farmaceutice ce vor fi cercetate. Sunt rezumate problemele practice care apar atât la formularea comprimatelor ce conțin un procentaj mare de substanță activă, cât și la formularea comprimatelor ce conțin procentaje scăzute de substanțe active. Sunt prezentate și influențele presupuse ale presiunii de comprimare, procesului tehnologic și excipienților asupra calității tabletelor rezultate.

Capitolul IV constituie un studiu extensiv referitor la obținerea unor comprimate cu paracetamol, acestea încadrându-se în categoria tabletelor ce conțin procentaje mari de substanță activă.

În studiul întreprins s-au comprimat trei sorturi de paracetamol la câte șapte presiuni diferite de comprimare, precum și testarea tabletelor obținute.

Aceste trei sorturi constau în două varietăți comerciale de paracetamol direct comprimabil, provenite din Franța, respectiv China, precum și un material obținut în urma granulării umede, de asemenea sort comercial în momentul efectuării experimentelor.

Cele 21 de șarje de comprimate (în serii de circa 200) au fost testate metodic, verificându-se masele individuale și medii, grosimea comprimatului, densitatea aparentă, rezistența mecanică transversală, friabilitatea și timpii de dezagregare; pentru fiecare șarjă s-a testat și viteza de dizolvare.

Datele obținute din testul de dizolvare au fost fitate pe modelele des utilizate de cedare: cedare liniară, cedare după ecuația Noyes-Whitney, cedare după modelul Higuchi, cedare după ecuația empirică Weibull. Fitările pe modele matematice de dizolvare și cedare reprezintă o abordare actuală și utilă a interpretării testelor de dizolvare.

În urma experimentelor s-au stabilit o serie de date valoroase pentru fiecare material: valorile-prag ale presiunii de comprimare pentru obținerea unui compact, pentru obținerea unui comprimat propriu-zis, punctul de capping. Pentru paracetamolul granulat s-a stabilit și o valoare a presiunii de la care comprimatul nu se mai desface corespunzător. Împreună cu fitarea pe ecuațiile de dizolvare, datele mecanice oferă informații interesante referitoare la împachetarea materialului în tabletă, forțele de adeziune dintre particulele de material și distribuția porilor.

S-au realizat comparații între materialele comprimate și presiunile utilizate, stabilindu-se avantajele și dezavantajele fiecăruia, atât din punct de vedere al tehnologiei farmaceutice, cât și a cedării substanței active.

În acest sens, s-a stabilit că plaja utilă de presiuni de comprimare pentru sorturile de paracetamol studiate variază între 35 și 100 MPa, valoarea optimă situându-se în jur de 75 MPa. Sorturile direct compresibile de paracetamol se comportă diferit față de materialul granulat umed, primele începând să se lamineze la presiuni mai scăzute, iar cel din urmă formând comprimate din ce în ce mai dure, cu viteze de dizolvare mai scăzute.

Capitolul V abordează o problemă diferită din punctul de vedere al formulării, și anume obținerea unor comprimate conținând substanțe active prescrise în cantități mici. Substanța activă aleasă a fost captoprilul.

Studiul experimental a decurs în două etape. În prima etapă s-a încercat stabilirea unor proporții optime ale excipienților printr-un plan experimental Taguchi cu trei factori a câte două nivele. Ca variabile independente s-au considerat concentrațiile de excipienți (talc, amidon, stearat de magneziu), iar ca variabile dependente, caracteristicile mecanice ale comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate), parametrizate într-o singură valoare ce descrie calitatea produsului.

În etapa a doua, după stabilirea cantitativă a influenței concentrațiilor de excipient asupra calității comprimatului, formula dedusă a fost tabletată la o serie de presiuni de comprimare. A fost stabilită o plajă optimă de presiune de comprimare. Pentru a verifica principiul de lucru, s-a fabricat încă o șarjă de comprimate la presiunea optimă dedusă, iar aceste comprimate au fost testate, la rândul lor. Formula obținută prin procedeul de design experimental s-a comportat foarte bine la testarea calității, experimentul fiind încununat de succes.

Capitolul VI abordează de asemenea problematica obținerii de tablete cu substanțe active prescrise în doză mică, însă dintr-un punct de vedere mai general. Atât literatura cât și experiența practică indică influența variabilității materiei prime asupra calității comprimatelor obținute.

