

Optimización del proceso de granulación húmeda para la obtención de granulados de lactosa monohidratada utilizando métodos de programación no lineal

Optimization of wet granulation to obtain monohydrated lactose granulates using nonlinear programming methods

JENNY F SATURNO ARIAS^{1*}, MARIELA M SALAZAR DE SAAVEDRA¹

Resumen

En este trabajo se optimizó el proceso de granulación húmeda para obtener gránulos de lactosa monohidratada, mediante un esquema conformado por dos fases, en la primera de ellas se construyeron superficies de respuesta y en la segunda se aplicaron algoritmos de programación no lineal sobre dicha superficie de respuesta. Se usó un diseño experimental central compuesto de dos factores, con el cual se determinó el efecto de la concentración de la polivinilpirrolidona (PVP) y del tiempo de mezclado sólido-líquido sobre las propiedades de flujo, el tamaño de las partículas, la friabilidad y el porcentaje de polvo fino de los granulados obtenidos. A los resultados experimentales se les realizó un análisis de regresión múltiple, generándose las ecuaciones matemáticas que representaban a cada una de las variables dependientes estudiadas, con las cuales se elaboraron las superficies de respuesta y las curvas de contorno. Sobre éstas se emplearon los siguientes métodos de programación no lineal: el gradiente, uniforme, sección dorada, bisección, Hooke y Jeeves, este último fue el que permitió obtener un rango de valores óptimos para cada una de las propiedades de los granulados estudiadas. Se verificó experimentalmente un valor de las variables independientes dentro de este rango, lográndose la optimización del proceso de granulación húmeda, fijando el valor óptimo de la concentración del PVP en 0,917% y 7 minutos de tiempo de mezclado sólido-líquido.

Palabras clave: Optimización, Proceso de granulación húmeda, Métodos de programación no lineal.

Abstract

A wet granulation optimization was done in this work to obtain monohydrated lactose granulates using a two phase scheme. The response surfaces were built in the first phase. In the second phase non linear optimization algorithms were used. For the construction of the response surfaces a central compose two factors experimental design was applied in order to determine the effect of polyvinyl pyrrolidone (PVP) concentration and the solid -liquid mixing time over flow properties, particle size, friability and the percentage of fine powder on the obtained granulates. A multiple regression analysis was applied to the experimental results to obtain the mathematical equations that represent each one of the dependent variables studied. Graphic representations of the response surfaces and contour curves were obtained.

The optimization of the wet granulation process was done by establishing the optimal values range using five different methods of nonlinear programming (gradient, uniform, golden section, bisection and Hooke and Jeeves). The Hooke and Jeeves method was the most promising due to its effectivity for obtaining an optimal value range for each granulates properties studied. An optimal result for a value for each independent variable within this optimal range was verified experimentally. The optimal values were 0.917% (dried base) polyvinyl pirrolidone concentration and a solid-liquid mixing time of 7 minutes.

Key words: Optimization, Wet Granulation, Nonlinear Programming Methods.

¹ Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.
E-mail: Jennysaturno81@yahoo.com

* Autor a quien dirigir la correspondencia

Introducción

En la industria farmacéutica el método de manufactura más utilizado en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas (tabletas comprimidas, cápsulas, granulados) es la granulación húmeda (Navascués y Hernández, 2002). Este método es largo y complejo e involucra grandes costos, razón por la cual se busca optimizar el mismo, de manera de obtener la reproducibilidad de las condiciones durante su fabricación a pequeña y a gran escala (Marovac, 2001).

Existen varios factores que afectan al proceso de granulación húmeda, entre ellos se pueden encontrar: la cantidad de agente aglutinante utilizado, la velocidad de añadido de la solución aglutinante, el tiempo y la velocidad de mezclado sólido-líquido. (Badawy y col., 2000). Estos factores influyen en las propiedades de los gránulos obtenidos tales como la forma y el tamaño de las partículas, el área superficial, la densidad del granulado, la dureza, la friabilidad, las propiedades de flujo, el empaquetamiento, la porosidad, el porcentaje de polvo fino, etc. (Banker y Anderson, 1986).

Al optimizar los factores que afectan el proceso de granulación húmeda se pueden obtener gránulos con las propiedades deseadas. Antiguamente en la industria farmacéutica se empleaban técnicas de ensayo y error, para lograr dicha optimización, donde los factores eran evaluados cambiando uno a la vez y dejando los otros constantes, con lo cual aumentaba considerablemente el costo en la producción. Por esta razón, hoy en día se emplean el conjunto de técnicas matemáticas agrupadas con el nombre de investigación de operaciones para realizar la optimización del proceso y de esta manera obtener más rápidamente la forma farmacéutica con las características deseadas. Una excelente revisión de los conceptos de optimización se encuentra en la referencia de Doornbos y De Hann (1981).

En la industria farmacéutica uno de los métodos más utilizados para optimizar un proceso de fabricación es el de superficie de respuesta que incluye distintos diseños experimentales. Dentro de ellos se encuentra el diseño central compuesto, que es una combinación de un diseño factorial con un punto central y un diseño estrella (Engineering Statistics Handbook, 2003). Con los resultados obtenidos del diseño experimental se generan las ecuaciones matemáticas para cada variable dependiente en función a las variables independientes, empleándose el análisis de regresión múltiple. Para generar los valores óptimos de las variables independientes, se puede trabajar con algoritmos de programación no lineal como por ejemplo el gradiente, uniforme, sección dorada, bisección y Hooke y Jeeves.

La programación no lineal es aplicada en aquellos casos en los cuales la función objetivo y/o las restricciones no son lineales. Dentro de ella, los métodos usados para optimizar como el del gradiente y el de bisección, utilizan las derivadas parciales de su función objetivo para generar el valor óptimo, mientras que los métodos uniforme, sección dorada y Hooke y Jeeves, realizan una búsqueda lineal simultánea de la solución óptima, sin el uso de derivadas parciales. El número de iteraciones necesarias para obtener el valor óptimo en cada uno de estos métodos varía primordialmente en función al error permitido y al intervalo establecido para cada una de las variables independientes. Una descripción más extensa de los métodos de programación no lineal se encuentra en la referencia de Hillier y Lieberman (2004).

