



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

**“ESTUDIO DEL PROCESO DE MANUFACTURA POR
GRANULACION HUMEDA DE UN ANTIINFLAMATORIO,
HECHA EN UN SISTEMA DE LECHO FLUIDO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A
ENRIQUE JIMENEZ OROZCO

ASESOR :
M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O.

	pags.
I. Objetivos del Trabajo de Tesis.....	1
II. Introducción.....	2
III. Generalidades.....	4
1. Antecedentes.....	4
2. Operación de un Sistema de Lecho Fluido.....	4
3. Granulación Via Húmeda.....	7
4. Aglutinación en granulación por Via Húmeda.....	7
5. Aspectos Positivos de una Granulación.....	8
6. Granulación en un Sistema de Lecho Fluido.....	10
7. Tipos de Granulados.....	10
8. Efecto del Aglutinante elegido.....	17
9. Alta humedad en el gránulo tipo capilar.....	17
10. Control de granulación en Lecho Fluido.....	18
11. Velocidad del Aire.....	19
12. Distribución del Aire.....	19
13. Balance en el Rango de Rocíado y Secado.....	21
14. Tamaño de Gota de la solución aglutinante.....	21
15. Efecto del Ciclo de Sacudida del Filtro sobre el granulado.....	22
16. Secado en Granulaciones Farmacéuticas.....	23
17. Cinética de Secado.....	25
IV. Planteamiento del Problema.....	28
V. Parte Experimental.....	30
1. Antecedentes Experimentales.....	30
2. Materiales y Equipo Utilizados.....	30
2.1 Materias Primas Constituyentes del Producto.....	30

2.2	Equipo y Accesorios utilizados en la elaboración del granulado.....	30
2.3	Equipo y Accesorios utilizados en la determinación de Propiedades Físicas de los granulados.....	32
2.4	Equipo y Accesorios utilizados para la elaboración de tabletas de cada granulado elaborado.....	33
2.5	Equipo y Accesorios utilizados en la determinación de las propiedades físicas y químicas de las tabletas obtenidas para cada granulado.....	34
3.	Desarrollo Experimental para la granulación del producto.....	34
3.1	Elaboración de los granulados en el "GLATT".....	34
3.2	Recolección de Muestras de Granulado para las etapas de humectado, secado y granulado final.....	38
3.3	Determinación de Propiedades Físicas a las muestras de granulado final.....	38
3.4	Distribución de Tamaño de Partícula.....	39
3.5	Graficos de Humectado y Secado para cada granulado elaborado.....	39
3.6	Condiciones de Trabajo en la granulación.....	39
4.	Desarrollo Experimental para la etapa de Compresión.....	39
4.1	Compresión del granulado.....	39
4.2	Recolección de muestras de tabletas.....	40
4.3	Determinación de parámetros a las muestras de comprimidos.....	42
4.4	Condiciones de Trabajo en la compresión.....	42

5.	Procedimientos generales para la determinación de propiedades físicas de los granulados.....	42
6.	Procedimientos generales para la determinación de propiedades físicas y químicas de los comprimidos.....	47
VI.	Resultados.....	51
1.	Propiedades físicas de los granulados.....	51
1.1	Distribución de Tamaño de Partícula.....	51
1.2	Propiedades Físicas de las muestras de granulados de cada lote elaborado.....	51
2.	Tablas de Humectado y Secado para cada lote elaborado.....	60
3.	Resultados de las determinaciones hechas a los comprimidos estudiados.....	66
VII.	Análisis de Resultados.....	68
VIII.	Conclusiones.....	107
IX.	Bibliografía.....	109

**OBJETIVOS DEL
TRABAJO DE TESIS**

I. OBJETIVOS DEL TRABAJO DE TESIS

- * Analizar las condiciones de trabajo de los granulados elaborados en un sistema de lecho fluido
- * Determinar las características reológicas y micromeríticas de cada lote de granulado elaborado en el sistema de lecho fluido.
- * Evaluar y analizar la información obtenida al determinar las condiciones de trabajo, características físicas y químicas del producto elaborado desde su etapa de granulación, hasta su etapa de compresión; tanto de los lotes problema, como de los lotes subsecuentes.
- * Proponer las mejores condiciones de trabajo para la fabricación del granulado del antiinflamatorio.

INTRODUCCION

II. INTRODUCCION

En la actualidad la elaboración de medicamentos en el país, resulta ser una actividad importante para el Químico Farmacéutico Biólogo, ya que esto involucra el satisfacer con calidad las demandas que el país solicita; para cumplir con este objetivo la industria farmacéutica nacional debe estar a la vanguardia mundial, sin embargo en ocasiones esto resulta difícil ya que no se cuenta con los recursos suficientes para implementar la elaboración de un producto, ó de otra forma durante la transferencia de tecnología surgen problemas debidos a las diferencias existentes en las condiciones generales de trabajo entre un lugar y otro; a pesar de ello las personas involucradas en el quehacer farmacéutico (y no me refiero exclusivamente a los profesionales) ponen todo de su parte para elaborar un producto con calidad y esto es importante, ya que la elaboración de medicamentos requiere de un gran cuidado y atención, debido a que el destino que tienen estos productos es la prevención, tratamiento y diagnóstico de enfermedades que padecen los animales y los seres humanos, con el fin de prevenir, mantener o restablecer la salud y así preservar la vida.

La acción efectiva y adecuada de los medicamentos depende de la calidad que guarden, desde su formulación, estudios de biodisponibilidad, escalamiento y transferencia de tecnología a nivel producción, elaboración en producción, hasta su comercialización en el mercado y por supuesto en su correcta prescripción y uso.

Una de las responsabilidades del profesional farmacéutico se centra en la calidad con que se elaboren los medicamentos; lo anterior depende de muchos aspectos tales como: las condiciones de trabajo, las condiciones del equipo y en general del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Por otra parte, unas de las actividades del departamento de Desarrollo Farmacéutico es la implementación y transferencia de tecnología de un nuevo producto al área de producción; esto

involucra que las condiciones de trabajo y el proceso de producción de un medicamento queden perfectamente establecidas; de manera que se fabrique de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura y que garantice la calidad del nuevo medicamento elaborado.

El presente trabajo de tesis es un estudio realizado en la implementación y transferencia de tecnología del proceso de manufactura de tabletas que contienen un agente antiinflamatorio.

En el proceso de manufactura de las tabletas se presentaron problemas en los primeros lotes elaborados, ya que durante la compresión las tabletas obtenidas presentaban laminación, variación de peso (masa), variación de dureza y por otra parte existía una adherencia del granulado en los punzones; debido a ello se optó por realizar una revisión al proceso de elaboración del producto y efectuar las modificaciones necesarias para solucionar el problema presentado.

La revisión efectuada indicó modificaciones en las condiciones de trabajo de la etapa de granulación en lecho fluido, así como modificaciones en las cantidades de agente humectante y lubricante.

El trabajo de tesis contempla una revisión y análisis del evento ocurrido tanto en los lotes problema como en los lotes posteriores, estudiando las condiciones de trabajo utilizadas, el comportamiento cinético de la granulación, el comportamiento reológico del granulado y los resultados obtenidos de las tabletas. Esto con el objeto de mostrar los factores importantes que intervinieron tanto en el problema como en su resolución, así como mencionar las razones que expliquen lo ocurrido y que constituyan un antecedente para la resolución de problemas futuros o bien una herramienta en procesos de optimización del producto.

GENERALIDADES

III. GENERALIDADES

1. Antecedentes.

La utilidad del equipo de lecho fluido para aplicaciones en la Industria Farmacéutica ha ido aumentando en las últimas décadas. Algunos etapas del proceso de fabricación de tabletas tales como mezclado, granulado, secado y recubrimiento a menudo se relacionan con la utilización de dispersiones o soluciones acuosas. Estas soluciones pueden contener o no contener fármacos, colorantes o materiales poliméricos. [11,12,20,21]

Productividad y calidad del producto se determinan por la capacidad para mantener constante y uniforme un proceso definido.

Algunas variables importantes para mantener la uniformidad del producto en un proceso de lecho fluido son la temperatura y la humedad del producto; estas a su vez están en relación a la humedad crítica y el límite plástico de una mezcla. Muchas veces en los procesos de secado el contenido final de humedad es el único parámetro que afecta la estabilidad, procesos futuros, propiedades físicas y apariencia. En procesos de recubrimiento para medicamentos de acción controlada, el contenido de humedad del producto es la variable controlada que previene la aglomeración y la migración del principio activo soluble incurrido en los polímeros. [1,2,6,8,15,16,19]

2. Operación de un Sistema de Lecho Fluido.

Un esquema simple de un sistema de lecho fluido se muestra en la figura No.1

Un proceso de emisión, ventilación y extracción de aire a través de un intercambiador de calor, aumenta la temperatura del aire que penetra a la unidad de lecho fluido. El aire caliente y deshumidificado pasa a través del tamiz del contenedor del producto, el lecho del producto y a la cámara de expansión. El

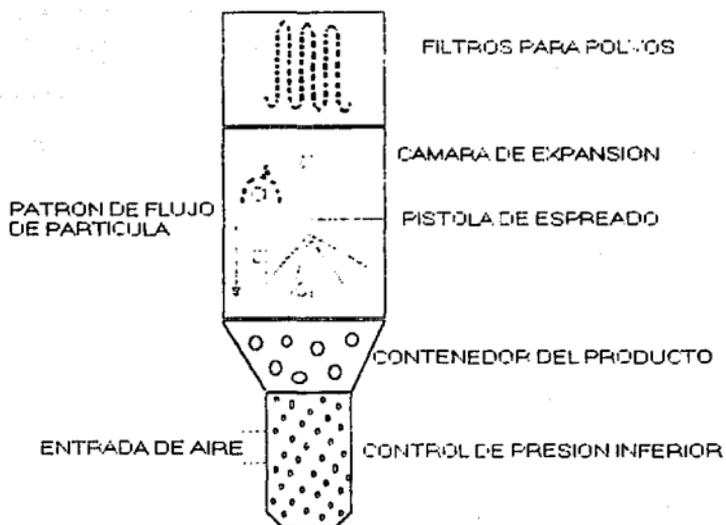


FIGURA No. 1 SISTEMA DE LECHO FLUIDO

flujo de aire continúa a través de filtros, que impiden la salida del producto fluidizado de la cámara de expansión.

Cuando el producto se encuentra en la cámara de expansión, la velocidad de aire en el proceso levanta las partículas del producto como en forma de fuente. La velocidad del aire se ajusta para acomodar las partículas grandes de acuerdo a las características de partícula del producto. Como las partículas son levantadas en la cámara de expansión, esto causa una disminución en la velocidad de flujo del aire, las partículas tienden a caer cerca de la circunferencia de la cámara de expansión, donde el flujo de aire está a una menor velocidad.

El movimiento circular del levantamiento del producto en el centro y su descenso cerca de la circunferencia de la cámara de expansión da un movimiento al azar del producto. Las partículas pequeñas son llevadas a la parte alta de la cámara de expansión, dentro del filtro. Las partículas atrapadas son periódicamente sacudidas del filtro y regresadas nuevamente a la cámara de expansión. [1,11]

La pistola rociadora es usada para aplicar una solución durante procesos de granulación y recubrimiento. La pistola puede ser instalada en la periferia de la unidad de lecho fluido o colocada en el centro de la cámara de expansión. Las características de movimiento al azar en el proceso de lecho fluido permiten a cada partícula tener la misma probabilidad en recibir la aplicación de la solución.

El proceso es monitoreado midiendo la temperatura del aire emitido por la cámara. Esta temperatura es usada para determinar efectos causados por evaporación y puede ser indicativo de la temperatura del producto. La temperatura del aire de entrada es medida y usada como control del cambio de calor, dando una temperatura de aire constante al proceso.

Normalmente un portamuestras se adapta dentro del equipo de lecho fluido, las muestras del producto pueden ser obtenidas durante el proceso; estas muestras permiten determinar los niveles de contenido de humedad de las partículas en cada estado del proceso. [1,6,7,20,21]

3. Granulación Vía Húmeda.

Una breve explicación de la granulación por vía húmeda, será mencionada por ser éste el método utilizado en el presente trabajo.

En la granulación por vía húmeda los gránulos son partículas uniformemente unidas. La mezcla de polvos es humedecida con el líquido de granulación (eventualmente una "pasta" en el caso de usar almidón) y posteriormente mezclada intensivamente (proceso de humectación).

Los líquidos utilizados para la granulación húmeda son principalmente agua o bien soluciones acuosas de aglutinantes. El aumento de humedad comprende a veces hasta un 30% de la mezcla de polvos. [3,13]

4. Aglutinación en Granulación por Vía Húmeda.

La aglutinación en el caso de ésta vía se puede llevar a cabo por:

a) Aspersión Manual.

Manualmente se adiciona la solución granulante o aglutinante a la mezcla de desintegrantes, diluyentes y principio activo, formandose una masa que se pasa por tamiz y posteriormente se seca en hornos tradicionales ó en equipos de lecho fluido.

b) Aspersión por Medios Mecánicos.

Para éste caso el equipo más utilizado y más práctico es el mezclador-granulador-secador de lecho fluido, el cual por medio

de una corriente de aire ascendente suspende a las partículas, aglutinandolas simultáneamente con un aspersor accionado bajo presión que "baña" a cada una de las partículas con la solución. La razón de que éste equipo sea práctico es que existe un proceso de aglutinado-secado simultáneamente, ya que al terminar de agregar la solución, se conserva el aire caliente para que seque las partículas agregadas.

c) Aglutinación en equipos de alta velocidad.

Existen equipos que se han desarrollado con el fin de cumplir con funciones de mezclado y granulación húmeda de manera eficiente y en poco tiempo. Estos nuevos equipos son clasificados como mezcladores y granuladores de alta velocidad. La operación básica de aglutinación o granulación de estos equipos consiste en un mezclado de los materiales a granular mediante un sistema de aspas o cuchillas (según sea el equipo) que giran a gran velocidad, a su vez el equipo tiene adaptado un sistema de rociado que va suministrando la solución aglutinante a los materiales en movimiento, permitiendo la formación de gránulos; de ésta manera , la alta velocidad a que son mezclados los materiales, permite una rápida granulación o aglutinación en poco tiempo, posteriormente el granulado obtenido puede ser secado bajo cualquiera de los métodos utilizados en la Industria Farmacéutica. Ejemplos de estos equipos son los mezcladores-granuladores LITTLEFORD y DIOSNA. [3,21,32,33]

5. Aspectos Positivos de una Granulación.

1.- La granulación reduce el nivel de polvos suspendidos en el medio ambiente en el momento del proceso. La técnica de granulación en lecho fluido es un ejemplo de una técnica de granulación controlable para obtener aglomerados uniformes.

2.- La unión de partículas en la granulación, permite un mejor manejo mecánico después del mezclado, sin disminuir la calidad del mezclado.

3.- La granulación incrementa el tamaño de partícula y la esfericidad de la misma, mejorando la uniformidad en el flujo del granulado en el momento del tableado o el encapsulado. En ocasiones también se usa para cambiar la energía libre superficial y mejorar el flujo.

4.- Se reduce la cantidad de aire atrapado, incrementando de esta manera la compresibilidad del granulado, reduciendo los cambios de los efectos elásticos del aire atrapado.

5.- La granulación mejora la cohesión durante la compresión de las tabletas.

6.- Mejora la homogeneidad en productos con niveles de dosis baja.

7.- Se adiciona una fase líquida al mezclado. Los activos permitidos pueden ser disueltos y adicionados con la fase líquida que posteriormente es removida por secado.

8.- Se adiciona un segundo mezclado, la mezcla húmeda puede ser usada para dispersar la estática, remover el aire e incrementar la densidad.

9.- Mejora rangos de disolución haciendo superficies más permeables.

10.- En la granulación se obtiene tamaño de partícula adecuado, una forma de partícula y versatilidad en el ajuste de la densidad. [5,13]

6. Granulación en un Sistema de Lecho Fluido.

En el proceso de granulación en lecho fluido generalmente se aplican soluciones acuosas inicialmente y al final es secado el producto. Normalmente la finalización del proceso es determinada cuando un producto alcanza el nivel de humedad pre-establecido.

Para entender los propósitos del contenido de humedad del producto, es necesario examinar el proceso de granulación y los mecanismos requeridos para la granulación.

Si la concentración de polímero, porcentaje de sólidos en solución, características del polímero, temperatura del aire de entrada y el flujo de aire se mantienen constantes de lote a lote, ciertas características del producto como son tamaño del gránulo y morfología general de la granulación pueden ser obtenidas y repetidas, determinando específicamente el contenido de humedad del producto. Por otra parte, si el contenido de humedad del producto es apto para ser medido como ocurre en la granulación, la reproducibilidad de un proceso puede llevarse a cabo.[1]

Cuando todas las variables de un proceso son constantes, el contenido de humedad es una función del rango de evaporación. El rango de evaporación, es una función de la humedad del aire del proceso. El contenido de humedad en el aire que es usado en un proceso, generalmente fluctúa día a día y de un lugar a otro; por lo que es importante mantener este parámetro controlado. [1,2,7,21]

7. Tipos de Granulados.

De acuerdo a Campbell [1] cuando una solución conteniendo un aglutinante es rociada a un producto en fluidización, la granulación ocurre a través de 3 estados de humidificación. Estos

son el funicular 1, funicular 2, y finalmente el estado de capilaridad. La figura No. 2 muestra cada uno de los estados.

Otra teoría de granulación propuesta por W. Propst [5] establece que el crecimiento del gránulo depende del contenido de humedad presente y de la cantidad de trabajo y energía aplicada. Los granulados tienen la siguiente secuencia:

* Gránulos Pendulares.

Normalmente son agregados no esféricos con superficie seca, suaves y flexibles, fáciles de romper y con ligera densidad; en estado seco es fácilmente disuelto.

* Gránulos Funiculares.

Tienen forma esférica irregular, son gránulos húmedos, con superficies flexibles; los gránulos tienen aire atrapado. La densidad es mayor con respecto del pendular pero menor que la de los gránulos capilares.

* Gránulos Capilares.

Estos gránulos tienen forma esferoidal, normalmente la superficie es húmeda, no obstante pueden estar presentes finas incrustaciones ligadas al estado pendular, haciendo sentir la superficie seca. El gránulo es flexible como pasta, muy denso y con poco aire atrapado.

* Gránulos Masocapilares.

Los gránulos correspondientes tienen la máxima densidad. Es el gránulo que en la serie se disuelve más difícil y lentamente.

La figura No. 3 muestra la secuencia de los estados de granulación. Las fuerzas de tensión aumentan aproximadamente 3 veces del Estado Pendular al Estado Capilar.

La unidad básica del granulado húmedo consiste en 2 partículas y un puente de agua (figura No. 4). Las fuerzas de tensión de las partículas juntas son debidas a la tensión

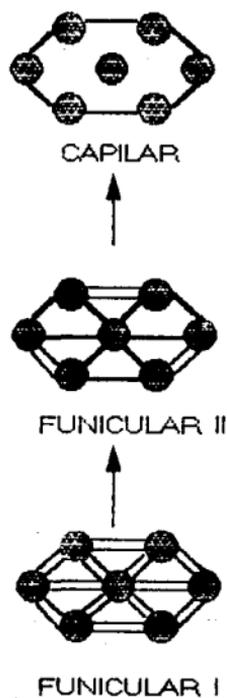
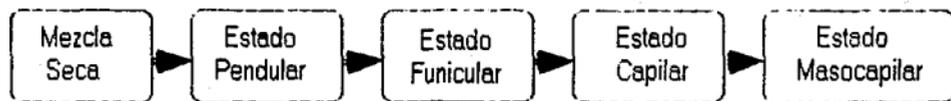


FIGURA No. 2 ESTADOS DE HUMIDIFICACION DE ACUERDO A CAMPBELL



Aumenta el líquido granulante

FIGURA No. 3 ESTADOS DE GRANULACION DE ACUERDO A PROPST.

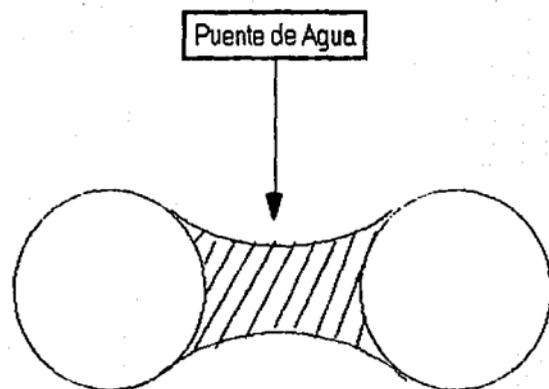


FIGURA No. 4 UNIDAD BASICA DEL GRANULADO HUMEDO

superficial en la interfase líquido-aire y la presión de hidrostática en la unidad puente líquido.[5]

Muchos mezcladores aplican fuerzas de corte a la mezcla húmeda. Las fuerzas de corte son aplicadas en oposición, pero en direcciones no opuestas, lo que causa el deslizamiento libre de las partículas de una y otra, provocando la ruptura del puente de agua (figura No. 5).[5]

Las fuerzas de corte reducen el tamaño de la partícula y disminuyen la cantidad de humedad necesaria para granular. Los gránulos tienden de un estado pendular a un estado funicular en altas unidades de corte si grandes cantidades de agua son utilizadas. El incremento de humedad sólo disminuye el tiempo de desarrollo del gránulo.

La resistencia de tensión o fuerza cohesiva es la habilidad de la unidad de granulado para resistir la extensión traslacional bajo una presión particular aplicada (figura No. 6).

