

Desarrollo de un modelo matemático para optimizar el proceso de granulación húmeda en un mezclador tipo Sigma®

Development of a mathematical model to optimize the wet granulation process in a Sigma type blender®

JENNY F SATURNO ARIAS^{1*}, MARIELA M SALAZAR DE SAAVEDRA¹

Resumen

En este trabajo se desarrolló un modelo matemático para optimizar el proceso de granulación húmeda utilizado en la obtención de gránulos de lactosa monohidratada en un granulador tipo sigma®. Aplicando un diseño experimental central compuesto de dos factores con un α de 1,414 se determinó el efecto de la concentración de la povidona (PVP) y del tiempo de mezclado sólido-líquido (variables independientes) sobre las propiedades de flujo, la friabilidad, el porcentaje de polvo fino y el tamaño de partícula de los gránulos obtenidos (variables dependientes). A los resultados experimentales de las propiedades de los granulados, se les realizó un análisis de regresión múltiple, con el cual se generó las ecuaciones matemáticas que representaron a cada una de las variables dependientes estudiadas. Luego con estas ecuaciones se desarrolló un modelo matemático que incluía a las variables dependientes en función a las independientes, con la aplicación de restricciones. Para generar los valores óptimos se empleó sobre dicho modelo matemático, el método de Barrera y el algoritmo del Simplex. Los resultados obtenidos se verificaron experimentalmente, permitiendo concluir que se logró la optimización del proceso de granulación húmeda, fijando el valor óptimo de la concentración de la Povidona en 1,13% en base seca y 4 minutos de tiempo de mezclado sólido-líquido.

Palabras clave: Optimización, Proceso de Granulación Húmeda, Granulador Sigma, Modelo Matemático.

Abstract

In this study, a mathematical model was developed to optimize the wet granulation process used to obtain monohydrated lactose granules in a sigma type blender®. Applying a two factor central composite experimental design with an α of 1.414, it determined the povidone (PVP) concentration effect and the solid-liquid mixing time (independent variables) over granules properties: flow properties, granule size, friability and percentage of fine particles (dependent variables). A multiple regression analysis was applied to the experimentally measured granule properties, in order to generate the mathematical equations that represent each one of the dependent variables studied. Then, with these equations, a mathematical model that includes the dependent variables studied as a function of independent variables with restrictions was developed. In order to generate the optimal values, the Barrera method and the Simplex algorithms were applied. A verification of the obtained experimental results was done. The study concluded that the wet granulation process was optimized using the optimal values of 1.13% PVP dried concentration and fixing the solid-liquid mixing time to 4 minutes.

Key words: Optimization, Wet Granulation, Sigma Granulator, Mathematical Model.

Introducción

Los gránulos son formas farmacéuticas sólidas que contienen principios activos (PA) y excipientes, en su mayoría se obtienen por el método de granulación húmeda, donde se incrementa el tamaño de las partículas con el añadido de un líquido aglutinante permi-

tiendo mejorar las deficientes propiedades de flujo y la baja compresibilidad de las materias primas (Farmacotecnia, 2004). Este proceso de mezclado de los sólidos con el líquido aglutinante se puede realizar en el mezclador sigma®, que es un recipiente cilíndrico de acero inoxidable con uno o dos agitadores de asp-

¹ Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.
E-mail: Jennysaturno81@yahoo.com,

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

en forma de Z que giran en sentido contrario y permiten la formación de los gránulos (Navascués, 2002).

El proceso de granulación húmeda es afectado por varios factores dentro de los cuales se pueden encontrar: la cantidad del agente aglutinante utilizado, la velocidad de añadido de la solución aglutinante, la velocidad y el tiempo de mezclado sólido-líquido (Badawy y col., 2000). Al final del proceso a los gránulos que se obtienen se les puede determinar las siguientes propiedades: forma y tamaño de las partículas, área superficial, densidad del granulado, dureza, friabilidad, propiedades de flujo, empaquetamiento, porosidad, porcentaje de polvo fino, etc. (Banker, 1986).

