

Extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido usando la simulación por computadora

Scale up the solid-liquid mixing process, with computer simulation use

JENNY F SATURNO ARIAS^{1*}, ENRIQUETA C RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ¹,
JULIBEL S MARTÍNEZ HIGUERA¹, DANY J SATURNO ARIAS

RESUMEN

Se realizó la extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido de unas tabletas comprimidas de propranolol utilizando la simulación por computadora, para ello fue necesario realizar un experimento previo conformado por tres lotes que se elaboraron por triplicado. A las tabletas comprimidas obtenidas se les evaluó la uniformidad de peso, espesor, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución.

Con los resultados obtenidos de la evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas y empleando el número adimensional de Froude se crearon tres escenarios en el simulador Arena® versión 12.0., donde se seleccionaron el tiempo (15 minutos) y la velocidad de mezclado sólido-líquido (400 rpm), para ser verificados experimentalmente en un lote elaborado por triplicado, el cual permitió concluir que se logró la extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido de unas tabletas comprimidas de propranolol usando la simulación por computadora.

Palabras clave: Tabletillas comprimidas, simulación, extrapolación, propranolol, análisis dimensional, Froude.

ABSTRACT

It was performed the extrapolation of solid-liquid mixing process of a propranolol compressed tablets using computer simulation, for that it was necessary to implement a preliminary experiment which consisted of three lots that were produced in triplicate. The compressed tablets obtained were evaluated for weight uniformity, thickness, hardness, friability, disintegration time and dissolution rate.

With the results of the evaluation of the properties of the compressed tablets and using the Froude dimensionless number, three scenarios were created in the Arena® simulator version 12.0., where the time (15 minutes) and speed of solid-liquid mix (400 rpm) were selected. These values were verified experimentally in a batch prepared in triplicate, suggesting that we achieved extrapolation of the solid-liquid mix process of propranolol compressed tablets using computer simulation.

Key words: compressed tablets, simulation, extrapolation, propranolol, dimensional analysis, Froude.

Introducción

En la elaboración de formas farmacéuticas (FF) sólidas finales o intermedias como las cápsulas, comprimidos y granulados, el método de manufactura más utilizado es la granulación húmeda (Navascués, 2002), en donde se mejoran las propiedades de flujo y la capacidad de compresión de las materias primas al aumentar el tamaño de las partículas

(Farmacotecnia, 2004). Uno de los principios activos (PA) que posee deficientes propiedades de flujo y pobre capacidad de compresión es el propranolol.

El propranolol es un antagonista competitivo de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos, indicado en el caso de pacientes con hipertensión arterial (Vademécum, 2010). Esta enfermedad resulta ser un importante problema de salud, ya que para el año 2005

¹ Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.
E-mail: jennysaturno81@yahoo.com / corit15@yahoo.com

* Autor a quien dirigir la correspondencia

el 24% de la población venezolana la sufría (López y col., 2013) y en el 2013 esta cifra aumentó al 34% (Cardona, 2013). Convirtiéndose hoy en día en un factor de riesgo, responsable del 50% de la morbilidad cardiovascular y del 75% de la cerebrovascular (López y col., 2007). Basado en estas cifras alarmantes, se seleccionó el clorhidrato de propranolol como PA básico empleado para realizar la extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido involucrado en la fabricación de unas tabletas comprimidas por el método de granulación húmeda, que involucra un mezclado sólido-líquido y una granulación.

En el mezclado sólido-líquido se incrementa el tamaño de las partículas con el líquido aglutinante, a través de la formación de puentes de hidrógeno. Seguido por un proceso de granulación que busca uniformar el tamaño de los gránulos obtenidos. Este proceso de mezclado afecta las propiedades finales de las FF que se elaboran, por ello, debe ser extrapolado de forma adecuada, de manera de reproducir dichas propiedades durante su fabricación a pequeña y a gran escala.

La extrapolación es un proceso en el cual se llevan los resultados obtenidos en el departamento de investigación y desarrollo al de producción, básicamente se busca aumentar el tamaño del lote, para ello es imprescindible contar con una escala intermedia entre la piloto e industrial y considerar las similitudes del proceso en ambas escalas (Levin, 2001).

