

Aplicación de la simulación en el desarrollo de tabletas comprimidas de hidroclorotiazida para el tratamiento de la hipertensión

Application of simulation in hydrochlorothiazide's compressed tablets development for hypertension treatment

JENNY F. SATURNO ARIAS^{A,*}, ENRIQUETA C. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ^A,
JULIBEL S. MARTÍNEZ HIGUERA^A, DANY J. SATURNO ARIAS

Resumen

La hipertensión arterial afecta al 34,23% de la población venezolana, es por ello que se aplicó la simulación por computadora en el desarrollo de tabletas comprimidas de hidroclorotiazida. En el desarrollo de estas Formas Farmacéuticas se realizó un experimental previo conformado por tres lotes, elaborados por triplicado, a las tabletas comprimidas obtenidas se les evaluó la variación de peso, espesor, dureza o fuerza de ruptura, friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución. Con estos resultados se creó el modelo de simulación en el simulador Arena versión 14,5®; seguidamente se estableció como operación unitaria cuello de botella al mezclado sólido-líquido; en función a éste se crearon tres escenarios posibles. Posteriormente, se seleccionó como mejor escenario para ser verificado experimentalmente el que eliminó el cuello de botella y se estableció que el mezclado sólido-líquido debió realizarse en el mezclador sigma Erweka® a una velocidad de 350 rpm por un tiempo de 8 minutos. Los resultados de la simulación por computadora del mejor escenario indicaron que el 88% de las propiedades de las tabletas se encontraban dentro del rango deseado para ellas, además de eliminar el cuello de botella. Al realizar la verificación experimental se obtuvo un 88,89% de las propiedades de tabletas comprimidas dentro de los límites deseados, generando un porcentaje de error en la predicción de la simulación del 1,01%. Por ello se logró desarrollar unas tabletas comprimidas de hidroclorotiazida aplicando la simulación por computadora disminuyendo los tiempos y los costos empleados.

Palabras clave: tabletas comprimidas, simulación, hidroclorotiazida, mezclado sólido-líquido.

Abstract

Hypertension affects 34.23% of the Venezuelan population, which is why computer simulation was applied in the development of compressed hydrochlorothiazide tablets. In the development of these Pharmaceutical Forms, a preliminary experimental study was carried out consisting of three batches, made in triplicate. The compressed tablets obtained were evaluated for variation in weight, thickness, hardness or breaking strength, friability, disintegration time and speed of dissolution. With these results, the simulation model was created in the Arena version 14.5® simulator, after which the solid-liquid mixing bottleneck was established as a unit operation, based on this, three possible scenarios were created. Then, it was selected as the best scenario to be verified experimentally which eliminated the bottleneck and it was established that the solid-liquid mixing had to be carried out in the Erweka® Sigma mixer at a speed of 350 rpm for a time of 8 minutes. The results of the computer simulation of the best scenario indicated that 88% of the properties of the tablets were within the desired range for them, in addition to eliminating the bottleneck. When performing the experimental verification, 88.89% of the properties of compressed tablets were obtained within the desired limits, generating a percentage of error in the prediction of the simulation of 1.01%. Therefore, it was possible to develop hydrochlorothiazide compressed tablets by applying computer simulation, reducing the time and costs used.

Key words: compressed tablets, simulation, hydrochlorothiazide, solid-liquid mixture.

^A Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.
^{*} Correspondencia: jennysaturno81@yahoo.com, corit15@yahoo.com.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) en Venezuela es un problema de salud que afecta al 34,23% de la población, convirtiéndose en uno de los países de Latinoamérica con mayor prevalencia. Además, esta enfermedad se encuentra entre las principales causas de muerte, ya que aumenta en el paciente que la padece el riesgo de sufrir un infarto, un accidente cerebrovascular (ACV), daño renal, ocular, entre otros (Aguilar y Benito, 2010). En el mercado farmacéutico existen diferentes principios activos (PA) que pueden ayudar a controlarla, dentro de ellos se encuentra la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida se utiliza sola o en combinación con otros PA para tratar la hipertensión arterial, ya que por su efecto diurético permite eliminar el agua y las sales innecesarias del organismo. Por ello se usa en el tratamiento del edema o retención de líquido en los tejidos corporales y de esta manera ayuda a disminuir la tensión arterial (American Society of Health-System Pharmacists, 2014), la cual se administra en tabletas comprimidas como forma farmacéutica (FF).

El desarrollo e investigación de estas FF está sujeto a experimentación con las llamadas técnicas de ensayo y error, donde los factores que afectan el proceso de manufactura o la formulación se van variando uno a la vez y dejando los otros constantes. Al emplear estas técnicas se pueden alcanzar las propiedades deseadas de la FF; sin embargo, no siempre se garantiza, es por ello que es recomendable emplear la simulación por computadora para obtener dichas propiedades (Hillier y Liberman, 2004).

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, mediante la simulación se podría imitar el desarrollo de unas tabletas comprimidas de hidroclorotiazida, donde solo sería necesario utilizar una computadora personal y un programa de simulación (Hillier y Liberman, 2004).

Es por ello que la simulación constituye una ventana hacia el futuro, siendo una alternativa para generar mejores resultados, corriendo menores riesgos, y generando beneficios para el Farmacéutico. Así, incluir la simulación dentro del ejercicio profesional, permitiría desarrollar, transferir y fabricar diversos medicamentos sin realizar un gran número de experimentos en el laboratorio, sino más bien los realizaría en la computadora personal, en un corto período de tiempo, ahorrando de esta manera materia prima, disminuyendo los costos y aumentando el rendimiento (Saturno y col., 2013; 2014; 2016).