La disminución de la tensión superficial puede ser llevada a cabo incrementando la temperatura o adicionando solventes (usualmente no polares) en el fluido granular. Esta reducción de tensión superficial disminuye la cantidad de líquido por unidad puente e incrementa el número de uniones creadas; esto también debilita la fuerza cohesiva de la unidad básica, así la disminución de la tensión superficial del líquido granulante, hace más "espreable" al líquido y es menor la cantidad de líquido requerido para que pueda ser producido un gránulo.[5]

Líquidos de tensión superficial baja retardan el crecimiento del gránulo y su fuerza. La relación tensión superficial/diámetro de partícula húmeda, es proporcional a la fuerza cohesiva de los gránulos.[1,5,13,22,23]

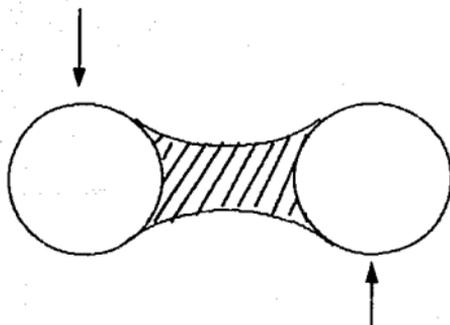


FIGURA No. 5 FUERZAS DE CORTE EN LA UNIDAD BASICA DEL GRANULADO.

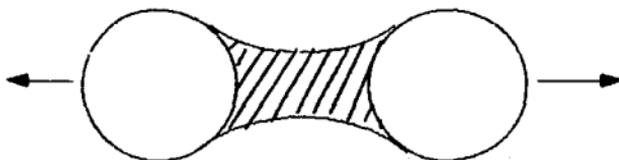


FIGURA No. 6 EXTENSION TRASLACIONAL EN LA UNIDAD BASICA DEL GRANULADO.

8. Efecto del Aglutinante elegido.

Al elegir el aglutinante para el granulado se presenta un efecto importante principalmente en la dureza y fuerza del gránulo después del secado. Con niveles altos de aglutinante, el gránulo resultará consistente después del secado, si el primero cumplió con su función.

El rango de crecimiento y dureza del gránulo en la fase húmeda puede ser atribuida a los solventes usados y al tamaño de gota de la solución rociada sobre la partícula. El efecto del aglutinante sobre la viscosidad y la tensión superficial es transpuesto por cambios en el rango de rociado, tamaño de gota y fuerza tensil. El aglutinante usado casi no tiene efecto sobre el rango de crecimiento del gránulo o sobre la dureza durante el mezclado húmedo, excepto sobre la tensión superficial y la viscosidad. [5,16,17,21,24]

9. Alta humedad en el gránulo tipo capilar.

Los gránulos en la fase capilar húmeda son desarrollados por adherencia de la superficie húmeda y la asimilación de cada partícula. Estos granulos son fácilmente manejados como pasta. La superficie de las partículas es húmeda. Los gránulos capilares después del secado típico producen granulos densos y duros.

En gránulos secos, las partículas a menudo se alinean juntas debido a la succión capilar cuando el líquido retrocede del frente, incrementando fuerza y densidad al gránulo. El líquido aglutinante que se requiere normalmente en la fase capilar es de 90-110 por ciento de la capacidad espacial del polvo determinado por su separación, lo cual representa del 20-60 por ciento en peso de la mezcla seca. [5,22]

10. Condiciones y Controles de granulación en Lecho Fluido.

A continuación se describen las condiciones y controles más generales y recomendados cuando se lleva a cabo una granulación en lecho fluido.

A. Nivel de Fluidización.

- * Bajo - Secado.
- * Medio - Aglomeración.
- * Alto - Recubrimiento.

B. Presión de Atomización.

Al aumento de la presión:

- * Disminuye el tamaño de gota.
- * Disminuye el tamaño de la partícula.

C. Flujo del Líquido.

- * Lento - Recubrimiento.
- * Rápido - Aglomeración.

D. Altura de la Pistola.

- * Alto - Recubrimiento.
- * Bajo - Aglomeración.

E. Angulo del Cono de "Espreado".

- * Ajustado para obtener una buena distribución.

F. Temperatura del aire de entrada.

- * Al incremento de la temperatura disminuye el tamaño de partícula.

G. Temperatura del Aire de Salida.

- * Al incremento indica el secado de los materiales en fluidización.

H. Humedad del aire de entrada.

- * Su incremento aumenta el tiempo de secado. [5,19]

11. Velocidad del Aire.

La velocidad de aire es un factor importante que permite que el material presente en el lecho sea fluidizado, sin embargo en exceso pudiera eventualmente provocar que los polvos suspendidos salgan fuera de la cámara.

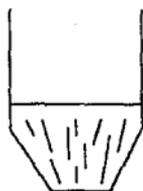
Un problema que se presenta en lecho fluido es el de utilizar materiales con variación en el tamaño de partícula o diferencia en densidades de los materiales; lo que en ocasiones provoca que las partículas más pequeñas salgan del lecho fluido. Este problema generalmente se soluciona cuando el material fluidizado es rociado y humectado, de esta manera las partículas finas forman pequeños agregados y caen al lecho; esto mejora el mezclado al haber mejor distribución de gránulos. [5,8,21]

12. Distribución del Aire.

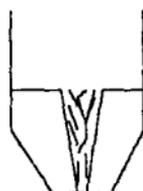
Como regla se maneja que para promover una dispersión de aire y evitar que se forme un canal, el lecho debe ser capaz de provocar una turbulencia azarosa de manera que el lecho se colapse tras de las pulsaciones de aire. Este colapso de aire causa que el flujo de aire siga un camino aleatorio a través del lote en lugar de formar un canal; creando una impresión de ebullición en la superficie del polvo.

La diferencia de presión del fondo a la cima del lecho y la diferencia de temperatura en el lecho es indicativo de la cantidad de canales presentes.

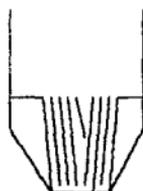
* En la figura No. 7 se observan las diferencias existentes debidas a la distribución del aire. [5,8,21]



**Lecho Fluído
(Distribución Correcta)**



**Canal Pequeño
(Distribución Incorrecta)**



**Gran Canal
(Distribución Incorrecta)**

**FIGURA No. 7 DIFERENCIAS EXISTENTES
DEBIDAS A LA DISTRIBUCION
DEL AIRE.**

13. Balance en el Rango de Rociado y Secado.

En un lecho fluido una partícula choca con una gota rociada. Si la gota rociada decrece antes de la colisión con una segunda partícula, la partícula es bien recubierta. Si las gotas no secan antes de la colisión particular, la segunda partícula tal vez se adhiera y forme un gran racimo.

El rango de secado se mantiene estable, controlando la temperatura y la humedad del aire inyectado. Depende en gran medida al proceso que se remueva o adicione humedad.

Un buen comienzo es intentar una temperatura de 20°C para granular y a 35°C para secar.[5]

14. Tamaño de Gota de la Solución Aglutinante.

El tamaño de gota representa el control de tensión superficial del área de partículas cubiertas. El número de partículas unidas por una sola gota y la cantidad de tiempo necesario para secar la gota antes de una colisión de unión hacen que el tamaño de gota sea crítico para el rango de control de crecimiento, distribución de tamaño y el tipo de gránulo producido.

Así el tamaño de gota se ve afectado por la tensión superficial, viscosidad, rango de rociado y tipo de atomizador.

Si se mantiene constante la concentración y temperatura de la solución aglutinante, entonces el tamaño de gota tendrá una correlación lineal al tamaño de gránulo.

Se observa además que al aumentar el tamaño de gota el tamaño de gránulo se ve incrementado; esto es posible que se deba a la ineficiencia del rociador o pistola, por carecer de estabilidad la gota o debido a la distribución del líquido.

Por otra parte se ha encontrado que al aumentar la viscosidad de la solución aglutinante, se ve incrementado el tamaño del gránulo.

La relación de masa de aire con la masa del líquido usado en la granulación de un polvo es la mejor variable de cambio en el control del tamaño de gota y de este modo el tamaño de gránulo promedio. Así el tamaño de gota se ve influenciado por la viscosidad, rango de flujo del líquido y la relación de masa.

Es posible obtener el mismo tamaño de gota promedio en dos diferentes líquidos si el rango de flujo es usado por compensación. Esto se presenta para rangos de flujo del líquido en una relación lineal con el tamaño de gránulo producido.[5]

15. Efectos del Ciclo de Sacudida del filtro sobre el granulado.

Para la granulación vía húmeda en lecho fluido, se han hecho pocas revisiones sobre los efectos que puede tener el ciclo de sacudida del filtro sobre las propiedades del granulado. Sin embargo mediante el estudio realizado por Rowley [11] se conocen ciertos aspectos de los efectos anteriormente mencionados.

Los resultados del estudio mencionan que la densidad aparente no se ve significativamente afectada al hacer variaciones en los ciclos de sacudida del filtro, por lo que podría atribuirse que es independiente del ciclo de sacudida del filtro.

Con respecto de la distribución de tamaño de partícula, la tendencia central, independiente del tipo de excipiente fué la formación de polvo en proporción directa al aumento del intervalo de sacudida y contrariamente la formación de gránulos aumenta cuando el intervalo de sacudida disminuye.

El ciclo de sacudida también influye en el perfil del granulado durante la compresión o tableteado. Intervalos de sacudida excesivamente largos o cortos producen tabletas de baja

calidad. La dureza, la variación de peso (masa) y la friabilidad también se ven afectadas en presencia de gránulos ya sean grandes o pequeños.

Existe un mecanismo probable mediante el cual el intervalo de sacudida del filtro contribuye a la formación del gránulo óptimo. Schaetfer y Worts [28,29] han clasificado al granulado por su posible ruta de formación. Dos rutas probables fueron descubiertas por observación visual; en la primera, se observó que si el polvo que cae del filtro sobre material recientemente "espreadado" forma gránulos largos. Segundo, el polvo sacudido se ve influenciado de inmediato por la tobera espreadora y forma nuevos gránulos. [11,16,28,29]

16. Secado en Granulaciones Farmacéuticas.

Se entiende por secado la eliminación de un líquido por evaporación hasta un contenido muy bajo en relación al sólido que lo contiene. El proceso de secado se clasifica en dos grupos:

a) Secado Directo:

Se considera un secado directo cuando el material que se seca se pone en contacto directo con el medio de secado, que generalmente son aire caliente o gases de combustión.

b) Secado Indirecto.

Se considera indirecto cuando el medio secante está separado del material a secar por una pared, generalmente metálica.

A la vez estos dos grupos se subdividen en:

a) Secado Continuo.

b) Secado Intermitente.

Los secadores directos continuos realizan su funcionamiento sin interrupción, mientras se suministra la alimentación o material húmedo. Los secadores intermitentes están diseñados para tratar cargas de magnitud concreta del material húmedo en ciclos de

cierta duración predeterminada. En los secadores intermitentes las condiciones de temperatura y contenido de humedad varían continuamente durante el proceso de secado.

Existen diversos diseños de equipo para llevar a cabo el secado, sin embargo se mencionara sólo lo referido al equipo utilizado en el presente trabajo.

En el Secador de Lecho Fluido se mantiene el material a secar sobre un tamiz al cual llega una circulación de aire caliente en forma ascendente.

En el Lecho Fluido el aire entra con una determinada temperatura y velocidad, y se extrae con una temperatura menor ya que ésta energía se pierde al estar en contacto con la mezcla húmeda a secar. Un indicio de que el granulado se encuentra completamente seco es cuando la temperatura de entrada es igual a la temperatura de salida. Sin embargo en la práctica y en la mayoría de los casos, no se requiere un granulado exento totalmente de humedad, por lo tanto se determinan ciertas equivalencias empíricamente donde tanto una temperatura de entrada como una temperatura de salida corresponden a un porcentaje de humedad.

Ventajas del Secado en Lecho Fluido:

- * Tiempo de secado corto.
- * Se pueden secar grandes volúmenes de granulado.
- * Es un proceso versátil.

Desventajas del Secado en Lecho Fluido:

- * Al flotar las partículas por acción del aire , chocan unas contra otras, y hay producción de finos, esto podemos solucionarlo teniendo un gránulo más grande o utilizando un aglutinante más potente. También se puede solucionar cerrando un poco la entrada del aire, pero esto implica el aumento del tiempo de secado y la disminución de la fluidez en el granulado.
- * El choque entre partículas produce cargas electrostáticas. [4,14]

17. Cinética de Secado.

La eficiencia de un secador hace referencia a una eficiencia termodinámica, pero es importante conocer que tan rápido un secador puede secar un granulado. La velocidad de secado es usualmente función del aire y de la carga del secador. Es necesario distinguir entre la humedad que está químicamente unida y la que no lo está. Un sólido seco incluye exclusivamente la humedad químicamente unida.

Existen tres formas de presencia del agua incluidas en el secado de gránulos. El agua está presente tanto en la superficie del gránulo como en los poros del interior del gránulo, o está químicamente unida. La humedad superficial seca primero, y esto ocurre a una velocidad constante, esto es durante el período de velocidad constante.

Cuando un sólido húmedo es puesto en un secador, este absorbe calor y se incrementa la temperatura, al mismo tiempo la humedad del sólido empieza a evaporarse y tiende a enfriarse el sólido que se está secando. Después de un período de ajuste inicial los rangos de calentamiento y enfriamiento tienden a ser iguales y la temperatura del material se estabiliza. Este período de ajuste se muestra como el segmento AB en la figura No. 8.

En el punto B la temperatura se estabiliza y permanece constante mientras se seca la humedad contenida en la superficie del sólido. Entre B y C la humedad evaporada de la superficie del sólido se reemplaza por la difusión de agua del interior del sólido a un rango igual al rango de evaporación. El rango de secado es constante y el tiempo BC es un período de rango constante. En el punto C la superficie húmeda es remplazada por una película húmeda constante. El secado empieza a ser aparente y el rango de secado empieza a decrecer. La humedad en este punto es referida como el contenido de humedad crítica.

Entre el punto C y D, el número y área de los puntos secos continúa aumentando y el rango de secado continúa decreciendo, el tiempo CD es denominado como primera caída del período. Al punto

D, la película de agua de la superficie es completamente evaporada y el rango de secado depende del rango de difusión de la humedad a la superficie del sólido. El punto D es llamado segundo punto crítico.

Entre el punto D y E el rango de secado decrece más rápidamente que el primer rango de decrecimiento y el tiempo DE es llamado el segundo período de caída.

Cuando el rango de secado es igual a cero empezando en el punto E, el equilibrio de humedad se hace presente y el sólido está en equilibrio con su entorno. Temperatura y humedad permanecen constantes. Continuar secando después de este punto es un gasto de energía y tiempo. La figura No. 8 considera una representación gráfica de los períodos de secado.[4,5,14,25]

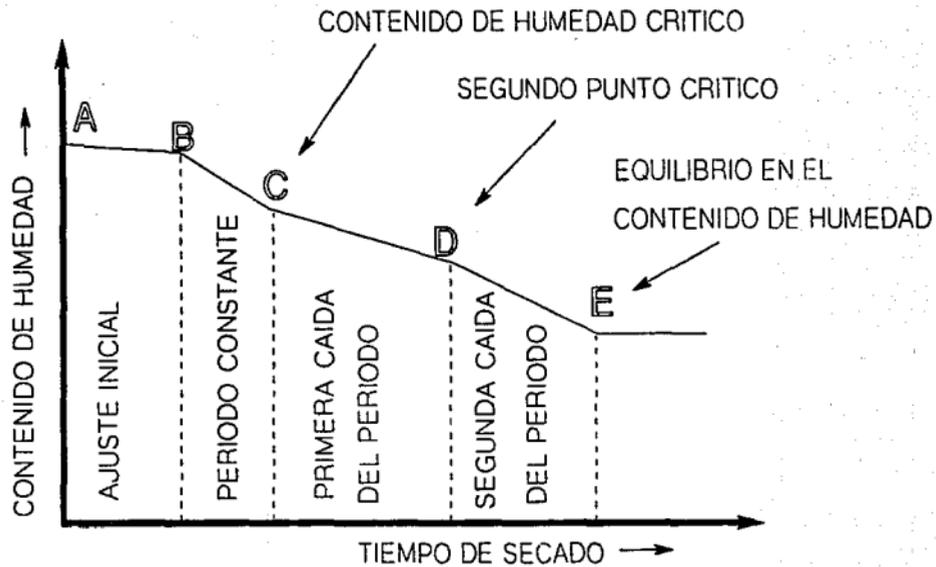


FIGURA No. 8. REPRESENTACION GRAFICA DE LOS PERIODOS DE SECADO

**PLANTEAMIENTO DEL
PROBLEMA**

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la fabricación de un producto antiinflamatorio manufacturado en lecho fluidizado y por vía húmeda se presentaron problemas en relación a control de humedad, características micromeríticas del granulado y problemas en dureza, friabilidad y peso promedio en el tableteado.

Se inició el estudio estadístico en producción con varios lotes, habiéndose determinado que variables de proceso como la velocidad de entrada del aire, la temperatura de entrada del aire, frecuencia de sacudida y demás variables del sistema deberían ser parámetros controlados en el "GLATT" (lecho fluido).

Se definió en base a los estudios preliminares que los parámetros de compresión deberían permanecer constantes y que se debería de controlar y establecer características adecuadas y uniformes en el granulado del producto de lote a lote para disminuir las variaciones encontradas previamente.

Se procedió a hacer el planteamiento con respecto a la fabricación de dos lotes de granulado del producto, estableciendo que estos lotes serán considerados bajo el proceso de manufactura que se denominará "A"; los lotes asignados serán denotados de la siguiente manera:

* Lote: 01FXL

* Lote: 02FXL

Tres lotes más de granulado del producto serán fabricados, estableciendo que estos lotes se considerarán bajo el proceso de manufactura que se denominará "B"; los lotes asignados serán denotados de la siguiente manera:

Lote: 03FXL

Lote: 04FXL

Lote: 05FXL

Los cinco lotes mencionados para el estudio serán analizados en sus diferentes etapas; en la granulación desde la etapa de humectación hasta la etapa de obtención del producto final, con el objeto de establecer los parámetros finales y adecuados para el proceso de granulación.

PARTE
EXPERIMENTAL

V. PARTE EXPERIMENTAL

1. Antecedentes Experimentales

La realización del trabajo de tesis abarca un hecho particular ocurrido a nivel producción, durante el proceso de elaboración de tabletas que tienen un agente antiinflamatorio.

El estudio involucró el trabajo directo de dos áreas básicamente; el Area de producción y el Area de Desarrollo Farmacéutico.

El diagrama No. 1 presenta un Plan Secuencial General del trabajo realizado en el presente estudio.

2. Materiales y Equipo Utilizados.

2.1 Materias Primas Constituyentes del Producto.

- * Naproxeno Sódico, USP (principio activo).
- * Avicel PH 102, FEUM (diluyente).
- * PVP (polivinilpirrolidona), FEUM (agente aglutinante).
- * Talco purificado, FEUM (agente deslizante).
- * Estearato de Magnesio, FEUM (agente lubricante).
- * Agua Purificada, FEUM (agente humectante).

2.2 Equipos y Accesorios utilizado en la elaboración del granulado.

A) Equipo Básico:

- * Mezclador-Granulador-Secador GLATT WSG-300
- * Molino GLATT equipado con malla de acero inoxidable No.2 (según dimensiones exclusivas del equipo).

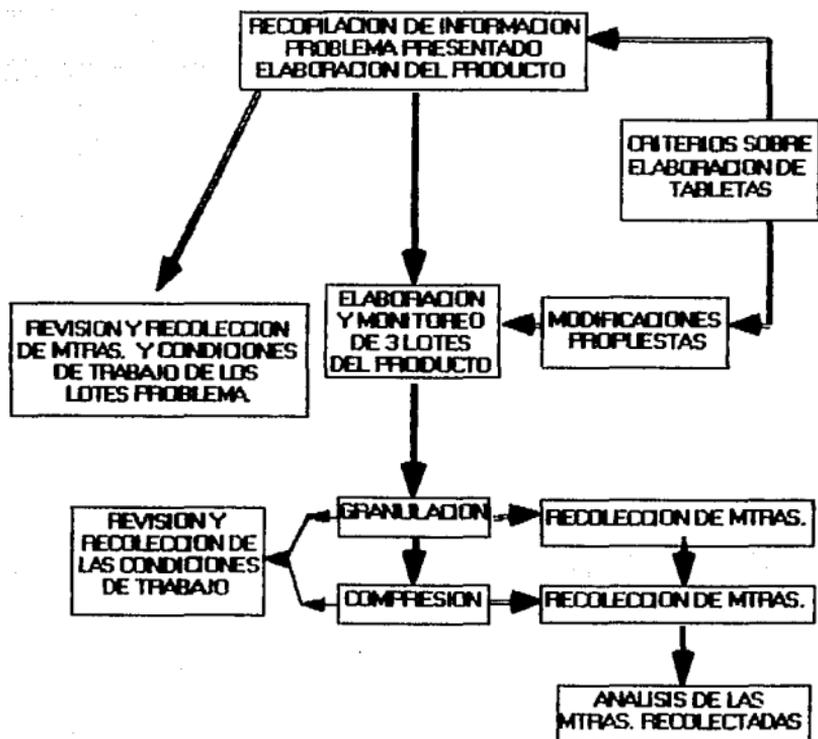


DIAGRAMA N.º 1 PLAN SECUENCIAL DE TRABAJO.

- * Transitube (sistema de extracción).
- * Bomba Peristáltica.
- * Tanque de Acero Inoxidable de 500 L. de capacidad con agitador integrado y tapa.
- * Termómetro de acero inoxidable con carátula.
- * Mezclador Doble Cono de 1000 Kg de capacidad.

B) Equipo Auxiliar.

- * Balanza Analítica "OHAUS 4800" de 0.01 g. de sensibilidad.
- * Termobalanza "OHAUS 6010" para determinación de Humedad.
- * Báscula de piso "Toledo IFA-08", de 0.10 Kg. de sensibilidad.
- * Ollas de acero inoxidable de 10 y 20 L. de capacidad.
- * Espátula y cucharón de acero inoxidable.
- * Tinajas ó cuñetes de polietileno con tapa protegidos interiormente con bolsas de polietileno negras y tapas.

2.3 Equipos y Accesorios utilizados en la determinación de las propiedades físicas de los granulados.

- * Equipo Ro-Tap Tyler Mod. B para Distribución de Tamaño de Partícula.
- * Equipo Dual-Autotap Quanta Chrome Mod. DA-1 para determinación de Densidad Compactada.
- * Equipo estereopícnómetro Quanta Chrome Mod. SPY-3 para determinación de Densidad Verdadera.
- * Equipo para medir velocidad de flujo (cilindro de acero inoxidable, con compuerta de salida inferior y resorte).
- * Equipo para medir Angulo de reposo (cilindro de PVC de 3.3 cms de diámetro interno y 15 cm de altura, base de corcho de 3.3 cms de diámetro).

