

# Obtención de gránulos de un excipiente coprocesado para la compresión directa aplicando la simulación por computadora

## Obtention of granules of a co-processed excipient for direct compression applying the computer simulation

JENNY F SATURNO ARIAS<sup>1\*</sup>, ENRIQUETA C RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ<sup>1</sup>,  
JULIBEL S MARTÍNEZ HIGUERA<sup>1</sup>, DANY J SATURNO ARIAS

### RESUMEN

El método de manufactura ideal para la elaboración de tabletas comprimidas es la compresión directa, para ello los principios activos deben poseer excelente propiedades de flujo y alta capacidad de compresión, sin embargo, la mayoría no poseen estas propiedades. Basado en esto se obtuvo un excipiente co-procesado para la compresión directa de almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 200 y polivinilpirrolidona K-29, empleando la simulación por computadora.

En la obtención del excipiente co-procesado fue necesario evaluar las propiedades de flujo, el tamaño de partícula y la capacidad de compresión de las materias primas. En función a estos resultados se estableció la granulación húmeda como método de manufactura. Seguidamente se creó un modelo de simulación, en el software Arena<sup>®</sup> versión 12.0.

En función al mezclado sólido-líquido se elaboraron tres escenarios que fueron corridos en el simulador Arena<sup>®</sup> versión 12.0. Con un tiempo de 15 minutos y una velocidad de 390 rpm, se logró aumentar el porcentaje de las propiedades de los gránulos del diluyente co-procesado que se encontraron dentro de los límites previamente establecidos, por ello este fue elaborado experimentalmente por triplicado para verificar los resultados de la simulación. Finalmente, se concluyó que se logró la obtención de gránulos de un excipiente co-procesado para la compresión directa.

**Palabras clave:** Excipiente coprocesado, simulación, almidón de maíz, celulosa microcristalina, PH 200.

### ABSTRACT

The ideal manufacturing method for the preparation of compressed tablets is the direct compression, for this purpose the active principles require good flow properties and high compressibility; however, most of them do not possess these properties. Based on this, it was obtained a co-processed excipient for direct compression of corn starch, PH 200 microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone K-29 using the computer simulation.

In order to obtaining the co-processed excipient it was necessary to evaluate the flow properties, particle size and the compressibility of raw materials. According to these results the wet granulation was established. Then it was developed a simulation model in an Arena<sup>®</sup> simulator.

According the solid-liquid mix, there were developed three scenarios in the Arena<sup>®</sup> simulator. With a time of 15 minutes and a speed of 390 rpm, it was possible to increase the percentage of the properties of the co-processed diluent granules, which were within the limits previously established; thus it was experimentally produced in triplicate to verify simulation results. Finally, it was concluded that it was achieved the co-processed excipient granules for direct compression.

**Key words:** Coprocessed excipient, simulation, corn starch, PH 200 microcrystalline cellulose.

<sup>1</sup> Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.  
E-mail: jennysaturno81@yahoo.com / corit15@yahoo.com/ Julibelmartinez@hotmail.com / dsaturno@gmail.com

\* Autor a quien dirigir la correspondencia

## Introducción

En la industria farmacéutica la mayor proporción de formas de dosificación que se pueden encontrar son sólidas (Navascués, 2002). Dentro de ellas las tabletas comprimidas son las más elaboradas, ocupando un 66% de la fabricación total (Manufacturing of Solid Dosage Forms, 2011). Estas pueden ser obtenidas por tres métodos de manufactura conocidos como granulación húmeda, seca y compresión directa.

La granulación húmeda es el método de manufactura más utilizado, en el cual se incrementa el tamaño de las partículas con el añadido de un líquido aglutinante. En este se encuentran involucradas un gran número de operaciones unitarias, equipos, personal, materias primas, entre otros, que lo convierten en un proceso largo y complejo que involucra grandes costos; razón por la cual se busca llevar los procesos de manufactura de estas formas farmacéuticas a la compresión directa, que exige que los principios activos (PA) posean excelentes propiedades de flujo, adecuado tamaño de partícula y alta capacidad de compresión (Farmacotecnia, 2004).

Actualmente, existen varios excipientes co-procesado que pueden ser utilizados por compresión directa (Kibbe, 2000). Estos son una combinación de dos o más excipientes, que en conjunto van a poseer excelentes propiedades de flujo y capacidad de compresión. Un ejemplo de ellos que demuestra su funcionalidad en la compresión directa es la mezcla de celulosa microcristalina con almidón de arroz, donde los gránulos obtenidos poseen buenas propiedades de flujo, capacidad de compresión y bajo tiempo de desintegración sin necesidad de incluir un desintegrante (Villafuerte, 2011).

Los excipientes co-procesados poseen un mayor costo, por esta razón se evaluó y transformó el almidón de maíz, la celulosa microcristalina PH 200 y la polivinilpirrolidona K-29 en un diluyente co-procesado, en forma de gránulos de bajo costo usando la simulación por computadora.

La simulación es la imitación de un proceso en un período de tiempo (Hillier y Liberman, 2004), es una herramienta novedosa que permite realizar miles de pruebas en una computadora personal, reduciendo al máximo el número de experimentos necesarios para lograr el excipiente adecuado para su uso en la compresión directa, para ello solo sería necesario utilizar una computadora digital y un software de simulación (Tarifa, 2006).

