

# ¿Por qué un estudio de compresibilidad de la fórmula es un paso fundamental en el desarrollo de un comprimido?



**Adrien Pelloux**

Application Lab Manager  
MEDELPHARM

El desarrollo de la fórmula y la transferencia técnica desde el laboratorio hasta la fase de producción pueden ser procesos muy exigentes y requieren un profundo conocimiento de la formulación.

Las intuitivas características de análisis de datos integradas guían a los responsables encargados de la formulación y a los científicos en su proceso de toma de decisiones mediante gráficos e informes, para desarrollar fórmulas robustas y escalables. La gestión de los datos permite evitar defectos del comprimido en producción y garantizar un elevado rendimiento. Esto puede realizarse directamente desde las primeras fases de desarrollo gracias a los simuladores de compresión KORSCH-MEDELPHARM-STYL'One.

## RESISTENCIA A LA TRACCIÓN: LA MEJOR MANERA DE EXPRESAR LA FUERZA DE ROTURA DEL COMPRIMIDO

La fuerza de rotura del comprimido como una función de la fuerza de compresión son parámetros útiles para evaluar formulaciones y para determinar los procesos críticos de las compactadoras en producción. Sin embargo, según la monografía USP <1062>, esta relación fabricación-producción (también conocida como perfil de fabricabilidad) debería ser reemplazada por el perfil de compresibilidad, que normaliza los datos y minimiza el impacto de las dimensiones y peso del comprimido en el comportamiento

de este. Esta relación expresa la resistencia a la tracción como una función de la fuerza de compresión.

Trabajar con fuerza de compresión y resistencia a la tracción tiene varios beneficios. Dado que la fuerza de compresión es dividida por la sección transversal de la punta del punzón, los científicos pueden comparar datos de compresión de herramientas de diferentes tamaños y formas.

La fuerza de compresión para un material ideal de compresión directa va desde 20 MPa a 125 MPa y no debería exceder los 300 MPa con una herramienta de compresión. En caso de que la cantidad de material sea limitada, puede realizarse rápidamente una compresión de punto único para comparar diferentes productos. En el laboratorio científico de MEDELPHARM se considera estándar una presión de 200 MPa para estudiar mezclas farmacéuticas.

La resistencia a la tracción se calcula automáticamente mediante diferentes ecuaciones que dependen de la geometría del comprimido. Una resistencia a la tracción de aproximadamente 1 MPa suele ser suficiente para lotes pequeños en donde los comprimidos no estén sometidos a un estrés mecánico significativo. Una resistencia a la tracción de 1,7 MPa garantiza que un comprimido sea suficientemente duro a nivel mecánico para soportar la fabricación comercial y el posterior proceso de empaquetado. Cuando la cantidad de producto es reducida, los científicos pueden comparar fuerzas tensoras del comprimido en la misma fracción sólida, por ejemplo de 0,85.

## RÁPIDO DISEÑO DEL EXPERIMENTO CON CANTIDAD LIMITADA DE PRODUCTO

En este estudio se usaron excipientes a manera de placebo, pero el concepto con formulaciones es el mismo.

Se han comparado cuatro excipientes bien conocidos en el simulador de compactación (Foto 1): celulosa microcristalina grado 102 (MCC 102), almidón de maíz, fosfato dicálcico (DCP) y manitol grado 200 SD. Se realizó un perfil de compresión de 6 puntos, desde 5 kN hasta 300 kN, usando

una herramienta plana redonda EU-B de 11,28 mm y un perfil en V de compresión, conocido también como perfil de dientes de sierra. El perfil en V se utiliza a menudo en caracterización de materiales para garantizar una velocidad constante del punzón durante el proceso de compactación.

Se utilizó estearato de magnesio mediante sistema automático de lubricación externa de la STYL'One para poder verificar el comportamiento de compresión del producto puro.

Las propiedades físicas del comprimido como peso, dimensiones y dureza fueron medidas con un equipo ST50 de Sotax (Foto 2), y registradas automáticamente mediante Analis, el software que controla la STYL'One y analiza los datos que se han generado. Analis realiza los cálculos y genera tablas e informes estándar y customizados, incluyendo los que establece la normativa USP.

### ¿QUÉ NOS MUESTRA EL PERFIL DE COMPRESIBILIDAD?

La relación de compresibilidad (resistencia a la tracción frente a presión aplicada) puede revelar rápidamente si se está logrando alcanzar la resistencia a la tracción, o si por el contrario es necesario optimizar la formulación o los parámetros de proceso. De manera general, la resistencia a la tracción se incrementa con la presión de compresión. Sin embargo, los perfiles de compresibilidad difieren de un producto a otro.

MCC 102 muestra el mejor dato de cohesión. Aunque es posible alcanzar una elevada resistencia a la tracción con una fuerza de compresión muy baja, esto puede ocasionar otros problemas en producción. Por ejemplo, una pequeña variación de peso en el comprimido producirá un pequeño cambio en la fuerza de compresión que tendrá a su vez un impacto significativo en la resistencia a la tracción del comprimido. Será bastante difícil regular la comprimidora de producción con niveles de regulación y aceptación bastante estrechos /ajustados /limitados / con bajo rango de tolerancia. Es posible que se obtenga un bajo rendimiento de producción con un elevado número de rechazos, lo que a su vez incrementa el coste de producción. Este comportamiento se observa típicamente en materiales sujetos a deformación plástica.