- * Termobalanza "OHAUS 6010" para determinación de Humedad.
- * Juego de tamices para Distribución de Tamaño de Partícula , que comprende los siguientes números de malla: 40, 80, 100, 150, 250, 325, Base y Tapa.
- * Probetas graduadas de 25 ml.
- * Vasos de precipitado de 100, 250 y 500 ml.
- * Espátula de acero inoxidable.
- * Regla metálica.
- * Balanza analítica "Mettler AM100" de 0.0001 g. de sensibilidad.

2.4 Equipos y Accesorios utilizados para la elaboración de tabletas de cada granulado elaborado.

- * Alimentadores Automáticos de polvo "MANESTY".
- * Balanza analítica "Mettler PC-220" de 0.001 g. de sensibilidad.
- * Vernier digital electrónico Max-Cal.
- * Cubetas de Polietileno con tapa, protegidas interiormente con bolsas de polietileno.
- * Cucharón de acero inoxidable.
- * Desempolvador de tabletas.
- * Desintegrador E.L.E.C.S.A. Mod. DEE-30.
- * Fragilizador E.L.E.C.S.A. Mod. FE-30A.
- * Durómetro Key International INC. Mod. HT-300.
- * Tableteadora "FETTE P3100", equipada con punzones de 15.500 mm x 7.800 mm en forma oval, para la presentación del producto de 275 mg de principio activo por cada tableta; para la presentación de 550 mg de principio activo por cada tableta se utilizan los punzones de 18.00 mm x 9.00 mm en forma oval.
- * Tinas de acero inoxidable.

2.5 Equipos y Accesorios utilizados en la determinación de las propiedades físicas y químicas de las tabletas obtenidas para cada uno de los granulados elaborados.

- * Balanza analítica "Mettler AM100" de 0.0001 g. de sensibilidad.
- * Vernier digital electrónico Max-Cal
- * Durómetro Key International INC. Mod. HT-300.
- * Fragilizador E.L.E.C.S.A. Mod. FE-30A.
- * Desintegrador E.L.E.C.S.A. Mod. DEE-30.
- * Disolutor HANDSON 64-700-100, con Espectrofotómetro acoplado Hewlett Packard Mod. 8451A.
- * Pinzas de Acero Inoxidable.
- * Vasos de Precipitado de 100, 250, 1000 ml.
- * Probeta graduada de 4.0 lts.
- * Parrilla eléctrica.
- * Termómetro.
- * Papel glasinee

3. Desarrollo Experimental para la Granulación del Producto.

3.1 Elaboración de los granulados en el Mezclador-Granulador-Secador de Lecho Fluido "GLATT".

A continuación se detalla el proceso general para la elaboración de cada granulado de producto.

1. Verificar la limpieza y disponibilidad del área y equipo a utilizar en el proceso, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.

2. Revisar las materias primas a utilizar de acuerdo a lo solicitado en la Orden de Fabricación.

- * Identidad.
- * Número de Lote.
- * Cantidad.

NOTA: La elaboración del granulado se lleva acabo en 2 fracciones de 500.00 Kg. cada uno (A y B). Cada fracción se compone de las siguientes materias primas:

- * Naproxeno Sódico, USP (principio activo).
- * Avicel PH 102, FEUM (agente diluyente).
- * PVP (polivinilpirrolidona), FEUM (agente aglutinante).
- * Talco purificado, FEUM (agente deslizante).
- * Estearato de Magnesio, FEUM (agente lubricante).
- * Agua Purificada, FEUM (agente humectante).

3. Identificar el área y equipo a utilizar.

4. Colocar en un tanque de 500.0 L. el Agua Purificada, FEUM a usar.

5. Colocar el cazo en el equipo de lecho fluido y verificar las siguientes condiciones:

- | | |
|--|-------------------------|
| * Tobera de Esparado | (cuarto puesto) |
| * Presión del Indicador No. 4 | (6 BARS mínimo) |
| * Válvulas de Bloqueo Instantáneo | APAGADAS |
| * Electricidad | APAGADAS |
| * Botón de Emergencia | LIBERADO |
| * Indicador del Prefiltro | Menor a 0.55 Kilopascal |
| * Presión Hidráulica | (80 BARS mínimo) |
| * Presión Neumática del Anillo | (3-4 BARS mínimo) |
| * Presión del Empaque del Sello del Anillo | (3-4 BARS mínimo) |

6. Subir el cazo del equipo y verificar las siguientes condiciones:

- | | |
|-------------------------|----------|
| * Compuerta de Entrada | 30.0 % |
| * Compuerta de Salida | 60.0 % |
| * Intervalo de Sacudida | 5.0 min. |
| * Tiempo de Sacudida | 5.0 seg. |

7. transferir por medio de una manguera de succión al cazo del equipo de lecho fluido las siguientes materias primas:

- * Naproxeno Sódico, USP.
- * El 50% del total del Avicel PH 102, FEUM.
- * PVP (Polivinilpirrolidona), FEUM.

8. Mezclar las materias primas mencionadas en el paso No. 7 durante 6 minutos, de acuerdo a las condiciones que en la tabla No. 1 se muestran para la etapa de mezclado. (ver página 37)

9. Por medio de mangueras, conectar el tanque que contiene el Agua Purificada, FEUM a la bomba peristáltica y ésta a su vez a la tobera de esparcido.

10. Humectar la mezcla de polvos del paso No. 8, con el Agua Purificada, FEUM del paso No. 9, de acuerdo a las condiciones de trabajo que se presentan en la tabla No. 1 para la etapa de humectación. (ver página 37)

11. Secar el granulado del paso No. 10, hasta obtener un porcentaje de humedad entre 4 y 6 %. Las condiciones de trabajo para ésta etapa se muestran en la tabla No. 1. (ver página 37)

12. Determinar humedad final del granulado por medio de una termobalanza o analizador de humedad.

13. Transferir el granulado al tanque estacionario del equipo de lecho fluido.

14. Abrir la compuerta de descarga del tanque estacionario conectado al molino del equipo de lecho fluido, equipado con el tamiz de placa No. 2.

15. Triturar el granulado a una velocidad de 400 rpm, recibiendo en el tanque estacionario cónico. Activar el

CONDICION	LOTES	
	01FXL Y 02FXL	03FXL, 04FXL y 05FXL
Etapas de Mezclado.		
Temperatura del Aire de Entrada (°C)	60.0	50.0
Volúmen del Aire de Entrada(m ³ /hr)	2000.0 (10.0 min.)	2000.0(10 min.)
	2500.0 (10.0 min.)	2500.0(10 min.)
	3000.0 (Final)	3000.0(Final)
Intervalo de Sacudida(min.)	3.0	3.0
Duración de Sacudida (seg.)	5.0	5.0
Temperatura Final del Producto (°C)	30.0	30.0
Etapas de Humectación.		
Indicador de la Bomba	50.0	50.0
Vel. de Inyección del Agente Humec.(L/min)	3.1	3.1
Altura del atomizador(posición)	4a.	4a.
Temperatura del Aire de Entrada (°C)	60.0	60.0
Volúmen del Aire de Entrada(m ³ /hr)	2500.0	2500.0
Presión de Aire del Atomizador (bar)	3.2	3.2
Intervalo de Sacudida (min.)	0.5	0.5
Duración de Sacudida (seg.)	5.0	5.0
Etapas de Secado.		
Temperatura del Aire de Entrada (°C)	90.0	90.0
Volúmen del Aire de Entrada (m ³ /hr)	3000.0	3000.0(10.0 min.)
		2500.0(10.0 min.)
		2000.0(Final)
Intervalo de Sacudida (min.)	1.0	1.0
Duración de Sacudida (seg.)	5.0	5.0
Otras Variaciones.		
Proporción de Agente Humectante (L)	105.0	200.0
Proporción de Agente Lubricante (g)	0.5	1.0

TABLA No. 1 . CONDICIONES DE TRABAJO UTILIZADAS PARA LOS GRANULADOS ELABORADOS.

sistema de extracción previamente conectado al mezclador doble cono.

16. Agregar al tanque estacionario cónico:

- * El 50% restante de Avicel PH 102, FEUM.
- * Talco Purificado, FEUM.

17. Agregar al tanque estacionario cónico:

- * Estearato de Magnesio, FEUM

18. Verificar que el total del granulado triturado ha sido transferido al mezclador de doble cono.

19. Elaborar la fracción "B" del lote total del producto siguiendo los pasos 3 a 18.

20. Retirar la conexión Mezclador-Extractor y tapar el mezclador doble cono.

21. Mezclar durante 8-12 minutos.

22. Determinar la humedad final por medio de una termobalanza ó analizador de humedad.

3.2 Recolección de Muestras de granulado durante las etapas de Humectado, Secado y muestras de granulado final.

3.3 Determinación de propiedades físicas a las muestras recolectadas de granulado final de cada uno de los lotes comprendidos en el estudio.

- * Distribución de Tamaño de Partícula y Diámetro Promedio.
- * Densidad Aparente.
- * Densidad Compactada.
- * Densidad Verdadera.
- * Angulo de Reposo.
- * Velocidad de Flujo.
- * % de Humedad.

3.4 Elaboración de gráficos de Distribución de Tamaño de Partícula para cada uno de los lotes de granulado elaborado.

3.5 Elaboración de los Gráficos de Humectado y Secado para cada granulado elaborado, considerando la variación del porcentaje de Humedad en función del tiempo.

3.6 Revisión y recolección de las condiciones de trabajo utilizadas para la elaboración de cada uno de los lotes de granulado considerados en el estudio.

NOTA: Las condiciones de trabajo utilizadas se muestran en la tabla No. 1.(página 37)

4. Desarrollo Experimental para la Etapa de Compresión del Producto.

4.1. Compresión de cada uno de los granulados del producto.

La compresión del producto se llevó a cabo de la siguiente manera:

Los lotes 10FXL y 02FXL se comprimieron bajo la presentación que contiene 550 mg de principio activo por tableta y los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL bajo la presentación que contiene 275 mg de principio activo por tableta. El procedimiento general de compresión para los lotes fué el siguiente:

1. Verificar la limpieza y disponibilidad del área y equipo de manufactura.

2. Revisar el granulado a comprimir de acuerdo a lo solicitado en la Orden de Fabricación.

* Identidad.

* Número de Lote.

* Cantidad.

3. Preparar la tableteadora con los punzones indicados.

4. Identificar el área y equipo a utilizar.

5. Ajustar la tableteadora a las condiciones de peso (masa) y dureza que se indican.

NOTA: Las condiciones de trabajo utilizadas se muestran en la tabla No. 2.(página 41)

6. Comprobar las siguientes especificaciones antes de iniciar la compresión del producto:

- * Altura (Espesor)
- * Desintegración Inicial
- * Porcentaje de Friabilidad Inicial

NOTA: Las condiciones de trabajo utilizadas se muestran en la tabla No. 2.(página 41)

7. Comprimir el granulado de acuerdo a las especificaciones de peso, dureza y altura que se mencionan en los pasos 5 y 6.

NOTA: Es necesario revisar cada 30 minutos el peso(masa) y dureza de las tabletas, así como revisar también cada 2 horas la desintegración, friabilidad y altura (espesor) de las tabletas.

8. Desempolvar las tabletas y recibirlas en cubetas limpias, identificadas y protegidas interiormente con bolsas de polietileno. Sellar las bolsas y tapar las cubetas.

4.2. Recolección de muestras de tabletas para cada uno de los lotes de granulado comprimidos.

CONDICION	L O T E	
	01FXL y 02FXL	03FXL, 04FXL y 05FXL
Tamaño del Punzón	18 x 9 mm	15.5 x 7.8 mm
Forma del Punzón	Oval	Oval
Presentación	550 mg	275 mg
Especificaciones para la compresión		
Peso (Masa)	760.00 mg \pm 20.00 mg	380.00 mg \pm 15.00 mg
Dureza	14.00 USC \pm 4.00 USC	14.00 USC \pm 4.00 USC
Altura (Espesor)	6.300 mm \pm 0.200 mm	4.600 mm \pm 0.200 mm
Desintegración	Menor a 30 min. en AGUA PURIFICADA, FEUM; a 35-39°C	Menor a 30 min. en AGUA PURIFICADA, FEUM; a 35-39°C
Friabilidad	Menor a 0.50% (25 rpm, 4 minutos, con aproximadamente 20 tabletas.	Menor a 0.50% (25 rpm, 4 minutos, con aproximadamente 20 tabletas.

TABLA No. 2 CONDICIONES DE TRABAJO DE LA ETAPA DE COMPRESION PARA CADA UNO DE LOS GRANULADOS ESTUDIADOS.

4.3. Determinación de los siguientes parámetros, a cada una de las muestras de comprimidos.

- * Peso (masa).
- * Altura ó espesor del comprimido.
- * Dureza.
- * Porciento de Friabilidad.
- * Tiempo de Desintegración.
- * Tiempo de Disolución.

4.4. Revisión y Recolección de las condiciones de trabajo utilizadas para la compresión de los granulados.

NOTA: Las condiciones de trabajo utilizadas se muestran en la tabla No. 2. (página 41)

5. Procedimientos Generales para la determinación de las propiedades físicas de los granulados.

*** Distribución de Tamaño de Partícula:**

- a) Verificar que el área y equipo a utilizar se encuentren limpios y listos para su uso.
- b) Colocar en forma ascendente las mallas a utilizar, formando una pila.
(la malla más abierta arriba y la malla más cerrada abajo)
- c) Colocar sobre la malla superior 50.0 g. del granulado y colocar encima la tapa del equipo.
- d) Colocar la pila de mallas sobre el equipo "Ro-tap" y someter a agitación con golpeteo durante 5 minutos.
- e) Una vez terminada la prueba en el equipo, pesar el granulado retenido en cada una de las mallas y anotar el peso.

- f) Determinar el porcentaje retenido en cada una de las mallas y calcular el diámetro promedio aritmético (X_a) con la siguiente ecuación:

$$X_a = \{ \sum (nX) \} / N$$

Donde:

- n= Abertura Promedio de la malla expresada en micras.
 X= Porcentaje de granulado retenido en la malla respectiva.
 N= El porcentaje total de muestra.

*** Densidad Aparente: (D_a)**

- a) Verificar que el área de trabajo y materiales a utilizar se encuentren limpios y listos para su uso.
 b) Pesar previamente dos probetas vacías de 25 ml.
 c) Llenar cada una de las probetas hasta el aforo de 25 ml con el granulado, cuidando de no golpear la probeta para evitar compactar el granulado.
 d) Pesar cada una de las probetas conteniendo el granulado.
 e) Determinar para cada probeta la densidad aparente de acuerdo a la fórmula:

$$D_a = m / V_{ap}$$

Donde:

- m= peso ó masa del granulado (g.)
 V_{ap}= volúmen ocupado (cc)

- f) Calcular el promedio para las dos determinaciones efectuadas.

*** Densidad Compactada: (Dc)**

- a) Verificar que el equipo y área a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Pesar previamente dos probetas de 25 ml.
- c) Llenar las probetas previamente pesadas hasta el aforo de 25 ml con el granulado.
- d) Colocar las probetas en el equipo "Autotap" y programar el equipo para que éste de 500 golpes a las probetas.
- e) Encender el equipo e iniciar la prueba, terminados los 500 golpes revisar el volúmen de las probetas; repetir la prueba hasta que las probetas mantengan un volúmen constante.
- f) Pesar cada una de las probetas.
- g) Determinar la densidad compactada con la siguiente fórmula:

$$Dc = m/V_{comp}$$

Donde:

m= masa ó peso del granulado. (g.)

V_{comp}= volúmen constante (final) observado en la probeta. (cc)

- h) Calcular el promedio de las dos determinaciones y registrarlo.

*** Densidad Verdadera: (Dv)**

- a) Verificar que el aparato y área a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Encender el aparato y dejarlo estabilizar por 15 minutos.
- c) En el recipiente para muestras propio del aparato, pesar aproximadamente 5 g. de muestra.
- d) Una vez que el aparato se ha estabilizado, proceder a su precalibración.

- e) Colocar el recipiente para muestras en el porta-muestras del aparato y cerrar perfectamente el espacio con la tapa respectiva.
- f) Proceder a iniciar la prueba, dejando penetrar el gas (nitrógeno) en el interior del aparato.
- g) Determinar las presiones P_2 y P_3 , según se indica en el aparato, las cuales aparecen en la pantalla del mismo.
- h) Calcular el volúmen ocupado por la muestra con la fórmula que a continuación se describe:

$$V_p = V_c + [V_a / 1 - (P_2/P_3)]$$

Donde: $V_c = 37.21$ cc $V_a = 85.11$ cc

" V_c " y " V_a " son constantes obtenidas en la calibración del equipo.

- i) Calcular la densidad verdadera de la muestra con la siguiente fórmula :

$$D_v = m/V_p$$

Donde:

m = masa ó peso de la muestra (g.)

V_p = volúmen ocupado por la muestra (cc)

- j) Realizar la prueba por duplicado y determinar el promedio.

*** Velocidad de Flujo: (V_f)**

- a) Verificar que el área y equipo a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Llenar el flujómetro con la muestra de granulado (50.0 g.).
- c) Abrir el flujómetro por un tiempo de 3 segundos.
- d) Pesar la cantidad de granulado que pasó por el flujómetro durante la prueba.

NOTA: La prueba se realiza por duplicado.

- e) Calcular la velocidad de flujo con la siguiente ecuación y determinar el promedio de las dos pruebas

$$V_f = m/t$$

Donde:

m= masa ó peso del granulado (g.).

t= tiempo (seg.)

*** Angulo de Reposo: (A)**

- Verificar que los materiales y área a utilizar se encuentren limpios y listos.
- Medir el radio de la base de corcho.
- Poner el cilindro hueco de PVC sobre la base de corcho.
- Llenar el cilindro con 50.0 g. de granulado.
- Levantar lentamente el cilindro de PVC.
- Medir la altura del cono formado por el granulado sobre la base de corcho.
- Determinar el ángulo de reposo con la siguiente ecuación:

$$A = 1/\text{Tan } (h/r)$$

Donde:

Tan= Tangente

h= altura del cono

r= radio de la base de corcho

- Realizar la prueba tres veces y determinar el promedio.

*** Porcentaje de Humedad: (%H)**

- Verificar que el aparato y área a utilizar se encuentren limpios y listos.
- Encender el aparato "Termobalanza" y poner en ceros la escala del mismo.

- c) Adicionar granulado al plato de la balanza hasta que la escala del aparato indique una cantidad de 10.0 g.
- d) Iniciar la prueba colocando la lámpara sobre el plato que tiene el granulado y colocando el equipo a las siguientes condiciones:
Intensidad de la Lámpara= 2.0 Watts
Tiempo de la prueba= 20 minutos.
- e) Registrar el porcentaje de humedad que indica la escala del aparato al concluir la prueba.
- f) Realizar la prueba por duplicado y determinar el promedio.

6. Procedimientos Generales para la determinación de las propiedades físicas y químicas de las muestras de comprimidos.

*** Peso o Masa:**

- a) Verificar que los materiales y aparato a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Tomar una muestra de 20 comprimidos y pesar cada uno.
- c) Determinar el peso ó masa promedio, la desviación estandar y el coeficiente de variación.

*** Altura:**

- a) Verificar que los materiales y aparato a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Tomar una muestra de 20 comprimidos y medir la altura de cada uno.
- c) Determinar la altura promedio, la

desviación estandar y el coeficiente de variación.

*** Dureza:**

- a) Verificar que los materiales y aparato a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Tomar una muestra de 20 comprimidos y someter a la prueba cada uno, utilizando el "Durómetro ó Medidor de Dureza Key".
- c) Determinar la dureza promedio, la desviación estandar y el coeficiente de variación.

*** Por ciento de Friabilidad:**

- a) Verificar que los materiales y aparato a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Pesar aproximadamente 6.0 g. de comprimidos (Pi).
- c) Colocar los comprimidos del paso anterior en el "Fragilizador".
- d) Iniciar la prueba, poniendo el aparato a un tiempo de 4 minutos de prueba.
- e) Una vez terminada la prueba, pesar los comprimidos nuevamente (Pf).
- f) Determinar el por ciento de friabilidad con la siguiente fórmula:

$$\%F = [(Pi - Pf) / Pi] * 100$$

Donde:

Pi= Peso inicial

Pf= Peso final

- g) Realizar la prueba por duplicado y determinar el promedio.

*** Tiempo de Desintegración:**

- a) Verificar que el aparato y materiales a utilizar se encuentren limpios y listos.
- b) Encender el aparato "Desintegrador" y adicionar al mismo agua purificada, la cual debe alcanzar una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- c) En un vaso de precipitados colocar suficiente agua purificada la cual debe alcanzar también una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y colocarlo en el baño de agua del aparato.
- d) Una vez que se cumplan las condiciones de los pasos (b) y (c) colocar en cada celda de la canastilla del aparato una tableta ó comprimido; posteriormente colocar la canastilla que tiene las celdas en el aparato y proceder a iniciar la prueba encendiendo el control de tiempo.
- e) Determinar el tiempo de desintegración cuando en la canastilla del aparato no existan residuos de las tabletas ó comprimidos colocados en ella.

*** Tiempo de Disolución:**

La disolución se lleva a cabo a 75 rpm, con un medio de disolución de buffer de fosfatos de pH 7.4 y durante 45 minutos, la disolución se determina con el porcentaje de principio activo disuelto. La muestra pasa la prueba cuando el porcentaje de principio activo disuelto es mayor o igual a 90.

La cantidad de principio activo se determina por espectrofotometría empleando un programa de análisis de multicomponentes; su determinación se lleva a cabo comparando los espectros de absorción de las muestras problemas con una solución estandar de concentración conocida, utilizando un rango de longitud de onda de 200 a 350 nm.