En función a las grandes ventajas que genera esta herramienta, se justifica el empleo de la misma en el desarrollo de las tabletas comprimidas de hidroclorotiazida, que ayudarán a tratar al alto porcentaje de la población venezolana que padece de hipertensión arterial. Es por ello que el presente trabajo tuvo como objetivo aplicar la simulación en el desarrollo de unas tabletas comprimidas de hidroclorotiazida. Los pasos a seguir fueron: crear el modelo de simulación, establecer la operación unitaria cuello de botella, seleccionar el mejor escenario simulado y verificar experimentalmente los resultados obtenidos.

Materiales y métodos

En esta investigación se emplearon como materias primas de uso farmacéutico a: la hidroclorotiazida USP (PA), la polivinilpirrolidona (PVP) tipo k-29/32 USP (agente aglutinante), la celulosa microcristalina (Avicel PH 102® como diluyente) la croscarmelosa sódica (desintegrante) y el laurilsulfato de sodio (lubricante), además de materiales y equipos de laboratorio. Se inició el experimental evaluando el tamaño de las partículas, las propiedades de flujo y la capacidad de compresión del PA. Estos ensayos se realizaron de la siguiente manera:

Estimación de la distribución del tamaño de partícula: se pesó por triplicado una muestra de 15,00 gramos del PA, que pasó a través de una batería de tamices de aberturas de mallas número 20 (840 μ), 40 (420 μ), 100 (149 μ), 140 (105 μ) y 200 (74 μ) en el tamizador marca Tyler®. El tiempo de agitación que se empleó fue de 5 minutos y el tamaño de partícula se obtuvo a través de diámetro geométrico usando una gráfica log-probabilística (USP 29, 2006c).

Propiedades de flujo: se pesó una muestra de 15,00 gramos por triplicado 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 usando la **ecuación 1a**. Luego, se determinó la densidad compactada de la misma muestra, utilizando un densitómetro de compactación VanderKamp® transcurridos 100 taps (golpes mecánicos que realiza el equipo al recipiente de medición graduado) (**ecuación 1b**). Con los resultados de las densidades aparentes y compactadas se determinó el porcentaje de índice de compresibilidad usando la **ecuación 1c**.

Ecuación 1 Determinación del porcentaje de índice de compresibilidad

$\rho_a = \frac{m}{V_a}$	$\rho_c = \frac{m}{V_c}$	$\%IC = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100$
1a	1b	1c

Tomado de Vila Jato (2001)

Donde:

ρ_a = Densidad aparente

ρ_c = Densidad compactada

m = Masa

V_a = Volumen aparente

V_c = Volumen compactado

%IC = Porcentaje de índice de compresibilidad

Determinación de la capacidad de compresión: se pesaron por triplicado 5 muestras de 150 mg del PA y empleando la prensa Carver® a diferentes fuerzas de compresión (1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 libras); se obtuvieron las tabletas comprimidas, a las cuales se les determinó la dureza o fuerza de ruptura empleando el Durómetro Stokes® (Saturno, 2017). Luego, se procedió a analizar la variación en la dureza de las tabletas al aumentar la fuerza, permitiendo determinar la capacidad de compresión del PA.

Con los resultados de la evaluación de la materia prima (propiedades de flujo, distribución de tamaño de partícula y capacidad de compresión) se seleccionó el método de manufactura empleado y se realizó un experimental previo, con el cual se representó el proceso de fabricación en el simulador Arena versión 14,5®.

El experimental previo a escala piloto estuvo conformado por tres lotes realizados por triplicado, donde se pesaron 66,67 gramos de hidroclorotiazida y diferentes concentraciones de la croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina (avicel PH 102®) y PVP, para hacer un lote de 100 gramos (**Tabla I**).

Tabla I
Composición de los lotes del experimental
previo

Ingredientes	Lote 1 (gramos)	Lote 2 (gramos)	Lote 3 (gramos)
Hidroclorotiazida	66,67	66,67	66,67
Celulosa microcristalina PH 102	27,83	26,33	24,33
Croscarmelosa sódica	1,00	1,50	2,00
PVP	2,00	3,00	4,50
Laurilsulfato de sodio	0,50	0,50	0,50

Se inició la producción de cada lote, preparando la dispersión de PVP en agua destilada al 10% p/p.

Seguidamente, se procedió a mezclar el PA con el avicel PH 102® (celulosa microcristalina PH 102) y el 50% de la croscarmelosa sódica en un mezclador de cubo Erweka® a una velocidad de 200 rpm por un tiempo de 5 minutos. Luego, se realizó el mezclado sólido-líquido con la dispersión de PVP® previamente elaborada en el mezclador sigma Erweka® a una velocidad y tiempo determinado experimentalmente. La masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6 (3352 µm) y los gránulos se secaron en las bandejas de la estufa marca Memmert® por 3 horas a una temperatura de 40 ± 2 °C.

Posteriormente, se pasaron nuevamente los gránulos secos por el granulador oscilante Erweka® acoplado con un tamiz de abertura de malla N° 10 (2000 µm). Se realizó el mezclado sólido-sólido del 50% restante del desintegrante en el mezclador de cubo Erweka® por 2 minutos a 200 rpm. Luego, se añadió el lubricante y se

mezcló por un minuto a 200 rpm en el mezclador de cubo Erweka®. Finalmente, se realizó la compresión de la mezcla obtenida en la tableteadora Korsh® en un rango de peso de 138,75 – 161,25 mg; garantizando 50 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 obtenidas se le evaluó la variación de peso, la dureza o fuerza de ruptura, el espesor, el tiempo de desintegración, la friabilidad y la velocidad de disolución.

Variación de peso: se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140. Se determinó el peso promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de $150 \text{ mg} \pm 7,5\%$ (USP 35, 2012).

Dureza o fuerza de ruptura: se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote 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 7–13 KgF (USP 42, NF 37, 2017).