Problema considerată a fost următoarea: dacă variabilitatea materiilor prime influențează uneori dramatic calitatea produsului finit, oare acest lucru nu este valabil și pentru mici variații în procesul tehnologic? Plecând de la ipoteza că, în procesul industrial, aceste mici variații nu pot fi perfect controlate și variază ușor (așa cum și materiile prime variază calitativ), s-a dorit să se ajungă la o formulare robustă, care să fie cât mai puțin influențată de micile variații de proces sau materie primă.

În acest scop s-a folosit tot metoda Taguchi, în mod similar cu experimentul descris în capitolul V, însă de această dată planul experimental a fost compus, rezultat din combinarea unui plan cu trei factori a câte două nivele pentru concentrațiile de excipienți (talc, stearat de magneziu, aerosil) combinat cu un plan factorial complet pentru presiunile de comprimare. Substanța activă aleasă a fost clorhidratul de propranolol.

Datorită acestui sistem de design experimental s-a putut evalua simultan influența concentrațiilor de excipienți la *toate* presiunile utilizate. Am obținut confirmarea faptului că este foarte posibil ca o formulare, considerată optimă la o anumită presiune de comprimare să nu fie cea mai robustă la ușoare variații ale presiunii.

Ca și în cazul experimentului prezentat în capitolul V, după prognozarea unei formule, aceasta a fost testată practic. Rezultatele experimentale au confirmat predicția teoretică, experimentul având succes.

În esență, abordarea formulării pe baza cunoașterii aprofundate a proprietăților materialelor utilizate precum și folosirea unui plan experimental conduce la rezultate mai bune decât abordarea empirică, aceasta din urmă fiind costisitoare, consumatoare de timp și neconducând la o rezolvare optimă a problemei de formulare.

Bibliografie Selectivă

- ¹ Wells, J.I, *Pharmaceutical Preformulation*, Ellis Horwood, Chichester, 1998
- ² Șaramet G., Mihaș I., Instrumentarea ponsonului superior al unei mașini de comprimat cu excentric tip EK-O, *Revista de Medicină și Farmacie*, 50, (II), 110-112, 2004
- ³ D'Stefan D. A., Leesman G. D., Patel M. R., Morehead W. T., Computer Interfaced Instrumentation of a Rotary Tablet Press, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11, (1), 83 - 100, 1985
- ⁴ Waring M. J., Sen H., Forrester J. W., Salmon J. R., Instrumented and computer interfaced single punch tablet press for the rapid evaluation of compression and lubrication behaviour, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, (11-13), 1847 - 1867, 1986
- ⁵ Bogda M. J., Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting, în *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare Ed 3, 2006
- ⁶ Hölzer A. W., Friction and lubrication in tableting, Erik Sandell (ed): *Industrial Aspects of Pharmaceutics*, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 153-172, 1992
- ⁷ Bodea M., Traductoare pentru semnale mecanice, M. Bodea (ed): *Aparate electronice pentru măsurare și control*, Editura didactică și pedagogică, București, 48-52 , 1985
- ⁸ Ragnarsson G., Force-Displacement and Network Measurements, Goran Alderborn, Christer Nyström (eds): *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 77-98, 1996
- ⁹ Khan, K.A. Rhodes, C.T., Effect of variation in compaction force on properties of six direct compression tablet formulations, *J. Pharm. Sci.*, 65, 1835–1837, 1976
- ¹⁰ Chulia D., Deleuil M., Mbali-Pemba C., Sautel M., Modellization of powder behaviour under pressure, Characterization of direct compression grade active ingredients, 6eme Congres. Int. Techn. Pharmaceutique, Paris, 1992
- ¹¹ Shangraw, R.F. and Demarest, D.A., A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules, *Pharm. Technol.* 17, 32–38, 1993
- ¹² Saramet G., Hirjau M., Mănescu O., Mitu M., Caracterizarea comportării unor excipienți folosiți la comprimarea directă, *Revista de Medicină și Farmacie*, 50, (II), 346, 2004
- ¹³ Jivraj I. I., Martini L.G., Thomson C.M., An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm Sci Technolo Today*, Feb;3(2):58-63, 2000
- ¹⁴ *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Second Edition (Wade, A. and Weller, P.J., eds), The Pharmaceutical Press, London, UK, 1994
- ¹⁵ Armstrong, N.A. Criteria for assessing direct compression diluents, *Manuf. Chem.* 57, 29–31, 1986
- ¹⁶ Armstrong, N.A., Selection of excipients for direct compression tablet formulations. *Pharm. Technol. Eur.* 39, 24–30, 1998
- ¹⁷ Schüssele A, Bauer-Brandl A., Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia, *Int J Pharm.*, 257(1-2), 301-304, 2003
- ¹⁸ Whiteman, M., Yarwood, R.J., The evaluation of six lactose-based materials as direct compression tablet excipients, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 1023–1040, 1988
- ¹⁹ Shotton E, Obiorah BA., Effect of physical properties on compression characteristics, *J Pharm Sci.*, 64(7):1213-1269, 1975
- ²⁰ R.C. Rowe, R.J. Roberts – *Mechanical Properties*, Albdeborn G, Nystrom, C, Marcel Dekker Inc, New York Basel, 283-322, 1996
- ²¹ Malamataris S, Bin Baie S, Pilpel N., Plasto-elasticity and tableting of paracetamol, Avicel and other powders, *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, (9), 616-627, 1984
- ²² Zhao J, Burt HM, Miller RA, The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials, *Int. J. Pharm.*, 317, (2), 109-113, 2006
- ²³ Garekani HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR, Highly compressible paracetamol - II. Compression properties, *Int. J. Pharm.*, 208, (1-2), 101-110, 2000
- ²⁴ Joiris E, Di Martino P, Berneron C, Guyot-Hermann AM, Guyot JC, Compression behavior of orthorhombic paracetamol, *Pharm. Res.*, 15, (7), 1122-1130, 1998