- a) Verificar que el aparato y materiales a utilizar se encuentren limpios y listos.

- b) Ensamblar el aparato de disolución y centrar las paletas del "Disolutor" a una distancia de 2.5 ± 0.2 cm del fondo del vaso.
- c) Adicionar 900 ml del medio de disolución en cada uno de los vasos del aparato, sumergirlos en el baño de agua, hasta que alcancen una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ °C.
- d) Verificar que la velocidad de agitación sea de 75 rpm.
- e) Colocar los conductos de recolección de muestra para la lectura en cada uno de los vasos del "Disolutor", de la solución blanco y del estandar.
- f) Programar la computadora-espectrofotómetro.
- g) Leer el estandar de referencia.
- h) Cuando ya se han establecido las condiciones de trabajo para el aparato, este mismo indicará automáticamente con una señal audible el momento en que se deben colocar las muestras de tabletas ó comprimidos en cada uno de los vasos del aparato.
- i) Una vez terminada la prueba, el aparato reportará automáticamente los resultados de porciento disuelto en función del tiempo para el principio activo en cada una de las muestras evaluadas.

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

Los resultados obtenidos para el presente estudio se basan en el Desarrollo Experimental previamente mencionado. Los datos obtenidos se concentran en los siguientes puntos:

1. Propiedades físicas de las muestras del granulado final para cada uno de los lotes estudiados.

2. Recopilación de los datos y gráficos obtenidos en el monitoreo de los procesos de Humectado y Secado, para cada uno de los lotes estudiados; considerando la variación del porcentaje de humedad en función del tiempo.

3. Propiedades físicas y químicas de las muestras de comprimidos para cada uno de los lotes estudiados.

1.1 Distribución de Tamaño de Partícula.

En la tabla No. 3 se presentan los valores de número de malla, abertura promedio, porcentaje retenido y porcentaje acumulado para las muestras de granulado tomadas de cada lote.

Nota: Los gráficos correspondiente a la tabla se presentan en hojas posteriores, (gráficas 1,2,3,4,5,6,7).

1.2 Propiedades físicas de las muestras de cada lote de granulado.

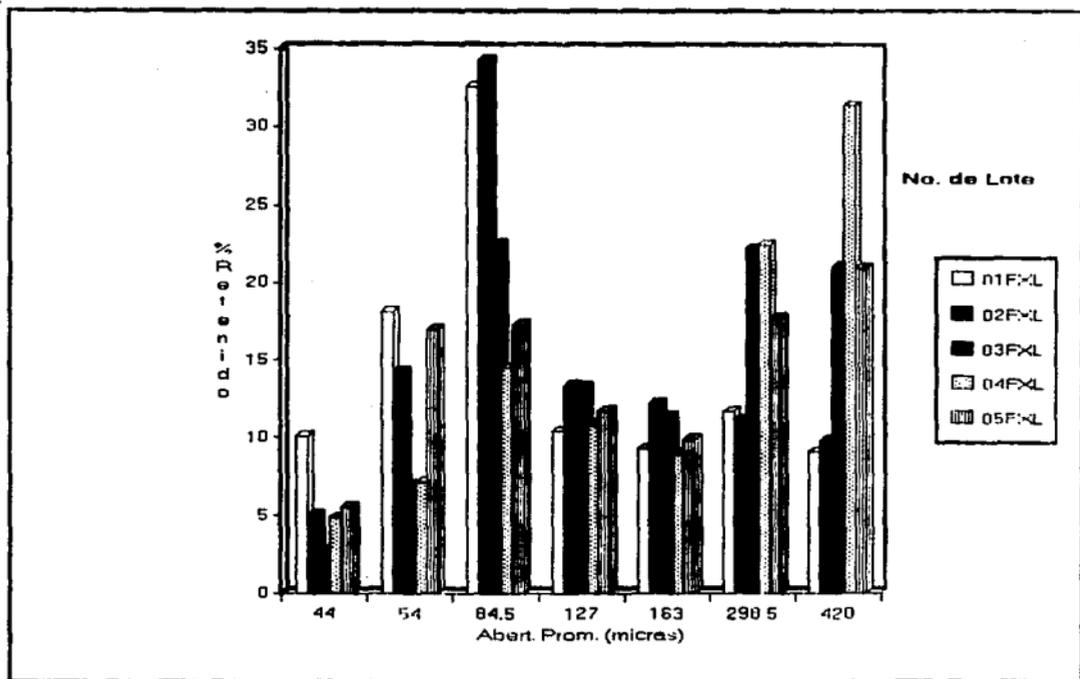
Los resultados de estas propiedades se presentan en la tabla No. 4.

No. de Malla	Corte de Malla	Abert. Prom. (M)	No. de Lote									
			01FXL		02FXL		03FXL		04FXL		05FXL	
			%Ret.	%Acum.	%Ret.	%Acum.	%Ret.	%Acum.	%Ret.	%Acum.	%Ret.	%Acum.
40	40	>420.0	9.10	9.10	9.80	9.80	21.00	21.00	31.33	31.33	20.91	20.91
80	40/80	298.5	11.70	20.80	11.10	20.90	22.20	43.20	22.43	53.76	17.73	38.64
100	80/100	163.0	9.30	30.10	12.20	33.10	11.40	54.60	8.99	62.65	9.86	48.50
150	100/150	127.0	10.40	40.50	13.40	46.50	13.30	67.90	10.83	73.58	11.75	60.25
250	150/250	84.5	32.60	73.10	34.30	80.80	22.50	90.40	14.52	88.00	17.30	77.55
325	250/325	54.0	18.10	91.20	14.30	95.10	7.00	97.40	7.15	95.15	17.03	94.58
BASE	325	< 44.0	10.10	101.30	5.0	100.10	2.70	100.10	4.83	99.98	5.58	100.16

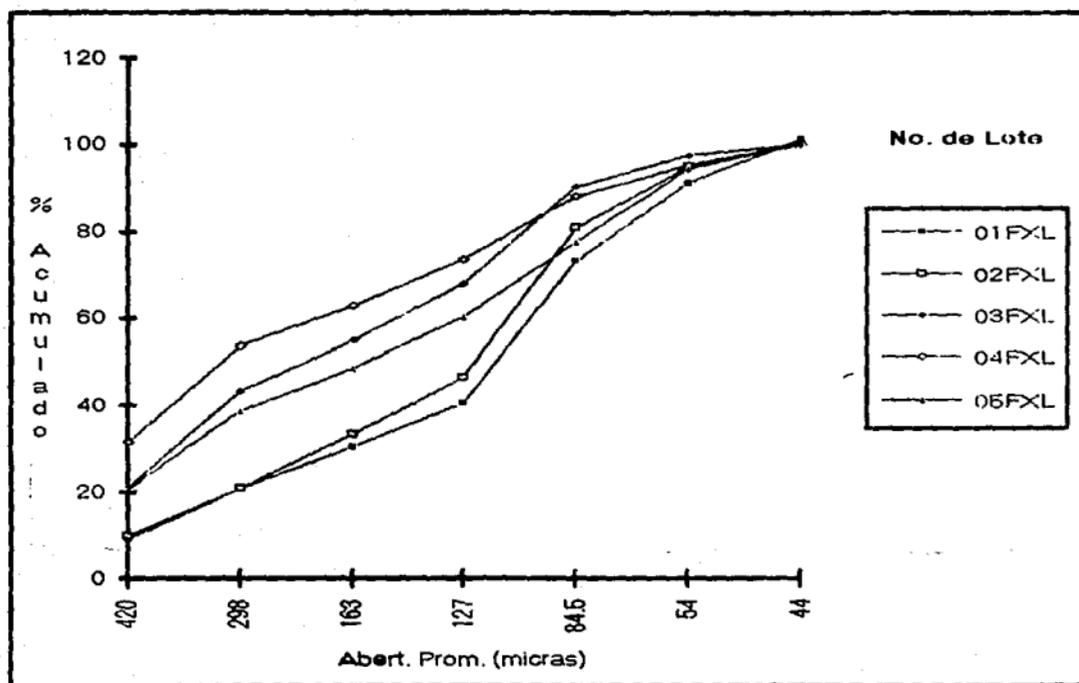
TABLA No. 3 DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA CADA UNO DE LOS GRANULADOS ESTUDIADOS.

Parámetro	Unidades	No. de Lote				
		01FXL	02FXL	03FXL	04FXL	05FXL
Diámetro Promedio	Micras	141.44	149.95	213.70	245.09	197.69
Densidad Aparente	g./cc	0.5048	0.5230	0.5520	0.5400	0.5360
Densidad Compactada	g./cc	0.6650	0.6730	0.6900	0.6748	0.6802
Densidad Verdadera	g./cc	1.8683	1.7430	1.7321	1.6909	1.6117
Angulo de Reposo	grados	56.60	57.60	48.35	53.05	58.80
Velocidad de Flujo	g./seg.	7.81	6.88	15.56	20.63	13.98
Humedad Final	%	5.00	5.30	5.65	5.8	5.65

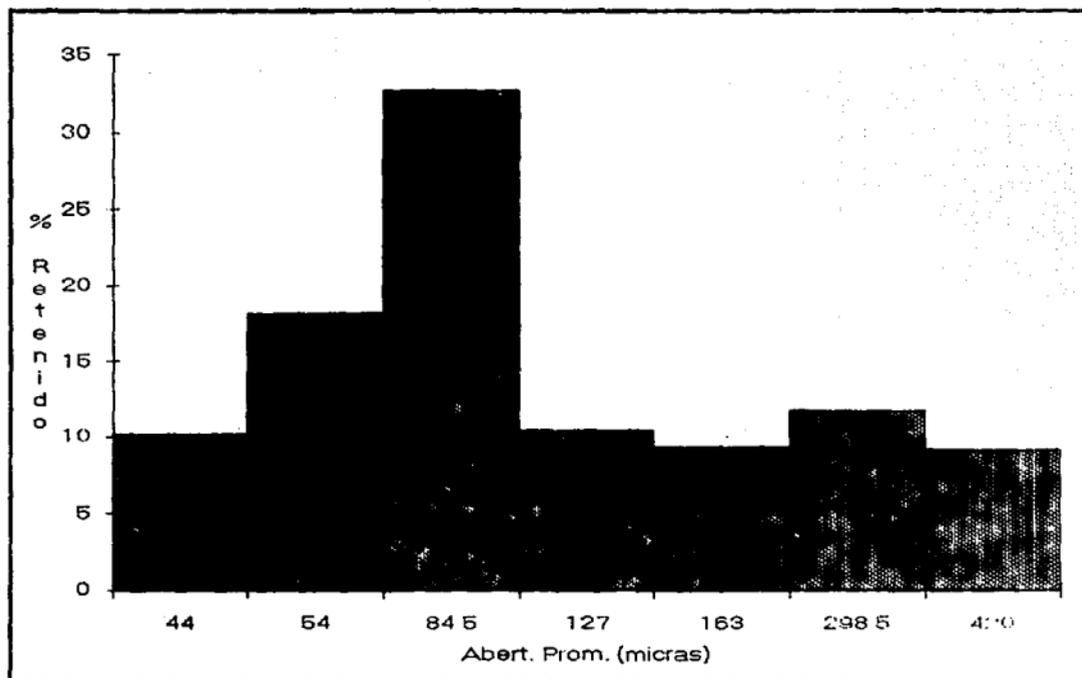
TABLA No. 4 PROPIEDADES FISICAS DE LOS GRANULADOS ESTUDIADOS.



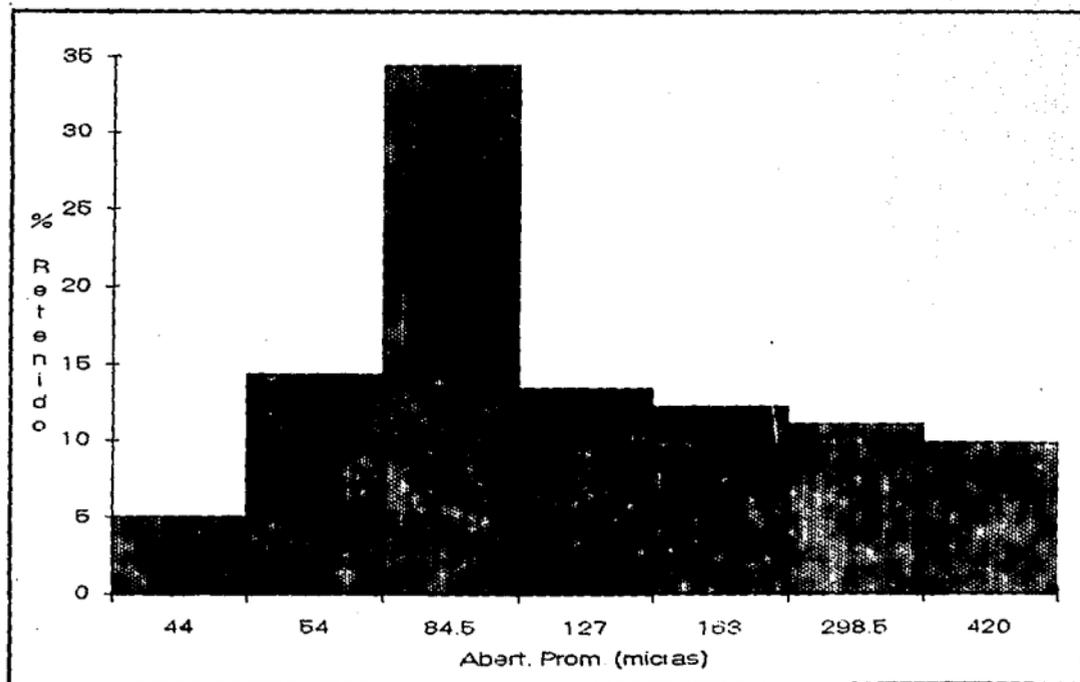
Gráfica No.1 Distribución de Tamaño de Partícula de los granulados elaborados.



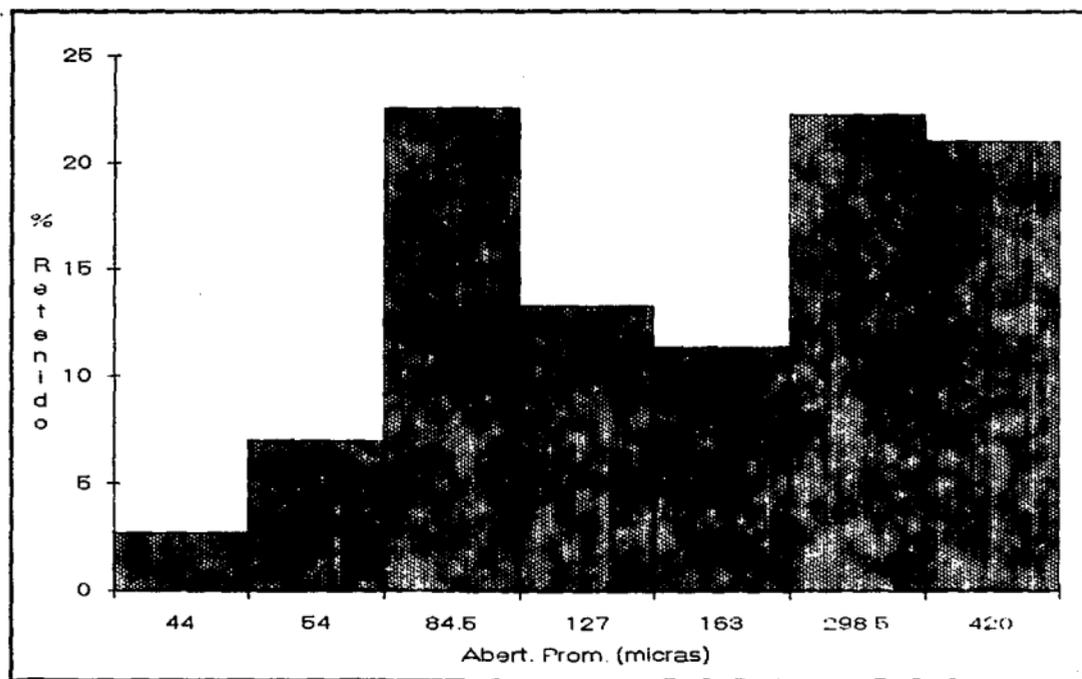
Gráfica No.2 Distribución de Tamaño de Partícula de los Granulados Elaborados.



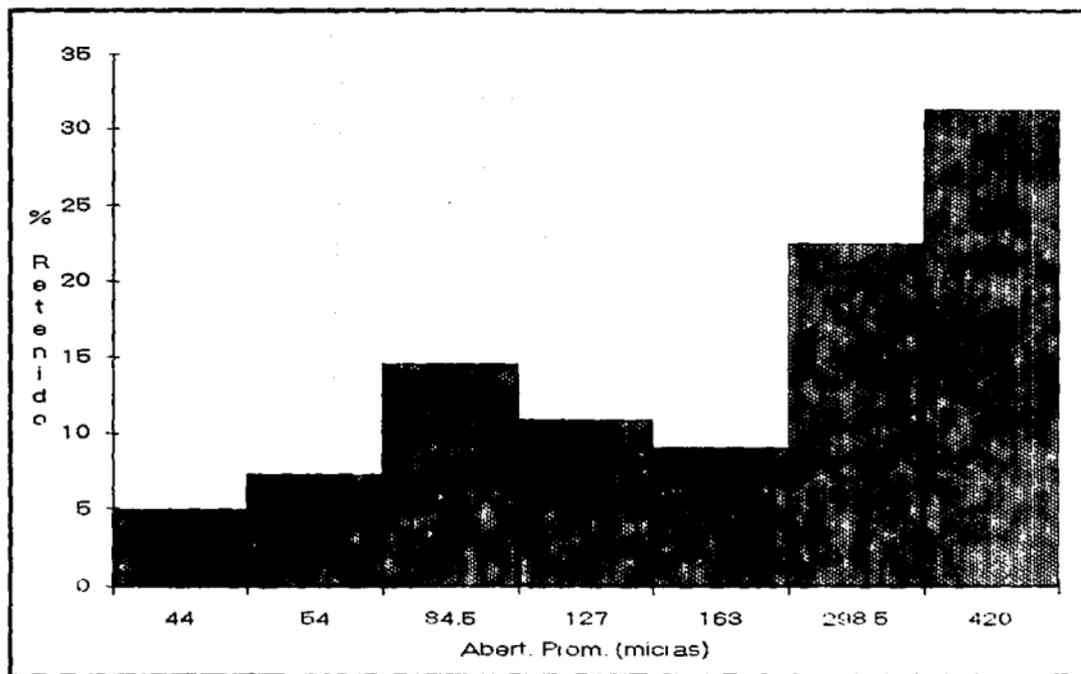
Gráfica No.3 Distribución de Tamaño de Partícula para el Lote 01FXL.



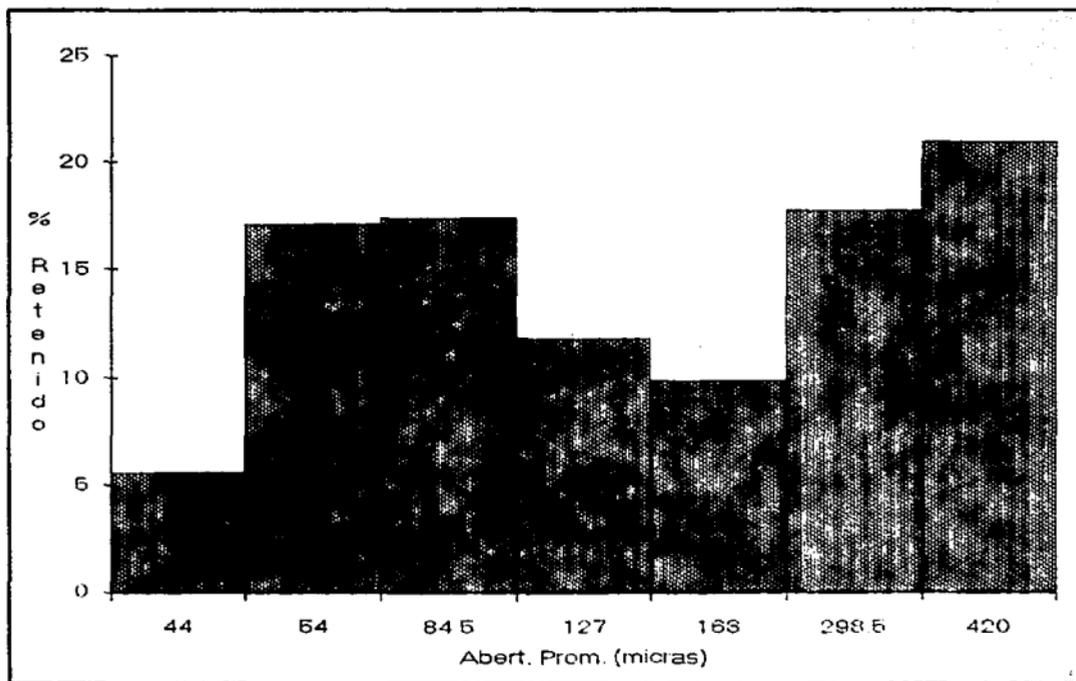
Gráfica No.4 Distribución de Tamaño de Partícula para el Lote 02FXL.



Gráfica No.5 Distribución de Tamaño de Partícula para el Lote 03FXL.



Gráfica No.6 Distribución de Tamaño de Partícula para el Lote 04FXL.



Gráfica No.7 Distribución de Tamaño de Partícula para el Lote 05FXL.

2. Tablas de valores de Porcentaje de Humedad en función del tiempo en las etapas de humectación y secado de cada lote de granulado elaborado.

Etapa de Humectación

Tiempo(min.)	% de Humedad
10	5.0
20	8.7
35	14.6
45	18.0
55	20.5
65	24.5

TABLA No. 5 .

Etapa de Secado

Tiempo(min.)	% de Humedad
5	24.1
10	22.6
15	22.4
20	22.1
30	21.0
40	20.4
60	18.4
80	16.0
90	15.0
100	14.0
120	12.0
155	8.0
165	7.5
175	6.0

TABLA No. 6.

Muestras de granulado del Lote: 03FXL Fracción A.

