

FORMULAZIONE OTTIMALE DELLE MISCELE

La tecnica del DOE (Design of Experiments) fornisce un metodo efficiente per ottimizzare i processi e può portare a risultati interessanti se applicata alle formulazioni. Come accelerare l'esplorazione delle possibili alternative compositive di una miscela.

Nell'applicare la tecnica DOE (Design of Experiments), generalmente i ricercatori si indirizzano verso progetti con modelli fattoriali a due livelli, che implicano la scelta di tutte le combinazioni di ciascun fattore ai suoi livelli alto e basso. Con tantissimi fattori, soltanto una frazione delle prove sperimentali deve essere completata per valutare gli effetti principali e le interazioni semplici. Tuttavia, quando la variabile dipendente misurata o risposta dipende dalle proporzioni degli ingredienti, come nelle formulazioni chimiche o alimentari, i modelli fattoriali possono non avere senso. Per esempio, nel caso di esperimenti

Tabella 1
Modello fattoriale fuorviante per una miscela di succo di limone.

Run	Lemons	Water (cups)	Ratio Lemons/Water	Taste
1	1	1	1.0	Good
2	2	1	2.0	Sour
3	1	2	0.5	Weak
4	2	2	1.0	Good

ti sulla miscela di succo di limone (Tabella 1), nella prova 1 (entrambi i fattori regolati al livello alto) e nella prova 4 (entrambi i fattori regolati al livello basso) la variabile dipendente misurata, il gusto, risulta la stessa: avrebbe dunque più senso considerare il gusto in funzione della proporzione dei limoni con acqua e non della quantità. Se si conducono esperimenti sulle formulazioni dove sono importanti soltanto le proporzioni e non la quantità, i Facto-

rial Design non funzionano. E' quindi necessario ottimizzare la formulazione attraverso un Mixture Design, che considera la dipendenza della variabile dipendente o risposta sulla proporzionalità degli ingredienti.

Sviluppare e condurre un Mixture Design

Punto di partenza è uno studio relativamente semplice, che coinvolge tre tipi di tensioattivi (Tabella 2) ed è relativo alle proprietà filmogene di una preparazione farmaceutica. I ricercatori hanno misurato gli effetti di questi tre componenti della miscela in una dispersione acquosa di nanosfere polimeriche. La Tabella 3 mostra il progetto sperimentale, definito come un simplex lattice aumentato, di secondo grado. La scala va da zero a uno, in funzione delle proporzioni relative dei tre ingredienti; il totale degli agenti tensioattivi e di tutti gli altri componenti è stato mantenuto a livelli fissi. Il progetto include la replica di una miscela definita centroid blend, cioè con composizione

che forniscono le valutazioni degli effetti di secondo grado, si presentano nei punti mediani dei lati sul triangolo; i punti all'interno, aggiunti per aumentare il progetto, rappresentano le miscele dei tre componenti. Il punto detto centroide contiene la medesima quantità di tutti e tre gli ingredienti. I punti all'interno del triangolo, tra il centroide e ciascun apice, rappresentano le miscele axial check a tre componenti, contenenti 2/3 di un componente e 1/6 ciascuno degli altri due. Le proporzioni individuali vanno da zero a uno, dalla base all'apice in ciascuno dei tre assi. Software applicativi specifici possono preparare progetti ottimali entro regioni confinate della miscela. E' inoltre possibile introdurre vincoli sui diversi componenti. Per i relativi calcoli matematici si può consultare il saggio di Cornell citato in bibliografia.

Generare il modello matematico

Obiettivo di questo studio è minimizzare la dimensione del-

Tabella 2 - Componenti studiati nell'esperimento dei tensioattivi.

Component	Description
A (X ₁)	Poloxamer 188 NF
B (X ₂)	Polyoxyethylene 40 monostearate NF
C (X ₃)	Polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester NF

uguale per i tre componenti, fornendo dunque soltanto una singola misura statistica dell'errore puro (un 'grado di libertà' per la valutazione). Per ottenere una valutazione dell'errore puro, viene suggerito di replicare le prove sperimentali inerenti ai componenti puri.