Al variar los factores del proceso de granulación húmeda anteriormente mencionados se pueden obtener gránulos con las propiedades deseadas, para lograrlo se puede ir cambiando un factor a la vez y dejando los otros constantes, hasta obtener dichas propiedades, lo cual aumenta el costo en la producción. Por esta razón, hoy en día se emplean el conjunto de técnicas matemáticas agrupadas con el nombre de investigación de operaciones para realizar la optimización del proceso y de esta manera obtener más rápidamente la forma farmacéutica con las características deseadas a un menor costo (Doornbos, 1998).

La optimización es el camino para encontrar aquellos valores de las variables independientes controlables (factores que afectan el proceso) que darán el valor más deseado de las variables dependientes que serán el objetivo (propiedades de los granulados (Doornbos, 1998). En ella se pueden emplear diversos diseños experimentales, uno de los más utilizados en la industria farmacéutica para generar las ecuaciones matemáticas de cada variable dependiente, es el diseño central compuesto (DCC). Además una excelente estrategia que permite obtener los valores óptimos de las variables independientes que generarán los valores deseados de las variables dependientes, es el desarrollo de un modelo matemático.

Un modelo matemático es una representación idealizada, es una forma eficiente de ver las cosas en la medida que se incluyen los aspectos relevantes del sistema de estudio, se encuentra conformado por una función objetivo y un conjunto de restricciones, la mayoría no lineales. Para resolver dichos modelos y generar valores óptimos de las variables independientes existen métodos como el de barrera (Hillier y Liberman, 2004) que permite transformar el modelo matemático que contiene la función objetivo y las restricciones a una ecuación matemática, donde introduce las restricciones en la función objetivo mediante una llamada función de penalización-barrera (Castillos, 2001).

Materiales y métodos

En esta investigación se emplearon como materias primas de uso farmacéutico a la lactosa monohidratada y la povidona tipo K-29, además de materiales y equipos de laboratorio.

Como diseño experimental se implementó un diseño central compuesto de dos factores con un α de 1,414, con el cual se elaboraron 9 muestras por duplicado cuyos valores codificados dados por el DCC fueron decodificados aplicando el análisis exploratorio previamente descrito en el artículo de Saturno y Salazar (2010), los valores codificados del DCC para dos factores se presenta en la Tabla I.

Tabla I

Valores codificados del diseño experimental central compuesto para dos factores con un valor de α de 1,414

Muestra	X ₁ (Concentración del agente aglutinante)	X ₂ (Tiempo de mezclado sólido-líquido)
1	1	1
2	1	-1
3	-1	1
4	-1	-1
5	0	0
6	1,414	0
7	0	1,414
8	-1,414	0
9	0	-1,414

Tomado de Doornbos Durk y De Hann (1998).

A través del diseño experimental se determinó el efecto de las variables independientes: cantidad de agente aglutinante en base seca (X₁) y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X₂) sobre las variables dependientes: índice de compresibilidad (Y₁), tamaño de las partículas definido por el diámetro geométrico (Y₂), porcentaje de polvo fino (Y₃), friabilidad (Y₄) y la velocidad de flujo (Y₅).

ELABORACIÓN DE LAS MUESTRAS

A escala piloto se elaboraron 9 lotes por duplicado de 1.000 gramos de lactosa monohidratada y diferentes concentraciones del agente aglutinante PVP en base seca de acuerdo al diseño central compuesto. Se realizó el mezclado sólido-líquido en un mezclador sigma® a una velocidad constante de 292 rpm y a diferentes tiempos de mezclado (4-10 minutos). La masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka® con un tamiz de abertura de malla N° 12, se dejaron secar los gránulos obtenidos en una estufa Memmert® por 12 horas a una temperatura de 60 °C.

Posteriormente, se pasaron nuevamente por el granulador oscilante que tenía un tamiz con una abertura de malla N° 16, luego se procedió a la evaluación de estos.

EVALUACIÓN DE LOS GRANULADOS

Los granulados obtenidos fueron evaluados a través de la determinación de las variables dependientes anteriormente mencionadas.

