

Aplicación de una técnica exploratoria de búsqueda heurística en el diseño de granulados de propranolol

Application of an exploratory heuristic search technique to the design of propranolol granulates

MARIELA M SALAZAR DE SAAVEDRA^{1*}, IVÁN I SAAVEDRA CUADRA²

Resumen

En esta investigación se aplicó un diseño experimental basado en una búsqueda heurística para obtener lotes a escala piloto de una formulación sólida (granulados) de propranolol, vía granulación húmeda, utilizando varios tamices durante la granulación y regranulación de los lotes.

Se aplicó el procedimiento de muestreo exploratorio a la obtención de formulaciones de granulados con una fórmula base conteniendo propranolol como ingrediente activo, al cual se le agregaron mezclas variables de agentes diluentes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes. Con el procedimiento de búsqueda se generaron grupos de formulaciones con diferentes valores de las proporciones de los ingredientes y otras variables del proceso de fabricación, y con los resultados de la evaluación de todas las formulaciones de cada grupo se obtuvieron consecutivamente nuevos grupos de formulaciones, combinando un procedimiento aleatorio con un ordenamiento de las formulaciones siguiendo criterios de preferencia de las mismas, de acuerdo a las siguientes propiedades físico-mecánicas evaluadas en cada formulación: la granulometría (diámetro medio geométrico, el porcentaje de polvo retenido malla 100) y el porcentaje de compresibilidad de los granulados obtenidos. Las granulaciones se comprimieron en una prensa hidráulica Carver, hasta obtener compactos de 200 mg de peso.

Palabras clave: Técnica heurística, búsqueda exploratoria, granulados de Propranolol.

Abstract

In this work an experimental design based on a heuristic search was employed to obtain pilot scale lots of a solid formulation (granules) of Propranolol. A wet granulation process was used with different mesh sizes for the binding and dry resizing steps. The exploratory search method was applied to obtain granule formulations with propranolol as an active ingredient. Several mixtures of diluents, disintegrating agents, and binder and lubricant agents were added. With the search procedure, groups of formulations were generated with different values of the proportions of the ingredients and other variables in the manufacturing process. The results of evaluating all formulations in the group were used to obtain sequentially a new group of formulations by combining a random procedure with sorting of the formulations based on preference criteria according to the following physical-mechanical properties of the formulations: granulometry (geometric mean diameter, percentage of fine particles) and the percentage of compressibility. All granulations were compressed into pellets that weighed 200 mg using a Carver hydraulic press.

Keywords: Exploratory search, heuristic technique, propranolol granules.

¹ Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia (E-mail: mmsg52@gmail.com)

² Instituto de Mecánica de Fluidos, Facultad de Ingeniería, Universidad Central de Venezuela.

* Autor A quien dirigir la correspondencia.

Introducción

Uno de los aspectos más importantes en la producción de tabletas comprimidas, es la selección de los excipientes más apropiados (Celik, 1996). Las propiedades de una tableta comprimida se ven afectadas tanto por la formulación como por el método de manufactura. El granulado para la fabricación de tabletas debe poseer adecuadas propiedades de flujo para lograr un llenado volumétrico en la cavidad de la matriz donde se comprime, así como buenas propiedades cohesivas para la formación de un compacto. Durante el proceso de diseño y formulación de una tableta comprimida se debe estudiar cómo varían las propiedades físico-mecánicas de la fórmula al variar los ingredientes de la formulación y el proceso de manufactura. El proceso de selección de los excipientes es complejo y extenso, y existen distintas estrategias para dicho proceso. La mayoría de las veces la selección se hace sobre la base de la experiencia del formulador. Todavía se observa en la Industria Farmacéutica el desarrollo de formulaciones de tabletas comprimidas de una manera empírica (Heinz y col., 2000). La identificación de diferencias significativas en la respuesta, que se producen debido a los distintos factores, se apoya en las técnicas de diseño experimental, las cuales en el caso de un diseño factorial completo requieren un número de experimentos que crece exponencialmente con el número de factores, y en aplicaciones industriales es imprescindible reducir este número, lo cual suele realizarse usando diseños incompletos o fraccionarios. La mayoría de los diseños experimentales utilizados manejan un pequeño número de variables durante el proceso de formulación (Paterakis y col., 2002). La metodología de la superficie de respuesta utiliza modelos polinomiales para la búsqueda de los niveles de las variables (Huang y col., 2004, 2005). Esta metodología requiere un gran número de experimentos para determinar las propiedades de las formulaciones y así lograr la ecuación modelo para el diseño del producto farmacéutico.