La simulación resulta ser muy beneficiosa para el farmacéutico, tanto a nivel piloto como industrial, ya que podría formular, transferir y fabricar diversos medicamentos sin realizar un gran número de experi-

mentos en el laboratorio, ahorrando materia prima, disminuyendo los costos y aumentando el rendimiento (Saturno y col., 2014).

El presente trabajo tuvo como objetivo general obtener gránulos de un excipiente co-procesado para la compresión directa aplicando la simulación por computadora.

## Materiales y métodos

Se emplearon como materias primas de uso farmacéutico el almidón de maíz, la celulosa microcristalina PH 200 y la polivinilpirrolidona (PVP) K-29, además de materiales y equipos de laboratorio.

### PROPIEDADES DE FLUJO, EL TAMAÑO DE PARTÍCULA Y LA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN DEL ALMIDÓN DE MAÍZ CON LA CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200

A continuación se presentan los ensayos con los cuales se evaluaron las propiedades de flujo, el tamaño de las partículas y la capacidad de compresión.

*Propiedades de flujo:* Para evaluar las propiedades de flujo del almidón de maíz con la celulosa microcristalina PH 200 se utilizó el porcentaje de índice de compresibilidad (%IC). Este se basa en que a mayor índice de compresibilidad menor son las propiedades de flujo obtenidas de acuerdo con Carr (1970).

En la determinación se pesó por triplicado una muestra a partes iguales de 15,00 gramos (7,5 gramos de almidón de maíz y 7,5 gramos de la celulosa microcristalina PH 200) y se determinó el volumen que esta masa desalojó en un cilindro graduado de 50 mililitros de capacidad, con estos datos se calculó la densidad aparente.

Seguidamente, se determinó la densidad compactada de la misma muestra en un densitómetro de compactación VanderKamp® transcurridos 500 taps. Con los resultados de ambas densidades se determinó el porcentaje de índice de compresibilidad usando la ecuación 1. Se estableció un valor de índice de compresibilidad menor o igual al 14% para garantizar que los granulados posean excelentes propiedades de flujo (Vilajato, 2001).

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

**Ecuación 1.** Determinación del índice de compresibilidad

Donde:

%IC= Porcentaje de índice de compresibilidad.

$\rho_a$ = Densidad aparente.

$\rho_c$ = Densidad compactada.

**Tamaño de partícula:** El tamaño de partícula se determinó pesando por triplicado una muestra que contenía 2,5 gramos de almidón de maíz y 2,5 gramos de celulosa microcristalina PH 200. Se empleó un tamizador marca Jel® que tenía una batería de tamices de aberturas de mallas número 20, 40, 100, 140 y 200, se empleó un tiempo de agitación de 5 minutos.

El tamaño de partícula se obtuvo a través de diámetro geométrico y se estableció un valor deseado del mismo mayor o igual a 300 micras, de manera de garantizar las propiedades de flujo y la capacidad de compresión (Vilajato, 2001).

**Capacidad de compresión:** En la determinación de la capacidad de compresión se pesaron por triplicado 8 muestras de 250 mg de almidón de maíz y 250 mg de celulosa microcristalina PH 200. Se comprimieron en la prensa Carver® a diferentes fuerzas de compresión (500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 y 4000 libras) donde a cada comprimido obtenido se le determinó la dureza usando el durómetro Stokes®. Con estos resultados se estableció la capacidad de compresión de la mezcla de excipientes, esperando que a medida que aumente la fuerza de compresión la dureza de los comprimidos aumente en la misma proporción con un valor mayor o igual a 6KgF (Vilajato, 2001).

MODELO DE SIMULACIÓN DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE LOS GRÁNULOS DE ALMIDÓN DE MAÍZ CON CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 QUE TENGAN EXCELENTES PROPIEDADES DE FLUJO Y ALTA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN

Con los resultados obtenidos de la evaluación del almidón de maíz con la celulosa microcristalina PH 200, se realizó un experimental previo con el cual se establecieron las operaciones unitarias involucradas en el proceso de granulación, los tiempos y las velocidades empleadas en cada una de ellas, así como la concentración del agente aglutinante utilizado (polivinilpirrolidona PVP K-29). Con esto se realizó un diagrama de flujo.

El experimental previo a escala piloto estuvo conformado por tres lotes de 105 gramos que fueron realizados por triplicado, estos utilizaron una dispersión de PVP al 10% p/p, para ello se utilizó la propela marca Heidolph® a una velocidad de 210 rpm y por 10 minutos.

En la elaboración de cada lote se pesaron el almidón de maíz y celulosa microcristalina PH 200. Seguidamente, se procedieron a mezclarse por un tiempo de 2 minutos a una velocidad de 200 rpm en el mezclador de cubo Erweka® (Mezclar S-S), luego se realizó el mezclado sólido-líquido al incorporar la disper-

sión de PVP previamente elaborada en el mezclador sigma Erweka® a 292 rpm en un tiempo determinado experimentalmente para cada uno de los lotes (Mezclar S-L), la masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6. Lo gránulos se secaron en las bandejas de la estufa marca Memmert® por 24 horas a una temperatura de  $40 \pm 2$  °C.