Determinación del porcentaje de índice de compresibilidad: Se pesó una muestra de 20,00 gramos y se determinó el volumen que ésta desalojaba en un cilindro graduado de 50,00 mililitros de capacidad, con estos datos se cálculo la densidad aparente usando la ecuación 1. Luego se determinó la densidad compactada de la misma muestra en el densitómetro de compactación Vanderkamp® trascurridos 1000 taps con la ecuación 2. Con los resultados de las densidades aparentes y compactadas, se cálculo el porcentaje de índice de compresibilidad usando la ecuación 3.

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

Ecuación 1. Determinación de la densidad aparente

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

Ecuación 2. Determinación de la densidad compactada.

$$\%IC = \frac{p_c - p_a}{p_c} \times 100$$

Ecuación 3. Determinación del índice de compresibilidad

Donde:

p_a = Densidad aparente.

p_c = Densidad compactada.

M = Masa.

V_a = Volumen aparente.

V_c = Volumen compactado.

$\% IC$ = Porcentaje de índice de compresibilidad.

Evaluación del tamaño de partícula: Se pesaron 10,00 g del granulado, se usó el Tamizador Tyler® con una batería de tamices de mallas N° 10, 20, 40, 80,

100 y 200, se empleó un tiempo de vibración de 5 minutos y se determinó el diámetro geométrico a través de una gráfica log-probabilística.

Evaluación del porcentaje de polvo fino (Menor a 74 micras): Se pesaron 10,00 g del granulado, se agitaron por 5 minutos en el tamizador Tyler® con mallas N° 80, 200, se determinó el porcentaje de polvo fino con la ecuación 4 tomando en consideración que el porcentaje de polvo fino es menor a 74 micras.

$$\%PF = \frac{(M_{200})}{M} \times 100$$

Ecuación 4. Determinación del porcentaje de polvo fino de lo gránulos.

Donde:

$\%PF$ = Porcentaje de polvo fino.

M_{200} = Cantidad de masa que atravesó la malla N° 200 (74 micras).

M = Cantidad de masa previamente pesada.

Evaluación de la friabilidad: Se pesó 10,00 g del granulado, se agitó por 5 minutos en el tamizador Tyler® con mallas N° 45, 60 y 20 esferas de plástico de peso y diámetro promedio determinado experimentalmente (0,1125 gramos y 0,233 pulgadas). Se determinó la friabilidad con la ecuación 5.

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

Ecuación 5. Determinación de la friabilidad de lo gránulos.

Donde:

F = Friabilidad.

M_i = Cantidad de masa retenida en malla N° 60.

M_f = Cantidad de masa retenida en malla N° 60 con las 20 esferas de plástico.

Evaluación de la velocidad de flujo: Se utilizaron muestras de 100,00 gramos, las cuales se introdujeron dentro de un cilindro graduado de 200,00 mililitros de capacidad. Se dejó caer la muestra previamente pesada sobre una balanza marca Ohaus®, con el cual se determinó la cantidad de muestra por unidad de tiempo usando un flujómetro de Vankel® a través de una matriz de diámetro de 1 1/32 pulgadas.

DETERMINACIÓN DE LAS ECUACIONES MATEMÁTICAS

Para establecer las ecuaciones matemáticas, se consideraron los resultados obtenidos en la caracterización de las variables dependientes (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5), en función a las variables independientes (X_1, X_2). Estos datos se introdujeron en el software Statgraphics Plus® versión 5.1, con el cual se determinaron las ecuaciones matemáticas que representaron a cada una de las variables utilizando el módulo Compare opción ANOVA multifactor para realizar una regresión múltiple. Los resultados de dicho análisis mostraron la significancia de cada variable independiente (X_1, X_2) con p-valores menores a 0,05.

DESARROLLO DEL MODELO MATEMÁTICO

Se desarrolló un modelo matemático en el cual fue necesario definir el problema, las variables, crear la función objetivo a través de la generación de números aleatorios que tomó en cuenta a cada una de las variables dependientes en función a las independientes. Las restricciones de este modelo fueron las ecuaciones matemáticas obtenidas con el Statgraphics Plus® versión 5.1 para cada variable dependiente, además se incluyeron los rangos deseados de cada una de estas.

