

Obtención de gránulos de *Rhamnus purshiana* aplicando un diseño estadístico experimental

Production of rhamnus purshiana granules applying an experimental statistical design

ENRIQUETA C RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ*, JENNY F SATURNO ARIAS, LUISANA A CUEVAS LÓPEZ

Resumen

Se obtuvieron gránulos de *Rhamnus purshiana* por el método de granulación húmeda aplicando un diseño estadístico experimental. Para ello, se establecieron las variables independientes (cantidad del glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona y fumarato estearil sódico) y las dependientes (índice de compresibilidad, tiempo de desintegración, tamaño de partícula y friabilidad de los gránulos obtenidos). Seguidamente se aplicó el diseño central compuesto de tres factores con un α de 1,682 que permitió seleccionar eficientemente 15 lotes que se elaboraron por triplicado. La investigación se inició con un experimental previo, con el cual se decodificaron los valores de las variables dependientes e independientes. Posteriormente se evaluaron las propiedades de los gránulos de *Rhamnus purshiana* (variables dependientes) y con estos resultados se seleccionó como mejor formulación la que contiene 4% de glicolato de almidón sódico, 4,92% de polivinilpirrolidona en base seca y 1,5% de fumarato estearil sódico, ya que obtuvo excelentes propiedades de flujo, bajo porcentaje de friabilidad, tiempo de desintegración y adecuado tamaño de partícula. Se concluyó que se obtuvieron gránulos de *Rhamnus purshiana* aplicando un diseño estadístico experimental, el cual permitió reducir los tiempos y los costos en el proceso de investigación y desarrollo de estas formas farmacéuticas.

Palabras claves: Gránulos, *Rhamnus purshiana*, diseño estadístico experimental central compuesto.

Abstract

In this work, *Rhamnus purshiana* granules were obtained by the wet granulation method applying experimental statistical design. For this, the independent variables (amount of sodium starch glycolate, polyvinylpyrrolidone and sodium stearyl fumarate) and dependent (the compressibility index, disintegration time, particle size and friability of the settled granules obtained) were established. Following, applying the composite central design of three factors with an α of 1,682 efficiently allowed the selection of 15 batches which were prepared in triplicate. The research began with a previous experimental, in which the values of the dependent and independent variables are decoded. Thereafter, the properties of *Rhamnus purshiana* granules (dependent variables) were evaluated and then, with the results the best formulation containing 4% sodium starch glycolate, 4.92% polyvinylpyrrolidone on dry basis and 1.5% of sodium stearyl fumarate was selected, due to its excellent flow properties, low percentage of friability, disintegration time and suitable particle size. It was concluded that *Rhamnus purshiana* granules were obtained applying an experimental statistical design, which allowed a reduction of the time and costs in the research and development process of these dosage forms.

Keywords: Granules, *Rhamnus purshiana*, composite central experimental statistical design.

Introducción

Los gránulos son formas farmacéuticas sólidas finas o intermedias, obtenidas principalmente por el método de granulación húmeda. Se encuentran constituidas por uno a más principios activos (PA), con o

sin excipientes (diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, edulcorantes, entre otros). Dentro de los PA, *Rhamnus purshiana* es empleada como laxante natural desde 1877, que fue admitida por la Farmacopea de los Estados Unidos (Carretero, 2000; Wichtl, 2004).

* Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.
E-mail: corit15@yahoo.com / jennysa@hotmail.com / luici.cl89@gmail.com
Autor a quien dirigir la correspondencia

Actualmente, este PA se encuentra en forma de té, tinturas, extractos fluidos, jarabes, cápsulas, comprimidos, sin embargo, no se presenta en forma de gránulos; es por esta razón que empleando un diseño estadístico experimental basado en el conjunto de técnicas matemáticas agrupadas con el nombre de investigación de operaciones, se disminuyen los costos y el número de experimentos necesarios para obtener los gránulos de *Rhamnus purshiana* con las propiedades deseadas y al mismo tiempo eliminando las antiguas técnicas de ensayo y error aplicadas en la industria farmacéutica (Doornbos y De Hann, 1998).

De acuerdo con Díaz (2009) los diseños estadísticos experimentales son una metodología matemática y estadística basada en la comprobación que planifica, diseña u organiza la secuencia de experimentos de una forma óptima, de modo de minimizar el costo y la influencia del error experimental sobre la información buscada. En el caso de la industria farmacéutica esta metodología se encuentra orientada a problemas multivariables que se pueden presentar desde la investigación y desarrollo hasta su producción a escala industrial.