La investigación sobre nuevas estrategias de selección de excipientes que reduzcan el tiempo y costo del diseño es un tema de interés para el Tecnólogo Industrial. En un trabajo previo Salazar y Saavedra (2001) aplicaron una técnica mixta de optimización al diseño de una formulación de cápsulas. Gabrielsson y col. (2000 y 2006) desarrollaron una estrategia evolutiva para la formulación de tabletas. En el presente trabajo, para seleccionar un número reducido de puntos de experimentación en el proceso de formulación de granulados, se propone la utilización de un procedimiento secuencial exploratorio que incorpora conceptos de métodos numéricos heurísticos, los cuales

son métodos de cálculo orientados a la solución de problemas de búsqueda u optimización, diseñados para ser utilizados con la ayuda de un computador, realizando cierta forma de desarrollo o aprendizaje interactivo. En contraposición con los métodos clásicos, que proporcionan una solución óptima completa siguiendo un camino analítico riguroso, pueden carecer de pruebas matemáticas de convergencia, y sus fundamentos pueden encontrarse más en la psicología que en las ciencias exactas. Encuentran buenas soluciones combinando diferentes enfoques para resolver problemas generales de búsqueda mediante una aproximación intuitiva del problema, imitando parcialmente el funcionamiento de la mente humana para la solución de problemas complejos (Michalewicz y Fogel, 2004). Su simplicidad y rapidez de funcionamiento son de importancia en aplicaciones prácticas que requieren competitividad, por lo cual resultan particularmente atractivos para aplicaciones industriales, en las cuales su uso ha venido incrementándose recientemente. Algunos de estos métodos más recientes se basan en la generación de números pseudo aleatorios para realizar un muestreo amplio dentro del dominio matemático del problema, evitando de esta manera la degeneración de la solución. Entre las aplicaciones de este tipo de métodos en la solución de problemas de formulación farmacéutica podemos citar el trabajo de Worakul y col., (2002), quienes utilizaron la técnica del recocido simulado en la optimización de una formulación líquida de un jarabe de acetaminofén.

Con la presente investigación se propone un diseño experimental exploratorio basado en una técnica de búsqueda heurística demostrando su utilidad en la toma de decisiones relacionada con la selección del tipo de ingredientes y otras variables del proceso de fabricación para el diseño de granulados.

Materiales y métodos

SELECCIÓN DEL INGREDIENTE ACTIVO

En este trabajo se seleccionó el Clorhidrato de Propranolol como droga modelo debido a sus malas propiedades de flujo según su valor del índice de compresibilidad «%C» de 40.86, pésima compactabilidad (dureza máxima de 1.25 kg-f) y baja dosis (20% p/p peso tableta). Una alternativa tecnológica económica utilizada en la industria farmacéutica para mejorar las propiedades físico-mecánicas de un ingrediente activo, consiste en aplicar un proceso de granulación húmeda para obtener granulados que luego serán comprimidos. Por consiguiente para resolver el problema de un diseño de estos granulados, se deben seleccionar los ingredientes tales como los agentes aglutinantes, lubricantes, diluentes y desintegrantes,

y las aberturas de los tamices a ser utilizados durante el proceso de granulación húmeda y seca.

