

Aplicación del diseño estadístico experimental central compuesto en la producción de tabletas comprimidas a escala piloto

Application of composed central experimental statistical design in the production of pilot scale compressed tablets

JENNY F. SATURNO ARIAS^{A,*}, ENRIQUETA C. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ^A

Resumen

Las tabletas comprimidas pueden ser obtenidas aplicando un diseño estadístico, el cual permite reducir el número de experimentos necesarios para obtener las propiedades deseadas de la forma farmacéutica y por ende disminuyen los tiempos/costos involucrados en su producción. En el presente estudio se aplicó un diseño estadístico experimental central compuesto en la producción de tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, siguiendo el método de granulación húmeda a escala piloto. Para ello se establecieron las variables independientes (cantidad de croscarmelosa sódica (X_1), cantidad de polivinilpirrolidona PVP (X_2) y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3)) y dependientes (uniformidad de peso (Y_1), espesor (Y_2), dureza (Y_3), friabilidad (Y_4), tiempo de desintegración (Y_5) y velocidad de disolución (Y_6)). El diseño estadístico experimental central compuesto de tres factores con un valor de α de 1,682 se decodificó por dos métodos diferentes, el primero de ellos trabajó con los límites permitidos para cada una de las variables independientes y en el segundo se realizó un experimental previo. Por ambas decodificaciones se realizaron 15 lotes por triplicado y se les evaluaron a cada uno de ellos las variables dependientes previamente seleccionadas. Se estableció que la decodificación por experimental previo resultó ser mejor, ya que el 100% de las propiedades de las tabletas comprimidas se encontraban dentro de los rangos deseados y los valores adecuados de cada una de las variables independientes fueron $X_1=0,5\%$ p/p, $X_2= 4,4\%$ p/p en base seca y $X_3= 5,318$ minutos. Estos se verificaron experimentalmente, generándose un error menor al 5%.

Palabras Clave: diseño estadístico experimental central compuesto, decodificación, tabletas comprimidas

Abstract

Compressed tablets can be obtained by applying an experimental statistical design, which allow it to reduce the number of experiments necessary to obtain the desired properties and reduce the time and costs involved in their production. In the present study a composed central experimental statistical design in the production of compressed tablets of propranolol hydrochloride, following the wet granulation method at pilot scale was applied. Establishment the independent variables (amount of sodium croscarmellose (X_1), amount of polyvinylpyrrolidone (X_2), and the time of mixing solid-liquid (X_3)) and dependent (weight uniformity (Y_1), thickness (Y_2), hardness (Y_3), friability (Y_4), disintegration time (Y_5) and dissolution rate (Y_6)). The composed central experimental statistical design of three factors with an α value of 1.682 was decoded by two different methods, the first of which worked with the limits for each independent variable and the second was performed from previous experimental. For both decoding's, 15 batches were performed in triplicate and the dependent variables previously selected were evaluated at each of them. It was established that the previous experimental decoding proved to be better, since 100% of the properties of the compressed tablets were within the desired ranges and the appropriate values of each of the independent variables were $X_1 = 0.5\%$ w/w , $X_2 = 4.4\%$ w/w and $X_3 = 5.318$ minutes. These were verified experimentally, generating an error less than 5%.

Key words: experimental design central composite, decoding, compressed tablets

^A Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

* Correspondencia: jennysaturno81@yahoo.com, corit15@yahoo.com.

Introducción

Las tabletas comprimidas son formas farmacéuticas (FF) sólidas, de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvos de uno o varios principios activos (PA) con o sin excipientes (Vila Jato, 2001).

En la producción de las tabletas comprimidas, el número de combinaciones de los factores a investigar puede alcanzar una gran variedad de posibilidades; debido a ello es necesario implementar un procedimiento que origine un número manejable de muestras, cubriendo a la vez un rango lo suficientemente amplio de las variables independientes, a fin de efectuar una adecuada exploración de los efectos de las mismas, para realizarlo se recomienda implementar un diseño estadístico experimental (DEE) (Saturno y Salazar, 2010).

El DEE es una metodología basada en fundamentos matemáticos y estadísticos que le permite al investigador seleccionar la estrategia experimental adecuada, con la cual podrá garantizar la máxima fiabilidad de las conclusiones y la disminución de los costos (Ferré y Rius, 2004), ya que proporcionará el marco matemático para cambiar todos los factores simultáneamente, y obtener la información buscada con la mayor eficiencia.

Los diseños estadísticos más utilizados en la investigación, desarrollo y producción de unas tabletas comprimidas son el factorial, factorial fraccionado, estrella, central compuesto, entre otros. A continuación se presenta una breve descripción de cada uno de ellos.

DISEÑO FACTORIAL

Es una estrategia experimental que consiste en cruzar los niveles de todos los factores estudiados en todas las combinaciones posibles (Ferré y Rius, 2004). Básicamente se obtiene evaluando la expresión aritmética n^k , donde "n" representa el número de niveles y la "k" a los factores (Fernández y col., 2008).