La Figura 1 mostra la posizione dei punti nello spazio della miscela. In questa disposizione triangolare, gli apici rappresentano le miscele relative ai componenti puri; le miscele binarie,

le particelle per una dispersione migliore e diminuire la temperatura di transizione vetrosa per migliorare la formazione della pellicola. Le due risposte dimensione e temperatura (variabili dipendenti misurate) sono state interpretate attraverso una regressione con il metodo dei minimi quadrati, applicata ai modelli canonici di una miscela. Questi polinomi tengono in considerazione il vincolo generale che la somma di tutti i componenti della miscela deve esse-

re uguale a uno. Simili modelli matematici possono essere riconosciuti dalla mancanza dell'intercetta. In una miscela senza costrizioni, i coefficienti di primo ordine indicano il valore della risposta misurata relativa ai componenti puri.

Se un modello lineare si rivela sufficiente, si possono usare questi termini per determinare l'efficacia relativa di ciascun componente. Generalmente devono però essere impiegati termini di ordine più alto e l'analisi diventa più complessa. I termini di secondo grado rivelano le interazioni (AB). Per le risposte in cui un valore grande indica il meglio, i coefficienti di interazione positivi indicano sinergismo mentre quelli negativi indicano antagonismo. Per le risposte in cui il valore basso indica il meglio, come le due variabili dipendenti in questo esempio, i coefficienti positivi delle interazioni indicano antagonismo e quelli negativi indicano sinergismo. In questo caso sono state condotte prove sperimentali per valutare un termine di terzo ordine (ABC), denominato Special Cubic, che rivela qualsiasi interazione a tre componenti. Con le formulazioni chimiche, si deve essere preparati alle interazioni complesse di questo grado e il progetto deve quindi essere scelto di conseguenza. La *Tabella 4* mostra i modelli matematici interpretati della miscela relativi alla dimensione delle particelle e alla tem-

Tabella 3
Matrice dei dati per lo studio dei tensioattivi.

Blend # ^a	A	B	C	Blend Type	Particle Size ^b (nm)	Glass Transition ^c (°C)
1	1.000	0.000	0.000	Pure A	250.1	18.9
2	0.000	1.000	0.000	Pure B	274.1	15.2
3	0.000	0.000	1.000	Pure C	533.5	35.0
4	0.500	0.500	0.000	Binary AB	255.2	16.1
5	0.500	0.000	0.500	Binary AC	267.3	18.9
6	0.000	0.500	0.500	Binary BC	294.3	31.2
7	0.333	0.333	0.333	Centroid	250.5	19.3
8	0.666	0.167	0.167	Check	232.5	18.2
9	0.167	0.666	0.167	Check	251.0	17.7
10	0.167	0.167	0.666	Check	276.0 ^d	30.1
11	0.333	0.333	0.333	Centroid ^e	255.0	19.0

^a(Actual run order randomized)

^b(Product is a controlled-release polymeric drug³ called poly(DL-lactide))

^c(Statistical outlier.)

^d(Replicate run.)

peratura di transizione vetrosa; i coefficienti del modello sono stati calcolati con un software che supporta i progetti delle miscele.

Il caso in esame ha evidenziato che la miscela 10 presenta una bassa dimensione delle particelle, valore indicato dalle statistiche come outlier (valore estraneo) altamente significativo. Poiché però lo studio originale non evidenzia una causa speciale per questa deviazione insolita, si decide di mantenere l'outlier ritenuto sospetto. Se si scopre un valore erratico (outlier) ritenuto sospetto, è consigliabile ricercarne la causa, come una avaria in una apparecchiatura o un errore nella preparazione della miscela; spesso il valore erratico è dovuto a un errore nell'inserimento dei dati. Se non si riesce a trovare la causa, è necessario essere prudenti nel produrre il modello della risposta senza il punto discutibile (outlier). Si possono analizzare le risposte con e senza il punto discutibile ma, se non influisce in maniera determinante sulla analisi risultante, è consigliabile mantenerlo.

Ciò è quanto si è osservato nel caso in esame, nella risposta relativa alla dimensione delle particelle. La temperatura vetrosa non presenta alcun segno di outlier, rendendo poco probabile la presenza di qualche cosa di insolito nei riguardi della miscela 10 e quindi convalida il mantenimento del dato.

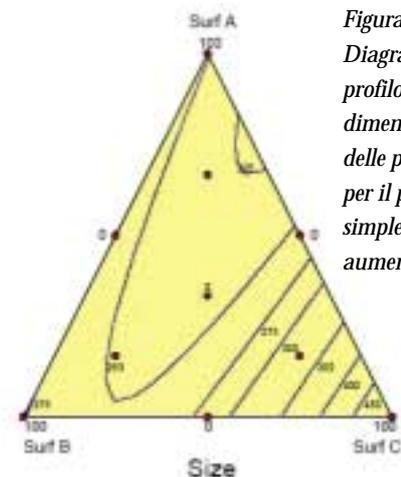


Figura 1
Diagrammi di profilo delle dimensioni delle particelle per il progetto simplex lattice aumentato.