SELECCIÓN DEL TIPO Y CONCENTRACIÓN DE LOS INGREDIENTES DE LAS FORMULACIONES

Se seleccionaron como diluentes: almidón de maíz y celulosa microcristalina (Avicel PH 101), cantidad suficiente para completar el peso de las tabletas. Como agentes aglutinantes se ensayaron dispersiones de pasta de almidón de maíz en agua destilada (5% al 10%) y de Polivinil Pirrolidona o PVP K29-30 (3% al 15%) en un vehículo hidroalcohólico (70% H₂O: 30% ROH). Se utilizaron como agentes desintegrantes el almidón de maíz (5% al 20%) y la croscarmelosa sódica (1% al 3%). Como agente lubricante se seleccionaron lauril sulfato de sodio (1% al 5%), Talco (1% al 5%) o una mezcla de ellos. Todos los materiales utilizados fueron de grado farmacéutico.

SELECCIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO:

Se obtuvieron 84 formulaciones de granulados en los 7 grupos generados aplicando el método de búsqueda heurística. Se seleccionaron 8 ingredientes de la formulación y dos variables del proceso de granulación húmeda y seca:

X1= tipo del diluyente

X2= tipo y ubicación de agente desintegrante (intra-gránulo, extra-gránulo).

X3= concentración del agente desintegrante (intra-gránulo, extra-gránulo)

X4= tipo de agente aglutinante

X5= Concentración a la cual se prepara la solución aglutinante

X6= Concentración del agente aglutinante en base seca

X7= Tipo de agente lubricante

X8= Concentración del agente lubricante

X9= Abertura de malla del tamiz utilizado en la granulación húmeda.

X10= Abertura de malla del tamiz utilizado en la regranulación.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se prepararon 84 lotes pilotos (formulaciones de granulados) de 200 gramos cada uno. Cada lote contiene 20% p/p de Propranolol y diferentes combinaciones de agentes diluentes, aglutinantes, desintegrante y lubricantes. Cada una de las muestras se preparó siguiendo el mismo procedimiento de fabricación. Se comenzó el procedimiento de fabricación con una dilución geométrica del Propranolol con el diluyente y el desintegrante intragranulo (en los casos

pertinentes) durante 1 minuto y posterior mezcla en un mezclador de cubo marca Erweka por 5 minutos a 44 r.p.m. Esta mezcla se aglutinó dependiendo del caso, con una dispersión del agente aglutinante en un granulador sigma marca Erweka a 44 r.p.m. La masa aglutinada se pasó a través de un tamiz con abertura de malla # 8 ó #10 dependiendo de cada caso utilizando un granulador oscilante Erweka.

Una vez obtenida la masa de granulado húmeda, se procedió a secar el granulado en una estufa a una temperatura de 60 °C durante 24 horas. La masa seca se regranuló utilizando el granulador oscilante Erweka a través de tamices con una abertura de malla determinada en el rango entre aberturas de mallas #12, #16, #18 y #23. A esta masa regranulada, se agregó el agente lubricante y el agente desintegrante (extra-gránulo), en los casos pertinentes. Para esto se procedió al mezclado de esta masa en un mezclador de cubo por 2 minutos a 44 r.p.m. Se obtuvieron 6 compactos de Propranolol con un peso de 200 miligramos, utilizando una prensa hidráulica Carver.

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICO MECÁNICAS DE LAS FORMULACIONES OBTENIDAS

Se procedió a evaluar cada granulado obtenido, previo al proceso de compresión.

En esta fase se logró la evaluación de las distintas formulaciones en cuanto a sus propiedades de flujo utilizando el porcentaje de compresibilidad (%C), la granulometría de los granulados (porcentaje de polvo fino retenido en la malla # 100 y el diámetro promedio geométrico) y la compresibilidad de los compactos de Propranolol, determinando la dureza máxima a través de curvas de dureza vs. fuerza de compresión.

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO DEL GRANULADO

Las propiedades de flujo de cada granulado se evaluaron a través de la determinación del porcentaje de compresibilidad siguiendo el método de Carr (1970).

DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES COHESIVAS DEL GRANULADO

Para la determinación de las propiedades cohesivas del granulado para cada lote, se formaron 6 compactos de 200 miligramos de peso utilizando una prensa hidráulica Carver, a diferentes fuerzas de compresión en el rango de 500 a 5000 libras, de tal manera de determinar la fuerza crítica máxima de compresión, utilizando punzones de cara planos (9 mm de diámetro). Se determinó la dureza de cada compacto formado con un durómetro manual marca

Stokes y se elaboraron curvas de dureza vs. fuerza de compresión.

DETERMINACIÓN DE LA GRANULOMETRÍA DE LAS MUESTRAS

Se realizó la determinación de la distribución granulométrica de todas las formulaciones utilizando un tamizador portátil Tyler y una serie de tamices con aberturas de malla # 20, 40, 100, 140 y 200, sobre muestras de 20 gramos, agitadas durante 5 minutos. Se calculó el diámetro promedio geométrico utilizando un gráfico log-probabilístico y el porcentaje de polvo fino pesando la porción de polvo retenido en la malla # 100. La cantidad retenida se dividió entre el peso de la muestra y se multiplicó por 100.

IMPLEMENTACIÓN DE LA TÉCNICA DE BÚSQUEDA HEURÍSTICA PARA LA EXPLORACIÓN DE LOTES DE FORMULACIONES

Dado que el número de las combinaciones posibles de los ingredientes puede alcanzar una variedad prácticamente infinita, fue necesario implementar un procedimiento para obtener un número manejable de muestras, cubriendo a la vez un rango suficientemente amplio de las variables independientes para efectuar una adecuada exploración de los efectos de las mismas.

Para esto se implementó un procedimiento basado en rangos discretizados de las variables independientes, a partir de los cuales se obtuvo una codificación de las muestras, y se procesó numéricamente a fin de obtener de una manera secuencial nuevas formulaciones. Este procedimiento implicó a la vez una selección de las mejores fórmulas de cada grupo en la secuencia de experimentos, de manera de reducir la influencia de aquellas fórmulas con las propiedades menos adecuadas. Al reducir el rango a una zona del espacio de las variables se espera obtener a la vez fórmulas que vayan mejorando en secuencia y un comportamiento de la superficie de respuesta que se acerque a la linealidad o tenga un grado reducido de los términos polinomiales.

Se utilizó una codificación en números enteros que abarca un rango de 65536 posibles muestras. En términos de diseño experimental, esto sería equivalente a un diseño factorial con 16 factores y dos niveles para cada factor (2^{16}). El procedimiento heurístico de búsqueda se aplicó para reducir el trabajo de exploración a un número manejable de formulaciones a evaluar. Al mismo tiempo se buscó obtener «buenas» fórmulas, de manera de poder realizar un examen posterior de las tendencias que presentan las propiedades de las formulaciones en relación con las variables del problema. Este análisis exploratorio

permitió acotar mejor los rangos de los ingredientes en la formulación de manera de proceder posteriormente a un análisis más detallado para aplicar el modelo de la superficie de respuesta.

Para ilustrar el procedimiento de codificación, presentamos como ejemplo la descomposición de uno de los factores indicados en la tabla I, en cadenas de unos (1) y ceros (0), utilizando aritmética binaria. De esta manera, la descomposición de los 8 posibles valores de la variable «Tipo y concentración del agente lubricante» da origen a las posibles combinaciones de tres dígitos binarios desde 000 hasta 111, cada una de las cuales corresponde a un tipo y nivel específico de la concentración del agente lubricante:

La secuencia de fórmulas a preparar y evaluar se efectuó en grupos de lotes compuestos de 12 formulaciones en cada uno, buscando con este número de formulaciones por grupo, el obtener intuitivamente un balance entre variedad y costo, generando suficientes fórmulas diferentes pero manteniendo a su vez un número pequeño de fórmulas por razones de costo del proceso de formulación. Se realizaron 7 grupos de formulaciones a los fines de observar de una manera secuencial una mejoría de las características de dureza de los granulados que resultaren durante el proceso de formulación. Como característica secundaria se trató de mantener un flujo con un índice alrededor del 20%. A partir de los lotes evaluados de cada grupo, se procedió a eliminar aquellas fórmulas menos aptas para ser utilizadas posteriormente en un proceso de fabricación industrial. Las codificaciones correspondientes a las fórmulas remanentes fueron procesadas para obtener nuevas codificaciones, siguiendo un procedimiento de combinación binaria, tal como se efectúa en varias técnicas de búsqueda heurística. La