La mayoría de las veces la extrapolación, se lleva a cabo a través de las antiguas técnicas de ensayo y error, que se basan en la experiencia del formulador encargado, donde el éxito de la misma se puede lograr pero no siempre es garantizado, por lo que se necesita un mayor número de lotes para conseguirlo. En la actualidad se busca realizar la extrapolación, por el análisis dimensional que genera un número sin dimensiones que permite relacionar dos escalas, dos plantas o dos equipos diferentes, caracterizando completamente el proceso (Levin, 2001). Basado en este análisis la simulación es una herramienta tecnológica que permite realizar todos los ensayos o experimentos de la extrapolación en una computadora.

La simulación es la imitación de una situación del mundo real en forma matemática, en donde se pueden ofrecer varios escenarios posibles y en función a estos, se le permite al usuario realizar miles de pruebas sin provocar efectos sobre el mundo real, es decir, la simulación es la imitación de un proceso en un período de tiempo, por ello, se podría imitar la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido para obtener diversas FF, donde solo sería necesario utilizar una computadora

y un programa de simulación (Hillier y Liberman, 2004; Pérez, 2007).

Específicamente la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido requiere insumos, materias primas, equipos, horas hombre, entre otros. Sí se trabaja por el método de ensayo y error se necesitan varios lotes para poder ajustar y definir los parámetros a escala industrial. Sin embargo, el empleo de la simulación para realizar la transferencia tecnológica permite disminuir los costos, ya que todos los cambios se realizan en una computadora y solo se necesita un lote para la verificación de los resultados.

Basado en esto se puede decir que la simulación es una ventana hacia el futuro, una alternativa para generar mejores resultados, corriendo menores riesgos, siendo muy beneficioso para que el Farmacéutico la incluya dentro de su ejercicio profesional, tanto a nivel piloto como industrial, ya que podría formular, extrapolar y fabricar diversos medicamentos sin realizar un gran número de experimentos en el laboratorio, porque todos estos se realizan en la computadora, en un corto período de tiempo, ahorrando de esta manera materia prima, por ende disminuyendo los costos y aumentando el rendimiento (Hillier y Liberman, 2004).

El presente trabajo tuvo como objetivo simular la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido, para ello fue necesario: crear el modelo de simulación computarizado del proceso de mezclado sólido-líquido, seleccionar la data de entrada requerida para la simulación, realizar la transferencia tecnológica de dicho proceso de mezclado sólido-líquido en una computadora y finalmente verificar experimentalmente los resultados obtenidos en la transferencia tecnológica realizada en la simulación.

Materiales y métodos

En esta investigación se emplearon como materias primas de uso farmacéutico el clorhidrato de propranolol (PA), polivinilpirrolidona (PVP) k-29 (agente aglutinante), avicel PH 102 (diluyente), croscarmelosa sódica (desintegrante) y laurilsulfato de sodio (lubricante), además de materiales y equipos de laboratorio. Se inició el experimental evaluando el tamaño de las partículas y las propiedades de flujo del PA, con lo cual se estableció el método de manufactura. Seguidamente fue necesario:

CREAR EL MODELO DE SIMULACIÓN COMPUTARIZADO DEL PROCESO DE MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO

El modelo de simulación se creó basado en cada una de las operaciones unitarias involucradas en la

fabricación de las tabletas comprimidas de propranolol, empleando el simulador Arena® versión 12.0.

SELECCIONAR LA DATA DE ENTRADA REQUERIDA PARA LA SIMULACIÓN

Se realizó un experimental previo a escala piloto que estuvo conformado por tres lotes realizados por triplicado, los cuales utilizaron una dispersión de PVP al 10% p/p. En la elaboración de cada lote se pesaron 25,00 gramos del PA y diferentes cantidades de PVP, avicel PH 102, croscarmelosa sódica y laurilsulfato de sodio para hacer un lote de 100,00 gramos. Seguidamente, se procedió a mezclar el PA con el avicel PH 102 (mezclado SS1) en un mezclador de cubo Erweka® por un tiempo de 2 minutos, a una velocidad de 200 rpm. Luego se añadió a dicha mezcla el 50% de la croscarmelosa sódica y se empleó un tiempo de 2 minutos a una velocidad de 200 rpm (mezclado SS2) en el mismo equipo.

Posteriormente, se procedió a realizar el mezclado sólido-líquido con la dispersión de PVP previamente elaborada en el mezclador sigma Erweka® a 230 rpm, la masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6. Los gránulos se secaron en las bandejas de la estufa marca Memmert® por 4 horas a una temperatura de 50 °C ± 2 °C.