Espesor: se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote 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 0,1602–0,1771 pulgadas (USP 32, 2009a).

Tiempo de desintegración: se pesaron de cada lote 6 tabletas comprimidas por triplicado en la balanza marca Ohaus® N° AR2140; n seguidamente se colocaron en las cestas del equipo de desintegración Vankel Vanderkamp®, el

cual tenía un baño de maría con agua destilada a una temperatura de 37 ± 2 °C. Se procedió a determinar el tiempo en que tardó cada tableta en desintegrarse. Con los resultados obtenidos se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que debió ser menor a 30 minutos (USP 29, 2006b).

Friabilidad: se pesaron por triplicado 44 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus® N° AR2140, se utilizó un friabilador marca Vankel® empleando 100 vueltas a una velocidad de 25 rpm, una vez transcurridas se pesaron nuevamente las 44 tabletas y se determinó el porcentaje de friabilidad utilizando la **ecuación 2**, tomando en cuenta que debió ser menor al 1% (USP 29, 2006a)

Ecuación 2
Porcentaje de friabilidad

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

Tomado de USP 29 (2006a)

Velocidad de disolución: se determinó la cantidad de hidroclorotiazida disuelta en un medio de ácido clorhídrico 0.1N (900mL), en un tiempo de 60 minutos empleando el aparato 1 a una velocidad de 100 rpm. Luego se utilizó un espectrofotómetro UV a 272 nm Thermo Scientific®. El muestreo fue realizado a diferentes intervalos de tiempo (5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos); para ello se tomaron alícuotas de 5 mL, sin reposición del medio. Todos los ensayos se realizaron por triplicado. El rango permitido fue de 90-110% (USP 32, 2009a).

Con los resultados de las tabletas comprimidas obtenidas del mejor lote del experimental previo se creó el modelo de simulación computarizado.

CREAR EL MODELO DE SIMULACIÓN
COMPUTARIZADO

Este se basó en cada una de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de hidroclorotiazida del mejor lote del experimental previo, las cuales se representaron en el simulador Arena versión 14,5®. Seguidamente se procedió a establecer la operación unitaria cuello de botella.

ESTABLECER LA OPERACIÓN UNITARIA CUELLO DE
BOTELLA

Una vez creado el modelo de simulación se realizó la obtención de los datos, empleando los resultados obtenidos en la evaluación del experimental previo y con estos se determinaron las distribuciones estadísticas de cada operación unitaria, lográndose la traducción del modelo de simulación.

Seguidamente, se realizó la verificación y validación de manera de establecer que funcionaba correctamente el modelo de simulación y que representaba la realidad de las tabletas comprimidas de hidroclorotiazida, para ello fue necesario correr el simulador y con los resultados generados se estableció la operación unitaria cuello de botella, la cual generó colas o también conocidas como unidades en espera. Luego se seleccionó el mejor escenario simulado.

SELECCIONAR EL MEJOR ESCENARIO SIMULADO EN
EL DESARROLLO DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE
HIDROCLOROTIAZIDA

Se procedió a establecer tres escenarios en función a la operación unitaria cuello de botella. En estos se cambiaron las condiciones en el proceso de desarrollo de las tabletas comprimidas

de hidroclorotiazida. Cada escenario fue corrido en el simulador Arena versión 14,5® y se analizaron los diversos resultados generados, en función a ello se seleccionó como mejor escenario aquel que permitió eliminar la operación unitaria cuello de botella y mantuvo o aumentó el porcentaje de las propiedades de las tabletas comprimidas dentro del rango deseado. Con dicho escenario se procedió a realizar la verificación experimental.

VERIFICAR EXPERIMENTALMENTE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LA SIMULACIÓN DEL DESARROLLO DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE HIDROCLOROTIAZIDA

El escenario que eliminó la operación unitaria cuello de botella y generó las tabletas comprimidas con excelentes propiedades (variación de peso, dureza o fuerza de ruptura, espesor, friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución), se realizó experimentalmente por triplicado.

Luego, se compararon los resultados obtenidos con el simulador Arena versión 14,5® y los experimentales, determinando un porcentaje de error entre dichos valores.

Resultados

El experimental se inició con la evaluación del principio activo, obteniéndose un pequeño tamaño de partícula de $311,66 \pm 12,58 \mu\text{m}$, un porcentaje de índice de compresibilidad elevado de $29\% \pm 1,73\%$, lo que indicó deficientes propiedades de flujo de acuerdo con la **tabla II** y una baja capacidad de compresión, con lo cual se estableció la granulación húmeda como método de manufactura.

Se elaboraron los tres lotes del experimental previo, los resultados de

Tabla II
Relación entre el índice de compresibilidad y las propiedades de flujo

Índice de compresibilidad (%IC)	Características de flujo
5-14	Excelentes
15-18	Buenos
18-20	Aceptables
21-34	Deficientes
35-38	Muy deficientes
>38	Muy, muy deficientes

Tomado de Carr (1970)

las propiedades evaluadas, se presentan en la **tabla III**, donde se obtuvo que el lote 3 presentó la menor friabilidad y el resto de las propiedades de las tabletas comprimidas dentro del rango deseado, por ello fue seleccionado para continuar con la investigación.

CREACIÓN DEL MODELO DE SIMULACIÓN COMPUTARIZADO

En función a cada una de las operaciones unitarias empleadas en la fabricación de las tabletas comprimidas de hidroclorotiazida del lote 3, se creó el modelo de simulación computarizado en el simulador Arena versión 14,5® que se presenta en la **figura 1**.