Posteriormente, se pasaron nuevamente los gránulos secos por el granulador oscilante Erweka® acoplado con un tamiz de abertura de malla N° 10. Finalmente, se les evaluaron los gránulos obtenidos mediante el porcentaje de índice de compresibilidad, el tamaño de las partículas y la capacidad de compresión.

Adicionalmente, se creó el modelo de simulación en el simulador Arena® versión 12.0. Seguidamente, se verificó que dicho modelo funcionó adecuadamente con el mismo software y por ende que no presentaba errores.

Luego, se realizó la validación para ello fue necesario calcular las distribuciones estadísticas de los tiempos empleados en cada una de las operaciones unitarias (mezclado sólido-sólido, mezclado sólido-líquido, granulación, secado y regranulación), estas se determinaron el simulador Arena® versión 12.0. Junto con los resultados de las propiedades de los tres lotes del experimental previo, se estableció que se representaba la realidad de los gránulos obtenidos en dichos lotes.

DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS GRÁNULOS DE ALMIDÓN DE MAÍZ CON CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 QUE TENGAN EXCELENTES PROPIEDADES DE FLUJO Y ALTA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN

Una vez creado el modelo de simulación y alimentado con los datos obtenidos de los tres lotes del experimental previo, se procedió a establecer tres escenarios o diseños experimentales, en los cuales se cambiaron las condiciones en el proceso de fabricación en cuanto a tiempos y velocidades de mezclado. Cada escenario o diseño experimental fue corrido en el simulador Arena® versión 12.0 y se analizaron los resultados generados.

Una vez creado el modelo de simulación, se procedió a establecer diversos escenarios o diseños experimentales, en los cuales se cambiaron las condiciones en el proceso de fabricación en cuanto a tiempos y velocidades de mezclado sólido-líquido. Cada escenario o diseño experimental fue corrido en el simulador Arena® versión 12.0 y se analizaron los resultados generados.

## VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS VALORES TEÓRICOS GENERADOS EN LA SIMULACIÓN POR COMPUTADORA

Con los resultados analizados de los diversos escenarios simulados, se seleccionó el diseño experimental que generó los gránulos co-procesados con el menor porcentaje de índice de compresibilidad, la mayor capacidad de compresión y tamaño de las partículas. Este escenario se realizó experimentalmente por triplicado y de esta manera se verificaron los resultados de la obtención de gránulos de un excipiente co-procesado para compresión directa.

## Resultados

En la obtención de gránulos de un excipiente co-procesado para la compresión directa, empleando la simulación por computadora fue necesario:

### EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO, EL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS Y LA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN DE ALMIDÓN DE MAÍZ CON LA CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200

**Propiedades de flujo:** Los resultados del porcentaje de índice de compresibilidad (%IC) realizados a la mezcla de excipientes evaluada, se presentan en la Tabla I, donde se evidencia de acuerdo con el índice de Carr (1970) los valores comprendidos entre 21-34%, presentan deficientes propiedades de flujo. Esto indica que la mezcla de excipientes evaluada no sería adecuada para ser empleada por el método de compresión directa

**Tamaño de las partícula:** El tamaño de las partícula de la mezcla evaluada realizado presentó un promedio de 205 micras  $\pm$  5, basados en que su tamaño debería ser mayor o igual a 300 micras, se determinó que posee un pequeño tamaño de partícula, lo cual afecta las propiedades de flujo y la capacidad de compresión y por ende no puede emplearse por el método de compresión directa.

**Capacidad de compresión:** En la Tabla II se observó que la proporción de excipientes empleada demostró tener una baja capacidad de compresión, ya que al aumentar la fuerza de compresión, no se logró obtener comprimidos con durezas superiores a 4 KgF.

### MODELO DE SIMULACIÓN DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE LOS GRÁNULOS DE ALMIDÓN DE MAÍZ CON CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 QUE TENGAN EXCELENTES PROPIEDADES DE FLUJO Y ALTA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN

Con los resultados de la evaluación de la mezcla de las materias primas (almidón de maíz y celulosa microcristalina PH 200), donde se evidenció que poseen deficientes propiedades de flujo, pequeño tama-

**Tabla I**

### Evaluación de las propiedades de flujo de almidón de maíz con la celulosa microcristalina PH 200

	Masa (g)	Vol. Inicial (mL)	Vol. Final (mL)	$\rho_a$ (g/mL)	$\rho_c$ (g/mL)	%IC
1	15,00	16,00	11,50	0,9375	1,3043	28,125
2	15,00	17,00	12,00	0,8824	1,25	29,412
3	15,00	17,50	12,50	0,8571	1,2	28,5714
<b>Promedio</b>						<b>28,7017</b>
<b>Desviación estándar</b>						<b>0,6534</b>

Vol.= Volumen.  $\rho_a$ = Densidad aparente.  $\rho_c$  = Densidad compactada. %IC = Porcentaje de índice de compresibilidad