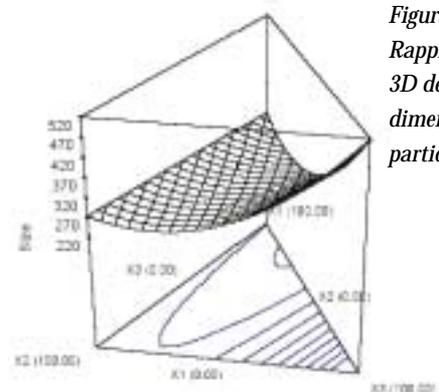


Figura 2
Rappresentazione 3D della dimensione della particella.

Ottimizzazione multipla di risposta

Dato un modello statisticamente significativo, i modelli della miscela diventano la base per successive response surface. I grafici forniscono importanti chiarimenti relativi alla formulazione. Le *Figure 1 e 3* mostrano i diagrammi di profilo (Contour Plot) per le due risposte provenienti dalle miscele dei tensioattivi, visionate singolarmente. Le rappresentazioni 3D (*Figure 2 e 4*) indicano chiaramente che la dimensione delle particelle e la temperatura di transizione vetrosa possono essere minimizzate orientandosi verso una miscela ricca di agente tensioattivo tipo A (Poloxamer 188 NF). La *Figura 5* mostra i diagrammi di profilo relativi alle due risposte sovrapposte (dimensione delle particelle e temperatura di transizione vetrosa), con specifiche ipotesi di valore massimo; la zona di sovrapposizione indica le aree operative in cui si trova 'il punto desiderabile' per soddisfare le specifiche del progetto. Quando si lavora con più di tre compo-

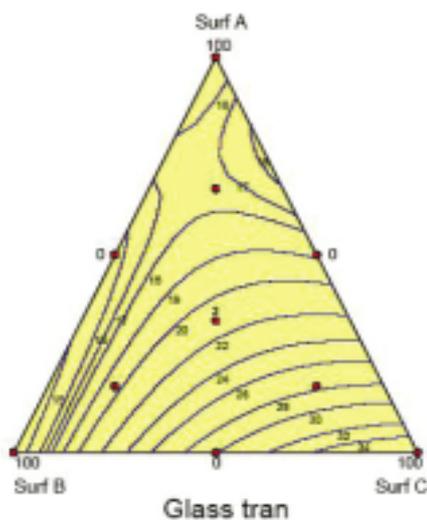


Figura 3
Diagrammi di profilo della temperatura di transizione vetrosa.

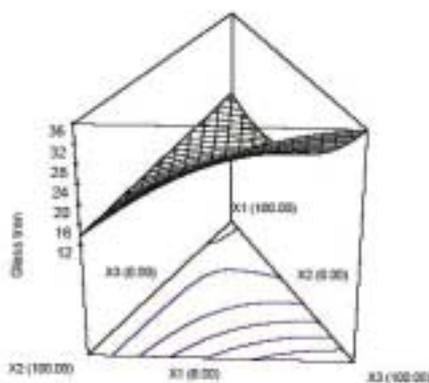


Figura 4
Rappresentazione 3D della temperatura di transizione vetrosa.

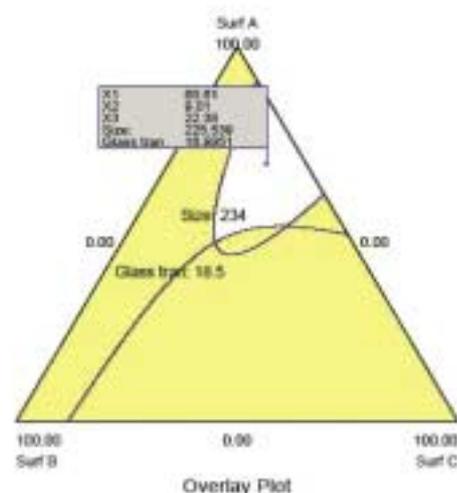


Figura 5
Diagrammi di profilo sovrapposti (dimensioni e temperatura)

nenti o più di due fattori di processo può diventare difficile trovare questa area, perché si deve cercare attraverso uno spazio multidimensionale. Gli algoritmi di ricerca numerica diventano allora una necessità fondamentale. In questa fase dell'analisi potrebbero anche essere considerati i costi dei singoli componenti. Per le formulazioni è relativamente facile: basta inserire l'equazione del costo, come funzione dei livelli dei componenti; se si considera il costo come ulteriore variabile dipendente avremo anche il relativo contributo nel diagramma della sovrapposizione o nella ottimizzazione della risposta numerica multipla.