DETERMINACIÓN DE LOS RANGOS DE LOS VALORES ÓPTIMOS CON EL DESARROLLO DEL MODELO MATEMÁTICO

Una vez generado el modelo matemático no lineal se usó el método de barrera, con el cual se transformó el modelo matemático conformado por una función objetivo y un conjunto de restricciones en una ecuación

lineal, para ello se empleó la función de penalización-barrera. Una vez obtenido el problema de programación lineal fue resuelto con el programa Tora® creado por Taha Hamdy (1997), el cual es un software que permite maximizar o minimizar un problema de programación lineal utilizando el método Simplex para lograr la optimización.

Resultados y Discusión

La lactosa monohidratada utilizada en este trabajo, presentó un tamaño promedio de partículas de 153,33 micras y un índice de compresibilidad de 34,94%. Estas propiedades son indicativas de unas deficientes propiedades de flujo y de un pequeño tamaño de partícula.

Decodificación de los valores codificados del DCC

Con el análisis exploratorio descrito en el artículo de Saturno y Salazar (2010) se decodificaron los valores codificados dados por el DCC de dos factores con un α de 1,414, estos resultados se presenta en la tabla II.

Evaluación de los granulados

Los 9 lotes elaborados por duplicado fueron evaluados a través de la determinación de las variables dependientes (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5), en la tabla III se presentan los resultados de las propiedades de los granulados con sus respectivos valores promedios y desviaciones estándares.

Tabla II

Valores decodificados del diseño experimental central compuesto para dos factores con un valor de α de 1,414

Muestra	x_1 (concentración del agente aglutinante)		x_2 (tiempo de mezclado sólido-líquido)	
	Codificados	Decodificados	Codificados	Decodificados
1	1	1,13 %	1	9 Min.
2	1	1,13 %	-1	5 Min.
3	-1	0,63 %	1	9 Min.
4	-1	0,63 %	-1	5 Min.
5	0	0,88 %	0	7 Min.
6	1,414	1,23 %	0	7 Min.
7	0	0,88 %	1,414	10 Min.
8	-1,414	0,53 %	0	7 Min.
9	0	0,88 %	-1,414	4 Min.

Tomado de Doornbos Durk y De Hann (1998).

Tabla III
Evaluación de los lotes decodificados

	% IC		Velocidad de flujo (gramos/segundo)		% Friabilidad		Diámetro geométrico (micras)		% polvo		x ₁	x ₂
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar		
1	19,96	0,08	3,68	0,18	5,37	0,69	550	0,03	7,24	0,03	1,13	9
2	19,06	0,16	5,39	0,24	6,79	0,43	350	0,04	8,81	0,15	1,13	5
3	19,97	0,45	4,14	0,06	1,46	0,12	480	0,10	8,38	0,08	0,63	9
4	21,79	0,06	5,59	0,35	5,53	0,37	350	0,09	8,41	0,26	0,63	5
5	11,17	0,61	3,99	0,46	1,8	0,24	435	0,04	6,72	0,16	0,88	7
6	20,32	0,07	4,15	0,14	2,24	0,06	455	0,13	5,47	0,04	1,23	7
7	16,83	0,28	0,20	0,57	1,58	0,39	1000	0,00	8,05	0,14	0,88	10
8	20,36	0,34	2,42	0,02	2,51	0,56	455	0,10	5,76	0,06	0,53	7
9	24,32	0,09	5,65	0,11	11,67	0,54	255	0,03	15,56	0,31	0,88	4

IC = Índice de compresibilidad.

Determinación de las ecuaciones matemáticas que representan a cada una de las variables dependientes

Con los resultados obtenidos de la evaluación de los granulados (Tabla III) se construyeron las ecuaciones matemáticas utilizando el módulo Compare opción ANOVA multifactor del software Statgraphics Plus® versión 5.1, con sus respectivos valores de R² ajustados para grados de libertad. Estos resultados se muestran en la Tabla IV.