**Tabla II**

### Determinación de la capacidad de compresión de la mezcla de almidón de maíz con celulosa microcristalina PH 200

	Dureza de las tabletas comprimidas (KgF) por fuerza de compresión (libras)							
	500	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000
<b>1</b>	3	4	4	4	4	4	5	4
<b>2</b>	2,5	4	4	4	4	4	4	4
<b>3</b>	3	3	4	4	4	3,5	4	4
<b>Promedio</b>	2,83	3,67	4	4	4	3,83	4,33	4
$\sigma$	0,29	0,58	0	0	0	0,29	0,58	0

$\sigma$  = Desviación estándar

ño de las partículas y baja capacidad de compresión, se seleccionó la granulación por vía húmeda como método de manufactura. En función a esto, se realizó un experimental previo, con el cual se creó el diagrama de flujo y el modelo de simulación en el simulador Arena® versión 12.0 que se presenta en la figura 1.

Seguidamente, se procedió a realizar la verificación de dicho modelo de simulación, para ello fue necesario considerar que en función a los ingredientes que contenían los tres lotes elaborados por triplicado (Tabla III) se obtuvieron los resultados del experimental previo que se presenta en la Tabla IV. Adicionalmente, con la determinación del tiempo empleado en cada operación unitaria, se calculó la distribución estadística que se presenta en la Tabla V.

En la validación el modelo de simulación (figura 2) se evidenció que el 65% de las propiedades de los gránulos del excipiente co-procesados, se encuentran dentro de los límites previamente establecidos, que al compararlos con los resultados obtenidos en los tres lotes del experimental previo, donde el 66,67% de las propiedades están dentro de dicho límites, se determinó que se logró validar el modelo de simulación.

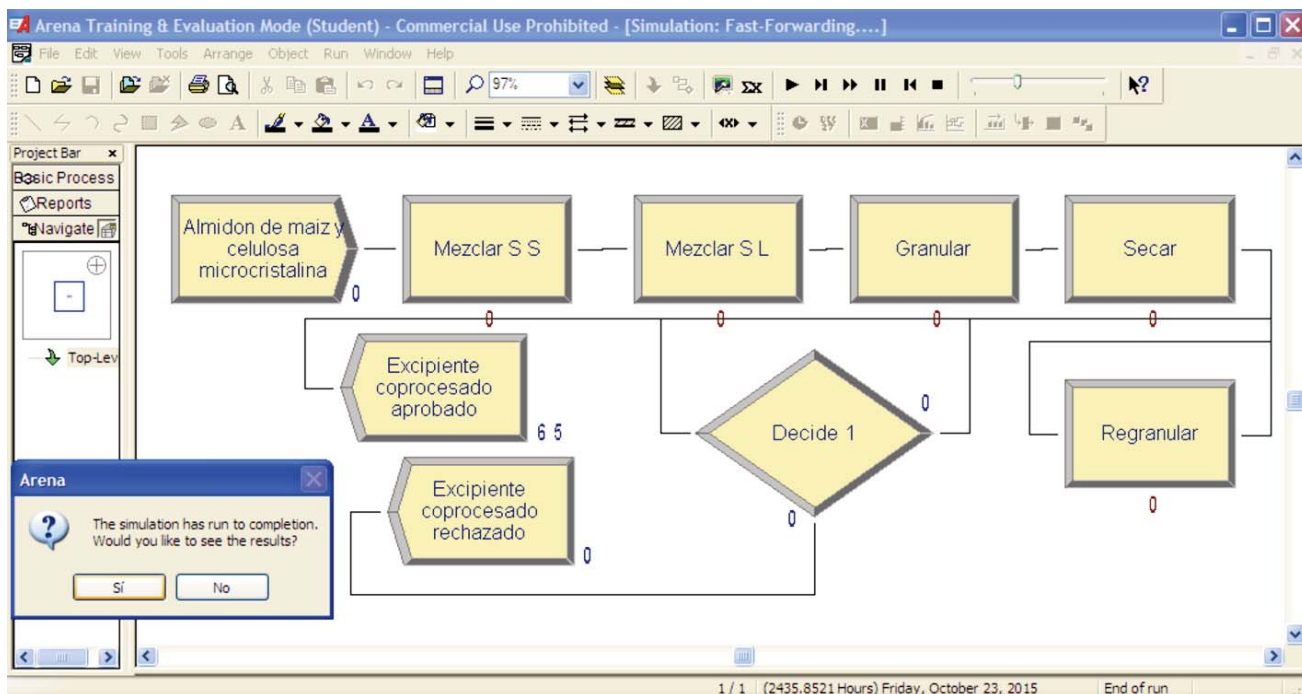


Figura 1. Modelo de simulación del proceso de obtención de un excipiente co-procesado.