Opzione per le miscele: l'uso dei rapporti

I rapporti possono essere usati in alternativa a una scala delle proporzioni. Per esempio, dopo aver stabilito un agente tensioattivo, si può condurre uno studio standard di response surface variando i rapporti del po-

limero-agente tensioattivo mentre si varia contemporaneamente il rapporto solido/liquido. Con le variabili della miscela espresse come rapporti, si possono aggiungere all'esperimento fattori di processo quali la velocità di agitazione, la temperatura e altri parametri affini. Quando vengono stabiliti i rapporti, il loro numero deve essere inferiore di uno rispetto a quello dei componenti; inoltre ogni rapporto deve includere almeno un componente in almeno un altro rapporto. Per ulteriori dettagli sull'uso dei rapporti, occorre fare riferimento a *Cornell*. I metodi relativi alla combinazione dei fattori di processo e i componenti della miscela sono relativamente poco sviluppati.

Vincoli e software idoneo

Il Mixture Design è idoneo solo quando la variabile dipendente misurata o risposta varia in funzione delle proporzioni e non della quantità totale degli

ingredienti. In alcuni casi, come l'applicazione di rivestimenti, questo presupposto non può essere soddisfatto e si deve usare un approccio alternativo al DOE. *Cornell* fornisce i dettagli relativi ai progetti 'quantità-miscela'. Si può inoltre usare l'approccio relativo al rapporto descritto sopra, con la quantità aggiunta come fattore separato.

Occorre poi considerare se è ragionevole variare ogni ingrediente in un range da 0 a 100%. In molte situazioni, si devono imporre dei vincoli a uno o più degli ingredienti, o su una certa combinazione degli ingredienti. La gestione di questi vincoli può essere facilitata da un buon software per il Mixture Design. I vincoli possono formare regioni complesse che non contemplate dai progetti standard della miscela, perciò il software prescelto deve essere in grado di pianificare i progetti ottimali, che diano il modello polinomiale anticipato, necessario per modellare la variabile dipendente o risposta. Se invece si devono mettere a fuoco i fattori di un processo, inclusa la concentrazione del singolo prodotto chimico, allora si può usare un Factorial Design tradizionale o un Response Surface. Per esempio, si potrebbe studiare il tempo, la temperatura e la concentrazione in un progetto fattoriale 23 con 8

prove. In definitiva, i metodi del DOE possono essere applicati alle formulazioni se si considerano i singoli aspetti delle miscele. Usando idonei progetti, si può accelerare notevolmente l'esplorazione delle possibili alternative compositive della miscela. Con l'ausilio dei grafici response surface basati sui modelli della miscela, si può quindi determinare la combinazione vincente dei singoli componenti.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson, M.J., Whitcomb, P.J., "Optimize Your Process-Optimization Efforts," Chemical Engineering Progress, dicembre 1996.
- Frisbee, S.E., McGinity, J.W., "Influence of Nonionic Surfactants on the Physical and Chemical Properties of a Biodegradable Pseudolatex", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 40, N. 6 dicembre 1994.
- Cornell, Experiments with Mixtures, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc, New York, 1990.
- 1996 CEP Software Directory, "Mathematics, Statistics" section.
- Anderson, M.J., Whitcomb, P.J., "Optimizing Formulation Performance with Desirability Functions", Quebec Metallurgical Conference, 1993.
- www.StatEase.com
- www.SixSigmaIt

Particle Size (nanometers):	
$Y_1 = 252 A + 276 B + 519 C - 517 AC - 456 BC$	
(Overall F=30 with $p < 0.001 \Rightarrow >99.9\%$ confidence)	
Glass Transition:	
$Y_2 = 18.5 A + 13.9 B + 36.1 C - 35.2 AC + 19.6 BC$	
(Overall F=30 with $p < 0.001 \Rightarrow >99.9\%$ confidence)	

Tabella 4
Modelli matematici predittivi per lo studio dei tensioattivi.