Uno de los excipientes más utilizados en la formulación de las formas farmacéuticas sólidas es la lactosa (DMV-fonterra excipients GmbH 2007). En el mercado existen varias formas comerciales con diferentes propiedades físico-mecánicas, como por ejemplo la lactosa monohidratada, que posee deficientes propiedades de flujo, baja capacidad de compactación, pequeño tamaño de partícula, entre otros. Todas estas propiedades pueden ser mejoradas utilizando el proceso de granulación húmeda. Por ello se inició esta investigación con lactosa monohidratada con deficientes propiedades de flujo y un pequeño tamaño de partícula, para optimizar el proceso de granulación húmeda utilizando diferentes métodos de programación no lineal.

Materiales y métodos

En este trabajo experimental se utilizaron la lactosa monohidratada y la polivinilpirrolidona (PVP) tipo K-29, ambas materias primas fueron de grado farmacéutico. Adicionalmente se emplearon materiales y equipos de laboratorio.

Se implementó un diseño experimental central compuesto con un α de 1,414, con el que se determinó el efecto de dos variables independientes (cantidad de agente aglutinante en base seca (X_1) y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_2) sobre cinco variables dependientes (el índice de compresibilidad (Y_1), el tamaño de las partículas definido por el diámetro geométrico (Y_2), el porcentaje de polvo fino (Y_3), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de flujo (Y_5)). Este diseño permitió seleccionar 9 muestras que fueron elaboradas por duplicado para tener un total de 18 muestras. La combinación de cada una de estas variables independientes para la elaboración de los lotes en valores codificados y decodificados se presenta en la Tabla I.

Tabla I
Diseño experimental central compuesto para dos factores codificados y decodificados con un valor de α de 1,414.

Muestra	X_1 (Concentración del agente aglutinante)		X_2 (Tiempo de mezclado sólido-líquido)	
	Codificados	Decodificados	Codificados	Decodificados
1	1	1,13 %	1	9 Min.
2	1	1,13 %	-1	5 Min.
3	-1	0,63 %	1	9 Min.
4	-1	0,63 %	-1	5 Min.
5	0	0,88 %	0	7 Min.
6	1,414	1,23 %	0	7 Min.
7	0	0,88 %	1,414	10 Min.
8	-1,414	0,53 %	0	7 Min.
9	0	0,88 %	-1,414	4 Min.

Tomado de Doornbos Durk y De Hann (1998).

En la decodificación de los valores de las variables independientes X_1 y X_2 , fue necesario realizar un análisis exploratorio, con el cual se lograron fijar los valores del centroide para la concentración de la dispersión de PVP y la velocidad de aglutinación, para ello se utilizó la ecuación 1 que se presenta a continuación.

$$X_{\text{real}} = X_{\text{codificador}} \times \text{distancia} + \text{centride}$$

Ecuación 1. Decodificación de los variables independientes.
 (Tomado de Díaz y col., 2005)

El añadido de la solución aglutinante se realizó a la misma velocidad durante el proceso de aglutinación.

Análisis exploratorio

Dado que el problema de optimización de un proceso de granulación húmeda, depende de los valores iniciales asignados a la concentración de la dispersión aglutinante y a la velocidad de mezclado sólido-líquido, se realizó un experimental previo al diseño central compuesto llamado «análisis exploratorio», con el cual se determinaron dichos valores iniciales.

En el caso de la dispersión de PVP se elaboraron 6 lotes a diferentes concentraciones (3%, 5%, 7%, 10%, 12% y 15% P/V) y para la velocidad de aglutinación se elaboraron 5 lotes a 80, 152, 216, 292, 360 rpm respectivamente. El tiempo de mezclado se determinó para cada lote y se les evaluaron las pro-

iedades de flujo, el tamaño de partículas, la friabilidad y el porcentaje de polvo fino. A partir de estos resultados se fijó el centroide para cada variable independiente.

Elaboración de las muestras

En la elaboración de las muestras se fabricaron a escala de laboratorio 9 lotes por duplicado de 1000 gramos de lactosa monohidratada y diferentes concentraciones del agente aglutinante PVP en base seca de acuerdo al diseño central compuesto.

Con la dispersión aglutinante de PVP en vehículo acuoso, se realizó el mezclado sólido-líquido en un mezclador tipo sigma® a una velocidad constante de 292 rpm y a diferentes tiempos de mezclado que oscilaban entre 4 y 10 minutos dependiendo del número de muestra a elaborar de acuerdo al diseño experimental.

Posteriormente, se pasó la masa húmeda por un granulador oscilante marca Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 12. Se dejó secar la masa en una estufa Memmert® por 12 horas a una temperatura de 60 °C. Una vez transcurrido el tiempo de secado, se pasaron nuevamente los gránulos por el granulador oscilante marca Erweka® a través de un tamiz con una abertura de malla N° 16 y se procedió a la evaluación de los granulados.

Evaluación de los granulados

Los granulados obtenidos por el método de granulación húmeda fueron evaluados a través de la

determinación de las variables dependientes previamente establecidas, como fueron el índice de compresibilidad (Y_1), el tamaño de las partículas definido por el diámetro geométrico (Y_2), el porcentaje de polvo fino (Y_3), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de flujo (Y_5).

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). Para ello se pesó una muestra de 20 gramos y se determinó el volumen que ésta desalojaba en un cilindro graduado de 50 mililitros de capacidad, con estos datos se calculó la densidad aparente. Luego se determinó la densidad compactada de la misma muestra en el densitómetro de compactación Vanderkamp® trascurridos 1000 taps. Con los resultados de las densidades aparentes y compactadas, se calculó el porcentaje de índice de compresibilidad.