ESTABLECER LA OPERACIÓN UNITARIA CUELLO DE BOTELLA

Con los resultados obtenidos en la evaluación del experimental previo, se determinó el tiempo empleado en cada una de las operaciones unitarias involucradas del lote 3. Seguidamente, se calculó la distribución estadística (**Tabla IV**) y junto con los resultados de las propiedades de las tabletas comprimidas se alimentó el modelo de simulación previamente creado en el simulador Arena versión 14,5®.

Tabla III
Resultados del experimental previo

	Lote 1		Lote 2		Lote 3		Rango permitido
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	
Variación de peso (gramos)	0,16940	0,00597	0,1703	0,00509	0,1494	2,36920	0,13878 – 0,16125
Espesor (pulgadas)	0,18431	0,00027	0,2172	0,00349	0,1656	0,00027	0,1602 – 0,1771
Dureza o fuerza de ruptura (KgF)	6,71330	0,27060	2,3666	0,20820			
Friabilidad (%)	0,81000	0,09640	1,0400	0,16640	0,1466	0,01530	< 1
Tiempo de desintegración (segundos)	52,0000	2,00000	3,3300	0,57740	48,670	1,15500	< 1800
Velocidad de disolución (%/60 minutos)	98,1033	0,05686	98,320	0,32040	98,3033	0,08326	90 -110 %
Tiempo de mezclado sólido-líquido (minutos)	6		10		24		
Velocidad de mezclado sólido-líquido (rpm)	292						

Luego, se realizó la verificación (**figura 2**) y validación (**figura 3**) del modelo de simulación, con el cual se obtuvo que el 64% de las propiedades de las tabletas comprimidas se encontraron dentro de los límites deseados. Al comparar estos resultados con los obtenidos en el experimental previo donde el 66,67%

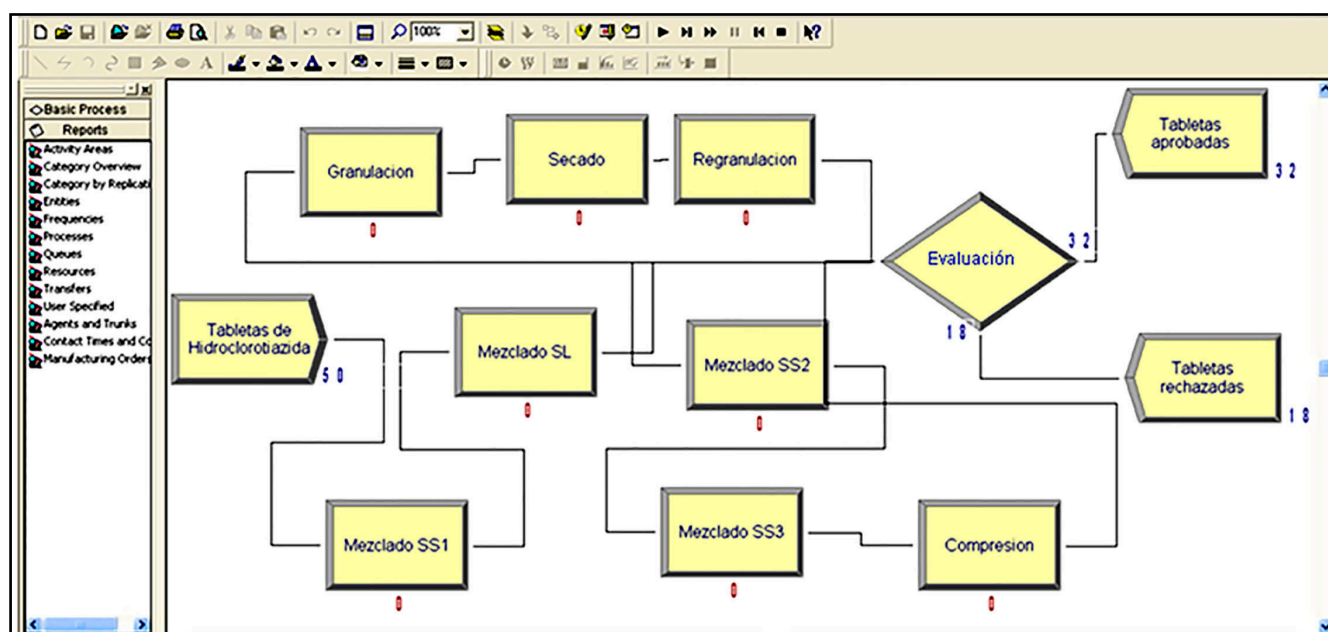


Figura 1. Modelo de simulación de las tabletas de hidrocortizida

Tabla IV
Distribución estadística de cada una de las operaciones unitarias

Operación Unitaria	Distribución estadística (minutos)			
Mezclar S-S 1	Constante	5		
Mezclar S-L	Triangular	8	11	14
Granular	Constante	2		
Secar	Constante	180		
Regranular	Constante	2		
Mezclar S-S 2	Constante	2		
Mezclar S-S 3	Constante	1		
Comprimir	Triangular	10	11	12

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 comprimidas de hidroclorotiazida.

Adicionalmente en la **figura 3** se determinó que la operación unitaria con unidades en esperas fue el mezclado sólido-líquido con siete (7), por ello se seleccionó como la operación unitaria limitante o también llamada cuello de botella.

SELECCIONAR EL MEJOR ESCENARIO SIMULADO EN EL DESARROLLO DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE HIDROCLOROTIAZIDA

Se procedió a establecer tres escenarios en función a la operación unitaria cuello de botella (mezclado sólido-líquido). En estos se cambiaron las condiciones en el proceso de desarrollo de las tabletas comprimidas de hidroclorotiazida (**Tabla V**).