DISEÑO FACTORIAL FRACCIONADO

Se emplea cuando el diseño factorial completo genera un gran número de experimentos, y es necesario reducirlos (Fernández y col., 2008). Este ha sido explorado para diseños de dos niveles y la notación científica es $2^{(k-p)}$, donde "k" representa el número de factores y "p" el grado de fraccionamiento (Doornbos y De Haan, 1995).

DISEÑO ESTRELLA

Se deriva del diseño factorial al rotar cada punto 45° en k-1 direcciones y añadir un punto central. Cada uno de estos puntos a excepción del central se denominan $\pm\alpha$ y su notación científica es $\alpha = (n^k)^{1/4}$ (Croakin y Tobias, 2003).

DISEÑO CENTRAL COMPUESTO

Es el más utilizado, ya que es una combinación de un diseño factorial, estrella y un punto central. En este la distancia desde el centro hasta un punto factorial es ± 1 y desde el centro del diseño hasta un punto estrella es $\pm \alpha$, con $|\alpha| > 1$.

En la aplicación de los diseños estadísticos experimentales es necesario seguir una serie de pasos que se plantean a continuación:

- Plantear el problema y establecer los objetivos, tomando en consideración

que el proceso de producción de las tabletas comprimidas debe realizarse en un corto periodo de tiempo y con el menor costo posible.

- Identificar las variables dependientes e independientes, donde las primeras de ellas son los efectos o consecuencias que se miden y que dan origen a los resultados de la investigación, mientras que las independientes son las causas que generan y explican los cambios en las dependientes (Arias, 2006).
- Identificar los niveles de los factores, que son los valores específicos que se deseen evaluar.
- Seleccionar el diseño experimental.
- Generar la información, para ello se llevará a cabo el experimental, es decir, se obtendrá el resultado de un experimento o conjunto de ellos en función al diseño estadístico. Dichos diseños se encuentran en valores codificados, que deben ser decodificados, para ello se puede:
 - Trabajar con los límites establecidos para cada una de las variables independientes, que representarían los valores de las distancias indicadas por el diseño.
 - Determinar el centroide con un experimental previo y empleando la **ecuación 1** se realiza la decodificación.
- Realizar la verificación a través de un experimental, que permita comprobar los resultados teóricos.
- Implementar los resultados.

Siguiendo estos pasos se logra aplicar el diseño estadístico experimental, el cual permite eliminar las técnicas de ensayo-error utilizadas en la producción de tabletas comprimidas.

Las tabletas comprimidas pueden ser obtenidos por diferentes métodos de manufactura (compresión directa, granulación seca y húmeda), dentro de ellos la granulación húmeda es el más utilizado en la fabricación de estas formas farmacéuticas, ya que la mayoría de los PA necesitan del añadido de un líquido aglutinante que permita transformar una mezcla heterogénea de polvos finos en un granulado uniforme, de mayor tamaño y densidad, con buenas propiedades de flujo y capacidad de compresión (Agrawai y Naveen, 2011).

Ecuación 1
Ecuación de decodificación de los diseños estadísticos experimentales
(Saturno y Salazar, 2010)

$$X_{\text{real}} = (X_{\text{Codificado}} \times \text{Distancia}) + \text{Centroide}$$

Donde:

X_{real} = Valor decodificado para realizar el experimental

$X_{\text{Codificado}}$ = Valor indicado por el diseño central compuesto de tres factores

Distancia = Fijada arbitrariamente

Centroide = Valor fijado del experimental previo

En la presente investigación se fabricaron tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol por ser un PA que posee deficientes propiedades de flujo y baja capacidad de compresión, el cual representa a la mayoría de los principios activos utilizados en la industria farmacéutica que debe ser trabajado por el método de granulación húmeda para obtener dichas FF.

En la aplicación del diseño estadístico experimental central compuesto en la producción de tabletas comprimidas a escala piloto fue necesario: establecer las variables dependientes e independientes,

decodificar los valores de cada una de estas variables independientes, seleccionar el mejor método de decodificación y finalmente verificar los resultados obtenidos en el diseño estadístico experimental.

Materiales y métodos

En esta investigación se emplearon como materias primas de uso farmacéutico el clorhidrato de propranolol (PA), la celulosa microcristalina PH 102 (diluyente), la croscarmelosa sódica (desintegrante), la polivinilpirrolidona (PVP) tipo K-29 (aglutinante) y el laurilsulfato de sodio (lubricante). En dicha investigación fue necesario:

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

La investigación se inició con la evaluación del tamaño de las partículas, las propiedades de flujo y la capacidad de compresión del PA empleado. A continuación se presenta una descripción de cada una de estas.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

Se pesó por triplicado una muestra de 5,00 gramos de clorhidrato de propranolol, que pasó a través de una batería de tamices de aberturas de mallas número 16 (1190 μ), 45 (350 μ), 60 (250 μ), 80 (177 μ) y 100 (149 μ) en el tamizador marca Tyler ®. El tiempo de agitación que se empleó fue de 5 minutos y el tamaño de partícula se obtuvo a través de diámetro geométrico usando una gráfica log-probabilística (USP 39, 2016a).

DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE

FLUJO A TRAVÉS DEL PORCENTAJE DE ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (%IC)

Se pesó una muestra de 15,00 gramos por triplicado y se determinó el volumen que esta masa desalojó en un cilindro graduado de 50 mililitros de capacidad, con estos datos se calculó la densidad aparente (ver **ecuación 2a**). Luego, se determinó la densidad compactada de la misma muestra, utilizando un densitómetro de compactación VanderKamp® transcurridos 500 taps (ver **ecuación 2b**). Con los resultados de las densidades aparentes y compactadas se determinó el porcentaje de índice de compresibilidad usando la **ecuación 2c** (Vila Jato, 2001).

Ecuación 2

Determinación de la densidad aparente, compactada y porcentaje de índice de compresibilidad (Vila Jato, 2001)

2a = Densidad aparente; 2b= Densidad compactada; 2c = porcentaje de índice de compresibilidad

$$\begin{matrix} \text{a.} & \text{b.} & \text{c.} \\ \rho_a = \frac{M}{V_a} & \rho_c = \frac{M}{V_c} & \%IC = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100 \end{matrix}$$

Donde:

- ρ_a = Densidad aparente
- ρ_c = Densidad compactada
- m = Masa
- V_a = Volumen aparente
- V_c = Volumen compactado
- %IC = Porcentaje de índice de compresibilidad

El porcentaje de índice de compresibilidad permite determinar las propiedades de flujo de las materias primas a través de las siguientes categorías: excelente (5–14%IC), bueno (15–18%IC), aceptable (18–20%IC), deficiente (21–34%IC), muy deficiente (35–38%IC) (Vila Jato, 2001).

DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN

Se pesaron por triplicado 5 muestras de 160 mg de clorhidrato de propranolol y empleando la prensa Carver® a diferentes fuerzas de compresión (1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 libras) se obtuvieron las tabletas comprimidas, a las cuales se les determinó la fuerza de ruptura empleando el Durómetro Stokes®.

Luego, se procedió a realizar una gráfica de dureza promedio versus fuerza de compresión y se observó si a medida que aumentaba dicha fuerza de compresión aumentaba la dureza de las tabletas comprimidas, indicando que el PA posee buena capacidad de compresión.

Con los resultados de la evaluación de la materia prima (tamaño de partícula, propiedades de flujo y capacidad de compresión) se seleccionó el método de manufactura empleado. Dicha selección dependió de las propiedades de flujo, el tamaño de las partículas y la capacidad de compresión. Seguidamente, se procedió a establecer las variables dependientes e independientes de la investigación.

VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

Se realizó un diagrama de flujo del proceso de elaboración de las tabletas comprimidas, con el cual se seleccionaron los factores del proceso y formulación (variables independientes) que podrían afectar las propiedades evaluadas de estas Formas Farmacéuticas (variables dependientes).

ELABORACIÓN DE LOS LOTES

Se pesaron 43,75 gramos de clorhidrato de propranolol y diferentes cantidades de PVP®, el avicel PH 102®,

la croscarmelosa sódica y el laurilsulfato de sodio para hacer un lote de 175,00 gramos. Se inició la producción de cada lote, preparando una dispersión de PVP en agua destilada.

Seguidamente, se procedió a mezclar el PA con el avicel PH 102® y el 50% de la croscarmelosa sódica en un mezclador de cubo Erweka®. Luego, se realizó el mezclado sólido-líquido con la dispersión acuosa de PVP® previamente elaborada en un mezclador sigma Erweka®. La masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6 (3360 μ) y los gránulos se secaron en las bandejas de la estufa marca Memmert® por 24 horas a una temperatura de $50 \pm 2^\circ\text{C}$.

Posteriormente se pasaron nuevamente los gránulos secos por un granulador oscilante Erweka® acoplado con un tamiz de abertura de malla N° 10 (2000 μ). Se realizó el mezclado sólido-sólido con el 50% restante del desintegrante y el lubricante en el mezclador de cubo Erweka®. Finalmente, se realizó la compresión de la mezcla obtenida en una tableteadora marca Korsh® en un rango de peso de 148–172 mg; garantizando 40 mg del PA por cada tableta comprimida. A cada lote de las tabletas obtenidas se le evaluó las siguientes propiedades: la uniformidad de peso, la dureza, el espesor, el tiempo de desintegración, la friabilidad y la velocidad de disolución.

- UNIFORMIDAD DE PESO: se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140. Se determinó el peso promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de $160 \text{ mg} \pm 7,5\%$ (USP 39, 2016b).

- DUREZA: se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140 y empleando el durómetro Stokes® se determinó la dureza o también llamada fuerza de ruptura de cada una de estas, con las cuales se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 7-13 KgF (USP 39, 2016c).
- ESPESOR: se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140 y se determinó el espesor con el medidor Mitutoyo®, con estos resultados se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 0,1646-0,1820 pulgadas (Banker y Anderson, 1986).
- TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN: se pesaron de cada lote 6 tabletas comprimidas por triplicado en la balanza marca Ohaus® N° AR2140, seguidamente se colocó cada una en las cestas del equipo de desintegración Dosibombas Argentina TC6003P, el cual tenía un baño de maría con agua destilada a una temperatura de 37 ± 2 °C. Se procedió a determinar el tiempo en que tarda cada tableta en desintegrarse. Con los resultados obtenidos se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que debió ser menor a 30 minutos (USP 39, 2016d).
- FRIABILIDAD: se pesaron por triplicado 41 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140, se utilizó un friabilador marca Vankel® empleando 100 vueltas a una velocidad de 25 rpm, una vez transcurridas se pesaron nuevamente las 41 tabletas y se determinó el porcentaje de friabilidad utilizando la **ecuación 3**, tomando en cuenta que debió ser menor al 1% (USP 39, 2016e).