La velocidad de flujo se evaluó con un flujómetro de Vankel® a través de una matriz de diámetro de 1 1/32 pulgadas. Se utilizaron muestras de 100 gramos, las cuales se introdujeron dentro de un cilindro graduado de 200 mililitros de capacidad. Se dejó caer la muestra previamente pesada sobre una balanza marca Ohaus® y se determinó la cantidad de muestra por unidad de tiempo.

EVALUACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL GRANULADO

El tamaño de partícula definido por el diámetro geométrico fue determinado con un tamizador marca Tyler® y una batería de tamices con aberturas de mallas de 10, 20, 40, 80, 100 y 200. Para esto se pesaron muestras de 10 gramos del granulado y se tamizaron durante 5 minutos. Se pesó la cantidad de muestra retenida en cada tamiz y se calculó el diámetro geométrico utilizando una gráfica log-probabilística.

EVALUACIÓN DE LA FRIABILIDAD

La friabilidad fue determinada utilizando 20 esferas de plástico de 0,1125 gramos de peso promedio y 0,233 pulgadas de diámetro promedio, un tamizador marca Tyler® y dos tamices de número de aberturas de mallas 45 y 60. Se pesaron 10 gramos del granulado y se pasaron a través de un tamiz con abertura de malla N° 60 en un tamizador Tyler® agitando por 5 minutos. La cantidad del granulado que se retuvo en la malla N° 60, fue pesada y sometida nuevamente a agitación con las 20 esferas de plástico por

un período de 5 minutos. Al terminar el tiempo de agitación se pesó nuevamente la cantidad de granulado retenido y se calculó el porcentaje de pérdida de peso con respecto al peso inicial de la muestra.

EVALUACIÓN DEL PORCENTAJE DE POLVO FINO:

El porcentaje de polvo fino fue determinado con un tamizador marca Tyler® y dos tamices con aberturas de mallas de 80 y 200. Para ello se pesaron muestras de 10 gramos del granulado y se agitaron por 5 minutos, el porcentaje de polvo fino se consideró como el porcentaje de gránulos que resultaron ser menores a 74 micras (malla N° 200).

Determinación del modelo matemático

Para establecer el modelo matemático, se consideraron los resultados obtenidos en la caracterización de las variables dependientes (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5), en función a las variables independientes (X_1, X_2). Estos datos se introdujeron en el software Statgraphics Plus® versión 5.1, con el cual se determinaron las ecuaciones matemáticas que representaron a cada una de las variables. La significancia y ajuste de la ecuación modelo para cada variable dependiente (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5) se realizó utilizando una regresión múltiple mediante el análisis de varianza (ANOVA). Los resultados del ANOVA, mostraron la significancia de cada variable independiente (X_1, X_2) con p-valores menores a 0,05.

Elaboración de superficies de respuestas

Para la construcción de superficies de respuestas se utilizó el software Mathcad® versión 13, utilizando las ecuaciones modelos obtenidas para cada variable dependiente (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5), en el rango de $X_1 = 0,53 - 1,13\%$ y de $X_2 = 4 - 10$ minutos.

Determinación de los rangos de los valores óptimos con métodos de programación no lineal

Se determinaron los rangos de los valores óptimos de las variables independientes (X_1, X_2), utilizando los métodos del gradiente, uniforme, sección dorada, bisección y Hooke y Jeeves. Para cada uno de los métodos se estableció como porcentaje de error el 5% y se utilizaron los rangos de las variables independientes de 0,53 - 1,13% para X_1 y de 4 - 10 minutos para X_2 .

Resultados y discusión

La lactosa monohidratada (materia prima) utilizada en este trabajo, presenta un tamaño promedio de

partículas pequeño de 153,33 micras y un índice de compresibilidad de 34,94%, el cual indica unas deficientes propiedades de flujo.

Análisis exploratorio

Los resultados obtenidos para la determinación de la concentración de la dispersión de PVP y de la velocidad de mezclado sólido-líquido se muestran en las tablas II y III. La concentración de PVP al 7% redujo el valor del porcentaje de índice de compresibilidad al valor de 15,42% y en el caso de la velocidad de mezclado de 292 rpm con un tiempo de 7 minutos, se redujo el índice de compresibilidad al valor de 17,08%, con un porcentaje de polvo fino de 0,754% y una friabilidad de 1,96%.

A partir de los resultados obtenidos en el análisis exploratorio, se procedió a calcular la cantidad de agente aglutinante (PVP) en base seca y el tiempo de mezclado sólido-líquido. Este cálculo permitió fijar el centroide establecido en el diseño central compuesto en 0,88% en base seca para la variable X_1 ,

con una distancia de 0,25 entre cada uno de los puntos y para la variable X_2 en 7 minutos con una distancia de 2.

Evaluación de los granulados

Los resultados de las propiedades de los granulados se presentan en la tabla IV, con sus respectivos valores promedios y desviaciones estándar, para cada uno de los 18 lotes elaborados siguiendo el plan experimental del diseño central compuesto.

DETERMINACIÓN DE LAS ECUACIONES MATEMÁTICAS QUE REPRESENTAN A CADA UNA DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES

Con los resultados obtenidos en la tabla IV se construyeron las ecuaciones matemáticas utilizando el software Statgraphics Plus® versión 5.1. Los resultados obtenidos con sus respectivos valores de R^2 ajustados para grados de libertad, se muestran en la tabla V.