Cada escenario fue corrido en el simulador Arena versión 14,5® y se analizaron los diversos resultados generados, en función a ello se seleccionó como mejor escenario aquel que permitió eliminar la operación unitaria cuello de botella y aumentó o mantuvo el porcentaje de las propiedades de las tabletas comprimidas dentro de los límites deseados. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

PRIMER ESCENARIO: "REALIZAR EL MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO EN EL MEZCLADOR SIGMA ERWEKA® A UNA VELOCIDAD DE 300 RPM POR UN TIEMPO DE 8 MINUTOS"

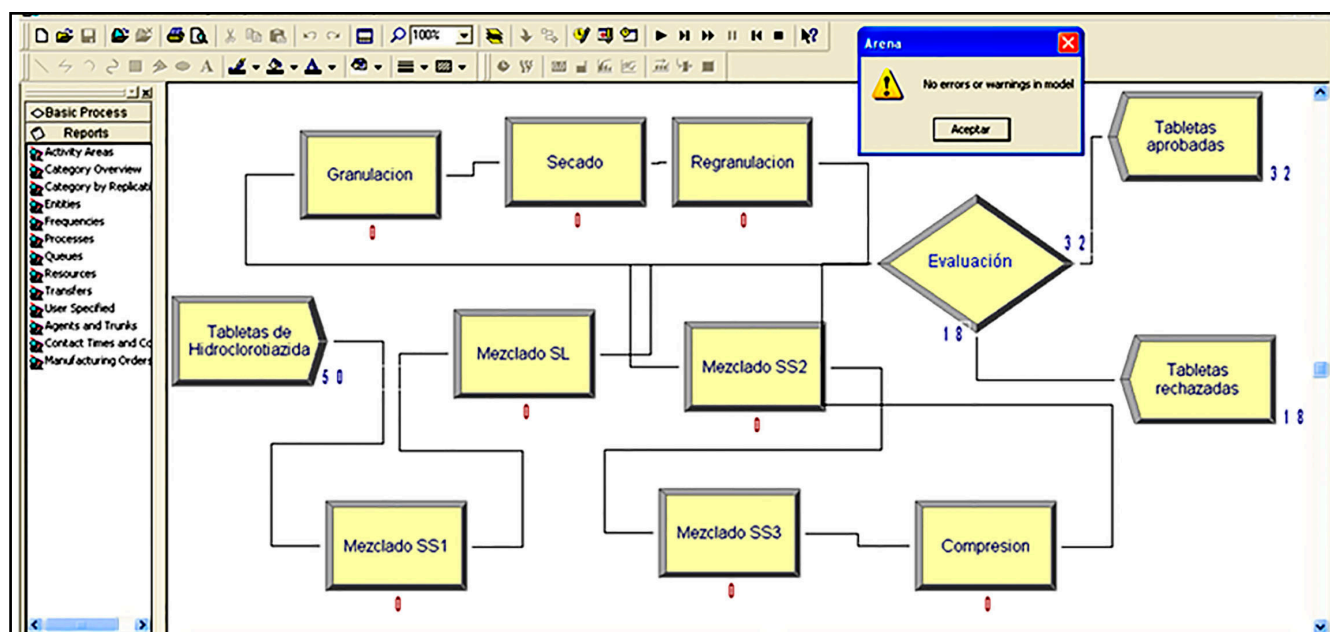


Figura 2. Verificación del modelo de simulación de las tabletas de hidroclorotiazida

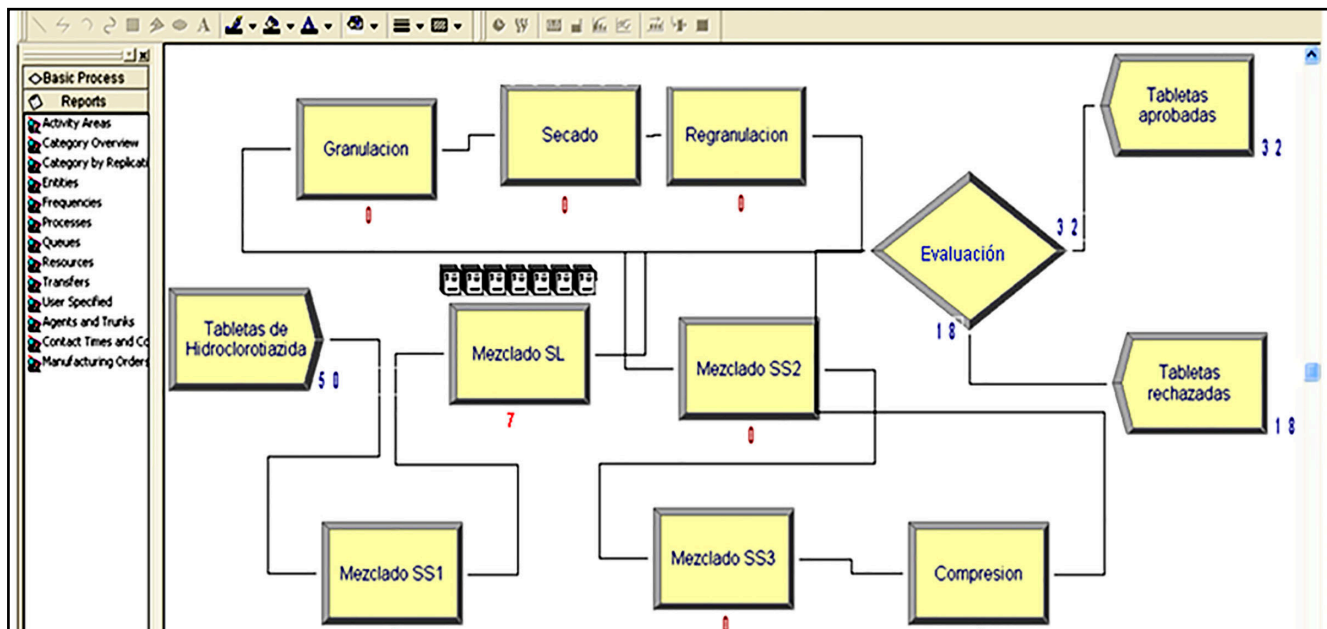


Figura 3. Validación del modelo de simulación de tabletas de hidroclorotiazida

En la **figura 4** se presenta la corrida de simulación del primer escenario, donde se evidenció que el 64 % 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 mantuvo constante el porcentaje de las propiedades que se encuentran dentro de los límites deseados.