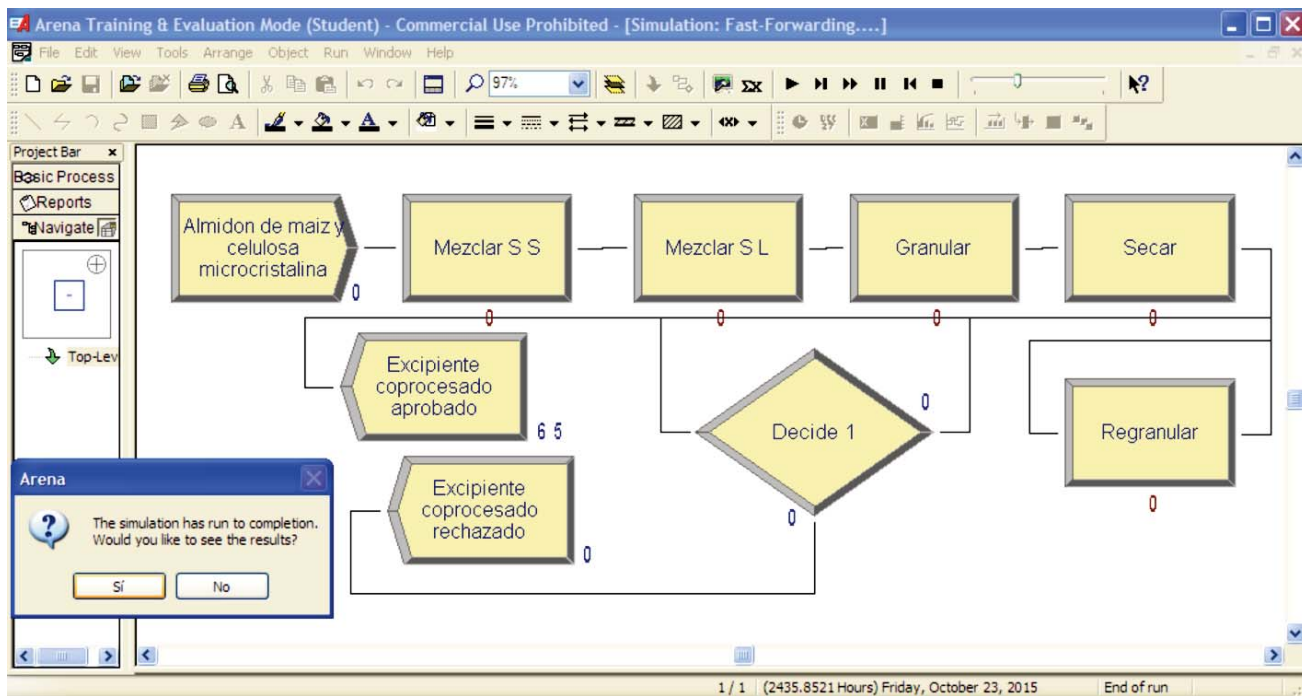


Figura 2. Validación del modelo de simulación.

**Tabla III**  
**Composición de cada lote del experimental previo**

Ingredientes	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Almidón de maíz	47,50 g	23,75 g	71,25 g
Avicel pH 102	47,50 g	71,25 g	23,75 g
Polivinilpirrolidona	5,00 g	5,00 g	5,00 g

DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LA OBTENCIÓN DE LOS GRÁNULOS DE ALMIDÓN DE MAÍZ CON CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 QUE TENGA EXCELENTES

PROPIEDADES DE FLUJO Y ALTA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN  
Una vez diseñado el modelo de simulación, se establecieron los escenarios que se presentan en la Tabla VI, todos estos fueron creados en función a la operación unitaria crítica del proceso de granulación

**Tabla IV**  
**Resultados del experimental previo**

Lote	% Índice de Compresibilidad			Tamaño de las partículas (micras)			Capacidad de compresión Fuerza de compresión (Libras) vs Dureza de los comprimidos (KgF)								
	500	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000							
1	X	19,51	15,00	15,38	375	375	380	5,5	6	6,5	8	8,5	9	9	11,5
		5,5	6	7	8	9	9	9,5	10						
		6	6	7	8	8,5	9	9,5	10						
	σ	2,5014			2,8868			5,67	6	6,83	8	8,67	9	9,33	10,5
	σ	2,5014			2,8868			0,29	0	0,29	0	0,29	0	0,29	0,87
2	X	39,02	38,46	35,89	390	390	380	4	4	4,5	5	5	7	7	7
		4	4	5	5	5	7	5,5	7						
		5	4	4,5	5	6,5	6	7	7						
	σ	37,79			386,67			4,33	4	4,67	5	5,5	6,67	6,5	7
	σ	1,6691			5,7735			0,58	0	0,29	0	0,87	0,58	0,87	0
3	X	14,63	10,25	12,82	490	500	500	7	8	8	8,5	9	9	10	12
		7	8	8	9	9	8,5	10,5	12						
		7,5	8	8	8,5	9	10	10,5	12						
	σ	12,57			496,67			7,17	8	8	8,67	9	9,17	10,33	12
	σ	2,2009			5,7735			0,29	0	0	0,29	0	0,764	0,29	0
Rango establecido	≤ 14%			≥ 300 micras			≥ 6 KgF								

Donde: X = Promedio, σ = Desviación estándar.

**Tabla V**  
**Distribución estadística de cada una de las operaciones unitarias**

Operación Unitaria	Distribución estadística (minutos)	
Mezclar S-S	Constante	2
Mezclar S-L	Uniforme	17   18
Granular	Constante	1
Secar	Constante	1440
Regranular	Constante	1

S-S = Mezclado sólido-sólido. S-L Mezclado sólido-líquido

húmeda, que es el mezclado sólido-líquido, donde realmente se incrementa el tamaño de las partículas con el añadido de un líquido aglutinante. Cada uno de los fue corrido en el simulador Arena® versión 12.0, a continuación se presentan los resultados obtenidos.