Ecuación 3

Porcentaje de friabilidad (USP 39, 2016e)

$$\%F = \frac{\text{Peso}_{\text{inicial}} - \text{Peso}_{\text{final}}}{\text{Peso}_{\text{inicial}}} \times 100$$

- VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN: se determinó la cantidad de clorhidrato de propranolol disuelto en un medio de ácido clorhídrico (1 en 100), en un tiempo de 30 minutos y empleando el aparato 1 a una velocidad de 100 rpm. Luego se utilizó un espectrofotómetro UV a 289 nm Thermo Scientific®. Tomando en consideración que las tabletas de clorhidrato de propranolol deben contener no menos del 90% y no más del 110% de lo declarado del PA (USP 39, 2016f).

El muestreo fue realizado a diferentes intervalos de tiempo (3, 5, 7, 9, 12, 15, 20 y 30 minutos), para ello se tomaron alícuotas de 5 mL, sin reposición del medio. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.

DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL

Se empleó el diseño central compuesto de tres factores con un α de 1,682, que permitió obtener quince (15) lotes que se elaboraron por triplicado.

DECODIFICACIÓN DEL DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL

Se realizó la decodificación del diseño estadístico central compuesto por dos métodos, en el primero de ellos los valores de $\pm \alpha$ estuvieron representados por los límites deseados para cada una de las variables independientes, con estos se determinó el centroide promedio y se realizó la decodificación empleando la **ecuación 1** para los valores ± 1 .

En el segundo método se realizó un experimental previo con el cual se fijó el centroide. Este se dividió en dos partes, la primera de ellas permitió determinar la concentración de la dispersión de PVP en agua destilada y la velocidad de mezclado sólido-líquido (**Tabla I**), para ello se elaboraron cuatro lotes por triplicado que contenían diferentes concentraciones de la dispersión del agente aglutinante (5%, 10%, 15% y 20%) y del resto de los ingredientes (**Tabla II**).

Tabla I
Valores de velocidad de mezclado y concentración de PVP para los lotes del experimental previo (Primera parte)

Lote	Velocidad de mezclado (rpm)	Concentración de la dispersión de PVP (% P/P)
1	80	5
2	152	10
3	216	15
4	376	20

En cada uno de los lotes se empleó un tiempo de mezclado sólido-líquido de 6 minutos. A las tabletas comprimidas obtenidas se les evaluaron sus propiedades (uniformidad de peso, espesor, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución) y se seleccionó como mejor lote aquel que generó los resultados deseados en dichas propiedades.

En la segunda parte del experimental previo se aglutinaron cuatro lotes por triplicado que contenían clorhidrato de propranolol, avicel pH 102, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio y PVP a una concentración de la dispersión del aglutinante y una velocidad de mezclado sólido-líquido previamente determinadas en el primer experimental.

A los cuatro lotes obtenidos se les evaluó cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas. A partir de estos resultados, se seleccionó el lote que originó los mejores resultados, con el cual se fijó el centroide para cada una de las variables independientes y se realizó la decodificación establecida por el diseño central compuesto, usando la **ecuación 1**, donde fue necesario establecer una distancia arbitraria para cada una de dichas variables.

SELECCIÓN DEL MEJOR MÉTODO DE DECODIFICACIÓN

Con la decodificación del diseño central compuesto por los dos métodos anteriormente descritos se procedió a realizar los 15 lotes por triplicado. A estos se les evaluó las propiedades de las tabletas comprimidas y en función a estos resultados, se seleccionó como mejor método el que permitió obtener las propiedades deseadas de estas Formas Farmacéuticas.

Con los resultados del mejor método de decodificación, se procedió a seleccionar el lote que generó los valores deseados en cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas, como adecuado para ser reproducido experimentalmente.

Tabla II
Composición de los ingredientes incorporados a los diferentes lotes del experimental previo (Primera parte)

Ingredientes	Cantidades (%)
Clorhidrato de propranolol	25
PVP	3,75
Avicel pH 102	68,75
Croscarmelosa sódica	1,25
Laurilsulfato de sodio	1,25

VERIFICAR LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL

Con los resultados de las variables independientes del mejor lote decodificado, se elaboró uno por triplicado y se les determinó a las tabletas comprimidas las variables dependientes previamente establecidas.

Luego, se calculó para cada una de las variables dependientes el porcentaje de error entre el valor indicado por el mejor lote previamente seleccionado y los valores promedios obtenidos en la verificación experimental.