Posteriormente, se pasaron nuevamente los gránulos secos por el granulador oscilante Erweka® acoplado con un tamiz de abertura de malla N° 10. Se realizó el mezclado sólido-sólido del 50% restante del desintegrante (Mezclado SS3), seguidamente se le añadió el lubricante (Mezclado SS4) en el mezclador de cubo Erweka®, por 3 minutos a una velocidad de 200 rpm y finalmente se realizó la compresión de la mezcla obtenida en la tableteadora Korsh® con punzones de 5 mm de diámetro en un rango de peso de 148-172 mg; garantizando 40 mg del PA por cada tableta comprimida.

Las velocidades y los tiempos involucrados en cada una de las operaciones unitarias se determinaron experimentalmente. A cada lote de las tabletas comprimidas obtenidas se les evaluó la uniformidad de peso, espesor, dureza, porcentaje de friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución. Estos se presentan a continuación.

Uniformidad de peso: De acuerdo con la USP 29 se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140. Se determinó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 160 mg ± 7,5%. (United States Pharmacopeia 29, 2006)

Dureza: Se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada muestra en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140 y empleando el durómetro Stokes® se determinó la dureza de cada una de estas, con las cuales se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 8-10 KgF. (Farmacopea Argentina, 2003)

Espesor: Se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada muestra en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140 y se determinó el espesor con el medidor Mitutoyo®, con estos resultados se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 0,16-0,18 pulgadas (Banker y Anderson, 1986).

Tiempo de desintegración: De acuerdo con la USP 29 se pesaron 6 tabletas comprimidas por triplicado en la balanza marca Adventurer Ohaus® N° AR2140, seguidamente se colocaron cada una en las cestas del equipo de desintegración Vander Kamp®, el cual tenía un baño de maría con agua destilada a una temperatura de 37 °C ± 2 °C. Se determinó el tiempo en que tarda cada tableta en desintegrarse, con los resultados obtenidos se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el límite establecido debería ser menor a 30 minutos. (United States Pharmacopeia 29, 2006)

Porcentaje de friabilidad: De acuerdo con la USP 29 se pesaron por triplicado 40 tabletas comprimidas de cada muestra en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140, se utilizó el friabilador marca Vankel® empleando 100 vueltas a una velocidad de 25 rpm, una vez transcurridas se pesaron nuevamente las 40 tabletas y se determinó la friabilidad utilizando la ecuación 1, tomando en cuenta que el porcentaje establecido debería ser menor al 1%. (United States Pharmacopeia 29, 2006)

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

Ecuación 1. Porcentaje de friabilidad

Velocidad de disolución: De acuerdo con la USP 29 se determinó la cantidad de Clorhidrato de Propranolol disuelto en un medio de ácido clorhídrico (1 en 100), en un tiempo de 30 minutos y empleando el aparato 1 a una velocidad de 100 rpm. Luego se utilizó un espectrofotómetro UV a 289 nm. Tomando en consideración que las tabletas deben contener no menos del 90% y no más del 110% del principio activo. (United States Pharmacopeia 29, 2006)

Con los resultados de las propiedades evaluadas de las tabletas en los tres lotes del experimental previo y los tiempos empleados en cada operación unitaria, se alimentó el modelo de simulación previamente creado en el simulador Arena® versión 12.0.

REALIZAR LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA DEL PROCESO DE MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO EN UNA COMPUTADORA

Luego de que el modelo de simulación se encontraba alimentado con los datos de los tres lotes del experimental previo, se llevó a cabo la verificación-validación del modelo de simulación, para asegurar que funcionaba correctamente y que representaba la realidad de las tabletas de propranolol. Basado en estos resultados se diseñaron los posibles escenarios en función al cambio de equipo de escala piloto a industrial en el mezclado sólido-líquido (fueron evaluados tres escenarios).

Finalmente se realizaron las corridas de producción de los escenarios establecidos con sus respectivos análisis que permitieron seleccionar el mejor de ellos para la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido.

VERIFICAR EXPERIMENTALMENTE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA REALIZADA EN LA SIMULACIÓN

El mejor escenario que se seleccionó se reprodujo experimentalmente y se procedió a evaluar las propiedades de las tabletas obtenidas, luego se compararon los resultados obtenidos con el simulador Arena® versión 12.0 y los experimentales de la extrapolación, en función a esto se obtuvieron las conclusiones de la aplicación de la simulación en dicha extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido.