En la actualidad existen muchos diseños estadísticos experimentales que pueden ser empleados en la fabricación de diversas formas farmacéuticas; específicamente en el caso de los gránulos, el diseño central compuesto es el más recomendado, ya que combina un diseño factorial, uno estrella y un punto central que permite cambiar todos los factores simultáneamente, y obtener la información buscada con la máxima eficiencia, proporcionando entonces el marco matemático que planifica un menor número de experimentos que oscilan en valores codificados entre $+\alpha$, $+1$, 0 , -1 y $-\alpha$.

En por ello que en el presente estudio se evalúa la obtención de gránulos de *Rhamnus purshiana* aplicando un diseño estadístico experimental.

Materiales y métodos

En esta investigación se emplearon como materias primas de uso farmacéutico a la planta *Rhamnus purshiana* (PA), lactosa monohidratada (diluyente), glicolato de almidón sódico (superdesintegrante), polivinilpirrolidona (PVP) tipo K-29 (aglutinante), y el fumarato estearil sódico (lubricante), además de materiales y equipos de laboratorio. Se inició el experimental evaluando el tamaño de las partículas y las propiedades de flujo del PA, con lo cual se estableció el método de manufactura. Seguidamente, se implementó un diseño central compuesto (DCC) de tres factores con un α de 1,682, en el cual fue necesario:

Establecer las variables dependientes e independientes: Para establecer las variables se tomaron en cuenta los factores del proceso de obtención de los gránulos y todas las propiedades de estos.

Decodificación de los valores de las variables independientes: Se aplicó un análisis exploratorio o también llamado experimental previo donde se utilizó una dispersión de PVP al 10% p/p en agua destilada y se aglutinaron tres lotes que tenían una concentración máxima, media y mínima establecida en función al rango permitido (Kibbe, 2000) de cada una de las variables independientes (Tabla I). A partir de estos resultados se fijó el centroide y empleando la ecuación 1, se realizó la decodificación de las variables independientes establecidas por el DCC. Posteriormente, se elaboraron los 15 lotes por triplicado.

$$X_{\text{Real}} = (X_{\text{Codificado}} \times \text{distancia}) + \text{Centroide}$$

Ecuación 1. Decodificación del diseño central compuesto

Tomado de Saturno y Salazar (2010)

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.

Tabla I

Análisis exploratorio para los gránulos de *Rhamnus purshiana*

	Lote 1 (gramos)	Lote 2 (gramos)	Lote 3 (gramos)
<i>Rhamnus purshiana</i>	45	45	45
Lactosa Monohidratada	50,25	46,25	41,5
Explotab®	1,5	4	7,5
PVP®	2,5	3,5	4,5
Pruv®	0,75	1,25	1,5
Concentración permitida	Baja	Media	Alta

Evaluación las propiedades de los gránulos: En cada uno de los 15 lotes elaborados por triplicado se pesaron 45 gramos de *Rhamnus purshiana* y diferentes concentraciones de lactosa monohidratada, PVP®, glicolato de almidón sódico y del fumarato estearil sódico. Se procedió a realizar el mezclado sólido-sólido del PA, el diluyente y el superdesintegrante;

seguidamente se realizó el mezclado sólido-líquido con la dispersión de PVP previamente elaborada y la masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6. Lo gránulos se secaron en las bandejas de la estufa marca Memmert® por 24 horas a una temperatura de 40°C ± 2°C. Posteriormente, se pasaron nuevamente lo gránulos secos por el granulador oscilante Erweka® acoplado con un tamiz de abertura de malla N° 10 y se procedió a realizar el ajuste del lubricante fumarato estearil sódico y se realizó la evaluación de los granulados. Finalmente, se les determinó:

Índice de compresibilidad (Y₁): Se pesó 5,00 gramos del granulado de *Rhamnus purshiana* por triplicado, se añadió a un cilindro de 25 mL de capacidad, se determinó el volumen ocupado; con estos resultados y usando la ecuación 2 se calculó la densidad aparente. Luego, usando el densitómetro de compactación Vanderkamp® transcurridos 1000 taps, se determinó el nuevo volumen; con estos resultados y haciendo uso de la ecuación 3 se calculó la densidad compactada. Con los resultados de las densidades aparentes, compactadas y empleando la ecuación 4, se obtuvo el índice de compresibilidad.

$$\rho_a = \frac{M}{V_a}$$

Ecuación 2. "Cálculo de la densidades aparentes".
Tomado de Aulton (2007)

$$\rho_c = \frac{M}{V_c}$$

Ecuación 3. "Cálculo de la densidades compactadas".