Tabla II
Determinación de la concentración de la dispersión de polivinilpirrolidona (PVP) en el análisis exploratorio

PVP	Amperios mezclado	Tiempo geométrico (Micras)	Diámetro	% IC	Friabilidad fino	% Polvo
3%	5,5-6,5	7 min.	370	20,85	18,24	3,005
5%	6-6,5	7 min.	430	19,64	17,97	1,601
7%	6,5-7	7 min.	430	15,42	3,9438	2,457
10%	7-8	6 min.	420	18,86	4,1044	3,978
12%	7-8	6 min.	430	17,88	3,7869	3,181
15%	7-7,5	5 min.	380	18,3	4,2271	2,013

IC = Índice de compresibilidad

Tabla III
Determinación de la velocidad de aglutinación en el análisis exploratorio

Velocidad de Aglutinación	Amperios	Tiempo de mezclado	Diámetro geométrico (Micras)	% IC	Friabilidad fino	% Polvo
A (80 rpm)	5-9	10 min.	350	26,05	15,86	1,726
B (152 rpm)	6-8	9 min.	350	18,16	7,88	0,608
C (216rpm)	6-11	9 min.	520	18,96	8,33	1,421
D (292 rpm)	6-11	7 min.	520	17,08	1,96	0,754
E (360rpm)	6-11	7 min.	600	18,11	7,30	3,263

IC = Índice de compresibilidad

Tabla IV
Evaluación de los lotes decodificados

	% IC		Velocidad (g/seg)		Friabilidad Geométrico (Micras)		Diámetro		% Polvo		X ₁	X ₂
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar		
1	19,96	0,08	3,68	0,18	5,37	0,69	550	0,03	7,24	0,03	1,13	9
2	19,06	0,16	5,39	0,24	6,79	0,43	350	0,04	8,81	0,15	1,13	5
3	19,97	0,45	4,14	0,06	1,46	0,12	480	0,10	8,38	0,08	0,63	9
4	21,79	0,06	5,59	0,35	5,53	0,37	350	0,09	8,41	0,26	0,63	5
5	11,17	0,61	3,99	0,46	1,8	0,24	435	0,04	6,72	0,16	0,88	7
6	20,32	0,07	4,15	0,14	2,24	0,06	455	0,13	5,47	0,04	1,23	7
7	16,83	0,28	0,20	0,57	1,58	0,39	1000	0,00	8,05	0,14	0,88	10
8	20,36	0,34	2,42	0,02	2,51	0,56	455	0,10	5,76	0,06	0,53	7
9	24,32	0,09	5,65	0,11	11,67	0,54	255	0,03	15,56	0,31	0,88	4

IC = Índice de compresibilidad

Los valores de R² ajustados varían para cada propiedad, obteniéndose el peor ajuste para el caso de la velocidad de flujo (31,54%) y el mejor para el diámetro geométrico (69,55%).

ELABORACIÓN DE SUPERFICIES DE RESPUESTAS
Y CURVAS DE CONTORNO

Se construyeron superficies de respuesta y curvas

de contorno utilizando el programa Mathcad® versión 13, para cada una de las variables dependientes (Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅). En la construcción de cada una de las representaciones gráficas se fijaron los valores de las variables independientes X₁ en 0,53-1,13% base seca y X₂ en 4-10 minutos.

Las superficies de respuesta de cada una de las variables dependientes en función a las variables

Tabla V
Determinación de las ecuaciones matemáticas que representan a cada una de las variables dependientes

Variables dependientes	Ecuación	% R ² (Ajustada a grados de libertad)
Índice de compresibilidad (Y ₁)	Ecuación 2 $Y_1 = 127,185 - 141,02X_1 + 76,9004X_1^2 - 14,35351X_2 + 1,02641 X_2^2$	69,40
Diámetro geométrico (Y ₂)	Ecuación 3 $Y_2 = 797,367 - 1573,18X_1 + 1287,85X_1^2$	69,55
Porcentaje polvo fino (Y ₃)	Ecuación 4 $Y_3 = 49.9693 - 95.3801X_1 + 50.7217 X_1^2$	57,25
Friabilidad (Y ₄)	Ecuación 5 $Y_4 = 39,5419 - 77,2057X_1 + 36,8147X_1^2 + 0,35624X_1X_2$	66,83
Velocidad de flujo (Y ₅)	Ecuación 6 $Y_5 = 2,85274 + 1,13483X_1 - 0,839X_1X_2 + 0,769761X_2$	31,54

independientes se presentan en las figuras 1, 2, 3, 4 y 5. En éstas se pudo observar en el rango establecido para cada una de las variables independientes, que a medida que aumentaba la cantidad de PVP en base seca «X₁» disminuía el índice de compresibilidad hasta un valor mínimo donde comenzaba a aumentar, igualmente ocurrió con el porcentaje de polvo fino. El aumento de la concentración de PVP en base seca aumentó el diámetro geométrico y la velocidad de flujo, pero disminuyó la friabilidad de los gránulos de lactosa monohidratada.

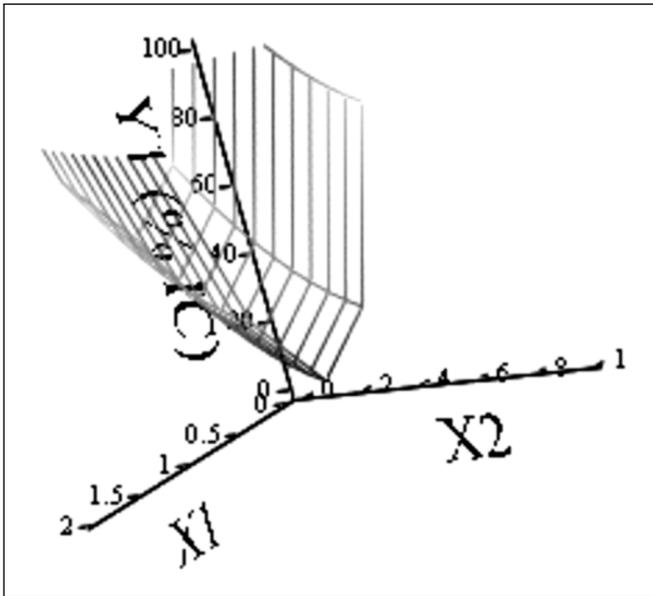


Figura 1. Superficie de respuesta del índice de compresibilidad de los granulos de lactosa monohidratada.