Resultados

El experimental se inició con la evaluación del tamaño de las partículas ($235 \pm 5 \mu$) y las propiedades de flujo del PA (índice de compresibilidad $28,46 \pm 0,83\%$), con lo cual se estableció la granulación hú-

meda como método de manufactura. A continuación se presentan los resultados obtenidos en la extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido.

CREACIÓN DEL MODELO DE SIMULACIÓN COMPUTARIZADO DEL PROCESO DE MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO

En función a cada una de las operaciones unitarias empleadas en la fabricación de las tabletas comprimidas de propranolol, se creó el modelo de simulación computarizado en el simulador Arena® versión 12.00 que se presenta en la figura 1.

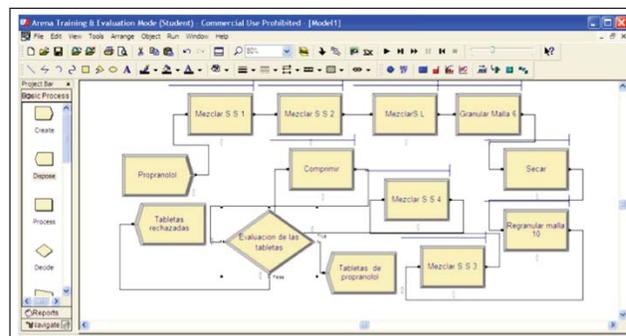


Figura 1. Modelo de simulación de las tabletas de propranolol

SELECCIÓN DE LA DATA DE ENTRADA REQUERIDA PARA LA SIMULACIÓN

Los tres lotes elaborados por triplicado contenían las siguientes cantidades de cada uno de los ingredientes que se presentan en la Tabla I. Los resultados de las propiedades evaluadas, se presenta en la Tabla II, donde se obtuvo que el lote 1 fue el que

Tabla I
Composición de cada lote

Ingredientes	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Clorhidrato de propranolol	25,00 g	25,00 g	25,00 g
Avicel pH 102	71,50 g	69,50 g	68,00 g
Croscarmelosa sódica	0,50 g	1,0 g	1,5 g
Lauril sulfato de sodio	0,50 g	1,0 g	1,5 g
Polivinilpirrolidona	2,5 g	3,5 g	4,0 g

Tabla II
Resultados del experimental previo

Lote	Uniformidad de peso		Dureza		Espesor		Tiempo de desintegración		Friabilidad		Velocidad de disolución	
	X	σ	X	σ	X	σ	X	σ	X	σ	X	σ
1	0,1604	0,0003	8,9	0,03	0,16	0,0005	30,66	0,333	0,28	0,014	92,43	0,28
2	0,1621	0,002	8,0	0,32	0,17	0,0004	24,94	0,254	1,50	0,143	91,82	0,62
3	0,1639	0,001	4,2	0,05	0,18	0,0009	8,555	0,254	5,47	0,266	90,72	0,14
	0,148-0,172 g		8-10 KgF		0,16-0,18 pulgadas		< 30 minutos		< 1%		90-110%	

Donde: X = Promedio, σ = Promedio.

generó los resultados deseados en cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas.

Adicionalmente con la determinación del tiempo empleado en cada operación unitaria de los tres lotes realizados por triplicado se calculó la distribución estadística (Tabla III) y junto con los resultados de las propiedades de los tres lotes de las tabletas se alimentó el modelo de simulación previamente creado en el simulador Arena® versión 12.0.

Tabla III
Distribución estadística de cada una de las operaciones unitarias

Operación Unitaria	Distribución estadística (minutos)			
Mezclar S-S 1	Constante	2		
Mezclar S-S 2	Constante	2		
Mezclar S-L	Triangular	9	10	11
Granular	Uniforme	1	1,5	
Secar	Constante	240		
Regranular	Uniforme	1	2	
Mezclar S-S 3	Constante	1		
Mezclar S-S 4	Constante	1		
Comprimir	Triangular	3	4,5	6

REALIZACIÓN DE LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA DEL PROCESO DE MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO EN UNA COMPUTADORA

Con el fin de lograr la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido, se llevó a cabo la verificación (figura 2) y validación (figura 3) del modelo de simulación previamente creado.