El manitol grado 200 presenta una buena cohesión, pero aparece un punto de inflexión para una presión de alrededor de 250 MPa. Este fenómeno se denomina sobre-compresión en las pautas de la USP. Por encima de esta presión, pueden aparecer defectos en el comprimido, incluida la laminación o el *capping*.

El almidón de maíz y el DCP son los materiales menos cohesivos. Exigen altas presiones de compresión para alcanzar una resistencia a la tracción adecuada. El uso de una alta concentración de este tipo de excipientes en una formulación incrementará el riesgo de un comprimido de baja calidad con resistencia a la tracción bastante por debajo de 1,7 MPa (Figura 1).

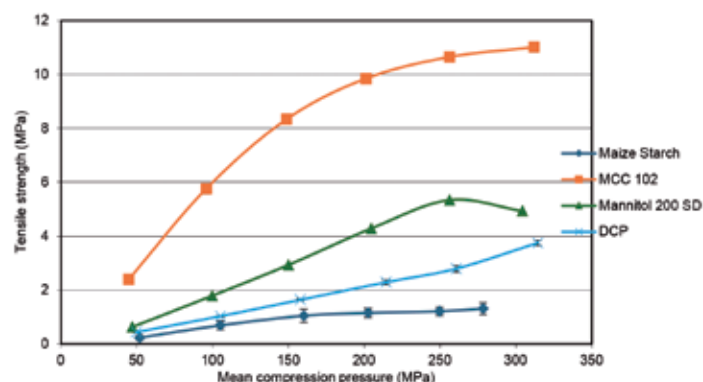
FOTO 1. Simulador de compactación STYL'One Evo



FOTO 2. ST50 de Sotax



FIGURA 1. Perfiles de compresibilidad de cuatro excipientes habituales



### Profundicemos...

La monografía USP <1062> describe la compresibilidad de materiales farmacéuticos con la siguiente ecuación:

$$\text{Log (Resistencia a la tracción)} = K \log (\text{presión de compresión}) + B$$

Siendo K y B constantes empíricas

Durante este experimento se obtuvo un alto nivel de correlación para las constantes K y B. El valor B es la intersección Y del perfil de compresibilidad. Suministra información sobre la cohesión del material a presión reducida. En este caso, el MCC 102 tiene el valor B más elevado. El valor K es la pendiente del perfil de compresibilidad. Permite a los expertos en formulación comparar la cohesión para productos con valores B similares. Aquí, los valores K del almidón de maíz, DCP y Manitol están ordenados. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los valores K y B deben ser manejados en conjunto para apreciar la compresibilidad de un producto. Por ejemplo, si únicamente se observa el valor K para el MCC102 se puede llegar a conclusiones erróneas (Tabla 1).

| Producto        | K      | B       | R <sup>2</sup> |
|-----------------|--------|---------|----------------|
| Almidón de maíz | 1,0146 | -2,3007 | 0,9661         |
| MCC 102         | 0,7932 | -0,8659 | 0,9728         |
| Mannitol 200 SD | 1,2714 | -2,3118 | 0,9986         |
| DCP             | 1,1424 | -2,2980 | 0,9994         |



La STYL'One Evo permite realizar con facilidad experimentos similares durante el desarrollo y optimización de la formulación, pero también para resolución de problemas

### CONCLUSIÓN

Este estudio pone de relieve la rapidez con la que pueden ser comparados excipientes o mezclas de polvo gracias a sus perfiles de compresibilidad. En este ejemplo, las pruebas se realizaron con excipientes puros. En el desarrollo real de formulaciones es crítico evaluar la compresibilidad de las mezclas finales.

La STYL'One Evo permite realizar con facilidad experimentos similares durante el desarrollo y optimización de la formulación, pero también para resolución de problemas. Por ejemplo:

- Impacto de la velocidad de compresión en la calidad.
- Optimización de la formulación y su influencia en las propiedades del comprimido.
- Determinación del grado de lubricación más adecuado.
- Resolución de problemas de *capping* o laminado.

### Ventajas clave de la STYL'One Evo

- Versatilidad.
- Herramientas estándar.
- Ideal para pequeñas cantidades de producto.
- Rápido cambio de formato y de producto.
- Fácil de limpiar y de operar.
- Simulación de cualquier prensa rotativa.
- HMI fácil de usar para diseño y resultados rápidos del experimento con estudios automáticos.

### Referencias

- USP Monograph <1062>, current edition.
- McCormick D. Evolutions in direct compression. *Pharmaceutical Technology*. 2005;29(4):52- 62.
- Leane, M., Pitt, K., Reynolds, G., & The Manufacturing Classification System (MCS) Working Group. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Development and Technology* 20, 12–21 (2015).
- Hancock BC, Colvin JT, Mullarney MP, Zinchuk AV. The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations and immediate-release tablets. *Pharmaceutical Technology*. 2003;April:64-80.
- Pitt KG, Heasley MG. Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technol*. 2013;238:169-75. [P](#)

***CUMPLIMOS.  
SIEMPRE.***



Envíos a temperatura controlada 2 – 8 °C  
y 15 – 25 °C en España, Portugal y Andorra.