**Primer Escenario:** Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma® por un tiempo de 25 minutos a una velocidad de 216 rpm. En la figura 3 se presenta la corrida de simulación del primer escenario, donde se evidenció que el 56% de las propiedades de las tabletas se encuentran dentro de los

**Tabla VI**  
**Escenarios establecidos para la obtención de gránulos de almidón de maíz y celulosa microcristalina pH 200**

Escenario	Distribución estadística	
1 Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma® por un tiempo de 25 min a una velocidad de 216 rpm	Uniforme	
	23	27
2 Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma® a 320 rpm por 25 minutos	Constante	
	25	
3 Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador en sigma a 390 rpm por 15 minutos	Constante	
	15	

límites previamente establecidos. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la validación del modelo se observó que se disminuyó dicho porcentaje de las propiedades que se encuentran dentro de los límites deseados en un 9%.

**Segundo Escenario:** Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma® a 360 rpm por 20 minutos. En la figura 4 se presenta la corrida de simulación del segundo escenario, donde se evidenció

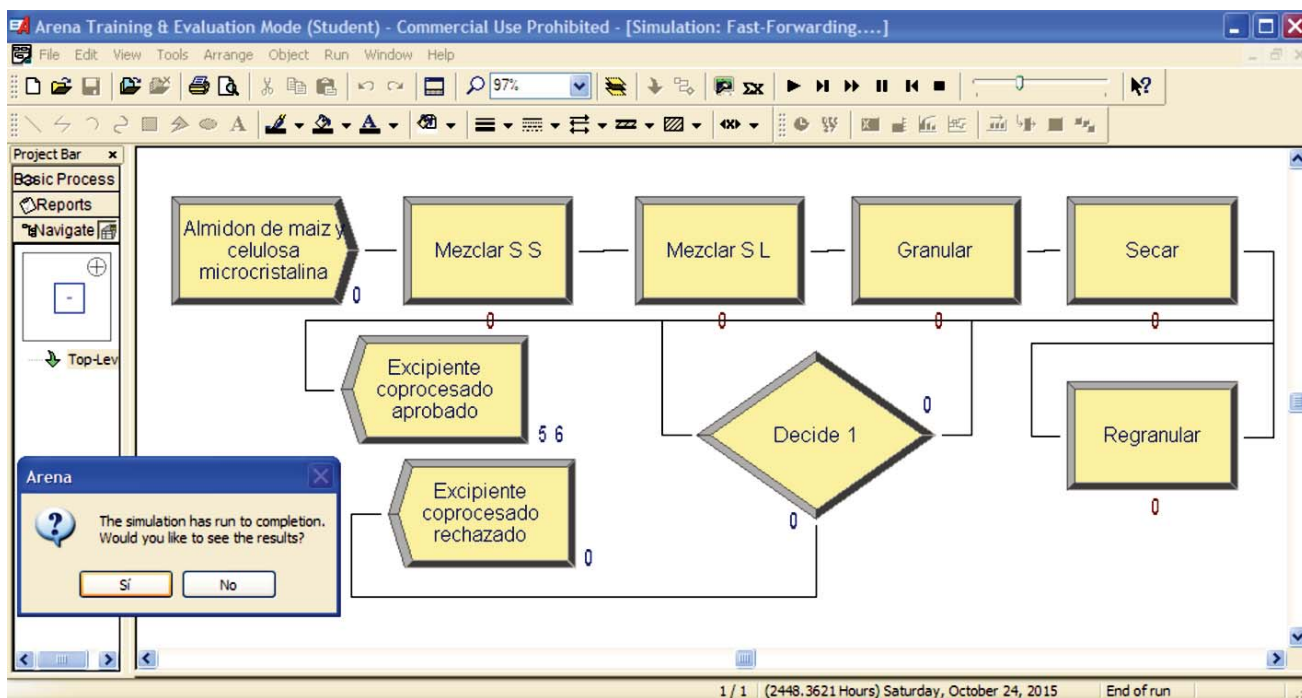


Figura 3. Corrida del primer escenario de simulación.

que el 67% 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 aumentó dicho porcentaje de las propiedades que se encuentran dentro de los límites deseados en un 2%.