Tomado de Aulton (2007)

$$\%IC = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_a} \times 100$$

Ecuación 4. "Ecuación matemática que permite la determinación del índice de compresibilidad".

Tomado de Aulton (2007)

Donde:

%IC= porcentaje de índice de compresibilidad.

ρ_a = Densidad aparente (g/mL).

ρ_c = Densidad compactada (g/mL).

M = Masa de partículas (g).

V_a = Volumen aparente (mL).

V_c = Volumen compactado (mL).

Tiempo de desintegración (Y₂): Se pesaron 0,65 gramos del granulado y 900 gramos de agua destilada; esta última se añadió a un beaker de capacidad adecuada y se calentó hasta una temperatura de 37 ± 2° C, luego se incorporó el granulado y se determinó con un cronometro el tiempo que tardaba en desintegrarse. Cada ensayo se realizó por triplicado, tomando en consideración que el tiempo permitido es menor a 30 minutos (USP 29, 2008).

Determinación del tamaño de partícula del granulado (Y₃): Se pesaron 5,00 gramos de cada granulado por triplicado, se pasaron por un tamizador marca Jel® que tenía una batería de tamices de aberturas de mallas N° 20, 40, 100, 140 y 200, se agitó por un tiempo de 5 minutos. El tamaño de partícula se obtuvo a través de diámetro geométrico usando una gráfica log-probabilística. Tomando en consideración que el tamaño de gránulos típicos es de 200 – 400 micras (Aulton, 2007). La batería de tamices fue seleccionada en función a la distribución de tamaños de partículas que tenían los gránulos de *Rhamnus purshiana*.

Friabilidad del granulado (Y₄): Se pesaron por triplicado 5,00 gramos del granulado, se agitó por 5 minutos en un tamizador Tyler® con mallas N° 20 y N° 45. Seguidamente se pesó la cantidad de masa retenida en esta última malla y se agitó nuevamente en el mismo tamizador con 20 esferas de plástico de peso y diámetro promedio obtenido experimentalmente (0,1125 gramos y 0,233 pulgadas). Se determinó la friabilidad con la ecuación 5, tomando en consideración que el rango permitido es menor a 1%.

$$\%F = \frac{(M_i - M_f)}{M_i} \times 100$$

Ecuación 5. "Porcentaje de friabilidad".

Tomado de Saturno (2008)

Donde:

%F= Porcentaje de friabilidad.

M_i = Cantidad de masa en gramos retenida en malla N° 45.

M_f = Cantidad de masa en gramos retenida en malla N° 45 con las 20 esferas de plástico.

Seleccionar la mejor formulación para la obtención de gránulos de *Rhamnus purshiana*: A los resultados obtenidos de la evaluación de las variables dependientes de los 15 lotes elaborados por triplicado, se les determinó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación para cada uno de ellos. Luego se seleccionó el lote que tenía todas las

propiedades evaluadas (índice de compresibilidad, tamaño de partícula, tiempo de desintegración y friabilidad) dentro de los rangos previamente establecidos y de esta manera se pudo encontrar el valor de las variables independientes que dieron el resultado deseado de las variables dependientes aplicando el DCC de tres factores.

Resultados y discusión

La investigación se inició con la evaluación del tamaño de las partículas y las propiedades de flujo de una mezcla de 90 gramos de *Rhamnus purshiana* y 106 gramos de lactosa monohidratada; se obtuvo un tamaño de partícula promedio de 166,67 μ y deficientes propiedades de flujo representado con un alto índice de compresibilidad (35,42%). Basado en estos resultados el método de fabricación seleccionado fue la granulación húmeda.

Variabes dependientes e independientes: Se establecieron como variables independientes a la cantidad de glicolato de almidón sódico (X_1), la cantidad de polivinilpirrolidona (X_2) y la cantidad de fumarato estearil sódico (X_3). Como variables dependientes al índice de compresibilidad (Y_1), al tiempo de desintegración (Y_2), al tamaño de las partículas (Y_3) y al porcentaje de friabilidad (Y_4).