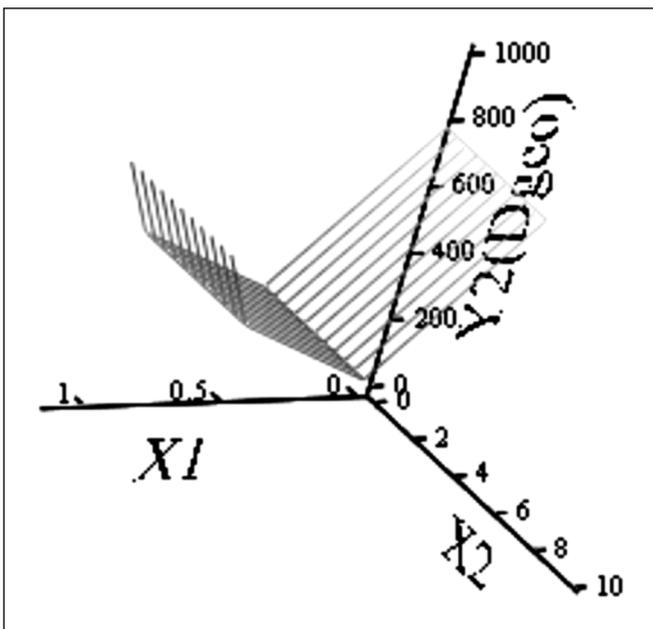


Figura 2. Superficie de respuesta del diámetro geométrico de los granulos de lactosa monohidratada.

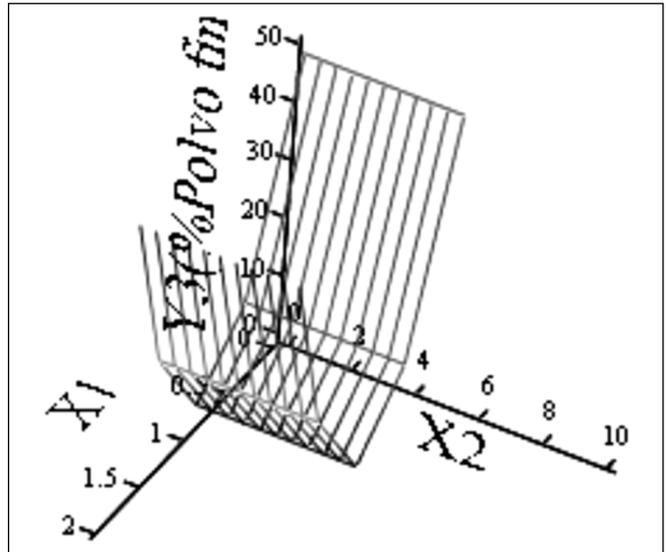


Figura 3. Superficie de respuesta del porcentaje de polvo fino de los granulos de lactosa monohidratada.

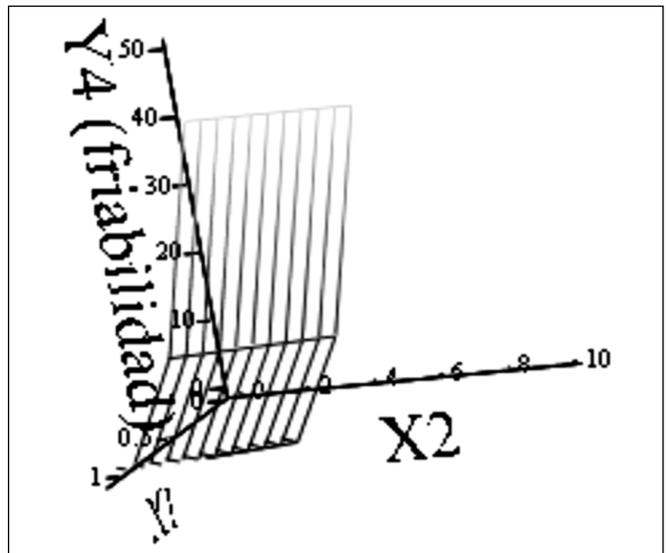


Figura 4. Superficie de respuesta del porcentaje de friabilidad de los granulos de lactosa monohidratada.

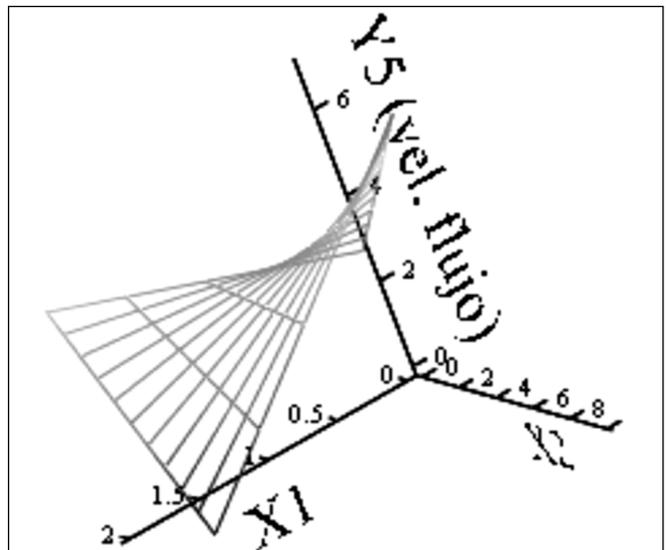


Figura 5. Superficie de la velocidad de flujo de los granulos de lactosa monohidratada.

Con respecto a la variable X_2 se pudo observar que el incremento en el tiempo de mezclado sólido-líquido « X_2 » generó aumentos en los valores del índice de compresibilidad, el diámetro geométrico, el porcentaje de polvo fino, la friabilidad y la velocidad de flujo de los granulados de lactosa monohidratada.