**Tercer Escenario:** Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador en sigma® a 390 rpm por 15

minutos. En la figura 5 se presenta la corrida de simulación del tercer escenario, donde se evidenció que el 84% 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 aumentó dicho porcentaje de las propiedades que se encuentran dentro de los límites deseados en un

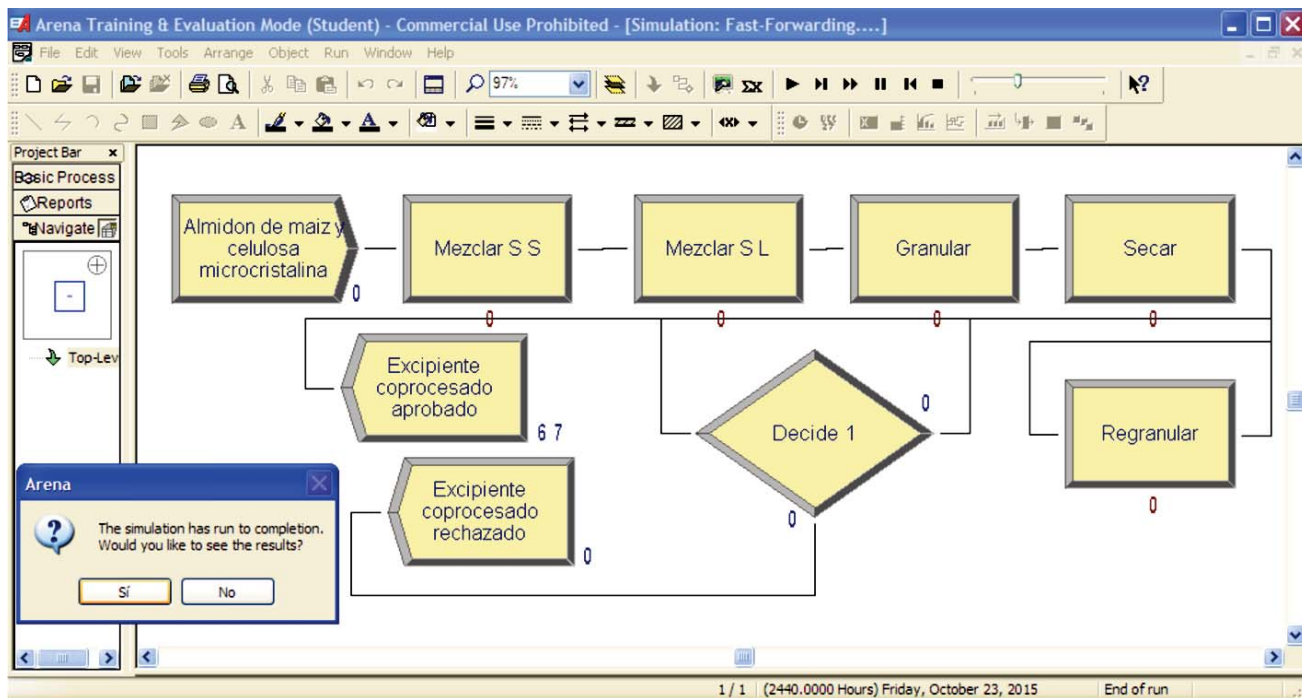


Figura 4. Corrida del segundo escenario de simulación.

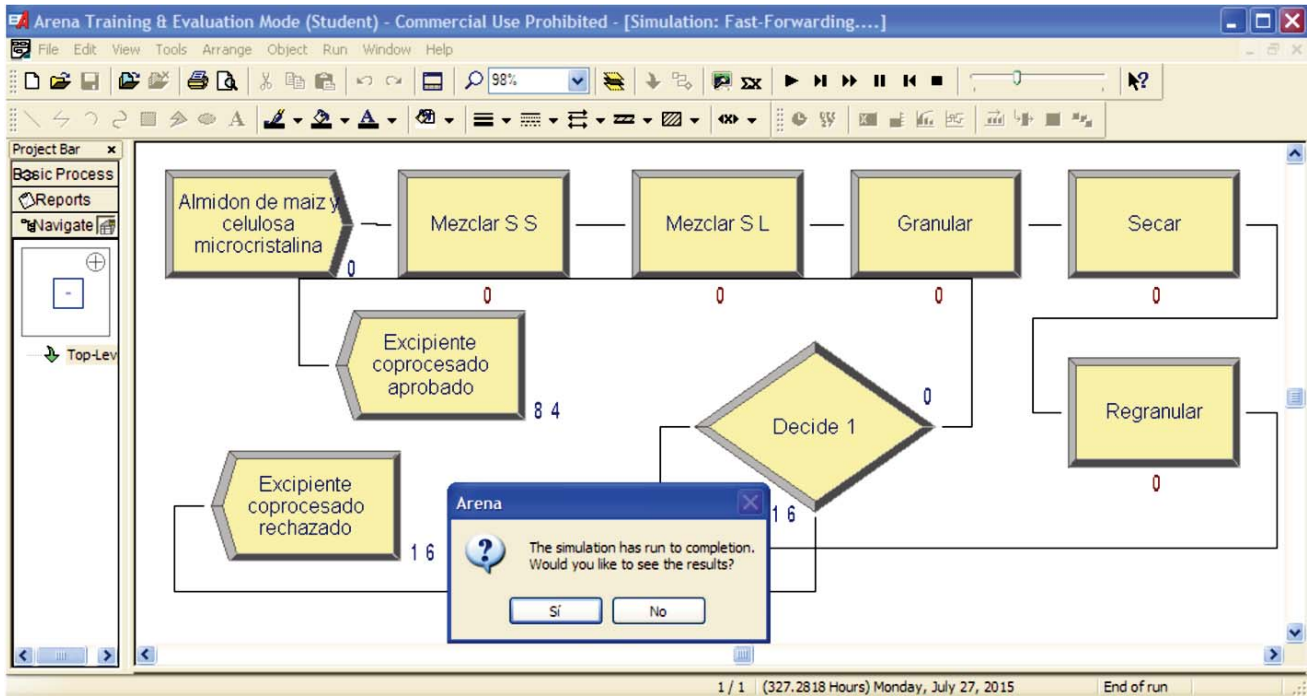


Figura 5. Corrida del tercer escenario de simulación.