Desarrollo del modelo matemático

Se desarrolló un modelo matemático que representó a todas las variables dependientes (Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ y Y₅) en función a las independientes X₁, X₂. Este modelo se encontró conformado por una función objetivo y por un número de restricciones. A continuación se presentan los pasos utilizados en la construcción:

1. **Definición del problema:** Se desea optimizar el proceso de granulación húmeda de la lactosa mo-

Tabla IV
Determinación de las ecuaciones matemáticas que representan a cada una de las variables dependientes

Variables dependientes	Ecuación	% R ² (ajustada a grados de libertad)
Índice de compresibilidad (Y ₁)	Ecuación 6 $Y_1 = 127,185 - 141,02X_1 + 76,9004X_1^2 - 14,35351X_2 + 1,02641 X_2^2$	69,40
Diámetro geométrico (Y ₂)	Ecuación 7 $Y_2 = 797,367 - 1573,18X_1 + 1287,85X_1^2$	69,55
Porcentaje polvo fino (Y ₃)	Ecuación 8 $Y_3 = 49.9693 - 95.3801X_1 + 50.7217 X_1^2$	57,25
Friabilidad (Y ₄)	Ecuación 9 $Y_4 = 39,5419 - 77,2057X_1 + 36,8147X_1^2 + 0,35624X_1X_2$	66,83
Velocidad de flujo (Y ₅)	Ecuación 10 $Y_5 = 2,85274 + 1,13483X_1 - 0,839X_1X_2 + 0,769761X_2$	31,54

nohidratada a escala piloto en un granulador tipo sigma®.

2. **Definición de las variables:** Las variables independientes que permitieron tomar las decisiones en la optimización del proceso de granulación húmeda de la lactosa monohidratada fueron:

X_1 = La cantidad de agente aglutinante en base seca.

X_2 = El tiempo de mezclado sólido – líquido.

3. **Definición de la función objetivo:** En la ecuación 11 se presenta la función objetivo de la optimización del proceso de granulación húmeda de la lactosa monohidratada, la cual fue expresada como la minimización de una función matemática de las variables independientes o también llamadas variables de decisión, con sus respectivos coeficientes de costos. Estos coeficientes de costos que acompañan a X_1 y X_2 , se obtuvieron seleccionando números aleatorios que permitieron minimizar el uso de los equipos, los costos de obtención del granulado y por ende obligan a reducir o minimizar la concentración del agente aglutinante utilizado y el tiempo de mezclado sólido líquido.

$$\text{Min } F(X_1, X_2) = -0,4X_1 + 1,89X_2$$

Ecuación 11. Función objetivo del modelo matemático desarrollado

4. **Definición de las restricciones:** Para definir las restricciones del modelo matemático se utilizaron las ecuaciones 6, 7, 8, 9 y 10, obtenidas con el programa Statgraphics Plus® versión 5.1 (Tabla IV) y se adicionó el rango establecido como el deseado para cada una de las variables independientes X_1 y X_2 .

Rango de la variable X_1 $0,53 \leq X_1 \leq 1,13$

Rango de la variable X_2 $4 \leq X_2 \leq 10$

5. **Modelo matemático:** El modelo matemático resultó ser:

$$\text{Min } F(X_1, X_2) = -0,4X_1 + 1,89X_2$$

$$\begin{aligned} \text{Sa: } & 127,185 - 141,2X_1 + 76,9X_1^2 + 14,35X_2 + 1,03X_2^2 \\ & 797,37 - 1573,18X_1 + 1287,85X_1^2 \\ & 49,97 - 95,3801X_1 + 50,7217X_1^2 \\ & 39,54 - 77,21X_1 + 36,8147X_1^2 + 0,3562X_1X_2 \\ & 2,85274 + 1,13X_1 - 0,84X_1X_2 + 0,76976X_2 \\ & 0,53 \leq X_1 \leq 1,13 \\ & 4 \leq X_2 \leq 10 \end{aligned}$$

Determinación de los rangos de los valores óptimos con el desarrollo del modelo matemático

Este modelo matemático fue resuelto por el método de barrera, en función a cada una de las variables independientes X_1 y X_2 , con el cual se obtuvo la ecuación matemática 12 que se presenta a continuación:

$$-5489,17X_1 + 1,703X_2 + 3569,33 = 0$$

Ecuación 12. Solución por el método de Barrera

Por ser la ecuación anterior lineal se pudo trabajar con los métodos de programación lineal, básicamente con el algoritmo del Simplex, utilizando para ello el programa Tora®.

VERIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Para realizar la verificación de los resultados se fijaron los rangos deseados de las variables dependientes, tal y como se muestra a continuación:

Y_1 = El índice de compresibilidad = 5% – 15%.

Y_2 = El diámetro geométrico > 100 Micras.

Y_3 = El porcentaje de polvo fino = 10% – 20%.

Y_4 = La friabilidad = 0,1-0,9%.

Y_5 = La velocidad de flujo > 4 gramos/segundo.

Al utilizar el programa Tora® se obtuvieron los siguientes valores para X_1 y X_2 :

X_1 = 1,13% base seca.

X_2 = 4 Minutos.

Con estos resultados se calcularon los valores teóricos para cada una de las variables dependientes Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 y Y_5

Y_1 = El índice de compresibilidad = 12%.

Y_2 = El diámetro geométrico > 660 Micras.

Y_3 = El porcentaje de polvo fino = 6,95%.

Y_4 = La friabilidad = 0,91%.

Y_5 = La velocidad de flujo > 3,42 gramos/segundo.

Se verificaron experimentalmente los valores de X_1 y X_2 mediante la elaboración de un lote por triplicado de lactosa monohidratada. Estos resultados se muestran en la Tabla V. Se observó que el índice de compresibilidad disminuyó de un valor de 34,94% a 10,95% lo cual es indicativo de una mejoría de las propiedades de flujo, adicionalmente se considera que la especificación establecida para este índice se

encuentra dentro de los límites previamente establecidos (5%-15%). La velocidad de flujo de los granulados de lactosa monohidratada fue de 3,63 gramos por segundo encontrándose fuera de los límites previamente establecidos para esta especificación. El diámetro geométrico de los granulados de lactosa monohidratada aumentó a 580 micras lo cual permitió mejorar el índice de compresibilidad y adicionalmente se encuentra dentro de los límites previamente establecidos para dicha propiedad. La friabilidad disminuyó a 0,73% lo cual indica que se encuentra dentro de los límites.

- El desarrollo de un modelo matemático que incluya a todas las variables dependientes e independientes es un método ideal en la optimización del proceso de granulación húmeda.
- El modelo matemático es un método que necesita de herramientas matemáticas, de programación lineal y no lineal.
- La función objetivo desarrollada para el modelo matemático permite minimizar la cantidad de agente aglutinante utilizado y el tiempo de mezclado sólido-líquido, permitiendo disminuir los costos del proceso de granulación húmeda.

Tabla V

Resultados obtenidos para las variables dependientes en función al modelo matemático

	Rangos establecidos de la especificaciones previas	Valor Teórico	Valor Real	% error
Índice de compresibilidad (Y_1)	5 – 15	12	10,95	8,75
Diámetro geométrico (micras) (Y_2)	> 100	660	580	12,12
Porcentaje de polvo fino (Y_3)	10 – 20%	6,95	6,21	10,64
Friabilidad (Y_4)	0.1 – 0.9	0,91	0,73	19,78
Velocidad de flujo (Y_5)	> 3gramos/segundo	3,42	3,63	6,14

Al analizar los resultados obtenidos se infiere que los valores experimentales de las variables: diámetro geométrico, índice de compresibilidad y la friabilidad se encuentran dentro de los límites previamente establecidos. En todos los casos se obtuvo un porcentaje de error mayor al 5% entre el valor predicho por el modelo y el valor obtenido experimentalmente. Con respecto al porcentaje de polvo fino, se puede observar que los resultados se encuentran fuera de los límites previamente establecidos, sin embargo, al observar el valor teórico predicho por el modelo, se determinó fácilmente que el resultado experimental se encuentra cercano a dicho valor. Al igual que con el caso de las otras variables el porcentaje de error entre los valores teóricos y los experimentales es mayor al 5%.

Conclusiones

- Para predecir los valores óptimos del proceso de granulación húmeda, los factores cantidad de agente aglutinante (X_1) en base seca y el tiempo de mezclado sólido – líquido (X_2) mostraron tener gran relevancia.