Resultados

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

La investigación se inició con la evaluación del tamaño de las partículas, las propiedades de flujo y la capacidad de compresión del PA empleado. A continuación se presenta en la **Tabla III** los resultados obtenidos,

Tabla III
Evaluación de las propiedades del clorhidrato de propranolol

Evaluación	Tamaño de partícula (μ)	Porcentaje de índice de compresibilidad	Capacidad de compresión
1	240	28,571	A medida que aumenta la fuerza de compresión la dureza de los comprimidos de clorhidrato de propranolol se mantiene constante, con lo cual se determinó que el PA empleado posee baja capacidad de compresión
2	230	29,23	
3	235	27,586	
P	235	28,586	
DE	5	0,827	

P: promedio; DE: desviación estándar

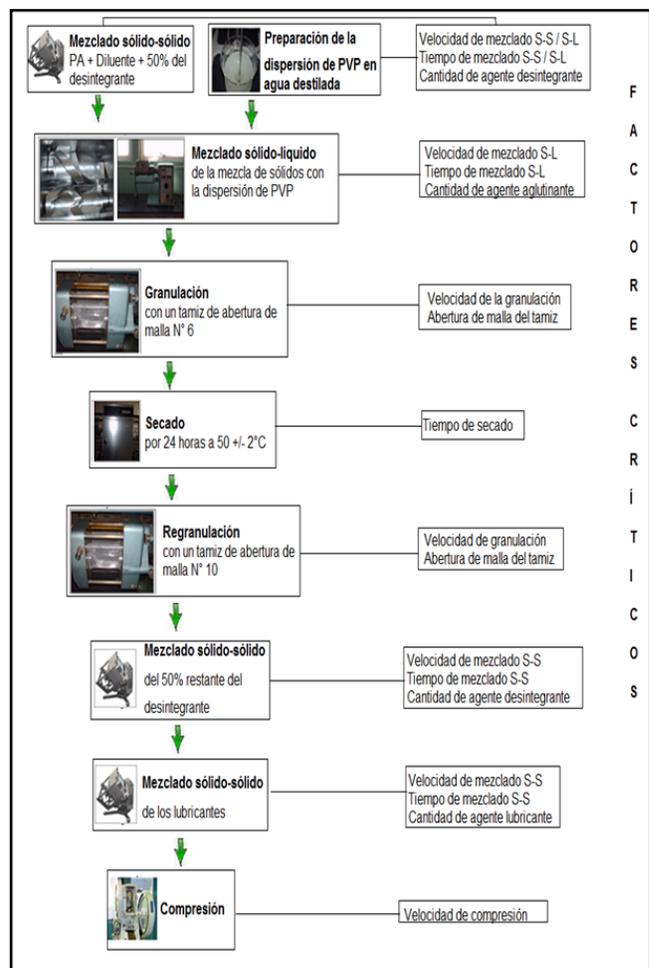


Figura 1. Diagrama de flujo de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

donde se estableció que se parte de un PA que posee pequeño tamaño de partícula (235 micras), deficientes propiedades de flujo (28,59%IC) y baja capacidad de compresión, por lo cual se determinó la granulación húmeda como método de manufactura. Seguidamente fue necesario establecer las variables dependientes e independientes empleadas.

VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

El diagrama de flujo del proceso de elaboración de las tabletas comprimidas se presenta en la **figura 1**, donde se seleccionaron como variables independientes a la cantidad de

Tabla IV

Decodificación de los factores para el diseño central compuesto por el método de los límites

Muestra	Valores codificados			Valores decodificados		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃
1	-1	-1	-1	0,875	2,45	6
2	+1	-1	-1	1,375	2,45	6
3	-1	+1	-1	0,875	3,05	6
4	-1	-1	+1	0,875	2,45	8
5	+1	+1	-1	1,375	3,05	6
6	+1	-1	+1	1,375	2,45	8
7	-1	+1	+1	0,875	3,05	8
8	+1	+1	+1	1,375	3,05	8
9	-1,682	0	0	0,7045	2,75	7
10	+1,682	0	0	1,5455	2,75	7
11	0	-1,682	0	1,125	2,2454	7
12	0	+1,682	0	1,125	3,2546	7
13	0	0	-1,682	1,125	2,75	5,318
14	0	0	+1,682	1,125	2,75	8,682
15	0	0	0	1,125	2,75	7

croscarmelosa sódica (X₁), cantidad de PVP (X₂) y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X₃).

Las variables dependientes establecidas fueron la uniformidad de peso (Y₁), el espesor (Y₂), la dureza (Y₃), el porcentaje de friabilidad (Y₄), el tiempo de desintegración (Y₅) y la velocidad de disolución (Y₆).

DECODIFICACIÓN DEL DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL

La decodificación se trabajó por límites y experimental previo; a continuación se presentan los resultados obtenidos.

DECODIFICACIÓN POR LOS LÍMITES DESEADOS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

Con el fin de lograr la decodificación se establecieron los siguientes límites deseados de cada una de las variables independientes: cantidad de croscarmelosa sódica (X₁) = 0,25–2 % p/p, cantidad de PVP

(X₂) = 0,5 -5 % p/p y tiempo de mezclado sólido-líquido (X₃) = 5 – 9 minutos.