Las curvas de contorno de cada una de las variables dependientes en función a las variables independientes se presentan en las figuras 6, 7, 8, 9 y 10. Se observó en el rango establecido para las variables X_1 y X_2 , que no existía una relación entre ellas, sin embargo, se pudo determinar como tendencia que el tiempo de mezclado sólido-líquido empleado « X_2 » permaneció constante a medida que se aumentaba la concentración del agente aglutinante en base seca « X_1 ».

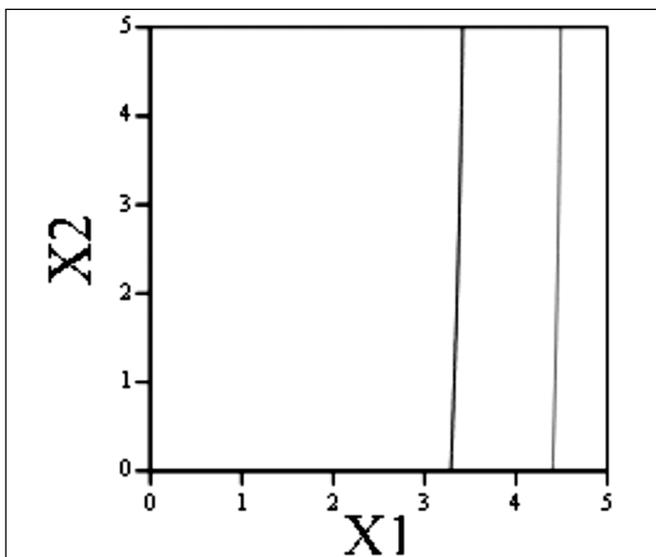


Figura 6. Curva de contorno del índice de compresibilidad de los granulados de lactosa monohidratada.

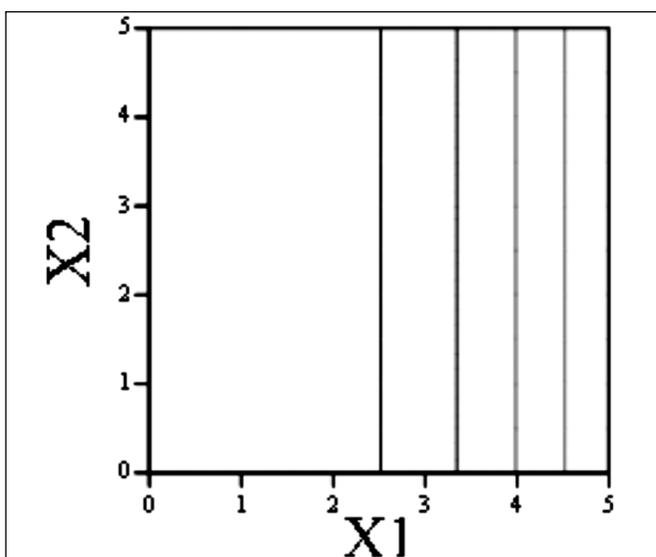


Figura 7. Curvas de contorno del diámetro geométrico de los granulados de lactosa monohidratada.

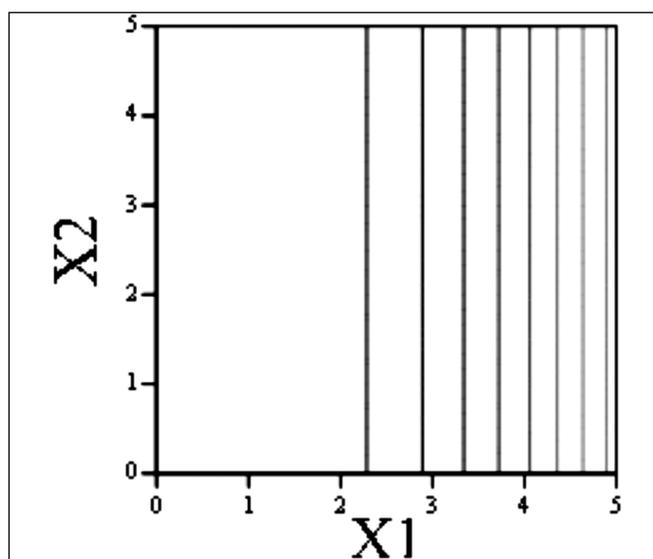


Figura 8. Curva de contorno del porcentaje de polvo fino de los granulados de lactosa monohidratada.

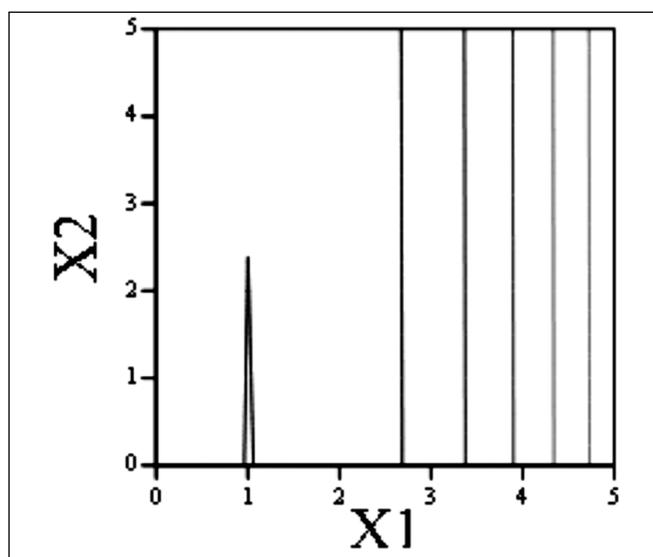


Figura 9. Curvas de contorno del porcentaje de friabilidad de los granulados de lactosa monohidratada.