- Quedo demostrado en el presente trabajo que para las variables independientes el error encontrado entre la predicción y el valor experimental es mayor al 5%, sin embargo, la mayoría de estas variables se encuentran dentro de los rangos deseados para cada una de ellas.
- Se logró la optimización del proceso de granulación húmeda fijando el valor de la cantidad de agente aglutinante en 1,13 % en base seca y 4 minutos de tiempo de mezclado sólido-líquido.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela por el financiamiento otorgado al proyecto I.I.F N° 05/2004.

Referencias bibliográficas

- Badawy S, Menning M, Gorko M. Effect of Process Parameters on Compressibility of Granulation Manufactured in High – Shear Mixer. Int J Pharm (Revista en Internet). 2000. (20 de mayo de 2008); 198 (1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722950>.

- 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. p. 293-345.
- Castillo. Métodos Computacionales. España. 2001. (12 de Febrero de 2006) Disponible en: <http://departamentos.unican.es/macc/personal/profesores/castillo/Libro/Chap9.pdf>
- Carr R L. 1970. Brot Chem Eng 15: 1541-1549.
- Díaz Andrés, Floréz Javier, Cotes Alba Marina. Optimización de un medio de cultivo para la producción de levadura *Pichia Onychis* (LV027). Universidad de Colombia. Revista colombiana de Biotecnología. Volumen VII/001. 2005. 51-58
- DMV-Fonterra Excipients. Pharmatose® millied & sieved lactose. Product group overview. Germany. 2007.
- Doornbos D, De Hann P. Optimization techniques in formulation and processing en: Encyclopaedia of pharmaceutical technology volumen 11. 1998. 77-160.
- Engineering Statistics Handbook. Central Composite Design (CCD) (sede web). NIST/SEMATECH; 2003 (18 de julio del 2006; 6 de octubre del 2008. Disponible en: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pri/section3/pri3361.htm>.
- Farmacotecnia I, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia (sede Web). Colombia: Copyright; 2004 (22 de diciembre de 2006). Granulación (aproximadamente 4 paginas). Disponible en: http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html
- Fernández N, Eutimio G, Fernández M, Pérez I, Morón Y, García V, Perdomo I, Pérez N. 2008. Diseños de experimentos en tecnología y control de medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 39, Núm. 2, abril-junio, pp: 28-40.
- García R. Statgraphics Plus®. Curso básico, Servicio Informático de Apoyo a la Docencia e Investigación. Universidad Complutense de Madrid (sede Web).Madrid. Copyright. 2000 (10 de agosto de 2006). Disponible en: <http://Statgraphics.net/tutorial.html>.
- Hillier F, Liberman G. Programación No Lineal. En: René Serrano Nájera. Investigación de Operaciones. 7^{ma} ed. México: McGraw-Hill; 2004. P.654-725
- Marovac J. Investigación y Desarrollo de Nuevos Medicamentos: de la Molécula al Fármaco. Revista Médica de Chile (revista en Internet). 2001 (acceso 21 de Febrero de 2007); 129 (1) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext.
- Navascués I, Hernández F. Notas galénicas, Operaciones Farmacéuticas de los Comprimidos (Mezcla, Granulación y Compresión). Panacea. (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-Navas+cues+Hernandez.pdf+notas+galenicas+operaciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+\(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n\)por+ignacio+navascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ve](http://72.14.205.104/search?q=cache:ZRYgbKUbhPYJ:medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-Navas+cues+Hernandez.pdf+notas+galenicas+operaciones+farmac%C3%A9uticas+con+los+comprimidos+(mezcla,+compresi%C3%B3n,+granulaci%C3%B3n)por+ignacio+navascues&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=ve)
- Programación lineal. El Modelo Matemático. España. 2007; (16 de junio de 2008). Disponible en: <http://www.1.us.es/pautadatos/publico/asiignaturas/29582/16367/Tema-2-el-modelo-matematico.pdf>.
- Saturno J y Salazar de Saavedra M. 2010. Optimización del Proceso de Granulación Húmeda para la Obtención de Granulados de Lactosa Monohidratada utilizando Métodos de Programación no lineal. Revista de la Facultad de Farmacia de la UCV Vol. 73, No 2: 10-20.
- Taha Hamdy A. Tora Installation and Execution. University of Arkansas Estados Unidos.1997.