Además las unidades en espera en el mezclado sólido- líquido aumentaron de siete (7) a ocho (8).

SEGUNDO ESCENARIO: "REALIZAR EL MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO EN EL MEZCLADOR SIGMA ERWEKA® A 250 RPM DURANTE 12 MINUTOS"

En la **figura 5** se presenta la corrida de simulación del segundo escenario, donde se evidenció que el 70 % 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 en un 6% la cantidad de las propiedades de estas FF que se encontraban dentro de dichos límites deseados. Además las unidades en espera en el mezclado sólido- líquido disminuyeron de siete (7) a cinco (5).

TERCER ESCENARIO: "REALIZAR EL MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO EN EL MEZCLADOR SIGMA ERWEKA® A 350 RPM DURANTE 8 MINUTOS"

En la **figura 6** se presenta la corrida de simulación del tercer escenario, donde se evidenció que el 88 % de las

Tabla V

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

Escenario		Distribución estadística			
1	Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 300 rpm por 8 minutos	Constante	8		
2	Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 250 rpm por 12 minutos	Triangular	11	12	13
3	Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 350 rpm por 8 minutos	Triangular	7	8	9

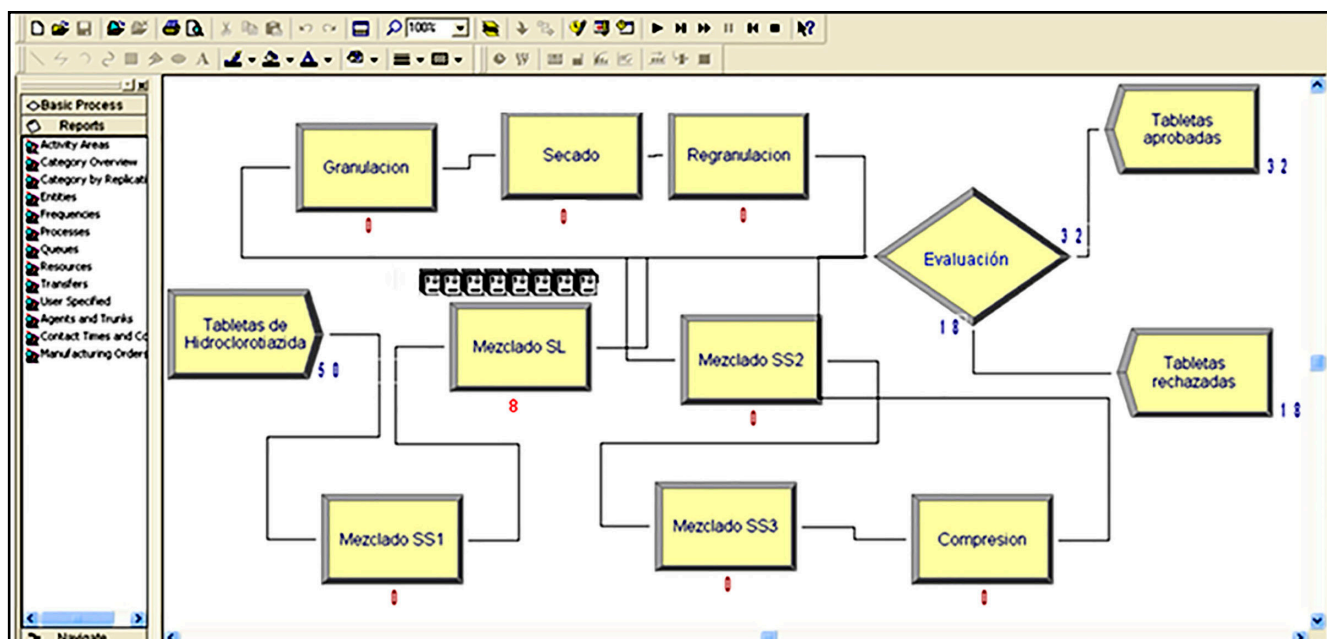


Figura 4. Corrida del primer escenario de simulación "Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 300 rpm durante 8 minutos"

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 se aumentó en un 24% la cantidad de las propiedades de estas FF que se encontraban dentro de dichos límites

deseados. Además las unidades en espera en el mezclado sólido-líquido disminuyeron de siete (7) a cero (0), es decir se eliminaron las colas.

En la **tabla VI** se presenta un resumen de los porcentajes de las propiedades evaluadas que se encontraron dentro