Tabla I
Codificación de los factores o variables independientes

Variable Codificada	Número de posibilidades
Tipo de diluyente	4
Tipo, concentración y ubicación del desintegrante	16
Tipo, concentración de la solución y concentración en base seca del agente aglutinante	16
Tipo y concentración del agente lubricante	8
Abertura de malla del tamiz para granulación húmeda	2
Abertura de malla para el tamiz de regranulación seca	4

obtención de nuevas combinaciones de ingredientes y variables del proceso, se basó en la unión de partes de las cadenas de ceros (0) y unos (1) de un miembro del grupo con las correspondientes a otro miembro.

Una vez descartadas las peores fórmulas de cada grupo, tomando cada par de fórmulas seleccionado para generar una nueva combinación, se mezclaron los ceros (0) y unos (1) de cada codificación, en forma aleatoria pero conservando la posición de los mismos. De esta forma se obtuvo una combinación de ceros (0) y unos (1) que a su vez se decodificó empleando el procedimiento inverso al descrito en el ejemplo de codificación de la variable «Tipo y concentración del agente lubricante». El procedimiento de combinación y decodificación se realizó con el auxilio de una aplicación computacional de tipo «hoja de cálculo». El procedimiento aleatorio ayuda a cubrir un mayor rango de fórmulas sin necesidad de realizar un barrido exhaustivo, ya que la cobertura

de todas las posibilidades resultaría sumamente costosa con un procedimiento de diseño factorial.

En total se obtuvo un número de 84 lotes o formulaciones, para obtener una exploración adecuada dentro de las 65536 posibilidades de combinaciones de ingredientes.

En la tabla II se puede observar un ejemplo del diseño experimental generado con el procedimiento de búsqueda para el primer grupo.

Resultados y discusión

En el diseño de una buena formulación de granulados se debe considerar la necesidad de un buen flujo así como otras propiedades físico-mecánicas, por lo cual es de esperarse que haya que buscar combinaciones de los ingredientes y variables de la granulación que lleven a un compromiso entre las distintas propiedades (un valor del % de C entre 5% y 15% y una alta dureza de compactos).

Tabla II
Codificación de los ingredientes en las formulaciones del primer grupo

lote	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10
1A	cm	am (int) ccs (ext)	am (bajo) ccs (bajo)	PA	alta	baja	Talco	bajo	10	16
1B	am	am (int)	bajo	PA	bajo	alta	LSNa Talco	LSNa (bajo) Talco (alta)	10	18
1C	cml	am (int)	alto	PA	bajo	bajo	Talco	bajo	8	23
1D	cm	ccs (int)	alto	PA	alto	alto	Talco	alto	10	23
1E	am	ccs (ext)	alto	PVP sol	alto	bajo	LSNa Talco	LSNa (bajo) Talco (alto)	10	23
1F	am	am (int) ccs (ext)	am (bajo) ccs (bajo)	PA	alto	alto	LSNa Talco	LSNa (alto) Talco (alto)	10	16
1G	am	am (int) ccs (ext)	am (bajo) ccs (bajo)	PVP	bajo	alto	LSNa	alto	8	18
1H	cm	am (ext)	bajo	PA	alto	alto	Talco	bajo	10	12
1I	am	ccs (int) am (ext)	ccs (bajo) am (alto)	PVPI	alto	alto	LSNa	bajo	8	18
1J	am	am (int)	bajo	PVPI	alto	bajo	LSNa Talco	LSNa (bajo) Talco (bajo)	8	18
1K	cm	am (int) ccs (ext)	am (bajo) ccs (alto)	PVP	bajo	bajo	Talco	alto	10	16
1L	cm	ccs (int) am (ext)	ccs (bajo) am (alto)	PVP	alto	alto	LSNa Talco	LSNa (bajo) Talco (alto)	10	18

Abreviaturas de los ingredientes: am= almidón de maíz, cm= celulosa microcristalina, ccs= croscarmellosa sódica, PA= Pasta de almidón, LSNa= Lauril Sulfato de Sodio, int= ubicación del desintegrante intra-gránulo, ext= ubicación del desintegrante extra-gránulo. X1 a X10= variables independientes.