- ²⁵ Fichtner F, Rasmuson AC, Alander EM, Alderborn G, Effect of preparation method on compactability of paracetamol granules and agglomerates, *Int. J. Pharm.*, 336, (1), 148-158, 2007
- ²⁶ Martinello T, Kaneko TM, Velasco MV, Taqueda ME, Consiglieri VO, Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design, *Int. J. Pharm.*, 322, (1-2), 87-95, 2006
- ²⁷ Şaramet G., The influence of the tableting pressure on the physical characteristics of paracetamol tablets, *Analele Universităţii Ovidius*, II, (1), 176-178, 2004
- ²⁸ Railkar AM, Schwartz JB., Evaluation and comparison of a moist granulation technique to conventional methods, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(8), 885-889, 2000
- ²⁹ Keijiro Terashita, Keisuke Imamura, Preparation of antipyretic analgesic by direct compression and its evaluation, *Chem. Pharm. Bull.*, 50(12) 1542—1549, 2002
- ³⁰ Patel I., Nagin K., Poola, Nagaraju R., Babar A., Plakogiannis, Fotios M., Fluidized-Bed agglomeration of acetaminophen; direct compression of tablets and physiologic availability, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, (8), 1175 - 1198, 1989
- ³¹ Hadi A. Garekani, James L. Ford, Michael H. Rubinstein, Ali R. Rajabi-Siahboomi, Effect of compression force, compression speed, and particle size on the compression properties of Paracetamol, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27, (9), 935 - 942, 2001
- ³² Perlovich G. L., Kurkov S. V., Hansen L. Kr., Bauer-Brandl A., Thermodynamics of sublimation, crystal lattice energies and crystal structures of racemates and enantiomers: (+) and (-) Ibuprofen, *J. Pharm. Sci.*, 93, (3), 654-666, 2004
- ³³ Rasmuson A, Alderborn G., Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction, *Int. J. Pharm.*, 292, (1-2), 211-25, 2005
- ³⁴ Di Girolamo G, Opezzo JA, Lopez MI, Schere D, Keller G, Gonzalez CD, Massa JM, de los Santos MC., Relative bioavailability of new formulation of paracetamol effervescent powder containing sodium bicarbonate versus paracetamol tablets: a comparative pharmacokinetic study in fed subjects, *Expert. Opin. Pharmacother.*, 8, (15), 2449-2457, 2007
- ³⁵ Ahmed M, Enever RP, Formulation and evaluation of sustained release paracetamol tablets, *J. Clin. Hosp. Pharm.*, 6, (1), 27-38, 1981
- ³⁶ Frank I.E., Todeschini R., *The Data Analysis Handbook*, Elsevier, Amsterdam, 1994
- ³⁷ Bourquin J., Schmidli H., van Hoogevest P., Leuenberger H., Pitfalls of artificial neural networks (ANN) modelling technique for data sets containing outlier measurements using a study on mixture properties of a direct compressed dosage form, *Eur. J. Pharm. Sci.* 7, 17-28, 1997
- ³⁸ Takahara J., Takayama K., Nagai T., Multiobjective simultaneous optimization technique based on an artificial neural network in sustained release formulations, *J. Control. Release* 49, 11-20, 1997
- ³⁹ ***, Farmacopeea Română Ed. X, Editura Medicală, 1993, 284
- ⁴⁰ Papadimitriou E., Efentakis M., Choulis N. H., Evaluation of maltodextrins as excipients for direct compression tablets and their influence on the rate of dissolution, *Int. J. Pharm.*, 131-136, 1992
- ⁴¹ Picker K. M., The 3D Model: Explaining Densification and Deformation Mechanisms by Using 3D Parameter Plots, *Drug Dev Ind Pharm.*, 30, (4), 413 - 425, 2004
- ⁴² McKenna, A., McCafferty, D.F., Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets, *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 347-351, 1982
- ⁴³ Şaramet G., Lupuleasa D., Stănescu A., Caracterizarea granulometrică a unor excipienţi farmaceutici folosiţi pentru comprimare, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, 3, (2), 170-177, 2007
- ⁴⁴ Podczeczek F., *The development and optimization of tablet formulation using mathematical methods*, în Pharmaceutical powder compaction technology, Alderborn G., Nystrom C. (Ed), Marcel Dekker Inc, New York, Basel, Hong Kong, 561-593, 1995
- ⁴⁵ Gabrielsson, J., Nystrom A., Lundstedt, T., Multivariate methods in developing an evolutionary strategy for tablet formulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, (3), 275-296, 2000