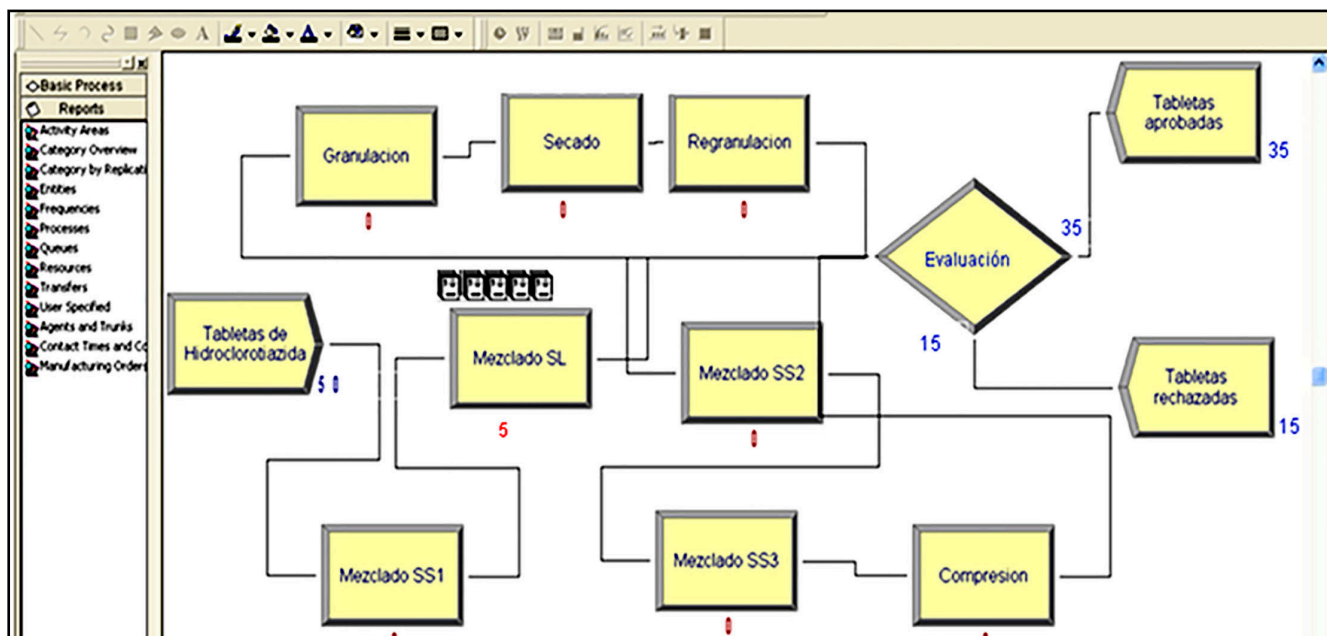


Figura 5. Corrida del segundo escenario de simulación "Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 300 rpm durante 12 minutos"

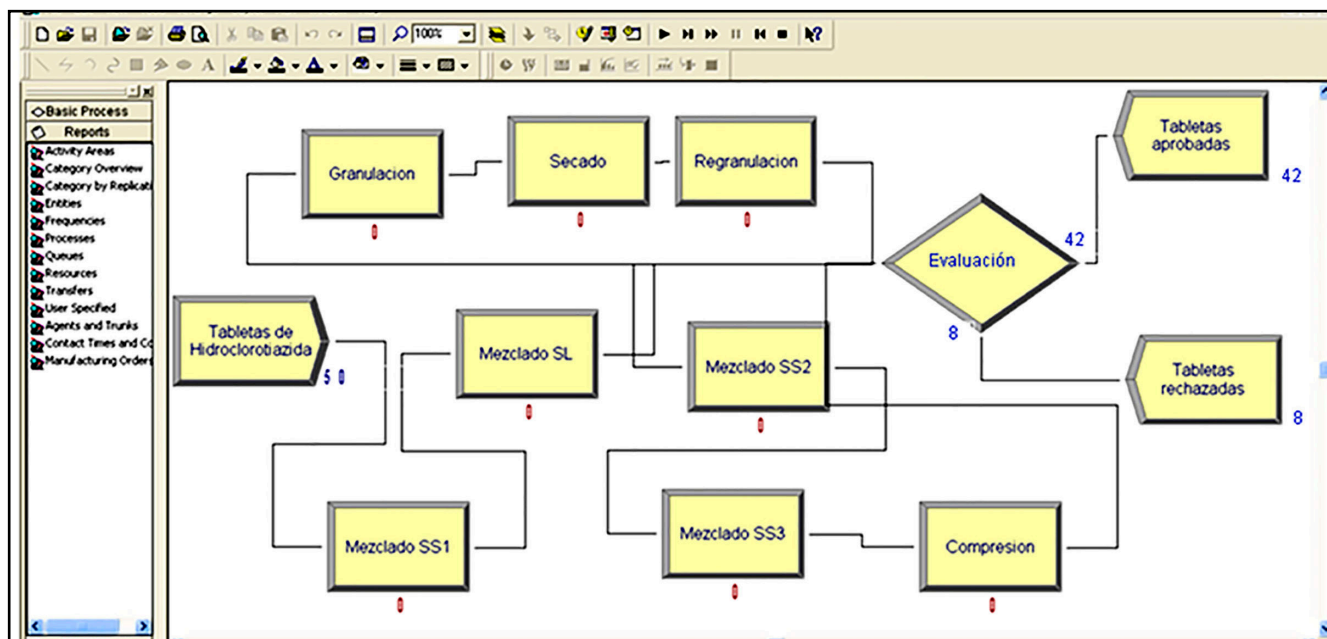


Figura 6. Corrida del tercer escenario de simulación "Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 350 rpm durante 8 minutos"

de los límites deseados y las unidades en esperas, obtenidos en los tres escenarios corridos en el simulador. Se determinó que el mejor escenario fue realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 350 rpm

por 8 minutos, por ser el que obtuvo el mayor porcentaje de las propiedades de las tabletas comprimidas dentro de los límites previamente establecidos y logró eliminar las unidades en espera o también llamadas colas.

Tabla VI
Resultados de la simulación de los diversos escenarios

Escenario	% de las propiedades dentro de los límites	Unidades en espera o colas
Experimento previo de los tres lotes realizados por triplicado	64	9
Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 300 rpm por 8 minutos	64	8
Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 250 rpm por 12 minutos	70	5
Realizar el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 350 rpm por 8 minutos	88	0

VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA SIMULACIÓN

Una vez seleccionando el mejor escenario se elaboró un lote por triplicado realizando el mezclado sólido-líquido en el mezclador sigma Erweka® a 350 rpm por 8 minutos. Se les determinó a las tabletas comprimidas obtenidas, la variación de peso, dureza o fuerza de ruptura, espesor, tiempo de desintegración, friabilidad y velocidad de disolución. Los resultados de este experimental se presentan en la **Tabla VII**.