Una muestra de las propiedades obtenidas aplicando el método de búsqueda heurística en los siete (7) grupos de formulaciones se observa en las siguientes figuras:

En la figura 1 se observa la variación en las propiedades de flujo. Como se puede observar en esta figura los valores del índice de flujo (% C) presentan la mayor variación en las formulaciones obtenidas en el grupo 2. En este grupo los granulados presentan características de flujo en el rango de excelente a pésimo de acuerdo al índice de Carr. Por comparación, los granulados del grupo 7 presentan características de flujo en la categoría de flujo pobre a pésimo.

Las tabletas comprimidas convencionales generalmente poseen valores de dureza entre 4 y 7 Kg-f. En la figura 2 se observa que las formulaciones obtenidas en los grupos 6 y 7 tienen las durezas de compactos más altas en un rango entre 7 y 13,75 kg-f. En el caso de las formulaciones del grupo 2 se observa la presencia de un punto correspondiente a una formulación con la mayor dureza máxima de los compactos de Propranolol (17,6 kg-f) sin embargo, la mayoría de las durezas en este grupo son relativamente bajas.

En la figura 3 se presenta la variación del % de polvo retenido en la malla # 100 con respecto al número

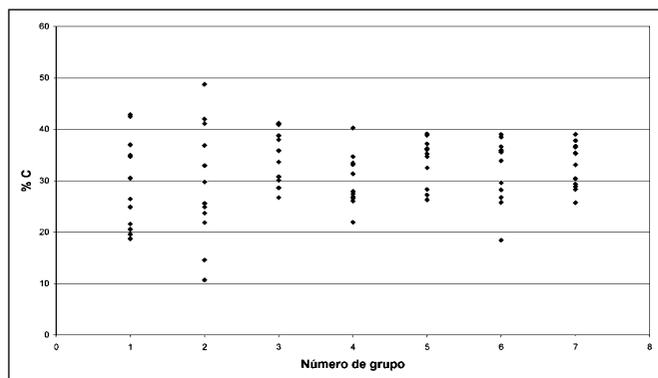


Figura 1. Valores de las propiedades de flujo (%C) para cada una de las formulaciones obtenidas en los 7 grupos.

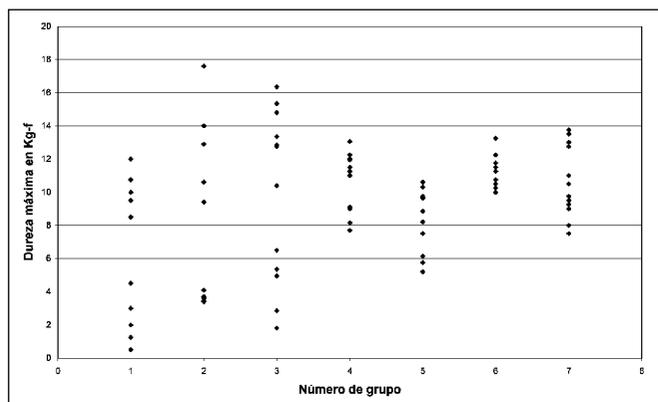


Figura 2. Valores de la dureza máxima de los compactos en las formulaciones obtenidos en los 7 grupos.