Etapa de Humectación

Tiempo(min.)	% de Humedad
5	5.6
10	7.9
15	9.7
20	12.7
25	13.5
30	14.7
35	17.2
40	18.5
45	19.5
50	21.5
55	22.6
60	24.0
65	25.9

TABLA No. 7.

Etapa de Secado

Tiempo(min.)	% de Humedad
5	25.2
10	24.5
20	23.5
30	22.4
40	22.2
50	20.4
60	20.4
70	20.4
80	19.5
90	18.3
100	18.0
110	16.8
120	16.0
140	14.4
150	12.6
160	12.5
170	12.3
180	11.3
240	6.5
250	5.5

TABLA No. 8.

Muestras de granulado del Lote: 03FXL Fracción B

Etapa de Humectación

Tiempo(min.)	% de Humedad
5	5.4
10	8.7
15	9.3
25	11.0
35	16.0
45	20.0
55	24.0

TABLA No. 9.

Etapa de Secado

Tiempo(min.)	% de Humedad
10	23.5
20	22.2
30	20.8
40	19.8
50	19.0
75	16.6
85	15.0
105	12.0
125	9.5
145	7.0
160	6.2
165	5.8

TABLA No. 10.

Muestras de granulado del Lote: 04FXL Fracción A.

Etapa de Humectación

Tiempo(min.)	% de Humedad
10	6.5
20	10.8
30	14.5
40	17.6
50	21.2
60	23.8
70	25.7

TABLA No. 11.

Etapa de Secado

Tiempo(min.)	% de Humedad
15	23.3
30	21.4
45	20.0
60	19.6
75	18.5
90	17.5
135	12.9
150	10.7
165	9.4
175	8.5
195	6.3
200	5.8

TABLA No. 12.

Muestras de granulado del Lote: 04FXL Fracción B

Etapa de Humectación

Tiempo(min.)	% de Humedad
10	5.5
20	9.5
30	12.8
40	15.6
50	18.0
60	18.3

TABLA No. 13.

Etapa de Secado

Tiempo(min.)	% de Humedad
15	18.0
30	17.4
45	15.7
60	13.4
90	11.0
135	6.4
175	5.5

TABLA No. 14.

Muestras de granulado del Lote: 05FXL Fracción A.

Etapa de Humectación

Tiempo(min.)	% de Humedad
10	4.6
20	6.8
30	11.9
40	13.3
50	16.6
60	19.0
70	20.6

TABLA No. 15.

Etapa de Secado

Tiempo(min.)	% de Humedad
15	17.9
30	15.3
40	14.4
55	11.3
70	9.5
85	7.5
100	6.5
115	5.8

TABLA No. 16.

Muestras de granulado del Lote: 05FXL Fracción B

3. Resultados de las determinaciones físicas y químicas de los comprimidos para cada lote de producto estudiado.

A continuación en la tabla No. 17 se presentan los valores de Peso Promedio ó Masa, Altura Promedio, Dureza Promedio, Porcentaje de Friabilidad, Tiempo de Desintegración y Porcentaje Disuelto obtenidos para cada lote estudiado.

LOTE	Peso(Masa)		Altura		Dureza		Friab. (%)	Tiempo de Desinteg. (min.)	Disol. en 45 min (%)
	X	D.S.	X	D.S.	X	D.S.			
	(mg)		(mm)		(USC)				
01FXL *	755.61	0.016	5.94	0.033	11.48	2.049	100.0	11.0	82.60
02FXL**	758.75	0.015	6.18	0.024	14.59	2.381	100.0	10.0	91.60
03FXL	378.90	0.004	4.59	0.017	13.95	0.014	0.1825	11.0	95.50
04FXL	380.20	0.002	4.66	0.018	13.06	0.893	0.2150	10.0	93.90
05FXL	370.94	0.002	4.56	0.017	15.28	0.951	0.1560	07.0	95.60

* Se encontraron 5 tabletas de un total de 20 fuera de especificaciones de Peso y 6 tabletas fuera de especificaciones de dureza para el Lote:01FXL

** Se encontraron 6 tabletas de un total de 20 fuera de especificaciones de Peso y 6 tabletas fuera de especificaciones de dureza para el Lote:02FXL

TABLA No. 17 RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES FISICAS Y QUIMICAS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS PARA CADA UNO DE LOS GRANULADOS ESTUDIADOS.

**ANALISIS
DE RESULTADOS**

VII. ANALISIS DE RESULTADOS

1. Propiedades Físicas de los Granulados:

1.1 Distribución de Tamaño de Partícula.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los lotes 01FXL y 02FXL tuvieron el mayor porcentaje de partículas retenidas en la malla No. 250 (corte de malla 150/250 con abertura promedio de 84.5 micras), esto indica que los granulados de los lotes mencionados tienen una tendencia mayor por las partículas finas. (ver gráficas No. 1, 3, 4 y tabla No. 3)

El lote 03FXL concentró los mayores porcentajes de partículas retenidas en las mallas No. 80 y 250 (corte de malla 40/80 con abertura promedio de 298.5 y corte de malla 150/250 con abertura promedio de 84.5 micras respectivamente), de esta manera el granulado de este lote presenta una distribución asimétrica. (ver gráficas No. 1, 2, y 3)

Por su parte los lotes 04FXL y 05FXL tuvieron un mayor porcentaje de partículas retenidas en la malla 40 (abertura promedio de 420.0 micras), lo que indica que estos granulados tienden a tener un mayor porcentaje de partículas grandes. (ver gráficas No. 1, 2, 6 y 7)

Una posible causa a las distribución asimétrica obtenida en el lote 03FXL, se deba a la dureza y compactabilidad de los gránulos obtenidos después de la etapa de secado, los cuales al ser triturados por el molino ofrecieron resistencia y por ello generaron partículas pequeñas.

Se realizó un análisis de varianza específico para perfiles (ver gráfica No. 2 y tabla No. 3) y así evaluar si existía diferencia en la distribución de tamaño de partícula entre los lotes del proceso "A" (01FXL, 02FXL) y los lotes del proceso "B" (03FXL, 04FXL y 05FXL). Los resultados del análisis de varianza se muestran en la tabla No. 18.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADO MEDIO	F
INTERVALO DE MALLAS	6	13.99×10^2	23.325×10^1	24.7495*
GRUPOS	1	8.21×10^{-2}	8.21×10^{-2}	3.0797
INDIVIDUOS EN GRUPO	4	0.1067	2.66×10^{-2}	
INTERACCION EN GRUPO	6	88.77×10^1	14.79×10^1	15.6995*
INTERACCION DE LOS INDIVIDUOS EN GRUPO	24	22.13×10^2		
TOTAL	41	25.13×10^2		Ft = 4.26

* Valores significativos.

TABLA No. 18. ANALISIS DE VARIANZA DE LA DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA LOS GRANULADOS ELABORADOS.

Al revisar los valores obtenidos en el análisis de varianza se observa que :

* Existe una diferencia entre las mallas utilizadas de acuerdo al análisis de varianza realizado, ya que el valor de "F" calculada es mayor al obtenido de las tablas; la variación entre mallas es aceptable, ya que las aberturas de las mallas utilizadas para la determinación de la prueba son diferentes, lo que comprueba la suposición preliminar hecha al análisis de los datos.

* El análisis de varianza muestra un valor de "F" calculada igual a 3.0797 para los grupos, es decir, la comparación de los procesos; el valor de "F" de tablas cuando se tiene 1 grado de libertad , un número de observaciones de 24 y a un 95 por ciento de confianza es de 4.26[30]. Debido a que el valor de "F" calculada es menor a "F" de tablas se establece que no hay diferencias entre los procesos A y B con respecto de la distribución de tamaño de partícula.

Por otra parte el análisis de varianza también demostró una variación importante en la interacción de los grupos, es decir entre los procesos de fabricación que se compararon; debido a ello se procedió a efectuar transformaciones en los valores de por ciento acumulado resultantes de la Distribución de Tamaño de Partícula [32], para posteriormente aplicar el análisis de varianza y determinar si persistía la interacción, aun cuando se cambiase de comportamiento ó modelo. Las transformaciones efectuadas fueron de logaritmo natural, función inversa, función inversa del logaritmo natural, logaritmo natural de la función inversa, raíz cuadrada y función exponencial al cuadrado; utilizando los valores de por ciento acumulado para cada granulado elaborado. El análisis de varianza en cada transformación efectuada, manifestó nuevamente una interacción entre los grupos comparados, por lo que se puede decir que no existe diferencia entre los procesos "A" y "B" en relación a sus distribuciones de tamaño de partícula, ya que existen límites físicos similares en los dos procesos; de esta manera la

distribución de tamaño de partícula no se ve influenciada ante los cambios efectuados entre un proceso y otro.

Es importante mencionar algunos aspectos que pudieron influir en la distribución de tamaño de partícula, tal es el caso de las condiciones de secado, ya que en la elaboración del lote 03FXL hubo un tiempo de secado sumamente largo en su fracción B, lo que provocó que el granulado fabricado tuviera demasiada fricción con las paredes del equipo, produciendo un exceso de partículas pequeñas en el granulado final, otro aspecto importante fué el mencionado anteriormente para el caso de la trituración de los granulados después de la etapa de secado.

1.2 Diámetro Promedio. (\bar{D})

Los resultados obtenidos muestran que los lotes 01FXL y 02FXL correspondientes al proceso "A" tienen un diámetro promedio menor que los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL correspondientes al proceso "B"; la diferencia entre los diámetros promedio de los procesos es de 104.473 micras, según el cálculo realizado a continuación:

$$\bar{D}(01,02) = [141.44 + 149.95] / 2 = 145.69 \text{ micras}$$

$$\bar{D}(03,04,05) = [213.70 + 245.09 + 197.69] / 3 = 218.83 \text{ micras.}$$

Restando:

$$[\bar{D}(03,04,05)] - [\bar{D}(01,02)] = 73.14 \text{ micras.}$$

Donde:

$D(01,02)$ = Diámetro promedio de los lotes 01FXL y 02FXL.

$D(03,04,05)$ = Diámetro promedio de los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL.

Es necesario mencionar que el análisis de varianza hecho para la distribución de tamaño de partícula es aplicable para este punto y que aunque aparentemente existe una diferencia en el tamaño de partícula esta se ve influenciada por los límites físicos establecidos y semejantes en los dos procesos, así como las variaciones presentadas en la elaboración de los granulados.

1.3 Densidad Aparente, Densidad Compactada, Densidad Verdadera y Angulo de reposo.

Con respecto de la densidad aparente los valores obtenidos son muy parecidos entre los cinco lotes, sin embargo se puede advertir que los mayores valores los tienen los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL, este mismo comportamiento sucede con los valores obtenidos para la densidad compactada.

En cuanto a la densidad verdadera los resultados reportaron valores muy parecidos para los 5 lotes, sin embargo al igual que en las otras densidades, se observa que los mayores valores los tienen los lotes 01FXL y 02FXL, correspondientes al proceso "A".

Los resultados obtenidos para el ángulo de reposo son muy semejantes en los 5 lotes, por lo que las fuerzas de rozamiento entre las partículas es parecida y la forma de los gránulos también.

De acuerdo a lo dicho anteriormente se puede concluir que el tamaño y forma de las partículas no tiene influencia en los parámetros mencionados en este punto.

1.4 Velocidad de Flujo.

En la velocidad de flujo se reportan valores marcadamente diferentes para los lotes 01FXL, 02FXL en comparación con los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL, ya que estos últimos tienen valores mayores de velocidad, lo que indica que es mejor la fluidez del granulado en las tolvas alimentadoras de la tableteadora. Esta propiedad se vió mejorada debido al incremento en el porcentaje de agente lubricante (Estearato de Magnesio) en el caso de los lotes del proceso B. (Ver tabla No. 1). Por otra parte es importante mencionar que con la adición de agente lubricante también se evitó uno de los problemas que se habían presentado inicialmente el cual fué la adherencia del granulado a los punzones.

2. Datos y Gráficos de las etapas de humectado y secado.

Los resultados en las etapas de humectado y secado se ajustaron a dos modelos y fueron sometidos a un análisis de regresión lineal, para determinar mediante el análisis en cual de los dos modelos utilizados se ajustaban mejor los resultados obtenidos experimentalmente.

Los modelos utilizados fueron los siguientes:

- A) Cinética de primer orden.
- B) Cinética de orden cero.

La ecuación utilizada para explicar la cinética de primer orden [18,26] fué la siguiente:

$$\ln W = \ln W_0 - Kt$$

Por otra parte la ecuación utilizada para explicar la cinética de orden cero [18,27], fué la siguiente:

$$W = W_0 - Kt$$

Donde para ambas ecuaciones:

W= % Humedad

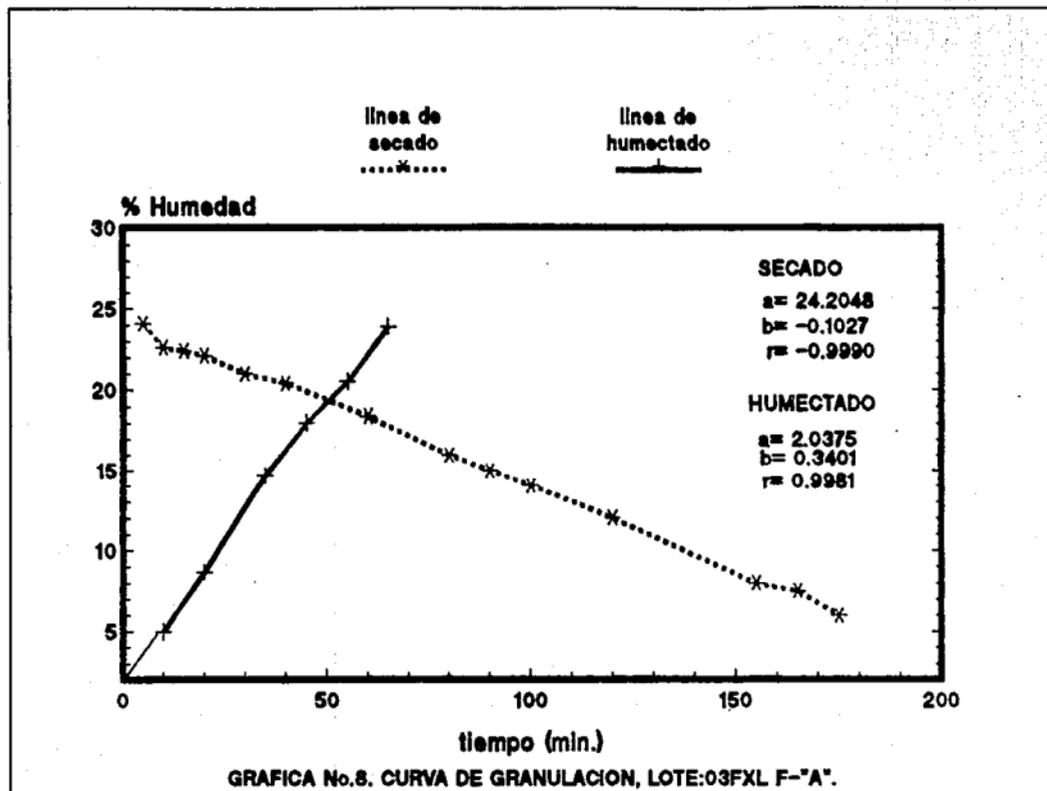
W₀= Intercepción ó % Humedad inicial

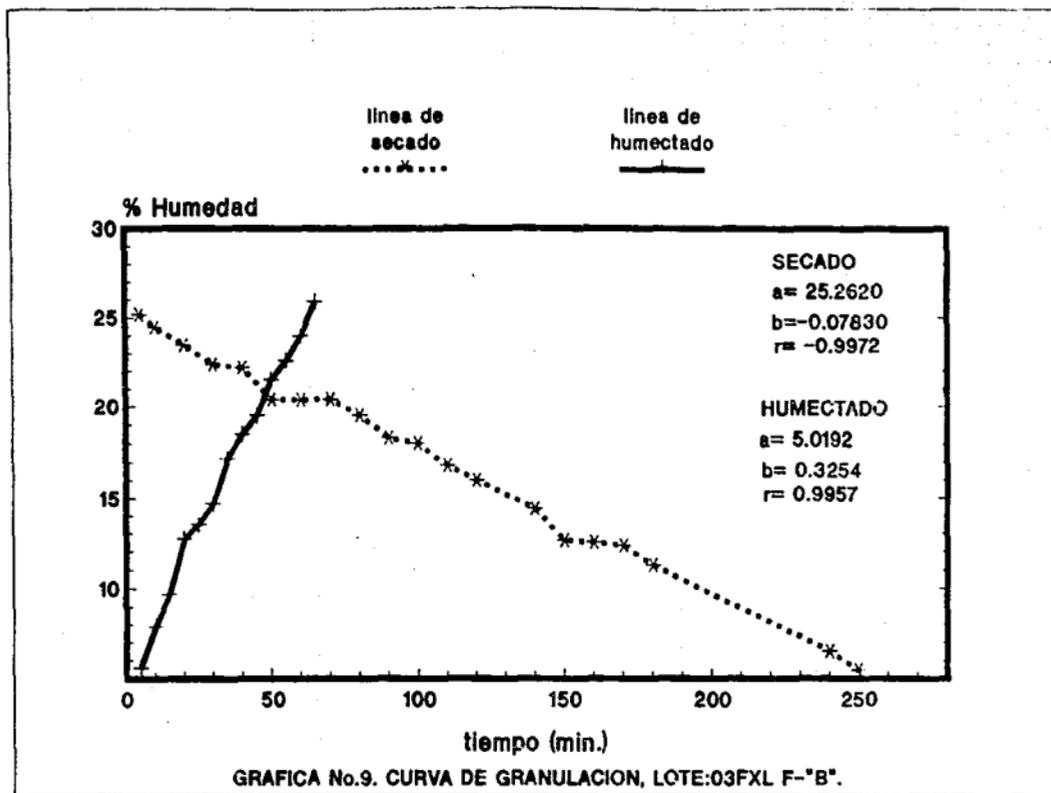
t= tiempo del proceso (minutos)

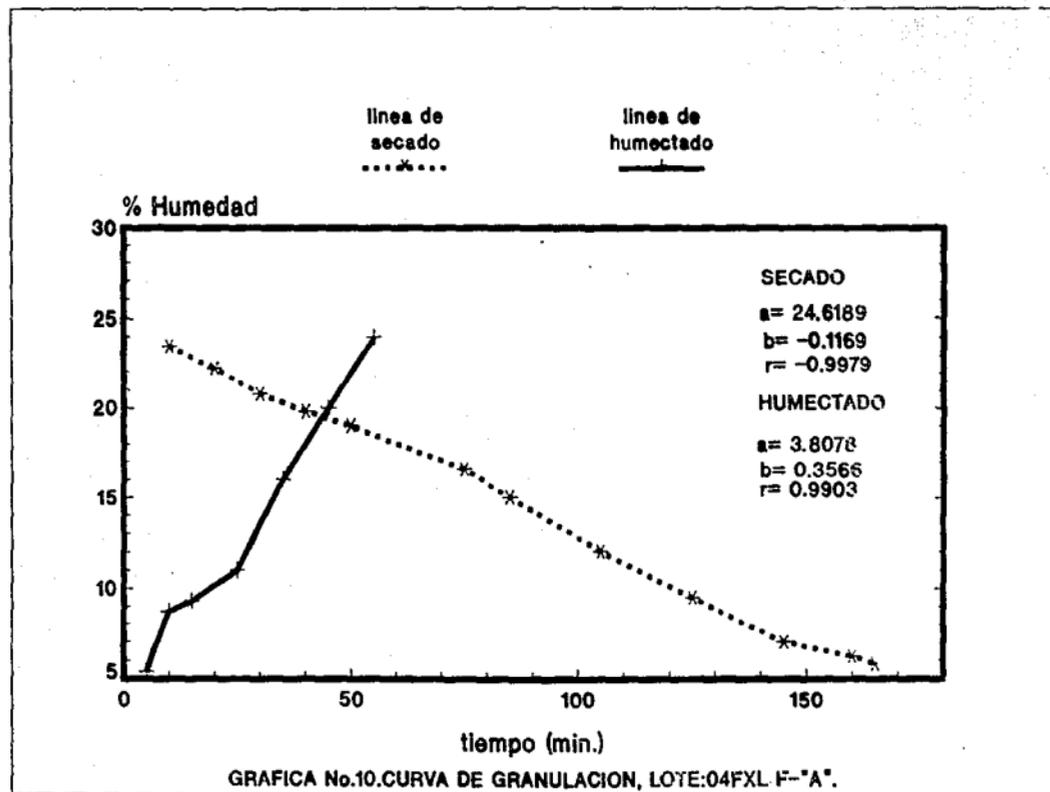
K= pendiente o constante de Humectado ó Secado según sea la etapa de granulación.