Seguidamente, se procedió a realizar la decodificación empleando la **ecuación 1**, donde se fijaron como valores de $\pm \alpha$ a los límites extremos de cada una de las variables independientes, para ello fue necesario establecer las siguientes distancias: X₁ = 0,25% p/p, X₂ = 0,3% p/p y X₃ = 1 minuto.

Luego, con estos valores se calcularon los siguientes centroides promedio: X₁ = 1,125 % p/p, X₂ = 2,75 % p/p y X₃ = 7 minutos. En función a dichos centroides y las distancias fijadas se logró la decodificación que se presenta en la **Tabla IV**.

DECODIFICACIÓN POR EXPERIMENTAL PREVIO DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

El experimental previo se dividió en dos partes, la primera de ellas permitió determinar la concentración de la

dispersión de PVP en agua destilada y la velocidad de mezclado sólido-líquido, los resultados de las propiedades de las tabletas comprimidas (Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6) obtenidas de cuatro lotes se presentan en la **Tabla V**.

En los resultados de la primera parte del experimental previo se seleccionó el segundo lote como el mejor por presentar la mayoría de las propiedades de las tabletas comprimidas dentro de los rangos deseados. Se fijó una concentración de la dispersión del agente aglutinante del 10% p/p y una velocidad de mezclado sólido-líquido de 152 rpm.

Con estos resultados se procedió a realizar la segunda parte del experimental previo, donde se aglutinaron cuatro lotes por triplicado, a los cuales se les evaluó cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas que se presentan en

Tabla V
Resultados de las propiedades evaluadas en la primera parte del experimental previo

Propiedades		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
Uniformidad de peso (gramos) Y_1	P	0,1623	0,1609	0,1628	0,1632
	DE	0,00072	0,0009	0,00014	0,0024
Espesor (Pulgadas) Y_2	P	0,1808	0,175	0,1958	0,1909
	DE	0,00026	0,0003	0,00056	0,00021
Dureza (KgF) Y_3	P	6,4833	9,15	5,35	5,6833
	DE	0,1258	0,086	0,0866	0,2255
Friabilidad (%) Y_4	P	3,1049	0,7077	3,4047	3,2338
	DE	0,1304	0,094	0,288	0,3019
Tiempo de desintegración (segundos) Y_5	P	20,6111	30,6111	9,7233	11,3333
	DE	0,9642	0,0963	0,0923	0,155
Velocidad de disolución (%/30 minutos) Y_6	P	91,5967	91,0233	94,2267	90,37
	DE	0,5636	0,0473	0,3592	0,2364

P: promedio; DE: desviación estándar

Tabla VI
Resultados de las propiedades evaluadas en la segunda parte del experimental previo

Propiedades		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
Uniformidad de peso (gramos) Y_1	P	0,1604	0,1621	0,1639	0,1548
	DE	0,00029	0,0002	0,0001	0,0011
Espesor (Pulgadas) Y_2	P	0,1683	0,1766	0,1855	0,1711
	DE	0,0005	0,00045	0,00095	0,0006
Dureza (KgF) Y_3	P	8,98	8,03	4,23	2,95
	DE	0,0289	0,3329	0,0577	0,05
Friabilidad (%) Y_4	P	0,2814	1,5068	5,4721	9,7653
	DE	0,0147	0,1437	0,2665	1,1089
Tiempo de desintegración (segundos) Y_5	P	30,67	24,94	8,55	5,778
	DE	0,333	9,2546	0,2546	0,2546
Velocidad de disolución (%/30 minutos) Y_6	P	92,43	91,8167	90,72	91,5333
	DE	0,2811	0,6274	0,1453	0,1185

P: promedio; DE: desviación estándar

la **Tabla VI**. A partir de estos resultados, se seleccionó el lote 1 como mejor formulación por presentar las propiedades de dichas tabletas comprimidas dentro de los límites deseados y se establecieron los siguientes centroides: $X_1 = 0,5\%$ p/p, $X_2 = 4,4\%$ p/p y $X_3 = 7$ minutos.

Luego, las distancias fijadas fueron: $X_1 = 0,25\%$ p/p, $X_2 = 0,3\%$ p/p y $X_3 = 1$ minuto. En función a estas y a los centroides se logró la decodificación que se presenta en la **Tabla VII**.

SELECCIÓN DEL MEJOR MÉTODO DE DECODIFICACIÓN

Con la decodificación del diseño central compuesto por los dos métodos, se procedió a elaborar los quince (15) lotes por triplicado y a cada uno de ellos se les evaluó la uniformidad de peso

Tabla VII
Decodificación de los factores para el diseño central compuesto por el método del experimental previo

Muestra	Valores codificados			Valores decodificados		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃
1	-1	-1	-1	0,25	4,1	6
2	+1	-1	-1	0,75	4,1	6
3	-1	+1	-1	0,25	4,7	6
4	-1	-1	+1	0,25	4,1	8
5	+1	+1	-1	0,75	4,7	6
6	+1	-1	+1	0,75	4,1	8
7	-1	+1	+1	0,25	4,7	8
8	+1	+1	+1	0,75	4,7	8
9	-1,682	0	0	0,0795	4,4	7
10	+1,682	0	0	0,9205	4,4	7
11	0	-1,682	0	0,5	3,8954	7
12	0	+1,682	0	0,5	4,9046	7
13	0	0	-1,682	0,5	4,4	5,318
14	0	0	+1,682	0,5	4,4	8,682
15	0	0	0	0,5	4,4	7

(Y₁), el espesor (Y₂), la dureza (Y₃), el porcentaje de friabilidad (Y₄), el tiempo de desintegración (Y₅) y la velocidad de disolución (Y₆). Los resultados obtenidos se presentan en las **Tablas VIII y IX**.