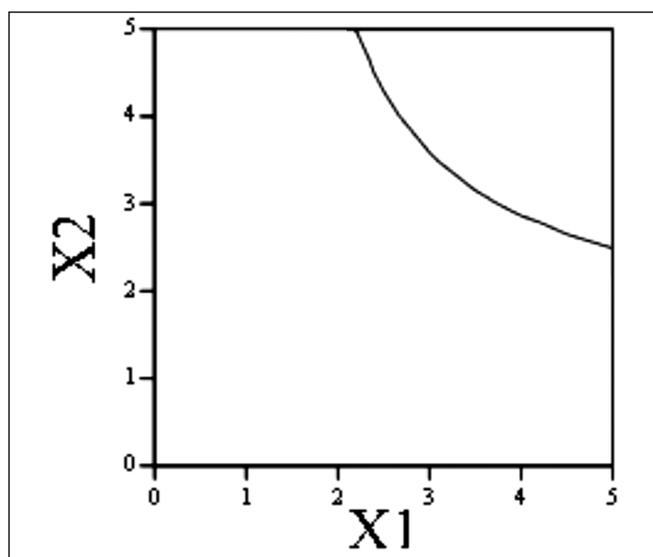


Figura 10. Curvas de contorno de la velocidad de flujo de los granulados de lactosa monohidratada.

DETERMINACIÓN DEL RANGO DE LOS VALORES ÓPTIMOS

Se procedió a determinar los valores óptimos de las variables independientes X_1 y X_2 , con las cuales se obtuvo el valor deseado de las variables dependientes Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 y Y_5 , por cinco métodos (algoritmos) de programación no lineal, para ello fue necesario fijar las siguientes restricciones:

Y_1 = El índice de compresibilidad = 5 – 15%.

Y_2 = El diámetro geométrico > 100 Micras.

Y_3 = El porcentaje de polvo fino = 10 – 20%.

Y_4 = La friabilidad = 0,1 – 0,9%.

Y_5 = La velocidad de flujo > 4 gramos / segundo.

El cálculo de los valores óptimos se realizó siguiendo cada uno de los algoritmos correspondientes a los métodos del gradiente, uniforme, sección dorada, bisección, Hooke y Jeeves. Los resultados de los valores óptimos de estos métodos se presentan en la tabla VI.

De acuerdo a estos resultados se pudo inferir que de todos los métodos de programación no lineal utilizados en este trabajo, el de Hooke y Jeeves fue el más sensible y adecuado para determinar los valores óptimos de las variables dependientes, pues en este método no es fundamental que las variables independientes se encuentren en la ecuación matemática que representa a ésta. Por ello permitió definir un intervalo dentro del cual se encontró el valor óptimo de las variables independientes, cabe destacar que aunque dicho método da un intervalo para estas variables, éste es amplio y tiene un valor de error definido. En el caso de los otros métodos se

observó que el tradicional método del gradiente resultó ser el menos eficiente para el caso de la friabilidad de los granulados ya que no originó resultados lógicos y estos se encontraron fuera del rango deseado de trabajo debido a que se necesitan 2,09% de concentración del agente aglutinante y 0 minutos de tiempo de mezclado sólido-líquido. Los métodos uniforme, sección dorada y bisección tuvieron limitaciones para el caso del diámetro geométrico y el porcentaje de polvo fino ya que no se pudo determinar el valor de la variable X_2 en virtud a que dicha variable no está presente en las ecuaciones matemáticas.

Verificación de los resultados

En función de los resultados obtenidos se verificó experimentalmente, un valor de las variables independientes dentro de los rangos establecidos por cada método de programación no lineal, los valores seleccionados para ser evaluados experimentalmente fueron:

X_1 = 0,917% base seca

X_2 = 7 minutos

Con estos valores de las variables independientes se procedió a elaborar un lote. Al granulado obtenido se le determinó por triplicado, el índice de compresibilidad, la velocidad de flujo, el porcentaje de polvo fino, la friabilidad y el diámetro geométrico. Los resultados se encuentran en la tabla VII con sus respectivos porcentajes de error de predicción, donde se pudo observar que las variables diámetro geométrico, índice de compresibilidad, y velocidad de flujo presentaron un porcentaje de error de predicción

Tabla VI

Resumen de los métodos de optimización no lineal de las variables independientes

Variable dependiente	ecuación	gradiente	uniforme	sección dorada	bisección	hooke and jeeves
Índice de compresibilidad	$127,185 - 141,02X_1 + 76,9004X_1^2 - 14,35351X_2 + 1,02641 X_2^2$	$X_1 = 0,917$	$X_1 = 0,53 - 0,98$	$X_1 = 0,847 - 0,90$	$X_1 = 0,83 - 0,98$	$X_1 = 0,91 - 0,94$
		$X_2 = 7,08$	$X_2 = 4 - 4,05$	$X_2 = 4 - 4,048$	$X_2 = 7 - 8,5$	$X_2 = 9,98 - 1$
Diámetro geométrico	$797,367 - 1573,18X_1 + 1287,85X_1^2$	$X_1 = 0,611$	$X_1 = 0,68$	$X_1 = 0,584 - 0,61$	$X_1 = 0,83 - 0,98$	$X_1 = 0,61 - 1,13$
						$X_2 = 4 - 10$
Polvo fino	$49,9693 - 95,3801X_1 + 50,7217 X_1^2$	$X_1 = 0,94$	$X_1 = 0,98$	$X_1 = 0,921 - 0,95$	$X_1 = 0,83 - 0,98$	$X_1 = 0,53 - 1,13$
						$X_2 = 4 - 10$
Friabilidad	$39,5419 - 77,2057X_1 + 36,8147X_1^2 + 0,35624X_1X_2$	$X_1 = 2,09$	$X_1 = 0,53 - 1,08$	$X_1 = 1,009 - 1,04$	$X_1 = 0,98 - 1,13$	$X_1 = 1,04 - 1,05$
		$X_2 = 0$	$X_2 = 4 - 4,05$	$X_2 = 4 - 4,048$	$X_2 = 4 - 4,1875$	$X_2 = 4 - 4,03$
Velocidad de flujo	$2,85274 + 1,13483X_1 - 0,839X_1X_2 + 0,769761X_2$	$X_1 = 0,918$	$X_1 = 0,53 - 1,13$	$X_1 = 1,09 - 1,13$	$X_1 = 0,98 - 1,13$	$X_1 = 0,53 - 0,56$
		$X_2 = \text{ND}$	$X_2 = 4 - 4,05$	$X_2 = 4 - 4,048$	$X_2 = 4 - 4,1875$	$X_2 = 9,96 - 10$

ND= No se puede determinar la solución por ese método

mayor al 5% entre el valor predicho por el método y el valor obtenido experimentalmente. Con respecto a la friabilidad y al porcentaje de polvo fino, se pudo observar que los resultados presentaron un porcentaje de error menor del 5%.