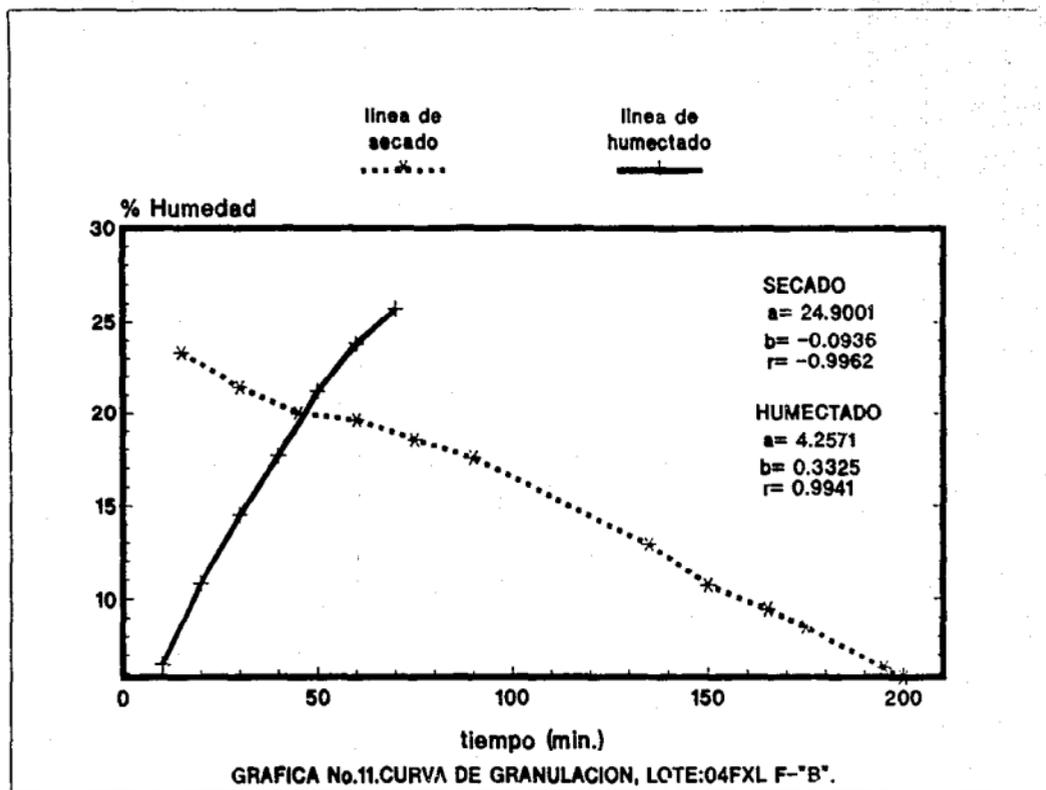
NOTA: El signo de la pendiente "K" es negativo cuando la etapa de granulación es el secado y positiva cuando es el humectado

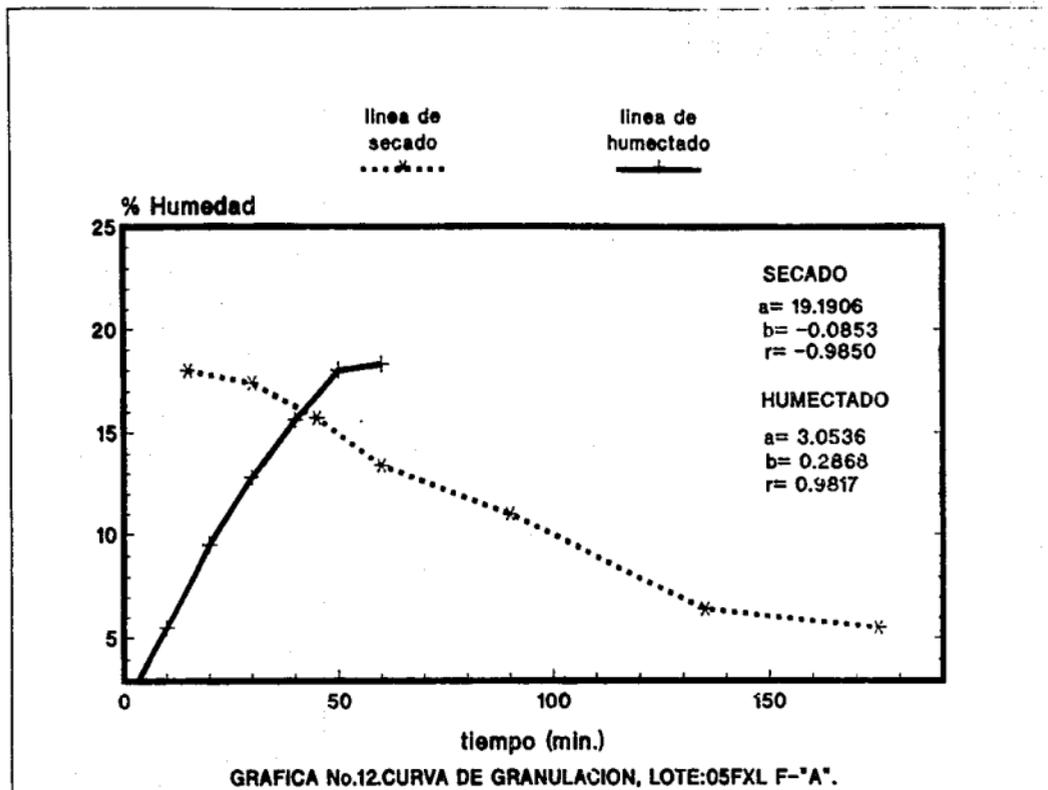
En las gráficas 8, 9, 10, 11, 12 y 13 se observa el comportamiento que mostró cada fracción de granulado elaborado al ajustar los datos experimentales al modelo de la cinética de orden cero; por otra parte las gráficas 14, 15, 16, 17, 18 y 19 muestran el comportamiento de cada fracción de granulado elaborado cuando los datos experimentales se ajustan al modelo de la cinética de primer orden; así mismo en cada gráfica se presentan los valores de intercepción, pendiente y correlación lineal obtenidos.



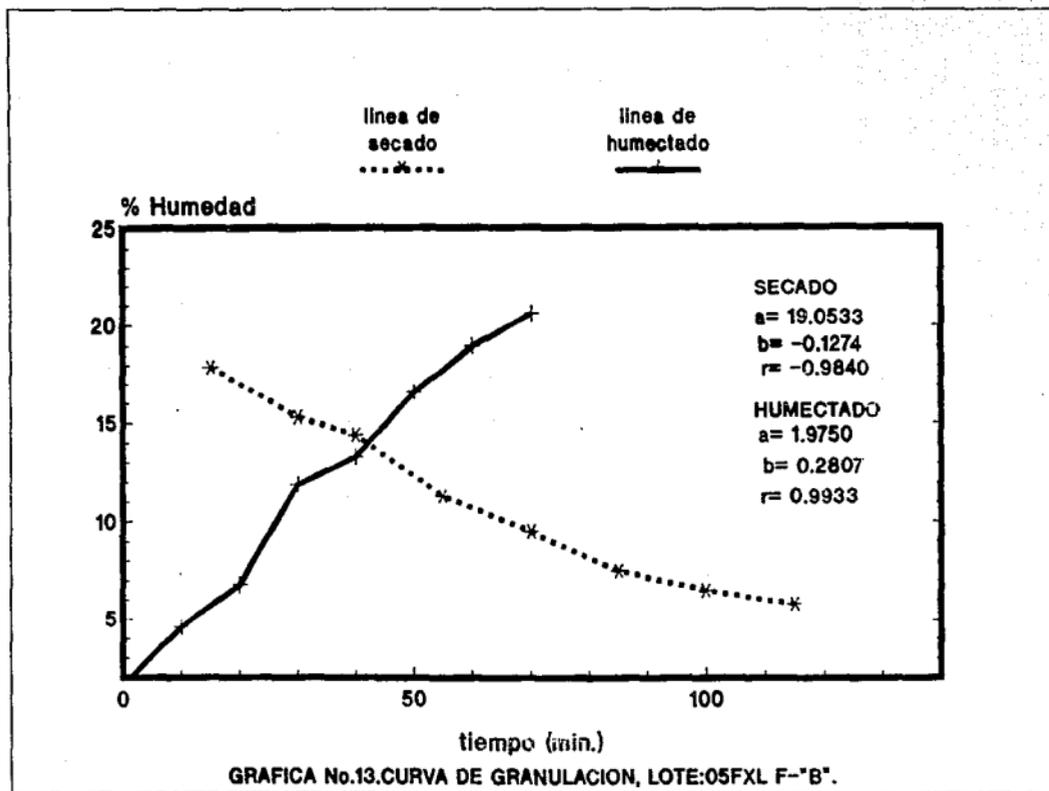


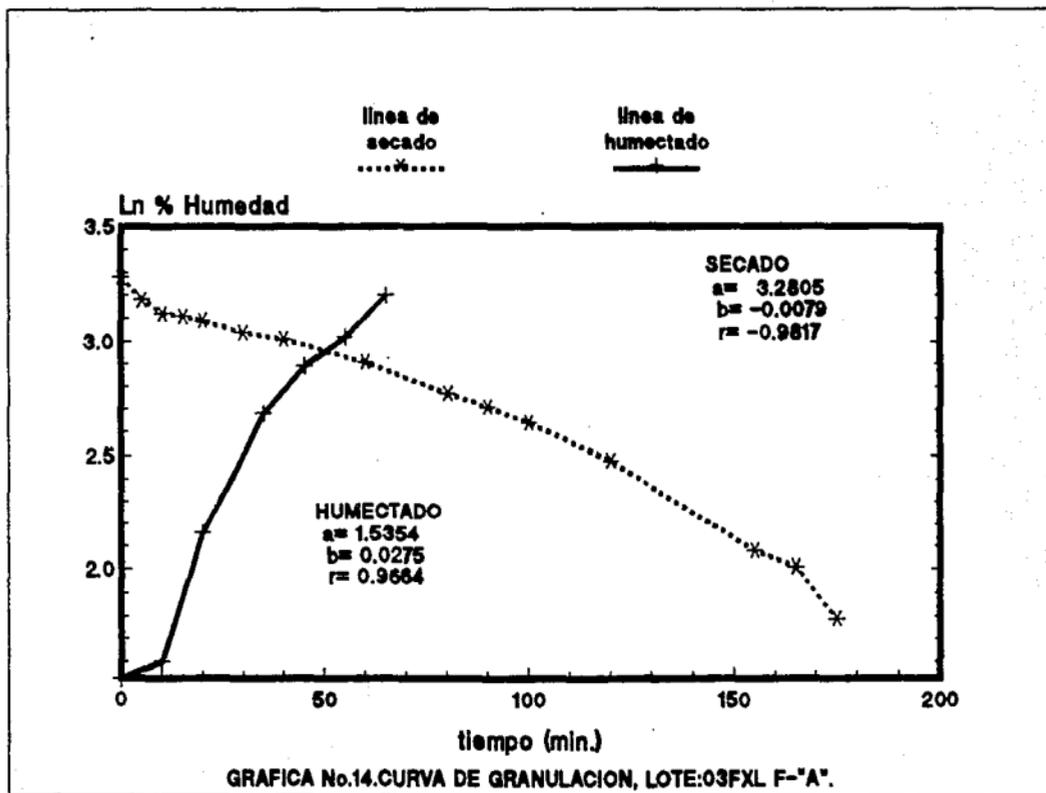


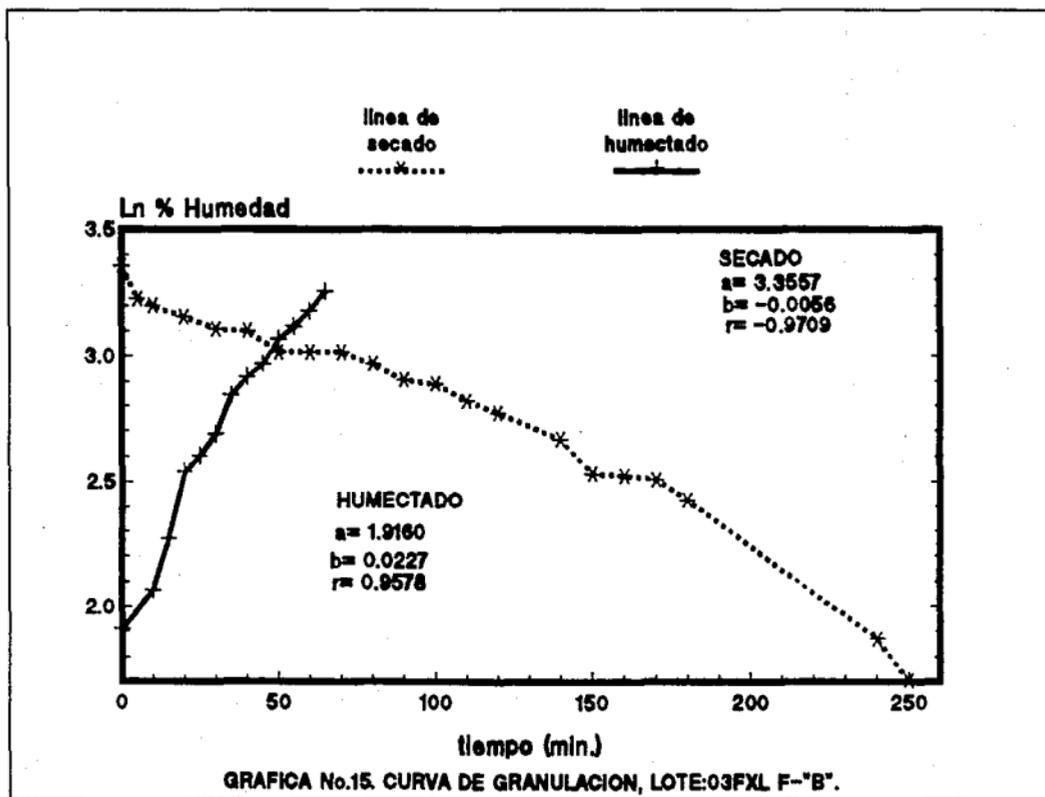


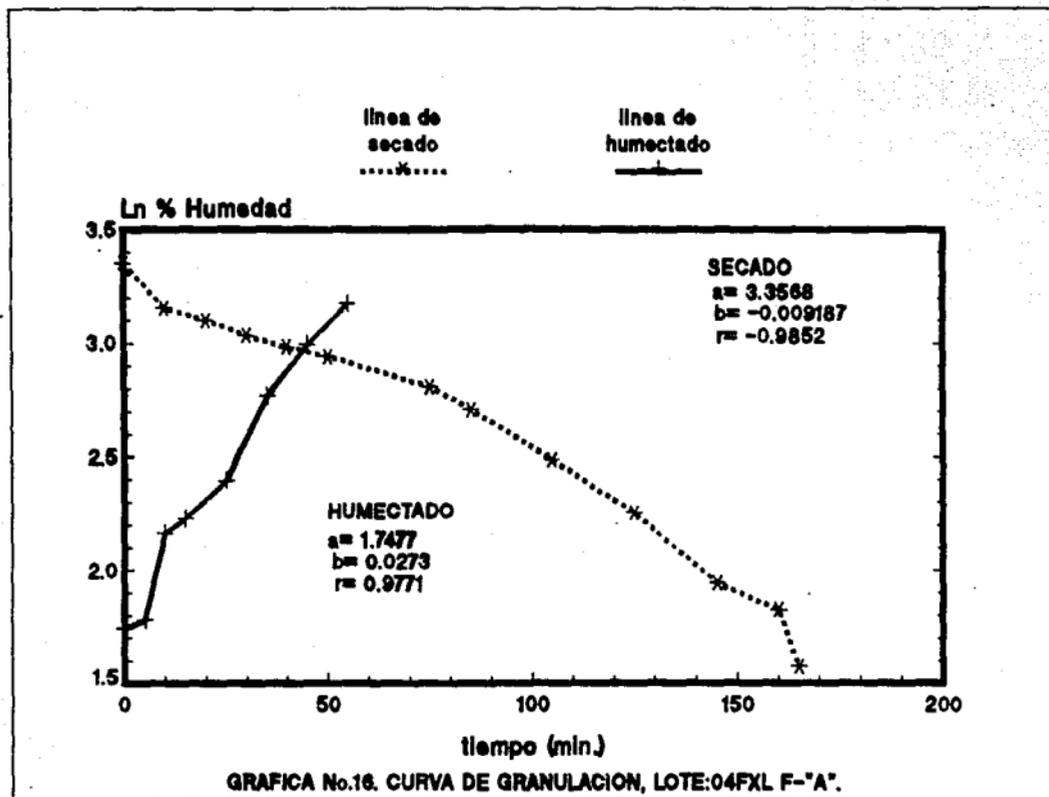


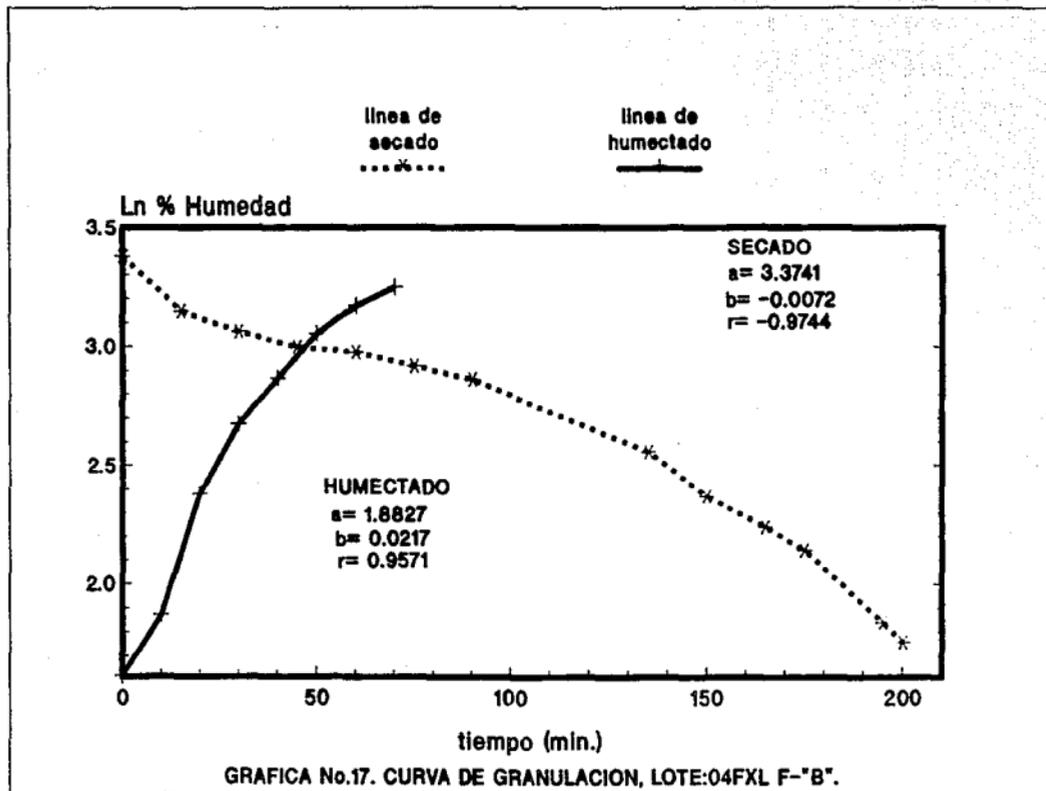
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

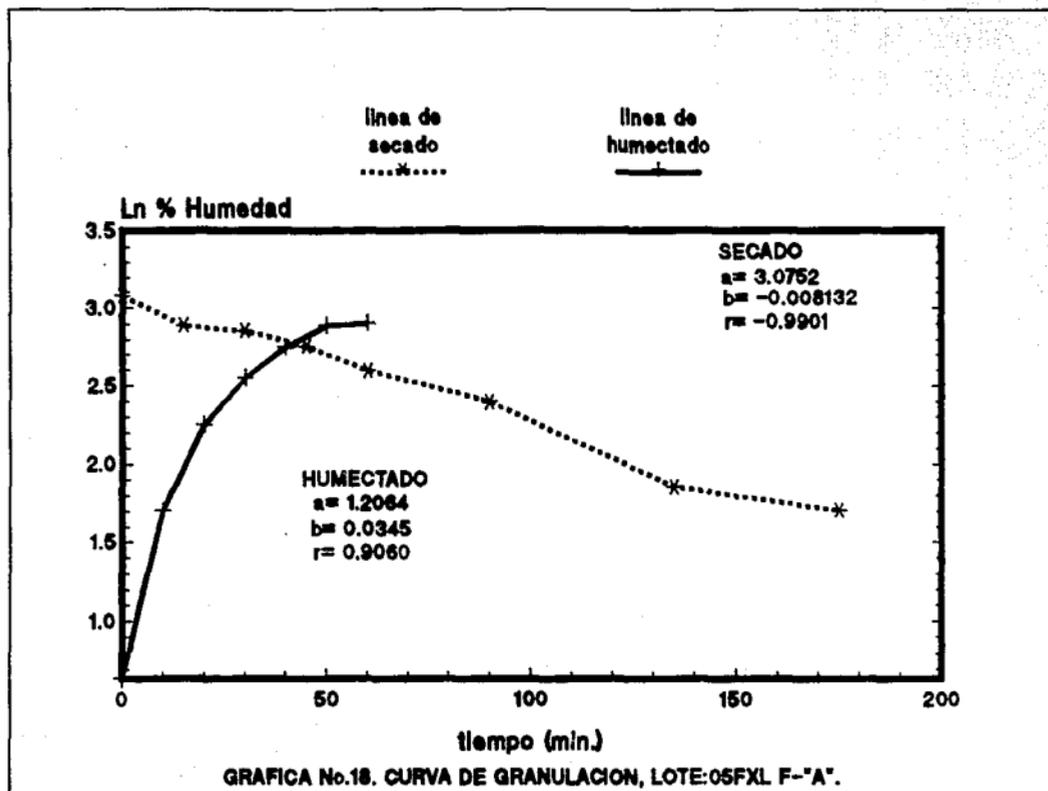


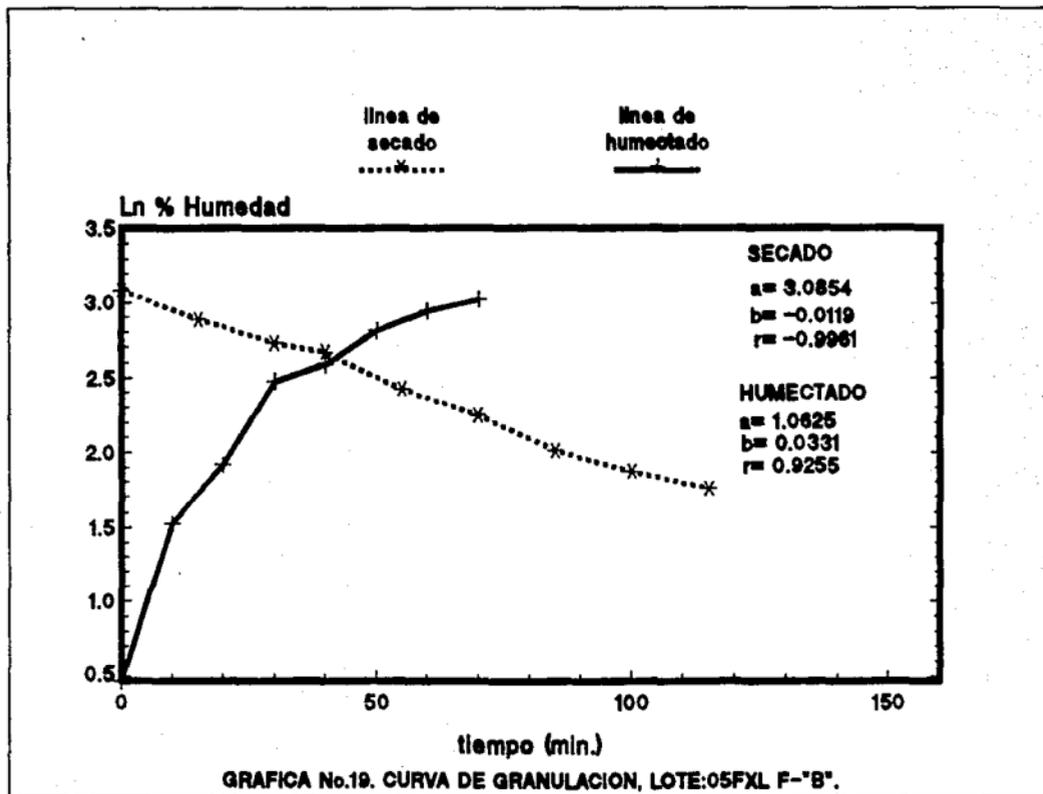












Para determinar a que tipo de modelo se ajustan los resultados obtenidos en las curvas de granulación (humectado y secado) se llevó a cabo una revisión de los valores obtenidos en el análisis de regresión lineal.