Se determinó en el lote elaborado por triplicado que el 88,89 % de las propiedades de las tabletas comprimidas se encuentran dentro de los límites previamente establecidos, al comparar

Tabla VII
Resultados de la verificación experimental de los resultados

Muestra		Tiempo (min)	Velocidad (rpm)	Peso (g)	Dureza (Kgf)	Espesor (pulgadas)	Tiempo de desintegración (segundos)	Friabilidad (%)	Velocidad de disolución (%)
1	Promedio	8	350	0,1633	9,0	0,1698	46,25	0,1322	97,23
	Desviación			0,0152	0,5	0,0	1,66	0,1056	1,05
2	Promedio			0,1645	9,0	0,1698	45,61	0,1462	98,56
	Desviación			0,0156	0,5	0,0	2,98	0,1523	0,93
3	Promedio			0,1609	8,5	0,1698	47,24	0,1406	99,12
	Desviación			0,0143	1,0	0,0	1,47	0,1604	0,78
Rango establecido				0,13878 – 0,16125	7-13	0,1602 – 0,1771	< 1800	< 1	90 –110

estos resultados con los generados por el simulador Arena® que predijo un 88 % de las propiedades dentro de dichos límites, se generó un porcentaje de error en la predicción de la simulación del 1,01 %. Por ello se puede decir, que se aplicó la simulación por computadora en el desarrollo de unas tabletas comprimidas de hidroclorotiazida, disminuyendo los tiempos y los costos involucrados en el proceso, ya que la mayor parte de los experimentos se realizaron en una computadora personal.

Conclusiones

Con un experimental previo de 3 lotes se generaron los datos necesarios para alimentar el modelo de simulación previamente creado en el simulador Arena versión 14,5®.

Se seleccionó el mejor escenario para ser realizado experimentalmente de manera de verificar los resultados obtenidos en la simulación.

La operación unitaria cuello de botella resultó ser el mezclado sólido-líquido.

La simulación permitió disminuir los tiempos y costos requeridos en el desarrollo de unas tabletas comprimidas de hidroclorotiazida.

Se logró la aplicación de la simulación por computadora en el desarrollo de unas tabletas comprimidas de hidroclorotiazida.

Referencias bibliográficas

- Aguilar J, Benito E. 2010. Aportación al diseño de un sistema cerrado de granulación por vía húmeda totalmente integrado de alto rendimiento con sistema de análisis online. ISPE (revista en internet). Disponible en: <https://studylib.es/doc/7730432/aportación-al-diseño-de-un-sistema-cerrado-de-granulación> (29 de mayo de 2014).
- American Society of health system pharmacists. (Sitio Web). 2014. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682571-es.html> (11 de Julio de 2015).
- Carr R L.1970. Brot Chem Eng 15: 1541–1549.
- Hillier F, Liberman G. Simulación. Investigación de Operaciones. 7ma ed. McGraw-Hill: México, 2004. p.1084–1155.
- Saturno J. Aplicación de una estrategia mixta de optimización en la producción de tabletas comprimidas de clorhidrato

- de propranolol a escala piloto. Tesis de Doctorado. Universidad Central de Venezuela: Caracas, 2017.
- Saturno J, Rodríguez E, Saturno D, Cuevas L, Carpio R. 2013. Aplicación de la simulación como herramienta tecnológica en la fabricación de gránulos de *Rhamnus Purshiana* como tratamiento del estreñimiento. *ONTIC* 1(1): 200–204.
- Saturno J, Rodríguez E, Saturno D, Martínez J. 2016. Extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido usando la simulación por computadora. *Rev Fac Farmacia (UCV)* 78 (1 y 2): 28–35.
- Saturno J, Rodríguez E, Saturno D, Martínez J. 2014. Simulación por computadora del proceso de obtención de unas tabletas comprimidas. *Rev Fac Farmacia (UCV)* 77(1 y 2): 65–73.
- United States Pharmacopeia 29. Physical test <1216>. Tablet friability. (Sede Web). 2006a. Disponible en: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1216.html (04 de Junio de 2014).
- United States Pharmacopeia 29. Physical test <701>. Desintegration. (Sede Web). 2006b. Disponible en: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c701h.html (04 de Junio de 2014).
- United States Pharmacopeia 29. Physical test <786>. Particle size distribution estimation by analytical sieving. (Sede Web). 2006c. Disponible en: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c786.html (04 de Junio de 2014).
- United States Pharmacopeia 32. Dissolution <711>. (Sede Web). 2009a. Disponible en: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m37970.html (11 de Julio de 2015).
- United States Pharmacopeia 32. Thickness and diameter <1217>. (Sede Web). 2009b. (04 de Junio de 2017).
- United States Pharmacopeia 35. Weight variation of tablets <2091>. Convention Official from May 1, 2012. (Sede Web). 2012. Disponible en: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/0978-0979%20%5b2091%5d%20WEIGHT%20VARIATION%20OF%20DIETARY%20SUPPLEMENTS.pdf> (04 de Junio de 2017).
- United States Pharmacopeia 42, NF 37. Tablet breaking force or rupture strength <1217>. 723 General Chapters. (Sede Web). 2017. Disponible en: https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1217.html (04 de Diciembre de 2017).
- Vila Jato J. Tecnología farmacéutica: Formas farmacéuticas. Editorial síntesis: España, 2001. pp. 2: 55–155.