Decodificación de los valores de las variables dependientes e independientes del diseño central compuesto: Se realizó un análisis exploratorio para la decodificación de los valores de las variables dependientes e independientes; los resultados de cada uno de ellos se presentan en la tabla II, donde se observó que el tercer lote fue el que presentó un mayor tamaño de partícula, por ende posee un menor índice de compresibilidad, es decir, presentaba mejores propiedades de flujo, además de tener el menor porcentaje de friabilidad y tiempo de desintegración. Basado en estos resultados se fijó el centroide para cada una de las variables independientes estudiadas en: 4% la cantidad de glicolato de almidón sódico (X_1), cantidad de PVP (X_2) en 4,5 % en base seca y cantidad de fumarato estearil sódico (X_3) en 1,5 %.

Se puede observar en la tabla II que el tercer lote tiene 7,5% de glicolato de almidón sódico (X_1); sin embargo, se seleccionó el 4% correspondiente al lote 2 para fijar el centroide de esta variable por demostrarse que con esta cantidad se obtuvieron tiempos de desintegración de 93,67 segundos, indicando que se encuentra dentro del rango previamente establecido (< 30 minutos) y por ende no es necesario usar una mayor cantidad.

Tabla II
Resultados del análisis exploratorio

Lote	X_1	X_2	X_3	% Índice de Compresibilidad (Y_1)	Tiempo de Desintegración (Y_2)	Tamaño de Partícula (Y_3)	% Friabilidad (Y_4)
1	1,5	2,5	0,75	19,99 %	98,00 seg	330 μ	29,8 %
2	4	3,5	1,25	17,87 %	93,67 seg	400 μ	7,79 %
3	7,5	4,5	1,5	6,59 %	67,67 seg	520 μ	2,16 %

Empleando la ecuación 1 "Decodificación del diseño central compuesto", se obtuvieron los valores reales para cada una de las variables independientes, fijando arbitrariamente una distancia de 1 para la cantidad de glicolato de almidón sódico (X_1), de 0,25 para la cantidad de PVP (X_2) y 0,25 para la cantidad de fumarato estearil sódico (X_3). Los resultados se presentan en la tabla III en valores codificados y decodificados; basados en ellos se elaboraron los 15 lotes por triplicado.

Tabla III
Diseño experimental central compuesto para tres factores en valores codificados y decodificados

Muestra	X_1	X_2	X_3	X_1	X_2	X_3
	Codificados			Decodificados		
1	-1	-1	-1	3	4,25	1,25
2	1	-1	-1	5	4,25	1,25
3	-1	1	-1	3	4,75	1,25
4	1	1	-1	5	4,75	1,25
5	-1	-1	1	3	4,25	1,75
6	1	-1	1	5	4,25	1,75
7	-1	1	1	3	4,75	1,75
8	1	1	1	5	4,75	1,75
9	-1,682	0	0	2,318	4,5	1,5
10	1,682	0	0	5,682	4,5	1,5
11	0	-1,682	0	4	4,0795	1,5
12	0	1,682	0	4	4,9205	1,5
13	0	0	-1,682	4	4,5	1,0795
14	0	0	1,682	4	4,5	1,9205
15	0	0	0	4	4,5	1,5

Codificación del DCC tomada de Doornbos y De Haan (1998).

Evaluación de las propiedades de los gránulos: La evaluación de los gránulos obtenidos se inició con la determinación del porcentaje de índice de compresibilidad (Y_1), tiempo de desintegración (Y_2), tamaño de las partículas (Y_3) y friabilidad (Y_4). Los resultados se presentan en la tabla IV, donde se observó que todos los lotes poseen un porcentaje de índice de compresibilidad menor o alrededor del 15%, que de acuerdo al índice de Carr poseen excelentes propiedades de flujo (5% -15%) (Staniforth, 2002), permitiendo inferir que a mayor cantidad de agente

aglutinante se obtienen mejores propiedades de flujo representadas con un menor porcentaje de índice de compresibilidad, además de presentar un menor tamaño de partícula y porcentaje de friabilidad.