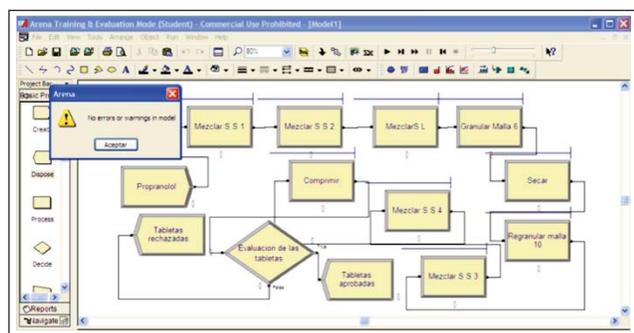


Figura 2. Verificación del modelo de simulación de las tabletas de Propranolol.

En la validación del modelo de simulación se obtuvo que el 78% de las propiedades de los tres lotes de tabletas evaluados, se encontraban dentro de los límites previamente establecidos, al comparar con los resultados obtenidos del experimental previo

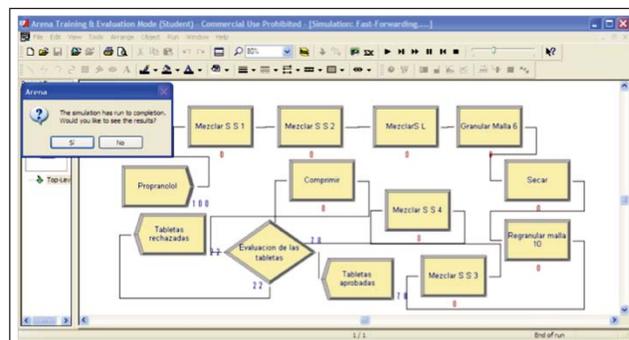


Figura 3. Validación del modelo de simulación de las tabletas de propranolol.

donde el 75% de las propiedades estaban dentro de dichos límites, se determinó que el modelo de simulación funcionaba correctamente y que representaba la realidad de las tabletas de propranolol.

Basado en los resultados de la validación y en el análisis dimensional, específicamente el número de Froude, se diseñaron tres escenarios (Tabla IV) en

Tabla IV
Escenarios establecidos para la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido

	Escenario	Distribución estadística
1	Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador en V a 500 rpm por 18 minutos	Constante 18
2	Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador Stokes® a 300 rpm por 10 minutos	Constante 10
3	Realizar el mezclado en el mezclador en V a 400 rpm por 15 minutos	Constante 15

función al cambio de equipo de escala piloto a industrial.

Finalmente, se realizaron las corridas de producción de los escenarios establecidos con sus respectivos análisis para cada uno de los lotes, con los cuales se seleccionó el mejor escenario para la extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

PRIMER ESCENARIO «REALIZAR EL MEZCLADO SÓLIDO LÍQUIDO EN EL MEZCLADOR EN V A UNA VELOCIDAD DE 500 RPM POR UN TIEMPO DE 18 MINUTOS»

En la figura 4 se presenta la corrida de simulación del primer escenario, donde se evidenció que

el 75% de las propiedades de las tabletas se encuentran dentro de los límites previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que se mantiene constante dicho porcentaje de las propiedades que se encuentran dentro de los límites deseados.

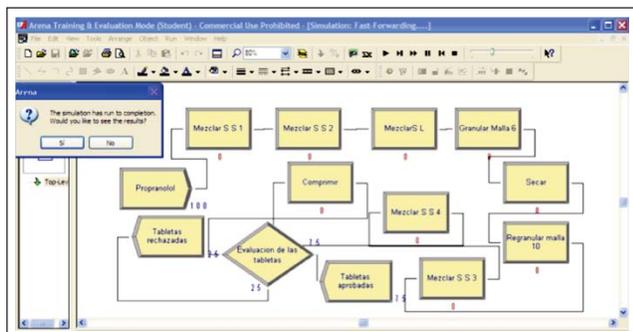


Figura 4. Corrida de simulación del primer escenario.