-
- ⁴⁶ Gabrielsson, J., Lindberg N.-O., Palsson, M., Nicklasson F., Sjöström M., Lundstedt T., Multivariate methods in the development of a new tablet formulation, optimization and validation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 30, (10), 1037-1049, 2004
- ⁴⁷ D. Montgomery, *Design and Analysis of Experiments*, Wiley, New York, 84–86, 1997
- ⁴⁸ Alexis J., *Practique industrielle de la methode Taguchi. Les plans d'expériences*, AFNOR, 1995
- ⁴⁹ Gabrielsson J., Lindberg N.O., Lundstedt T., Multivariate methods in pharmaceutical applications, *J. Chemometrics* 16, 141–160, 2002
- ⁵⁰ Lundstedt T., Seifert E., Abramo L., Thelin B., Nystrom A., Pettersen J., Bergman R., Experimental design and optimization, *Chem. Intell. Lab. Sys.*, 42, 3–40, 1998
- ⁵¹ Şaramet G., Optimizarea fabricării unor tablete cu Captopril 25 mg obținute prin comprimare directă, „*Perspective în practica farmaceutică*”, (II), 61-69, 2005
- ⁵² Şaramet G., Optimization of a Direct Compression Formulation of Captopril Tablets, 13th Pan-Hellenic Pharmaceutical Congress, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 32, 77-88, 2007
- ⁵³ Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K., Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method, *Drug Dev Ind Pharm.* 25,(5), 571-81, 1999
- ⁵⁴ United States Pharmacopoeia, 27 Revision, Mack Printing Company, USA, , 711, 2007
- ⁵⁵ Cal S., Iglesias G., Souto C., Concheiro A., Gomez-Amoza J.L., Martinez-Pacheco R., Effects of hydration on the properties of a roller-dried β -lactose for direct compression, *Int. J. Pharm.*, 129, 253-261, 1996
- ⁵⁶ Khan, K.A. et al., The effect of moisture content of microcrystalline cellulose on the compressional properties of some formulations, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 7, 525–538, 1981
- ⁵⁷ Barra J., Somma R., Influence of the Physicochemical Variability of Magnesium Stearate on Its Lubricant Properties: Possible Solutions, *Drug Dev Ind Pharm.*, 22, (11), 1105 - 1120, 1996
- ⁵⁸ Ernerot L., Quality assurance and Good Manufacturing Practices for medicinal products in the laboratory and production in *Industrial aspects of pharmaceuticals*, (Ed) Erik Sandell, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 285-295, 1995
- ⁵⁹ Sharp, J.R., *Good Manufacturing Practice: Philosophy and Application*, Interpharm Press, USA, 1991
- ⁶⁰ Furlanetto S., Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P., Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 62, 77–84, 2006
- ⁶¹ Renoux R., Demazieres J.A., Cardot J.M., Aiache J.M., Experimentally designed optimization of direct compression tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22, 103–109, 1996
- ⁶² Reier, G.E., Shangraw, R.F., Microcrystalline cellulose in tableting, *J. Pharm. Sci.* 55, 510–514, 1966
- ⁶³ Casalderey M., Souto C., Concheiro Angel Gómez-Amoza, José L., Martínez-Pacheco R., A comparison of drug loading capacity of cellactose with two ad hoc processed lactose–cellulose direct compression excipients, *Chem. Pharm. Bull.* 52, (4), 398–401, 2004
- ⁶⁴ Nada A.H., Graf E., Evaluation of Vitacel MK80K as a new direct compressible vehicle, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 46, 347-353, 1998
- ⁶⁵ Tobyn, M.J. et al., Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.*, 169, 183–194, 1998
- ⁶⁶ Sherwood, B.E. et al. Silicified microcrystalline cellulose (SMCC): a new class of high functionality binders for direct compression tableting. *Proc.AAPS Conf.*, PT 6164, Plenum Press, New York, USA, 1996
- ⁶⁷ Gohel M.C., Jogani P.D., Bariya S.H., Development of agglomerated directly compressible diluent consisting of brittle and ductile materials, *Pharm. Dev. Tech.*, 8, (2), 143 - 151, 2003
- ⁶⁸ Gohel M.C., Jogani P.D., Exploration of melt granulation technique for the development of coprocessed directly compressible adjuvant containing lactose and microcrystalline cellulose, *Pharm. Dev. Tech.*, 8, (2), 175-185, 2003