La tabla No. 19 recolecta los datos obtenidos de intercepto, pendiente y correlación lineal para cada fracción de granulado elaborado, cuando los datos son ajustados a los modelos de primer orden y orden cero, en las etapas de humectado y secado. Por otra parte las tablas No. 20 y No. 21 muestran los valores de regresión lineal múltiple, ajustada, cuadrado medio del error, porcentaje de confianza de la regresión y suma de cuadrados del error tanto de la etapa de humectado como de la etapa de secado.

Al respecto de las tablas anteriormente mencionadas, los valores obtenidos de regresión, regresión múltiple y regresión ajustada, son en la mayoría de los lotes cercanos a la unidad, cuando es utilizado el modelo de orden cero; la excepción es el lote 05FXL que obtiene valores muy parecidos al ser ajustados sus datos tanto en uno como en otro modelo. Por otra parte el valor de la pendiente "K" aumenta su valor de manera general al ser utilizada la ecuación de primer orden en la etapa de secado y la ecuación de orden cero en la etapa de humectado. Sin embargo estos parámetros no son contundentes para determinar si la tendencia de los datos del estudio se explica mediante los modelos de las ecuaciones mencionadas, ya que el valor de correlación ó de regresión solo demuestra la relación entre las dos variables (X y Y); por otra parte el valor de la pendiente por si sola no es suficiente para demostrar la tendencia hacia un modelo.

Los datos obtenidos del cuadrado medio del error y suma de cuadrados son contundentes, ya que estos parámetros demuestran las diferencias que existen entre los valores reales y los estimados o predichos para ese modelo; dicho de otra manera, estos parámetros explican que tanto los resultados experimentales del estudio se ajustan al modelo. En relación a ello, estos parámetros demuestran un valor pequeño cuando los datos son ajustados al modelo de la

ORDEN DE LA CINETICA	PRIMER ORDEN		ORDEN CERO	
ETAPA	HUMECTADO	SECADO	HUMECTADO	SECADO
LOTE				
03FXL "A"	a= 1.5354 b= 0.0275 r= 0.9664	3.2805 -0.0079 -0.9638	2.0375 0.3401 0.9981	24.2048 -0.1027 -0.9990
03FXL "B"	a= 1.9160 b= 0.0227 r= 0.9578	3.3557 -0.0056 -0.9709	5.0192 0.3254 0.9957	25.2690 -0.0783 -0.9972
04FXL "A"	a= 1.7477 b= 0.0273 r= 0.9765	3.3568 -0.0092 -0.9706	3.8078 0.3566 0.9903	24.6189 -0.1169 -0.9979
04FXL "B"	a= 1.8827 b= 0.0217 r= 0.9571	3.3741 -0.0072 -0.9744	4.2571 0.3225 0.9941	24.9001 -0.0936 -0.9962
05FXL "A"	a= 1.2026 b= 0.0345 r= 0.9060	3.0752 -0.0081 -0.9901	3.0536 0.2868 0.9817	19.1906 -0.0853 -0.9850
05FXL "B"	a= 1.0625 b= 0.0331 r= 0.9255	3.0854 -0.0119 -0.9961	1.9750 0.2807 0.9933	19.0533 -0.1274 -0.9840

TABLA No. 19. VALORES DE INTERCEPTO (a), PENDIENTE (b) Y COEFICIENTE DE REGRESION LINEAL (r), EN EL ANALISIS DE REGRESION LINEAL EFECTUADO A LAS CURVAS DE GRANULACION.

LOTE	ORDEN DE LA LA CINETICA	REGRESION MULTIPLE	REGRESION AJUSTADA	CUADRADO MEDIO DEL ERROR	% DE CONFIANZA DE LA REGRESION	SUMA DE CUADRADOS
03FXL "A"	PRIMER	0.9663	0.9173	0.0292	99.83	0.1167
	CERO	0.9977	0.9943	0.2917	99.99	1.1671
03FXL "B"	PRIMER	0.9581	0.9106	0.0192	100.00	0.2143
	CERO	0.9957	0.9906	0.3779	100.00	4.1573
04FXL "A"	PRIMER	0.9764	0.9440	0.0153	99.98	0.0767
	CERO	0.9903	0.9769	1.0447	99.99	5.2237
04FXL "B"	PRIMER	0.9564	0.8976	0.0245	99.92	0.1227
	CERO	0.9941	0.9858	0.6959	99.99	3.4796
05FXL "A"	PRIMER	0.9373	0.8483	0.0328	99.42	0.1313
	CERO	0.9754	0.9393	1.5510	99.91	6.2042
05FXL "B"	PRIMER	0.9804	0.9534	0.0144	99.99	0.0721
	CERO	0.9901	0.9764	0.8514	99.99	4.2567

TABLA No. 20. VALORES OBTENIDOS EN EL ANALISIS DE REGRESION LINEAL PARA LA ETAPA DE HUMECTADO, EN CADA FRACCION DE GRANULADO ELABORADO.

LOTE	ORDEN DE LA LA CINETICA	REGRESION MULTIPLE	REGRESION AJUSTADA	CUADRADO MEDIO DEL ERROR	% DE CONFIANZA DE LA REGRESION	SUMA DE CUADRADOS
03FXL "A"	PRIMER	0.9822	0.9618	0.0080	100.00	0.1872
	CERO	0.9989	0.9977	0.0852	100.00	1.4330
03FXL "B"	PRIMER	0.9707	0.9390	0.0105	100.00	0.1889
	CERO	0.9972	0.9940	0.1903	100.00	3.4254
04FXL "A"	PRIMER	0.9847	0.9667	0.0089	100.00	0.0888
	CERO	0.9979	0.9953	0.1963	100.00	1.9626
04FXL "B"	PRIMER	0.8991	0.7893	0.0845	99.99	0.8456
	CERO	0.9962	0.9917	0.3222	100.00	3.2222
05FXL "A"	PRIMER	0.9899	0.9760	0.0055	99.99	0.0276
	CERO	0.9849	0.9642	0.9183	99.99	4.5913
05FXL "B"	PRIMER	0.9959	0.9906	0.0016	100.00	0.0098
	CERO	0.9850	0.9653	0.6916	99.99	4.1495

TABLA No. 21. VALORES OBTENIDOS EN EL ANALISIS DE REGRESION LINEAL PARA LA ETAPA DE SECAO, EN CADA FRACCION DE GRANULADO ELABORADO.

cinética de primer orden, por lo que se demuestra que la tendencia que siguen los resultados es explicada por este modelo.

Se descarta la posibilidad de favorecer la tendencia de los datos del estudio hacia el modelo de la cinética de orden cero sólo con el valor de correlación lineal, ya que si consideramos un 95% de confianza, 3 grados de libertad cuando el número de observaciones es 5 y tenemos dos variables obtenemos un valor estimado de tablas para la regresión igual a 0.878 [30], valor inferior a los obtenidos en la regresión lineal de las curvas de humectado y secado, por lo que podemos decir que todos nuestros valores de regresión son significativos.

Por otra parte para la etapa de secado en cada fracción de granulado elaborado se realizó un análisis de regresión lineal, utilizando el modelo que describe la cinética general de secado [22]. La ecuación utilizada para explicar el modelo mencionado anteriormente fué la siguiente:

$$\ln (W-W_{\infty}) = \ln (W_0 - W_{\infty}) - Kt$$

Donde:

W= % Humedad

W₀= Intercepción ó % Humedad inicial

W_∞ = % Humedad final constante

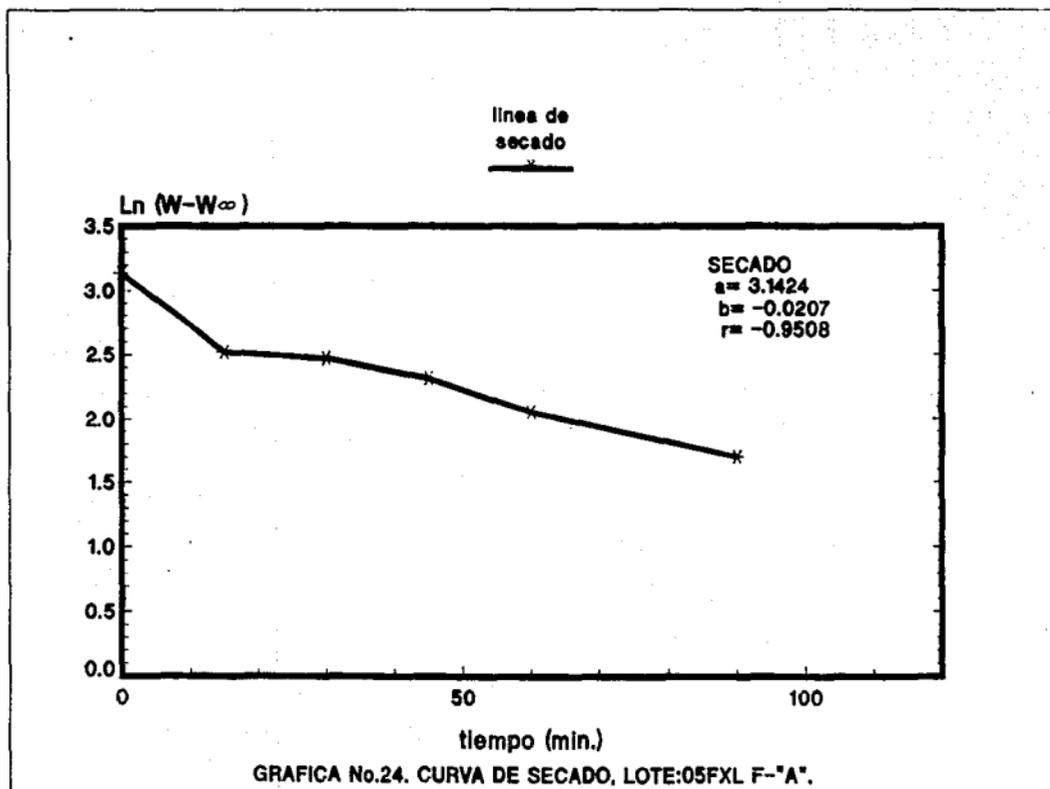
t= tiempo del proceso (minutos)

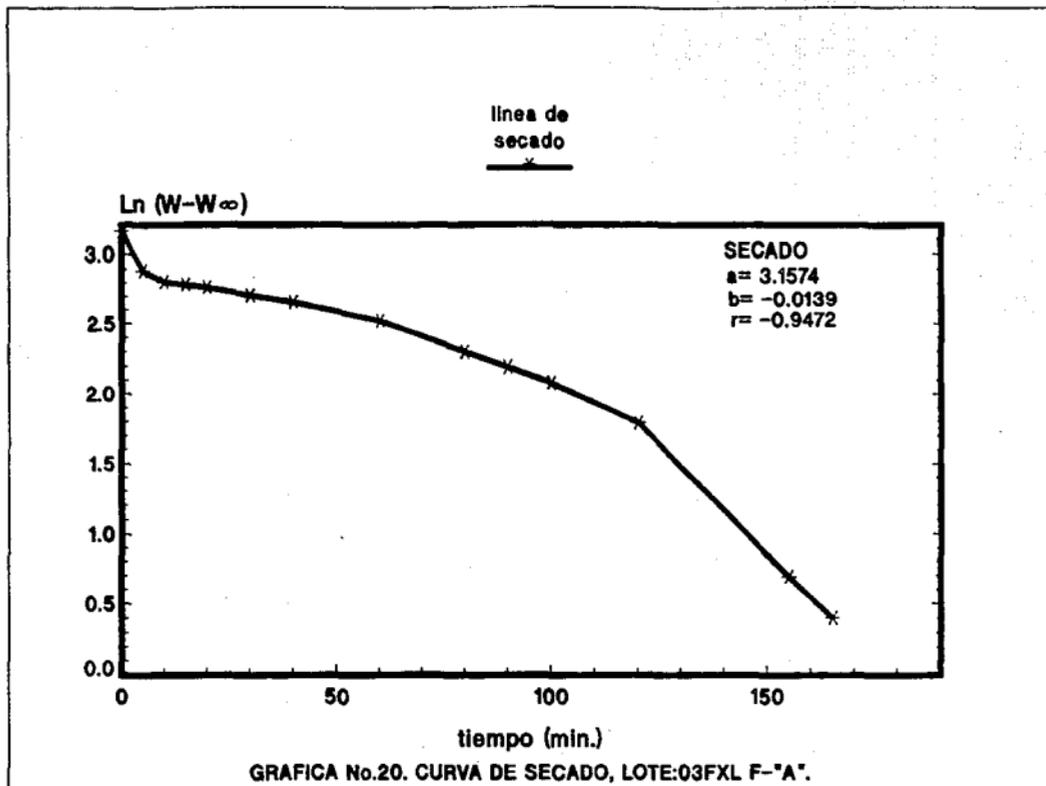
K= pendiente o constante de Secado

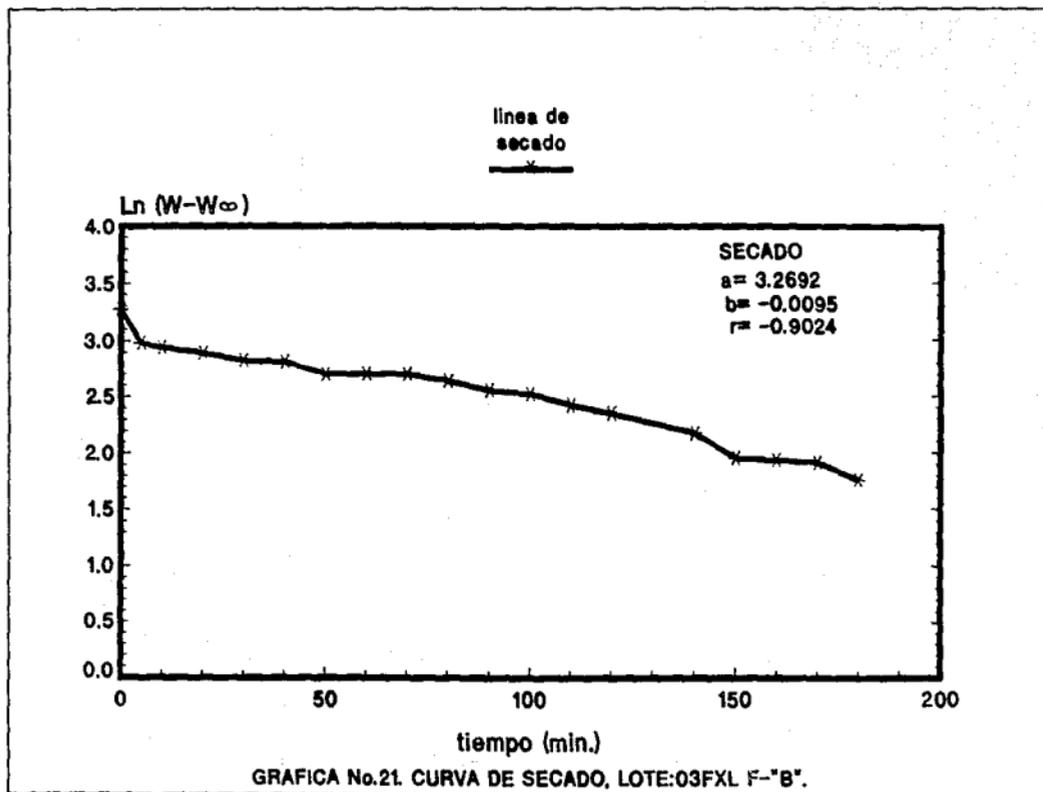
En las gráficas 20, 21, 22, 23, 24 y 25 se observa el comportamiento que mostró cada fracción de granulado elaborado al ajustar los datos experimentales al modelo de la cinética general de secado; así mismo en cada gráfica se presentan los valores de intercepción, pendiente y correlación lineal obtenidos.

Para determinar a que tipo de modelo se ajustan los resultados obtenidos en las curvas de secado se llevó a cabo una revisión de los valores obtenidos en el análisis de regresión lineal.

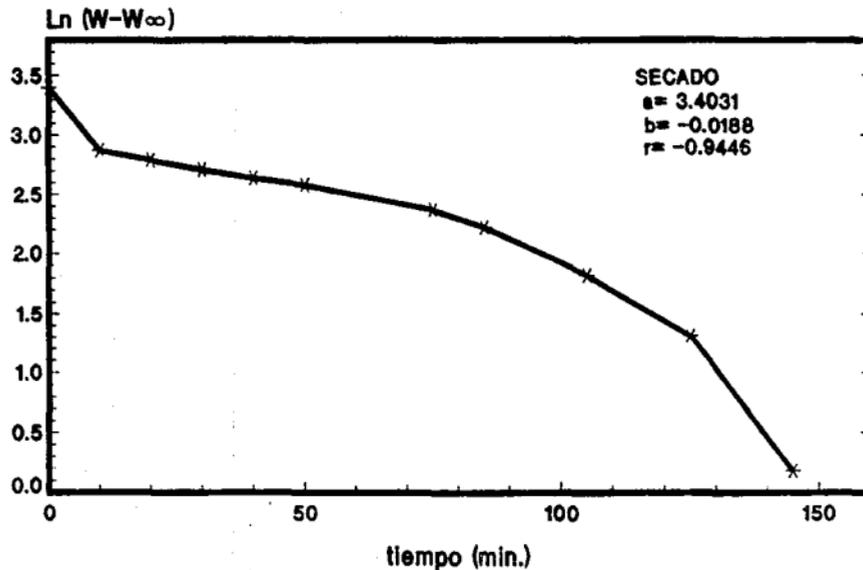
La tabla No. 22 recolecta los datos obtenidos de intercepción, pendiente y correlación lineal para cada fracción de granulado elaborado, cuando los datos son ajustados al modelo de la cinética general de secado. Por su parte la tabla No. 23 muestran los valores





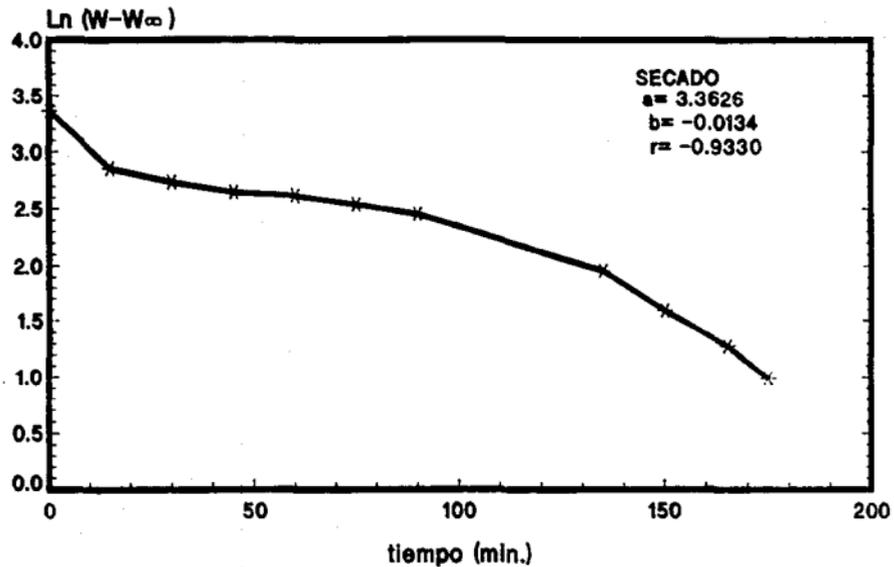


línea de
secado



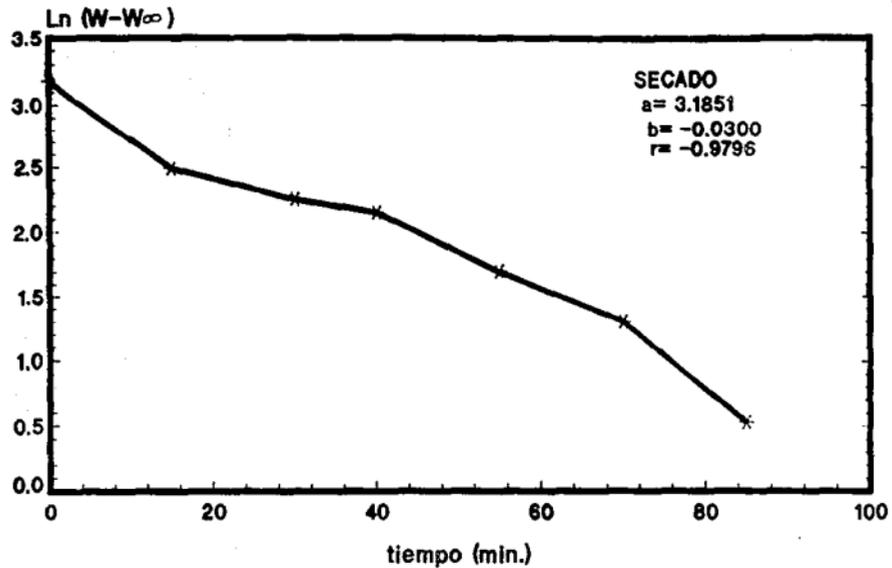
GRAFICA No.22. CURVA DE SECADO, LOTE:04FXL F-"A".

línea de
secado



GRAFICA No.23. CURVA DE SECADO, LOTE:04FXL F-"B".

línea de
secado



GRAFICA No.25. CURVA DE SECADO, LOTE:05FXL F-"B".