SEGUNDO ESCENARIO «REALIZAR EL MEZCLADO SÓLIDO LÍQUIDO EN EL MEZCLADOR STOKES® A 300 RPM POR 10 MINUTOS»

En la figura 5 se presenta la corrida de simulación del segundo escenario, donde se evidenció que el 74% de las propiedades de las tabletas se encuentran dentro de los límites previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que se disminuyó en un 1% la cantidad de las propiedades de estas FF que se encontraban dentro de dichos límites deseados.

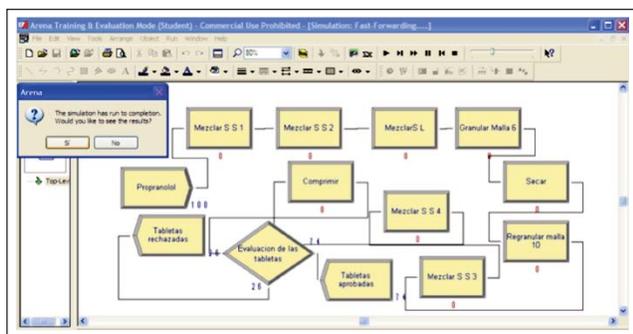


Figura 5. Corrida del segundo escenario.

TERCER ESCENARIO «REALIZAR EL MEZCLADO EN EL MEZCLADOR EN V A 400 RPM POR 15 MINUTOS»

En la figura 6 se presenta la corrida de simulación del tercer escenario, donde se evidenció que el 77% de las propiedades de las tabletas comprimidas se encuentran dentro de los límites previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que

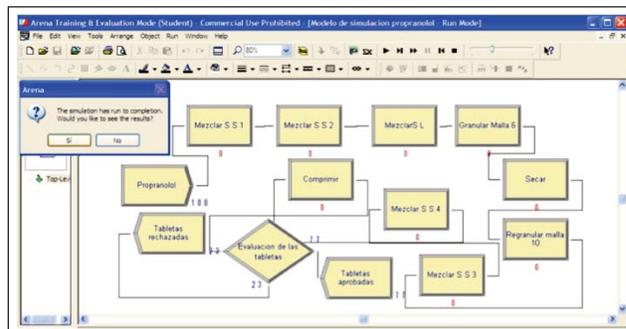


Figura 6. Corrida del tercer escenario de simulación.

se aumentó en un 2% la cantidad de las propiedades de estas FF que se encontraban dentro de dichos límites deseados.

En la Tabla V se presenta un resumen de los porcentajes de las propiedades evaluadas que se encontraron dentro de los límites, obtenidos en los tres escenarios corridos en el simulador. Se determinó que el mejor escenario fue realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador V a una velocidad de 400 rpm por un tiempo de 15 minutos, por ser el que obtuvo el mayor porcentaje de las propiedades de las tabletas dentro de los límites previamente establecidos.

Tabla V
Resultados de la simulación de los diversos escenarios

Escenario	% de las propiedades dentro de los límites
Experimento previo de los tres lotes realizados por triplicado	75%
Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador en V a 500 rpm por 18 minutos	75%
Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador Stokes® a 300 rpm por 10 minutos	74%
Realizar el mezclado en el mezclador en V a 400 rpm por 15 minutos	77%

VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA REALIZADA EN LA SIMULACIÓN

Una vez seleccionando el mejor escenario de tiempo (15 minutos) y velocidad de mezclado sólido-líquido (400 rpm), en un mezclador en V, se elaboró un lote por triplicado con dichos valores y se les determinó a las tabletas comprimidas obtenidas, la uniformidad de peso, dureza, espesor, tiempo de desintegración, friabilidad y velocidad de disolución. Los resultados de este experimental se presentan en la Tabla VI.

Tabla VI
Resultados de la verificación experimental de los resultados

	Muestra	Tiempo (min)	Velocidad (rpm)	Peso (g)	Dureza (KgF)	Espesor (pulgadas)	Tiempo de desintegración (minutos)	Friabilidad (%)	Velocidad de Disolución
1	Promedio	15	400	0,1604	8,94	0,190	29,4	0,32	92,15
	Desviación			0,0006	0,03	0,00	0,14	0,24	0,38
2	Promedio	15	400	0,1602	9,12	0,185	28,9	0,30	93,00
	Desviación			0,0005	0,10	0,00	0,16	0,21	0,43
3	Promedio	15	400	0,1609	10,2	0,182	29,7	0,29	92,84
	Desviación			0,0006	0,05	0,01	0,12	0,46	0,33
Rango establecido				0,148-0,172	8-10	0,16 – 0,18	< 30	< 1	90-110

Se determinó en el lote elaborado por triplicado que el 77,78% de las propiedades de las tabletas comprimidas se encuentran dentro de los límites previamente establecidos, al comparar estos resultados con los generados por el simulador Arena® que predijo un 77% de las propiedades dentro de dichos límites, se puede decir, que se logró la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido de las tabletas comprimidas de propranolol utilizando el análisis dimensional y realizando los experimentos a través de la simulación por computadora.