19%. Basado en estos resultados se determinó que en este escenario se logró mejorar el proceso de obtención de gránulos de un excipiente coprocesado para la compresión directa.

VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS VALORES TEÓRICO GENERADOS EN LA SIMULACIÓN POR COMPUTADORA

Con los resultados analizados de los diversos escenarios simulados, se seleccionó el tercero para ser realizado experimentalmente (por triplicado), por aumentar el porcentaje de las propiedades de los gránulos del excipiente coprocesado que se encuentran dentro de los límites previamente establecidos, es decir, que generó un menor porcentaje de índice de compresibilidad ( $\leq 14\%$ ), un mayor tamaño de

partícula ( $\geq 300$  micras) y capacidad de compresión ( $\geq 6$  KgF). Además este escenario necesitó un menor tiempo en el mezclado sólido-líquido. Este lote contenía un 47,5% almidón de maíz, 47,5% de celulosa microcristalina PH 200 y 5% de PVP K-29. Los resultados del experimento se presentan en la tabla VII.

Finalmente, se determinó en el lote elaborado por triplicado que el 80% de las propiedades de los gránulos se encuentran dentro de los límites previamente establecidos, al comparar estos resultados con los generados por el simulador Arena® que predijo un 84% de las propiedades se encontrarían dentro de dichos límites, se puede decir que se logró la obtención de gránulos de almidón de maíz con celulosa microcristalina empleando la simulación por computadora como herramienta tecnológica.

**Tabla VII**  
**Resultados de la verificación experimental del tercer escenario**

Determinación	%IC	Tamaño de Partícula (μ)	Fuerza de Compresión (Libras) vs Dureza KgF							
			500	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000
1	8	520	5,5	5,5	8,5	8,5	9	10	11	12,5
2	8,65	515	5,5	6	7,5	8,5	9	11	11	12
3	8,46	521	5,5	5,5	8	8,5	9	10,5	11	12
Promedio	8,37	518,67	5,5	5,67	8	8,5	9	10,5	11	12,2
Desviación estándar	0,33	3,21	0	0,29	0,5	0	0	0,5	0	0,29
Rango establecido	$\leq 14$	$\geq 300$	$\geq 6$							

%IC = Porcentaje de índice de compresibilidad.



## Conclusiones

- Con un experimental previo de tres experimentos se alimentó el modelo de simulación en el simulador Arena® versión 12.0.
- La simulación por computadora permitió realizar varias pruebas en una computadora personal, sin necesidad de realizarlas experimentalmente.
- La simulación permitió reducir costos y disminuir los tiempos empleados en la obtención de gránulos de un excipiente co-procesado para compresión directa.
- El mejor escenario seleccionado que permitió obtener el mayor porcentaje de las propiedades de los gránulos dentro de los límites previamente establecidos, fue realizar el mezclado en el mezclador en sigma® a 390 rpm por 15 minutos.
- Se logró la obtención de gránulos de un excipiente coprocesado para compresión directa empleando la simulación por computadora, que permitirá obtener comprimidos por el método de compresión directa.

## Referencias bibliográficas

- Carr R. 1970. *Brot Chem Eng* 15: 1541-1549.
- 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](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html)
- Hillier F, Liberman G. 2004. *Simulación. Investigación de Operaciones*. 7ma ed. Mexico: McGraw-Hill; 1084-1155
- Kibbe A. 2000. Microcrystalline Celulose. En: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3<sup>era</sup> ed. American Pharmaceutical Association.
- Manufacturing of Solid Dosage Forms. *Research and Markets*. (sede web); 2011. [27 de Julio de 2014]. Disponible en: <http://www.businesswire.com/news/home/20110221005477/en/Research-Markets-Manufacturing-Solid-Dosage-Forms-#.VEWHL2ddVAO>
- 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+operaciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+\(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n\)por+ignacio+n+avascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ves.pdf](http://72.14.205.104/search?q=cache:ZRYgbKUbhPYJ:medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-NavascuesHernandez.pdf+notas+galenicas+operaciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n)por+ignacio+n+avascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ves.pdf)
- Saturno J, Rodríguez E, Saturno D, Martínez J. 2014. Simulación por computadora del proceso de obtención de tabletas comprimidas. *Rev Fac Farm, UCV* 77(1 y 2): 65-73.
- Tarifa E. Optimización y simulación de procesos. Universidad Nacional de Jujuy. Métodos numéricos. Argentina (12 de Febrero de 2006). Disponible en: <http://www.frro.utn.edu.ar/-modeladoingenieria/unj/osp/apuntes/metodosnumericos.pdf>
- Vilajato J. 2001. *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas*. España. Editorial Síntesis. 2, 55-155
- Villafuerte R. 2011. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev Mex Cien Farm* 42(1):18-36.