Conclusiones

– Para predecir los valores óptimos del proceso de granulación húmeda, los factores cantidad de agente aglutinante (X_1) en base seca y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_2) mostraron tener relevancia.

– La variable independiente X_1 «cantidad de agente aglutinante en base seca» tiene influencia sobre el índice de compresibilidad, el diámetro geométrico, el porcentaje de polvo fino, la velocidad de flujo y la friabilidad de los granulados obtenidos. Observándose como a medida que se aumentó la cantidad de agente aglutinante aumentó el diámetro geométrico, la velocidad de flujo y disminuyó el índice de compresibilidad, el porcentaje de polvo fino y la friabilidad de los gránulos obtenidos.

– La variable independiente X_2 «tiempo de mezclado sólido-líquido» tiene influencia sobre el índice de compresibilidad, el diámetro geométrico, el porcentaje de polvo fino, la velocidad de flujo y la friabilidad de los granulados obtenidos. Observándose como a medida que se aumentó el tiempo de mezclado sólido-líquido aumentó el diámetro geométrico y disminuyó el índice de compresibilidad, el porcentaje de polvo fino, la friabilidad y la velocidad de flujo de los gránulos obtenidos.

– Para que los granulados tengan excelentes propiedades de flujo, friabilidad, tamaño de partícula, porcentaje de polvo fino se puede aumentar la concentración de agente aglutinante y dejar el tiempo de mezclado constante. También se podría aumentar el tiempo de mezclado sólido-líquido y dejar constante la concentración del agente aglutinante.

– Entre los métodos de optimización utilizados el que generó mejores resultados fue el método de Hooke y Jeeves.

– Quedó demostrado en el presente trabajo que para las variables friabilidad y porcentaje de polvo fino el error encontrado entre la predicción y el valor experimental es cercano al 5%, sin embargo, el porcentaje de error obtenido para el resto de las variables dependientes no es menor a dicho valor.

– Se recomienda con los resultados encontrados en este trabajo que se realice en un futuro trabajo experimental una optimización multiobjetivo ya que el valor óptimo encontrado para un objetivo no lo es para otras propiedades.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela por el financiamiento otorgado al proyecto I.I.F N° 05/2004.

Referencias bibliográficas

- Badawy S, Menning M, Gorko M. 2000. Effect of Process Parameters on Compressibility of Granulation Manufactured in High – Shear Mixer. Int J Pharm (Revista en Internet). (20 de mayo de 2008); 198 (1). En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722950>.
- Banker G, Anderson N. Tablets en: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3^{era} ed. Eds :Lachman L, Liberman H, Kanig J. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p. 293-345.
- Carr RL, 1970. Brot Chem Eng 15: 1541-1549.
- Díaz A, Florez J, Cotes AM. 2005. Optimización de un medio de cultivo para la producción de levadura Pichia Onychis (LV027). Universidad de Colombia. Revista colombiana de Biotecnología. Volumen VII/001. 51-58.
- DMV-Fonterra Excipients. 2007. Pharmatose® millied & sieved lactose. Product group overview. Germany.

Tabla VII

Verificación experimental de los resultados obtenidos en las variables dependientes en función a los cinco métodos de programación no lineal

	Teórico	Real promedio	Desviación estándar	% de error de predicción
Índice de compresibilidad (Y_1)	12,04 %	15,54 %	0,868	29,06
Diámetro geométrico (micras) (Y_2)	437,7 micras	520 micras	0,00	18,80
Porcentaje de polvo fino (Y_3)	5,15%	4,96%	0,383	3,82
Friabilidad (Y_4)	2%	2%	0,035	0
Velocidad de flujo (Y_5)	3,89 gramos / segundo	4,45gramos / segundo	0,061	14,21

- Doornbos D, De Hann P. 1998. Optimization techniques in formulation and processing en: Encyclopaedia of pharmaceutical technology. 11: 77-160.
- Engineering Statistics Handbook. Central Composite Design (CCD) (sede web). NIST/SEMATECH; 2003 (18 de julio del 2006; 6 de octubre del 2008. En: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pri/section3/pri3361.htm>.
- Hillier F, Liberman G. Programación No Lineal. En: René Serrano Nájera. Investigación de Operaciones. 7^{ma} ed. México: McGraw-Hill; 2004. p. 654-725.
- Marovac J. Investigación y Desarrollo de Nuevos Medicamentos: de la Molécula al Fármaco. Revista Médica de Chile (revista en Internet). 2001 (acceso 21 de Febrero de 2007); 129 (1) en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext.
- Navascués I, Hernández F. Notas galénicas, Operaciones Farmacéuticas de los Comprimidos (Mezcla, Granulación y Compresión). Panacea. (Revista en Internet). 2002 (21 de mayo de 2008); 3 (8): En: [http://72.14.205.104/search?q=cache:ZRYgbKUbhPYJ:medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8NavascuesHernandez.pdf+notas+galenicas+operaciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+\(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n\)por+ignacio+navascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ve](http://72.14.205.104/search?q=cache:ZRYgbKUbhPYJ:medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8NavascuesHernandez.pdf+notas+galenicas+operaciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n)por+ignacio+navascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ve)