-
- ⁶⁹ Doelker E., Mordier D., Iten H., Humbert-Droz P., Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, (9-11), 1847 - 1875, 1987
- ⁷⁰ Johanson B., Wikberg M., Alderborn G., Compression behaviour and compactibility of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties, *Int. J. Pharm.*, 117, 57-73, 1995

Lista lucrărilor științifice publicate sau comunicate cu conținut din domeniul tezei de doctorat

Lucrări științifice publicate *in extenso* în publicații cotate național și internațional.

- I. **Gabriel Șaramet**, Mihuț I., Instrumentarea ponsonului superior al unei mașini de comprimat cu excentric tip EK-O, *Revista de Medicină și Farmacie*, University Press, Publicație a Universității de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, ISSN 1221-2229, 50, (II), 110-112, 2004
- II. **Gabriel Șaramet**, The influence of the tableting pressure on the physical characteristics of paracetamol tablets, *Analele Universității Ovidius*, Ovidius University Press, ISSN 1583-896X, II, (1), 176-178, 2004
- III. **Gabriel Șaramet**, Optimizarea fabricării unor tablete cu Captopril 25 mg obținute prin comprimare directă, „*Perspective în practica farmaceutică*” (ed. Sorin Leucuța, Vasile Iovan, Valentin Zaharia), Editura Universității Oradea, ISBN 973-613-780-5, (II), 61-69, 2005

Lucrări comunicate la manifestări științifice naționale și internaționale și publicate în rezumat

- IV. **Gabriel Șaramet**, Popoiu S, Fodor I., Model ce descrie efectul liantului asupra structurii porilor și rezistenței comprimatelor, Al XII-lea Congres Național de Farmacie, Abstracts of Scientific Papers, ISBN 973-85885-3-7, 71-72, 2002
- V. **Gabriel Șaramet**, Hirjau M., Mănescu O., Mitu M., Caracterizarea comportării unor excipienți folosiți la comprimarea directă, Simpozionul Farmaceutica Marisisensis, Tirgu-Mures, Revista de Medicină și Farmacie, 50, (II), University Press, Publicație a Universității de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, ISSN 1221-2229, 346, 2004
- VI. **Gabriel Șaramet**, Lupuliasa D., Optimisation of propranolol tablets prepared by means of direct compression, Congresul National de Farmacie, ed XIII, Cluj, 2006
- VII. **Gabriel Șaramet**, Optimization of a Direct Compression Formulation of Captopril Tablets, 13th Pan-Hellenic Pharmaceutical Congress, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Vol 32, Medicine et Hygiene Publishers, Geneva, ISSN 0378-7966, 77-88, 2007
- VIII. **Gabriel Șaramet**, Lupuleasa D., Stănescu A., Caracterizarea granulometrică a unor excipienți farmaceutici folosiți pentru comprimare, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, Iași, ISSN 0048-7848, 3, (2), 170-177, 2007