Tabla IV
Resultados del experimental

	Variables			Y ₁		Y ₂		Y ₃		Y ₄	
	X ₁	X ₂	X ₃	x	σ	x	σ	x	σ	x	σ
1	3	4,25	1,25	14,49	0,98	268,33	32,58	413,33	31,80	7,84	3,89
2	5	4,25	1,25	11,68	2,06	210,66	20,40	414,44	25,02	8,79	0,50
3	3	4,75	1,25	13,27	0,32	268,00	18,08	350,00	29,63	6,77	0,58
4	5	4,75	1,25	13,73	0,34	273,67	24,83	420,00	16,67	7,70	0,36
5	3	4,25	1,75	13,56	0,23	192,67	16,86	449,44	42,01	6,66	1,59
6	5	4,25	1,75	13,72	1,20	228,67	5,13	441,66	83,21	9,99	1,39
7	3	4,75	1,75	14,29	1,71	169,33	11,72	459,44	99,44	4,78	0,72
8	5	4,75	1,75	11,58	1,39	166,00	20,80	451,11	50,11	6,25	1,15
9	2,32	4,50	1,50	13,83	1,22	139,67	24,95	438,88	66,41	8,90	0,87
10	5,68	4,50	1,50	14,16	1,70	255,00	25,16	444,44	37,11	5,00	0,74
11	4	4,08	1,50	15,09	1,26	159,33	10,01	422,77	51,05	7,89	0,87
12	4	4,92	1,50	9,30	2,62	156,00	17,52	390,44	60,62	4,86	0,86
13	4	4,50	1,08	13,85	0,29	90,67	17,21	463,33	59,21	9,57	0,76
14	4	4,50	1,92	14,23	1,36	104,33	10,26	473,88	22,32	9,52	0,57
15	4	4,50	1,50	11,83	2,13	113,33	3,78	477,77	59,32	11,49	1,01

x= Promedio, σ. = Desviación estándar

Selección de la mejor formulación: En la selección de la mejor formulación se observó en la tabla IV que a mayor tamaño de partícula, mayor es el porcentaje de friabilidad e índice de compresibilidad, lo que representa deficientes propiedades de flujo y menor tiempo de desintegración. Basado en estos resultados se seleccionó como **mejor formulación al lote 12 que contiene 4% de glicolato de almidón sódico, 4,92% de PVP® en base seca y 1,5% de fumarato estearil sódico**, por poseer excelentes propiedades de flujo representados con el menor porcentaje de índice de compresibilidad, una de las más bajas friabilidades y tiempo de desintegración, además de tener un tamaño de partícula pequeño comparado con el resto de los lotes (390 micras).

Conclusiones

- El diseño experimental central compuesto para tres factores seleccionó eficientemente el número de lotes a ser elaborados por triplicado.
- Se establecieron como variables independientes: la cantidad de glicolato de almidón sódico (X₁), la cantidad de polivinilpirrolidona en base seca (X₂) y la cantidad de fumarato estearil sódico (X₃).
- Se establecieron como variables dependientes: el porcentaje de índice de compresibilidad (Y₁), el

tiempo de desintegración (Y₂), el tamaño de partícula (Y₃) y el porcentaje de friabilidad (Y₄).

- Se fijó el centroide de cada variable independiente en X₁ (Cantidad de glicolato de almidón sódico) = 4%, X₂ (Cantidad de polivinilpirrolidona) = 4,5 % en base seca y X₃ Cantidad de (fumarato estearil sódico) = 1,5 %.
- La mejor formulación contiene 4% de glicolato de almidón sódico, 4,92% de polivinilpirrolidona en base seca y 1,5% de fumarato estearil sódico.
- Se logró aplicar el diseño experimental central compuesto de tres factores para la obtención de gránulos de *Rhamnus purshiana* con excelentes propiedades de flujo, bajo porcentaje de friabilidad, tiempo de desintegración y adecuado tamaño de partícula.

Referencias bibliográficas

- Aulton M. Pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines. Cap 29. 3ra ed. Elsevier. 2007. pp. 410-415.
- Carretero E. 2000. Compuestos fenólicos: Quinonas. Panorama Actual Med 24(236): 778-782.
- Díaz A. Diseño estadístico de experimentos. Colección Ciencia y Tecnología. 2da ed. Universidad de Antioquia, Colombia. 2009. pp. 6-20.
- 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 Inc, New York. 1998. pp: 77-160.
- Kibbe AH. Lactose. En: Handbook of pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association, Washington DC. 2000. pp. 276-285, 433-439, 505-507.
- Saturno J. 2008. Optimización del proceso de granulación húmeda para la obtención de gránulos de lactosa monohidratada a escala piloto. Trabajo de ascenso para optar a la categoría de Profesor Asistente en el escalafón universitario en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.
- 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 Farm 73(2): 10-20.
- Staniforth J. Powder flow. En: Pharmaceuticals: the science of dosage form design. Aulton ME (ed). Churchill Livingstone, London. 2002. pp. 197-210.
- United States Pharmacopeia 29. <701> 2008. Disintegration. (Sede Web). (04 de Junio de 2014). Disponible en: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalChapter701.pdf
- Wichtl M (ed). Herbal drugs and phytopharmaceuticals: A handbook for practice on a scientific basis. 3rd ed. Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart (Alemania). 2004.