Conclusiones

– Con un experimental previo de 3 experimentos se puede alimentar el modelo de simulación en el simulador Arena versión 12.0®.

– La simulación por computadora es una herramienta tecnológica muy útil en el campo farmacéutico, ya que permitió realizar varias pruebas en una computadora, y se seleccionó el mejor equipo, en el cual se realizó la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido.

– La simulación es una herramienta que permitió disminuir los tiempos y costos de la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido.

– Los valores adecuados para la transferencia tecnológica del tiempo de mezclado sólido-líquido es de 15 minutos.

– Los valores adecuados para la transferencia tecnológica de la velocidad de mezclado sólido-líquido 400 rpm.

– Se logró la transferencia tecnológica del proceso de mezclado sólido-líquido utilizando la simulación por computadora.

Referencias bibliográficas

- Banker G, Anderson N. Tablets en: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3^{era} ed. Eds: Lachman Leon, Liberman Herbert, and Kanig Joseph. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 293-345.
- Cardona L. 2013. Uno de cada tres venezolanos sufre de hipertensión arterial. El Nacional.
- Farmacopea Argentina. <1060> Friabilidad y dureza de los comprimidos. 8va edición. (Sede Web). (06 de Junio de 2014). 2003. Disponible En: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion/Primer_Volumen.pdf
- Farmacotecnia I, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia (sede Web). Colombia: Copyright; 2004 (22 de diciembre de 2006). Granulación (aproximadamente 4 páginas). Disponible en: http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html.
- Hillier F, Liberman G. Simulación. Investigación de Operaciones. 7ma ed. México: McGraw-Hill; 2004.1084-1155.
- Levin M. Pharmaceutical Process Scale-Up. Metropolitan Computing Corporation East Hannver, New Jersey; 2001.
- López J, Rivera O, Hernández R, Zapata J, Gómez J, Chuki E, Contreras J, Velasco M. 2007. Norma Venezolana para el monitoreo ambulatorio de presión arterial. Rev Latinoam Hipertensión. 2-2:1-9.
- López P, Sánchez R, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Carrillo P, Lizcano F, Lara F, Sinay I, Sierra I, Peñaherrera E, Benderky M, Schimid H, Botero R, Lara J, Foos M, Márquez G, Ramírez A, Zanchetti A. 2013. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. 31(2):223-38.
- Navascués I., Hernández F. Notas galénicas, Operaciones Farmacéuticas de los Comprimidos (Mezcla, Granulación y Compresión). Panace. (Revista en Internet). 2002 (21 de mayo de 2008); 3 (8): Disponible en: <http://72.14.205.104/search?q=cache:ZRYgbKUBhPYJ:medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-NavascuesHernandez.pdf+notas+galenicas+opera>

ciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n)por+ignacio+navascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ves.pdf.

Pérez C. 2007. Modelos de Simulación (CD-ROM). Facultad de Ingeniería Universidad Católica Andrés Bello. Caracas.

United States Pharmacopeia 29. <710> Dissolution. (Sede Web). 2006 (04 de Junio de 2014). Disponible En: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c710.html

United States Pharmacopeia 29. Physical test <1216> Tablet Friability. (Sede Web). 2006 (04 de Junio de

2014). Disponible En: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1216.html

United States Pharmacopeia 29. Physical test <701> Disintegration. (Sede Web). 2006 (04 de Junio de 2014). Disponible En: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c701h.html

United States Pharmacopeia 29. Physical test <905> Uniformity of Dosage. (Sede Web). 2006 (04 de Junio de 2014). Disponible En: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c905h.html

Vademécum. Madrid. España. (Sede Web). 2010 (04 de Junio de 2014). Disponible En: www.vademecum.es/principios_activos-propranolol.C07aa05

Recibido: 1° de junio de 2015
Aceptado: 30 de septiembre de 2015