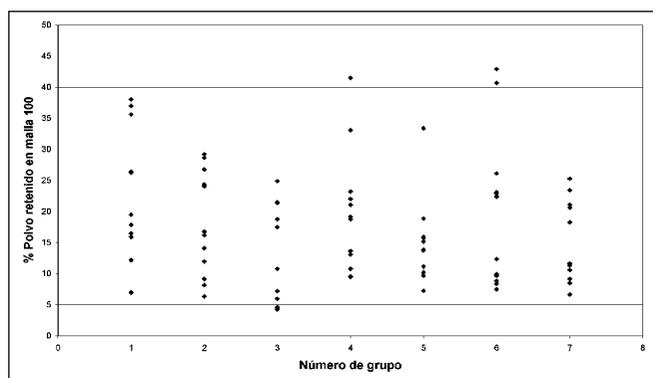


Figura 3. Valores del porcentaje de polvo fino retenido en la malla 100 para cada formulación en los 7 grupos.

de grupo. De acuerdo a los resultados obtenidos en el tercer (3) grupo se obtuvo el menor valor de la fracción de polvo fino, evidenciada por el porcentaje de polvo retenido en la malla # 100. Cabe mencionar que todos los grupos tienen formulaciones con el porcentaje de polvo retenido cercanos al 10%. Este valor es considerado en la práctica farmacéutica como un buen porcentaje de polvo fino deseable para que no se modifiquen las propiedades de cohesividad y flujo de los granulados previos a la compresión.

La relación entre la granulometría (diámetro geométrico) y la dureza máxima de los compactos se observa en la figura 4. Aunque hay una gran variabilidad, se distingue una tendencia de los resultados de la figura 4 a agrupar los menores tamaños de gránulo con las durezas más altas. Este comportamiento está de acuerdo con los resultados planteados por diversos autores en la bibliografía relativa a la fabricación de tabletas (Kassem y col., 1972; Sakr y col., 1973; Herting y col., 2007; Patel y col., 2007; Patel y col., 2008; Almaya y col., 2008).

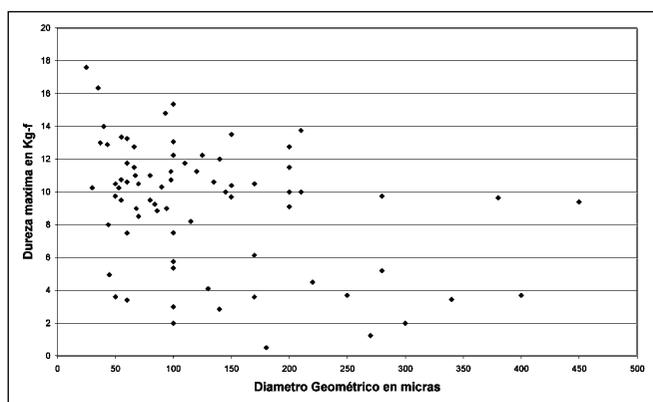


Figura 4. Efecto del Diámetro geométrico sobre la dureza máxima de los compactos obtenidos en los 7 grupos.

Conclusiones

Con la realización de este trabajo experimental se concluyen los siguientes planteamientos:

- El método de búsqueda propuesto en este trabajo, permitió explorar un amplio rango en el efecto de las variables sobre las características de flujo y compatibilidad de las formulaciones, sin necesidad de cubrir todos los posibles valores de combinaciones de ingredientes y variables del proceso, permitiendo de esta manera un ahorro significativo en la experimentación para el desarrollo de productos farmacéuticos. Esto representa un considerable ahorro de tiempo y materiales en la experimentación, comparado con el necesario para llevar a cabo análisis estadísticos basados en diseños experimentales tradicionales.

- La evaluación simultánea de un grupo de formulaciones permite reducir el tiempo en la experimentación para el desarrollo de un producto, en contraposición con los procedimientos tradicionales de experimentación secuencial que requerirían la evaluación individual de cada formulación para obtener la siguiente combinación de variables en la fórmula.

- Con esta técnica de búsqueda se logra manejar un gran número de variables durante el proceso de diseño de tabletas comprimidas (hasta 10 factores) a diferencia de la mayoría de los diseños experimentales más utilizados, los cuales manejan un pequeño número de variables (usualmente tres factores).