Luego de evaluar los 15 lotes establecidos por los dos métodos anteriormente planteados, se observó que la decodificación por límites generó los valores deseados de uniformidad de peso (Y₁), espesor (Y₂), tiempo de desintegración (Y₅) y velocidad de disolución (Y₆) de las tabletas comprimidas, sin embargo, la dureza (Y₃) y friabilidad (Y₄) no se encuentran dentro de dichos límites, mientras que la decodificación del diseño central compuesto de tres factores empleando el experimental previo generó todas las propiedades de las tabletas comprimidas (uniformidad de peso (Y₁), espesor (Y₂), dureza (Y₃), friabilidad (Y₄), tiempo de desintegración (Y₅) y velocidad de disolución (Y₆)) dentro de los límites previamente establecidos.

La decodificación del diseño estadístico empleando el experimental previo permitió obtener los valores deseados en las propiedades de la Forma Farmacéutica, ya que inició con un centroide que representó la mejor formulación de dicho experimento. Sobre este se precisó la búsqueda de la combinación de cada una de las variables independientes, que generó los valores deseados en las dependientes. Por el contrario el método de los límites evaluó todo el rango de los factores sin precisar cuál fue la mejor zona de búsqueda, por ello encontrar la solución se podía lograr pero no se garantizaba.

Basados en estos resultados se seleccionó el método del experimental previo para realizar la decodificación y se recomienda que sea empleado en la aplicación de los diseños estadísticos experimentales, en toda la fabricación de diversas formas farmacéuticas.

Tabla VIII
Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por el método de los límites

LOTE	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)
1	0,875	2,45	6	0,1548	0,1703	3,5	6,91	15,71	91,96
2	1,375	2,45	6	0,1618	0,1702	4,1367	8,12	22,30	91,917
3	0,875	3,05	6	0,1643	0,1708	3,00	8,897	17,14	90,325
4	0,875	2,45	8	0,1641	0,1709	4,98	5,45	17,15	91,076
5	1,375	3,05	6	0,1697	0,1711	5,1267	6,4993	17,673	91,106
6	1,375	2,45	8	0,1661	0,1708	7,1467	2,2833	18,18	91,428
7	0,875	3,05	8	0,1637	0,1711	4,3433	6,1067	17,003	90,902
8	1,375	3,05	8	0,1616	0,1709	5,8	4,9033	17,083	91,278
9	0,7045	2,75	7	0,1699	0,1711	3,75	8,0967	16,210	90,958
10	1,5455	2,75	7	0,1643	0,1711	4,87	6,0733	17,13	90,958
11	1,125	2,2554	7	0,1592	0,1709	4,2267	6,3867	17,40	91,322
12	1,125	3,2546	7	0,1581	0,1710	4,57	6,18	18,297	91,062
13	1,125	2,75	5,318	0,1586	0,1708	4,0833	8,5	15,973	90,928
14	1,125	2,75	8,682	0,1668	0,1709	5,8567	6,21	16,06	91,09
15	1,125	2,75	7	0,1647	0,1710	5,6133	6,13	15,997	91,075

VERIFICAR LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL
 DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL

De los quince lotes elaborados por la
 decodificación por experimental previo
 se seleccionó el número 13, por generar

Tabla IX
**Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por el método del experimental
 previo**

LOTE	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)
1	0,25	4,1	6	0,1542	0,1715	7,73	1,91	23,67	92,32
2	0,75	4,1	6	0,1623	0,1703	7,18	1,71	21,50	91,76
3	0,25	4,7	6	0,1526	0,1714	7,67	0,97	26,67	91,92
4	0,25	4,1	8	0,1623	0,1646	9,1	1,085	30,44	91,24
5	0,75	4,7	6	0,1572	0,1659	7,1	0,77	22,28	92,20
6	0,75	4,1	8	0,1638	0,1941	3,5	1,92	6,11	93,05
7	0,25	4,7	8	0,1640	0,1645	12,25	0,4105	41	91,48
8	0,75	4,7	8	0,1606	0,1634	12,633	0,1356	41	91,99
9	0,0795	4,4	7	0,1563	0,1696	10,53	0,9941	42,667	92,06
10	0,9205	4,4	7	0,1578	0,1995	12,33	0,2639	34,278	91,59
11	0,5	3,8954	7	0,1570	0,1766	9,65	1,079	30,222	92,24
12	0,5	4,9046	7	0,1629	0,1655	12,12	0,4153	44,5	91,74
13	0,5	4,4	5,318	0,1619	0,1656	13	0,1072	44,389	91,06
14	0,5	4,4	8,682	0,1550	0,1927	4,68	2,01	9,111	92,87
15	0,5	4,4	7	0,1635	0,1681	11,05	0,5479	31,889	91,95