03FXL "A"	a= 3.1574 b=-0.01393 r=-0.9472
03FXL "B"	a= 3.2692 b=-0.0948 r=-0.9024
04FXL "A"	a= 3.4031 b=-0.0188 r=-0.9446
04FXL "B"	a= 3.3626 b=-0.0135 r=-0.9330
05FXL "A"	a= 3.1424 b=-0.0207 r=-0.9508
05FXL "B"	a= 3.1851 b=-0.0300 r=-0.9796

TABLA No. 22. RESULTADOS DEL ANALISIS DE REGRESION LINEAL EFECTUADO, CUANDO APLICAMOS LA ECUACION No. 3, EN LA ETAPA DE SECADO. SE PRESENTAN LOS VALORES DE INTERCEPTO (a), PENDIENTE O CONSTANTE DE SECADO (b) Y CORRELACION LINEAL (r).

LOTE	REGRESION MULTIPLE	REGRESION AJUSTADA	CUADRADO MEDIO DEL ERROR	% DE CONFIANZA DE LA REGRESION	SUMA DE CUADRADOS
03FXL "A"	0.9472	0.8879	0.0729	99.99	0.8019
03FXL "B"	0.9025	0.8035	0.0919	100.00	1.5614
04FXL "A"	0.9447	0.8804	0.1270	99.99	1.1433
04FXL "B"	0.9330	0.8562	0.1196	99.99	1.0760
05FXL "A"	0.9508	0.8800	0.1094	99.64	0.4377
05FXL "B"	0.9797	0.9517	0.0422	99.99	0.2110

TABLA No. 23. VALORES OBTENIDOS EN EL ANALISIS DE REGRESION LINEAL PARA LA ETAPA DE SECADO, UTILIZANDO LA ECUACION No. 3 , EN CADA FRACCION DE GRANULADO ELABORADO.

de regresión lineal múltiple, ajustada, cuadrado medio del error, porcentaje de confianza de la regresión y suma de cuadrados del error.

Al respecto de las tablas anteriormente mencionadas, la revisión de los valores encontrados demuestra que la tendencia que siguen es similar a la mostrada cuando los valores experimentales de la etapa de secado se ajustaron al modelo de la cinética de primer orden, por lo que se dice que la etapa de secado en el proceso de granulación para el estudio en particular es explicada por el modelo de la cinética general de secado; y además se establece también que la ecuación general de secado, representa un modelo de cinética de primer orden.

Considerando otros aspectos de las curvas de granulación, se advierte que el tiempo de humectación para los lotes elaborados de granulado fué de aproximadamente 65 minutos, así también observamos que el tiempo de secado fué muy variado; sin el objetivo del trabajo fué establecer los parámetros adecuados para efectuar el secado del producto. Por otra parte se establece que la velocidad del proceso es mayor en la etapa de humectado que en la etapa de secado en función de la constante "K" obtenida en cada caso, además se obtiene un promedio en el valor de la constante "K" de 0.03 en la etapa de humectado y de 0.01 en la etapa de secado cuando se utiliza el modelo de la cinética de primer orden y cuando es utilizado el modelo de la cinética de orden cero se obtiene un promedio en el valor de la constante "K" de 0.32 para la etapa de humectado y de 0.10 para la etapa de secado.

Para corroborar la linealidad de cada una de las gráficas obtenidas con los datos de humectado y secado en cada modelo propuesto se realizó una prueba de hipótesis, utilizando los valores de "F" calculada (F_c) obtenida en el análisis de regresión lineal, los cuales se compararon con los obtenidos en tablas (F_t), de acuerdo a las siguientes consideraciones:

H₀: El modelo es insuficiente.

H_a: El modelo es suficiente.

Donde:

* Si $F_c < F_t$ entonces se acepta H_0 , el modelo es insuficiente y por lo tanto la gráfica obtenida no es lineal.

* Si $F_c > F_t$ entonces se rechaza H_0 , el modelo es suficiente y la gráfica obtenida cumple con la linealidad. [32]

Los valores obtenidos de "F" calculada se compararon con los valores de "F" de tablas en la tabla No. 24, la cual se presenta posteriormente. El valor de "F" de tablas se determinó a un 95% de confianza y con los grados de libertad obtenidos en el análisis de regresión lineal.

De acuerdo a los valores obtenidos en la tabla No. 24, se determinó que en todos los casos "F" calculada es mayor que "F" de tablas, por lo que entonces se rechaza " H_0 ", el modelo es suficiente y por lo tanto las gráficas obtenidas cumplen con la linealidad.

Por otra parte en las curvas de granulación encontramos intersecciones ó puntos de cruce entre las líneas de humectado y secado; interpolando hacia el eje de las ordenadas y hacia el eje de las abscisas podemos determinar el porcentaje de humedad y el tiempo transcurrido en la intersección. La tabla No. 25 muestra los valores obtenidos de porcentaje de humedad y tiempo para cada uno de los granulados en la intersección.

Se advierte que el porcentaje de humedad y el tiempo en el proceso va disminuyendo a medida que se tiene un mayor conocimiento del proceso, ya que el lote 03FXL fué el primer lote elaborado con las modificaciones propuestas, este tiene el mayor tiempo y el mayor porcentaje de humedad en la intersección.

Por otra parte si se consideran los puntos de intersección ó cruce de las líneas de Humectado y Secado para el proceso de Manufactura del producto, es posible optimizar el proceso de granulación, ya que el tiempo general del proceso, el gasto de energía y por tanto el costo de producción se pueden ver disminuidos. (Estudios posteriores podran demostrar este hecho)

CINETICA	PRIMER ORDEN				ORDEN CERO				CINETICA GENERAL	
	HUMECTADO		SECADO		HUMECTADO		SECADO		DE SECADO	
ETAPA	Fc	Ft	Fc	Ft	Fc	Ft	Fc	Ft	Fc	Ft
TIPO DE F	Fc	Ft	Fc	Ft	Fc	Ft	Fc	Ft	Fc	Ft
3FXL "A"	56.46	7.717	328.5	4.75	881.1	7.71	5771	4.71	96.04	4.75
03FXL "B"	123.2	4.84	293.9	4.42	1274	4.84	3185	4.42	74.63	4.42
04FXL "A"	102.2	6.61	320.5	4.96	254.7	6.61	2354	4.96	74.64	4.96
04FXL "B"	53.61	6.61	42.21	4.96	418.4	6.61	1319	4.96	60.54	4.96
05FXL "A"	28.97	7.71	245.5	6.61	78.4	7.71	162.4	6.61	37.69	6.61
05FXL "B"	123.7	6.61	739.7	5.99	212.3	6.61	195.7	5.99	119.1	5.99

TABLA No. 24. VALORES DE F CALCULADA (Fc) Y DE F DE TABLAS (Ft) OBTENIDAS PARA LA PRUEBA DE HIPOTESIS DE LINEALIDAD EN LAS GRAFICAS OBTENIDAS CON LOS DATOS DE HUMECTADO Y SECADO.

LOTE	03FXL "A"	03FXL "B"	04FXL "A"	04FXL "B"	05FXL "A"	05FXL "B"
PORCIENTO DE HUMEDAD	19.30	20.50	19.50	19.90	16.00	13.90
TIEMPO (MIN.)	50.00	49.00	45.00	47.00	43.00	42.00

TABLA No. 25. VALORES DE PORCIENTO DE HUMEDAD Y TIEMPO ENCONTRADOS EN LA INTERSECCION DE LAS CURVAS DE HUMECTADO Y SECADO PARA CADA FRACCION DE GRANULADO ELABORADO.

3. Análisis de las condiciones de trabajo en las etapas de humectado y secado.

Revisando nuevamente la tabla No. 1, podemos apreciar las diferencias entre el proceso utilizado en los lotes 01FXL, 02FXL y los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL, para nuestro caso las variantes apreciables resultan ser las siguientes:

En la etapa de mezclado previa a la humectación observamos solo un cambio en la temperatura del aire de entrada, ya que la modificación hecha fué de 60 a 50 °C, aunque la variación en el cambio de temperatura es pequeña, es posible que ésta modificación haya mantenido la humedad inicial de la mezcla de polvos y con ello mejorado las propiedades del granulado.

Para la etapa de humectación no se llevo a cabo ningún cambio y las condiciones de trabajo fueron las mismas para todos los lotes. (ver tabla No. 1)

Sin embargo los cambios relevantes se realizaron en la etapa de secado, básicamente en el volumen del aire de entrada, ya que para los lotes 01FXL y 02FXL se utilizó siempre una misma condición de trabajo, mientras que para los 03FXL, 04FXL y 05FXL el volumen de entrada fué disminuyendo conforme aumentaba el tiempo de secado y conforme se secaba el granulado; esta disminución gradual en el volumen de entrada de aire fué importante y beneficiosa, ya que evitó que al secar el granulado y perder el peso de agua contenido, este empezara a impactarse fuertemente con las paredes del lecho fluido, rompiendo los granulados ya formados y aumentando la proporción de partículas finas. [4]

Por otra parte el gradiente de volumen de entrada de aire en la etapa de secado permitió una mejor formación del puente unión (aglomerante) entre las partículas de polvo, descartando la posibilidad de uniones débiles entre las partículas aglomeradas. Estos cambios efectuados permitieron obtener gránulos más grandes, uniformes y compactos. [5]

La variación de las proporciones de agente humectante y agente lubricante fué también importante ya que se incrementó la cantidad

de cada uno de ellos en los lotes elaborados bajo las condiciones del proceso "B" (ver tabla No. 1), respecto al primero esto permitió por una parte realizar una humectación intensiva, que asegurara dejar bien granulada la mezcla de polvos, evitando llevar el humectado mas allá de una pasta húmeda, que pudiese formar grandes aglomerados y se provocaran problemas futuros en el proceso de producción. Por otra parte el incremento en el porcentaje de agente lubricante permitió mayor fluidez a la etapa de tableteado del granulado.

La eliminación de los problemas mencionados anteriormente durante la compresión fué consecuencia de un granulado con mejores propiedades granulométricas.

4. Condiciones de trabajo en las etapas de compresión.

Al respecto no hubo ninguna variación, más cabe resaltar nuevamente que el incremento en el porcentaje de agente lubricante facilitó el proceso de compresión, eliminando la adherencia del granulado a los punzones y mejorando las características de los comprimidos.

5. Análisis de los resultados obtenidos en las pruebas físicas y químicas de los comprimidos.

5.1 Peso (Masa) Promedio.

Aunque la presentación para los lotes 01FXL y 02FXL es diferente a la de los lotes 03FXL, 04FXL, 05FXL, en la tabla No. 17 se observa la diferencia en la desviación estandar, ya que el valor que se presenta para los lotes 01FXL y 02FXL es mayor al de los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL; por otra parte durante la determinación se encontraron 5 tabletas de 20 fuera de especificaciones, lo cual constituye la causa de la variación en este parámetro. [33]

5.2 Altura (Espesor).

Para los valores obtenidos de éste parámetro físico se observa una diferencia en los promedios obtenidos, sin embargo esto es debido a que los lotes del proceso "A" tienen diferente presentación a los del proceso "B". Por su parte la desviación estandar es pequeña en general, sin embargo los valores más grandes son los resultantes para los lotes del proceso "A", esto puede constituir un indicio de las variaciones obtenidas en otros parámetros.

5.3 Dureza.

Los resultados obtenidos para este parámetro demuestran que los promedios obtenidos en los cinco lotes se encuentran dentro de las especificaciones; sin embargo la desviación estandar demuestran una diferencia importante, ya que los lotes del proceso "A" reportan desviaciones estandar mayores, como consecuencia de valores obtenidos fuera de especificaciones durante la determinación.[33]

5.4 Tiempo de Desintegración.

Los valores obtenidos en todos los lotes fueron aceptables y dentro de especificaciones, debido a ello las modificaciones estudiadas en el presente trabajo no afectaron a este parámetro y además se descartó la posible idea de que el incremento en el porcentaje del agente lubricante pudiese modificar los valores de tiempo de desintegración obtenidos.

5.5 Tiempo de Disolución y Porcentaje Disuelto.

Para los lotes 01FXL y 02FXL se observan valores muy bajos comparados con los subsecuentes lotes realizados. Es de notar que el

por ciento disuelto para el lote 01FXL no se encuentra dentro de especificaciones. Estos resultados permiten sugerir que la uniformidad de los comprimidos no era adecuada y esto por causa de la variación que había en el peso ó masa de las tabletas, consecuencia de un mal proceso de granulación. Por otra parte para los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL, los resultados demuestran que los porcentos disueltos, se encuentran dentro de especificaciones y además son semejante entre sí.

5.6 Friabilidad.

Los resultados para éste parámetro demuestran una friabilidad mayor y total en los lotes 01FXL y 02FXL, ya que se encontraron tabletas laminadas y en algunos casos rotas al final de la prueba, por lo que se encuentran fuera de especificaciones. Las causas de estos resultados se deben a la variación de dureza en las tabletas y a la deficiencia de buenas propiedades granulométricas.

El contraste se observa en los lotes 03FXL, 04FXL y 05FXL ya que para estos lotes los valores obtenidos son pequeños y dentro de especificaciones.

CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. El análisis granulométrico realizado demostró de manera general que los lotes elaborados con las modificaciones en las condiciones de trabajo de la etapa de granulación y el aumento en las concentraciones de agente lubricante (Estearato de Magnesio) y agente humectante (Agua Purificada), tuvieron mejores propiedades reológicas y micromeríticas que los granulados anteriormente elaborados.

2. Cualquier variación en los parámetros del proceso tendrá un efecto negativo en la calidad del producto final.

3. El análisis de los datos obtenidos para las etapas de humectado y secado se explican a través de una cinética de primer orden.

4. Se tiene un tiempo de intersección menor en la relación humectado-secado durante el transcurso de la elaboración del producto, obteniéndose granulados con propiedades micromeríticas adecuadas.

5. Las modificaciones con las que se trabajaron los tres últimos lotes del producto, demostraron ser las más adecuadas.

Los parámetros adecuados para la elaboración del granulado se muestran en la tabla que a continuación se presenta.

PARAMETRO	CONDICION
Etapas de Mezclado.	
Temperatura del Aire de Entrada (°C)	50.0
Volúmen del Aire de Entrada(m ³ /hr)	2000.0(10 min.) 2500.0(10 min.) 3000.0(Final)
Intervalo de Sacudida(min.)	3.0
Duración de Sacudida (seg.)	5.0
Temperatura Final del Producto (°C)	30.0
Etapas de Humectación.	
Indicador de la Bomba	50.0
Vel. de Inyección del Agente Humec.(L/min)	3.1
Altura del atomizador(posición)	4a.
Temperatura del Aire de Entrada (°C)	60.0
Volúmen del Aire de Entrada(m ³ /hr)	2500.0
Presión de Aire del Atomizador (bar)	3.2
Intervalo de Sacudida (min.)	0.5
Duración de Sacudida (seg.)	5.0
Etapas de Secado.	
Temperatura del Aire de Entrada (°C)	90.0
Volúmen del Aire de Entrada (m ³ /hr)	3000.0(10.0 min.) 2500.0(10.0 min.) 2000.0(Final)
Intervalo de Sacudida (min.)	1.0
Duración de Sacudida (seg.)	5.0
Otras Variaciones.	
Proporción de Agente Humectante (L)	200.0
Proporción de Agente Lubricante (%)	1.0

TABLA No. 26. CONDICIONES ADECUADAS PARA LA ELABORACION DEL GRANULADO DEL PRODUCTO.

BIBLIOGRAFIA

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Campbell Robert J., "Fluid Bed Control Based on Moisture Content", Suplemento de Vector Corporation, Marion Iowa, U.S.A. 1990.
2. Campbell Robert J., "Cartridge Filter Use in Fluid Beds", Suplemento de Vector Corporation, Marion Iowa, U.S.A. 1990.
3. Catalán Parra D., "Curso de Actualización sobre Tecnología Farmacéutica", Asociación Farmacéutica Politécnica, Marzo-Abril México 1984, p.p. 143-151
4. Alonso Pérez V., "Curso de Actualización sobre Tecnología Farmacéutica", Asociación Farmacéutica Politécnica Marzo-Abril México 1984, p.p. 12-37.
5. Propst Cecil W., "Granulation and Drying Techniques", Suplemento de Lewis/Home Company, 319 South Fourth Street St. Louis Missouri 1990, p.p. 2-22.
6. Kulling Walter and Simon Eduard, "Fluid-Bed technology applied to pharmaceuticals", Pharm. Technol. Int., 3, (1), 29-33, January 1980.
7. Olsen Kenneth W., "Batch Fluid-Bed Processing Equipment- A Design Overview: Part I", Pharm. Technol. Int., 34-46, January 1989.
8. Littman H. , "An overview of flow regimes in fluidized beds", Pharm. Technol., 2, (3), 48-61, March 1985.

9. Rowley Fred A., "Scale-Up Factors in Adapting a Conventional Granulating Process to a Fluid-Bed Granulator", Pharm. Technol., 11, (9), 76-84, September 1987.
10. Banks Michael and Aulton Michael E., "Fluidised-Bed Granulation: A Chronology", Drug. Dev. Ind. Pharm., 17, (11), 1437-1463, 1991.
11. Rowley Fred A., Effects of the Bag-Shaking Cycle on the Particle Size Distribution of Granulations", Pharm. Technol. Int., 30-33, March 1990.
12. Patel Nagin K. and Poola Nagaraju R., "Fluidized-Bed Agglomeration of Acetaminophen", Drug. Dev. Ind. Pharm., 15, (8), 1175-1198, 1989.
13. Schwartz Joseph B., "Granulation", Drug. Dev. Ind. Pharm., 14, (14), 2071-2090, 1988.
14. Cartensen J.T., and Zoglio M.A., "Tray Drying of Pharmaceutical Wet Granulations", J. Pharm. Sci., 71, (1), January 1982.
15. Dahl Terrence C. and Bormeth Andreas P., "Naproxen Controlled Release Matrix Tablets: Fluid Bed Granulation Feasibility", Drug. Dev. Ind. Pharm., 16, (4), 581-590, 1990.
16. W. Olsen Kenneth, "Batch Fluid-Bed Processing Equipment- A Design Overview: Part II", Pharm. Technol., 39-46, June 1989.

17. Alkan M. H. and Yuksel A. , "Granulation in a Fluidized Bed II Effect Amount on the final Granules", Drug. Dev. Ind. Pharm., 12, (10), 1529-1543, 1986.
18. Villafuerte Robles L., "Diseño de Medicamentos en la Industria Farmacéutica", COSNET-ENCB-IPN, México 1984, p.p. 162-168.
19. Mehta Atul M., "Scale-Up Considerations in the Fluid-Bed Process for Controlled-Release Products", Pharm. Technol., 46-52, February 1988.
20. Scott Morton W., Lieberman Herbert A., "Continuous Production of Tablet Granulations in a Fluidized Bed I", J. Pharm. Sci., 53 , (3), 314-319, March 1964.
21. Rankell Albert S. and Scott Morton W. et al, "Continuous Production of Tablet Granulations in a Fluidized Bed I", J. Pharm. Sci., 53, (3) , 320-324, March 1964.
22. Cartensen J.T. , Lai Thomas et al. , "Physical Aspects of Wet Granulations I: Distribution Kinetics of Water", J. Pharm. Sci., 65, (7), 992-997, July 1976.
23. Zoglio Michael A. , Hubert H. E. , "Physical Aspects of Wet Granulations II: Factors Involved in Prolonged and Excessive Mixing", J. Pharm Sci. , 65, (8), 1205-1208, August 1976.
24. Zajic Lovorka and Buckton Graham , "The Use of Energy Values to Predict Optimum Binder Selection for Granulations", Int. J. Pharm. , 59, 155-164, 1990.

25. Lachman Leon, "The teory and Practice of Pharmacy", LEA & FEBIGER , Philadelphia U.S.A. 1986, Third Edition, p.p.50-53.
26. Castellan Gilbert W., "Fisicoquímica", Fondo educativo Interamericano, México 1976, 2a. edición, p.p. 720,721.
27. Latham, "Elementos de Cinética de Reacciones", Ed. El Manual Moderno, México 1980, p.p. 6-23.
28. T. Schaeffer and O. Worts, "III Effects of Inlet Air Temperature and Liquid Flow Rate on Granule Size and Size Distribution", Arch. Pharm. Chemi. Sci., Ed. 6, 1978 ,pp 1-13.
29. T. Schaeffer and O. Worts, "IV. Effects of Binder Solution and Atomization on Granule Size and Size Distribution", Arch. Pharm. Chemi. Sci., Ed. 6, 1978, pp 14-25.
30. Herbert Arkin, Tables for Statisticians, Barnes and Noble Inc., Second Edition, New York 1972, p.p. 123,155.
31. Pearson E.S., The Biometrika Tables for Statician, 1, Biometrika 1966, Apendix IX, p.p. 438.
32. Chaterjee S. and Price B., "Regression Analysis by Example", John Wiley and Sons Inc., New York 1977, p.p. 56,57.
33. Dantus M., Tesis: "Determinación de la capacidad de proceso de una forma farmacéutica sólida (tableta) durante las etapas de compresión y acondicionamiento", Universidad Iberoamericana, México 1993, p.p. 1-44.