- Esta técnica permite obtener en forma rápida un conjunto de datos para examinar tendencias y puede ser utilizado para obtener formulaciones mejoradas de acuerdo a criterios de diseño farmacéutico con múltiples propiedades a considerar. Por esta razón se recomienda especialmente su uso para el análisis exploratorio.

- El análisis exploratorio permitió obtener compactos con buenas propiedades de dureza y acotar mejor los rangos de los ingredientes en la formulación. De esta manera es posible proceder posteriormente a aplicar una técnica estadística para obtener un modelo de superficie de respuesta y analizar los efectos de dichos ingredientes sobre las propiedades de las formulaciones, lo cual se presentará en un trabajo posterior.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela por el financiamiento otorgado al proyecto IIF 05/99.

Referencias bibliográficas

Almaya A, Aburub A. 2008. Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. *AAPS Pharm Sci Tech* 9(2):414-418.

Carr RL, 1970. *Brot Chem Eng* 15: 1541-1549.

Celik M, Onq JT, Chowhan ZT, Samuel GJ. 1996. Compaction simulator studies of a new dug substance: effect of

particle size and shape, and its binary mixtures with microcrystalline cellulose. *Pharm. Dev. Technol.*, jul; 1(2): 119-126.

- Gabrielsson J, Nystrom A, Lundstedt T. 2000. Multivariate Methods in Developing an Evolutionary Strategy for Tablet Formulation, *Drug Development & Industrial Pharmacy* 26(3):275-296.
- Gabrielsson J, Sjoström M, Lindberg NO, Pihl, AC, Lundstedt T. 2006. Multivariate Methods in the Development of a New tablet Formulation: excipient mixtures and principal properties. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 32(1):7-20.
- Heinz R, Wolf H, Schuchmann H, End L, Kolter K. 2000. Formulation and development of tablets based on Ludi-press and scale –up from laboratory to production scale. *Drug Dev Ind Pharm* 26(5):513-521.
- Herting MJ, Kleinebudde P. 2007. Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *Int J Pharm* 338(1-2): 110-118.
- Huang YB, Tsaai YH, Yang WC, Chang JS, Wu PC, Takayama K. 2004. Once-daily Propranolol Extended-release Tablet Dosage Form: Formulation Design and in vitro/in vivo Investigation. *Eur J Pharm Biopharm* 58(3):607-614.
- Huang YB, Tsaai YH, Lee SH, Chang JS, Wu PC. 2005. Optimization of pH-independent Release of Nicardipine Hydrochloride Extended-release Matrix Tablets using Response Surface Methodology. *Int J Pharm* 289 (1-2): 87-95.
- Kassem AA, Sakr AM, Mesiha MS. 1972. Effect of granule size on physical standards of tablets. *Manufacturing Chemist & Aerosol News*. 24-27.
- Michalewicz Z, Fogel DB. Capiulos 6 y 7 en *How to Solve It: Modern Heuristics*, Springer; 2nd ed. Revised and Extended edition Eds: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2004. pp. 139-183.
- Patel S, Kaushal M, Bansal AK. 2007. Effect of particle size and compression force on compaction behaviour and derived mathematical parameter of compressibility. *Pharm Res* 24(1): 111-124.
- Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. 2008. Compaction behaviour of roller compacted Ibuprofen. *Eur J Pharm Biopharm* 69 (2):743-749.
- Paterakis PG, Korakianiti ES, Dallas PP, Rekkas DM. 2002. Evaluation and Simultaneous Optimization of Some Pellets Characteristics Using 3(3) Factorial Design and the Desirability Function. *Int J Pharm* 248 (1-2):51-60.
- Salazar de SM, Saavedra I. 2001. Application of a Mixed Optimization Strategy in the Design of a Pharmaceutical Solid Formulation at Laboratory Scale. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 7: 665-685.
- Sakr AM, El-Sabbagh HM, Mesiha MS. 1973. Effect of granule size and compression, *Manufacturing Chemist & Aerosol News* 29-33.
- Worakul N, Wongpoowarak W, Boonme P, 2002. Optimization in development of acetaminophen syrup formulation. *Drug Development & Industrial Pharmacy* 28 (8):1043-1045.