Tabla X
Resultados de la verificación experimental

LOTE	X1	X2	X3	Y1 (g)	Y2 (Pulg.)	Y3 (KgF)	Y4 (%)	Y5 (Seg.)	Y6 (% /30 min.)
Límites establecidos				0,148 – 0,172	0,1646 – 0,1820	7-13	< 1	< 1800	90 - 110
1	0,5	4,4	5,318	0,1625	0,163	13	0,1146	42,89	91
2	0,5	4,4	5,318	0,1618	0,1628	13	0,11	45,26	91,12
3	0,5	4,4	5,318	0,1622	0,1632	12,5	0,1057	46,38	90,96
Valores establecidos por el lote 13				0,1619	0,1626	13	0,1072	44,389	91,06
Promedio				0,1622	0,163	12,83	0,1138	44,843	91,056
Desviación estándar				0,0003	0,0002	0,2887	0,0077	1,7819	0,0832
Porcentaje de error				0,1647	0,246	1,282	2,7	0,0007	0,0366

los mejores valores para cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas, por ello se establecieron los siguientes valores de las variables independientes para realizar la verificación.

X₁ = Cantidad de croscarmelosa sódica = 0.5% p/p

X₂ = Cantidad de PVP = 4,4% p/p en base seca

X₃ = Tiempo de mezclado sólido-líquido = 5,3818 min

Con estos valores de las variables independientes se procedió a elaborar un lote por triplicado, los resultados se presentan en la **Tabla X**, donde se determinó que todas las variables dependientes evaluadas (la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución), presentaron un porcentaje de error menor al 5% entre el valor establecido por el diseño central compuesto de tres factores decodificado por experimental previo y el obtenido experimentalmente.

Además, se determinó en el lote elaborado por triplicado que el 100% de las propiedades de las tabletas comprimidas evaluadas, se encontraron dentro de los límites previamente establecidos para las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

Conclusiones

En la aplicación del diseño estadístico experimental central compuesto de tres factores, la decodificación realizando un experimental previo resultó ser más precisa que la decodificación por límites.

En la verificación experimental se determinó que los resultados son reproducibles con un error menor al 5%.

Los valores óptimos para la cantidad de croscarmelosa sódica (X₁) fue de 0,5% p/p, la cantidad de polivinilpirrolidona PVP en base seca (X₂) fue de 4,4% p/p y del tiempo de mezclado sólido-líquido (X₃) de 5,3818 minutos.

Referencias bibliográficas

- Agrawai R, Naveen Y. 2011. Pharmaceutical processing–A review on wet granulation technology. *Int J Pharm Front Res* 1(1): 65–83.
- Arias F. Variables, dimensiones e indicadores. El proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. Episteme: Venezuela. 2006. pp. 57–64.
- Banker G, Anderson N. Tablets. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.

- Lea & Febiger: Philadelphia. 1986. pp. 293–345.
- Croakin M, Tobias P. 2003. (en línea). NIST/SEMATECH Handbook of Statistical Methods. Disponible en: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook> (18 de mayo de 2014).
- Doornbos D, De Haan P. Optimization techniques in formulation and processing. En: Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol. 11. Swarbrick J, Boylan J (eds). Marcel Dekker: New York. 1995. pp: 77–160.
- Farmacopea Argentina. 2003. (en línea). <1060> Friabilidad y dureza de los comprimidos. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page418.html (06 de junio de 2014).
- Fernández E, Fernández M, Pérez I, Morrón Y, García V, Perdomo I, Pérez V. 2008. (en línea). Diseño de experimentos en tecnología y control de los medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 39(2): 28–40. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57939206> (20 de junio de 2013).
- Ferré J, Rius X. 2004 (en línea). Introducción al diseño estadístico de experimentos. Universidad Rovira i Virgili. Departamento de Química Analítica y Química Orgánica. Disponible en: <http://www.quimica.urv.es/quimio/general/dis.pdf> (29 de mayo de 2014).
- Saturno J, Salazar M. 2010. Optimización del proceso de granulación húmeda para la obtención de granulados de lactosa monohidratada utilizando métodos de programación no lineal. Rev Fac Farmacia, UCV 73(2):10–20.
- Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica 2: Formas Farmacéuticas. Editorial Síntesis: España. 2001. pp. 55–155.
- United States Pharmacopeia 39. <701> Desintegración. 2016d, 574.
- United States Pharmacopeia 39. <711> Disolución. 2016f, 578.
- United States Pharmacopeia 39. <786> Estimación de la distribución del tamaño de particular por tamizado analítico. 2016a, 645.
- United States Pharmacopeia 39. <905> Uniformidad de unidades de dosificación. 2016b, 793.
- United States Pharmacopeia 39. <1216> Friabilidad de las tabletas. 2016e, 1760.
- United States Pharmacopeia 39. <1217> Dureza. 2016c, 1761.