



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES "ZARAGOZA"

**Estudio del Efecto de las Condiciones
de Secado sobre el
Fenómeno de Migración**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A :

Jorge García Rodríguez





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	<u>Pág</u>
INTRODUCCION	1
1. FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA.	4
2. CONSIDERACIONES TEORICO-EXPERIMENTALES DE LA INVESTIGACION	11
2.1. Teoría del Secado.	11
2.2. Descripción de los componentes del equi- po de secado	19
2.2.1. Inyector de aire.	19
2.2.2. Control de la velocidad del flujo de - - aire.	20
2.2.3. Sistema de control de la humedad del - - aire.	21
2.2.4. Cámara de calentamiento del aire	24
2.2.5. Medidores para la temperatura y humedad - del aire	25
2.2.6. Cámara de secado	27
2.2.7. Celda de secado	28
2.2.8. Medidor del flujo de aire.	30
2.3. Definición del coeficiente de migración.	31

	<u>Pág</u>
2.4. Diseño experimental	35
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
4. OBJETIVOS	38
5. HIPOTESIS	49
6. MATERIAL Y METODOS	40
6.1. Instalaciones	40
6.2. Equipo.	40
6.3. Material.	41
6.4. Materias primas de la formulación (grado -- Farmacéutico)	42
6.5. Métodos	42
6.5.1. Proceso de preparación del granulado.	42
6.5.2. Proceso de secado del granulado.	45
6.5.3. Proceso para ajustar la humedad, la tempera- tura y la velocidad de flujo del aire de se- cado.	47
6.5.4. Procedimiento para muestrear el granulado <u>se</u> <u>co</u>	48
6.5.5. Determinación del contenido de colorante en las muestras del granulado	49
6.5.6. Preparación de la curva estándar para color azul No. 1	50

6.5.7. Determinación del contenido de humedad del - granulado	51
6.5.8. Determinación de la uniformidad de contenido de colorante en el granulado	53
7. RESULTADOS	54
7.1. De los controles de proceso	54
7.2. Del Coeficiente de migración para cada uno de los lotes del diseño experimental	71
7.3. Del análisis factorial 2^3	72
7.4. Del análisis de regresión múltiple	75
8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS	80
8.1. De los controles de proceso	80
8.2. Del análisis factorial 2^3	81
8.3. Del análisis de regresión múltiple.	84
9. ANALISIS DE LOS RESULTADOS	87
10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.	88
11. BIBLIOGRAFIA	90

INDICE DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS.

	<u>Pág</u>
- Tabla 7.1 Resultado del Coeficiente de migración en cada uno de los lotes del diseño experimental	71
- Tabla 7.2 Resultados del Análisis Factorial 2^3 del diseño experimental.	72
- Tabla 7.3 Representación de los tratamientos del diseño experimental.	73
- Tabla 7.4 Resultados del Análisis de Regresión Múltiple (con el número total de datos).	77
- Tabla 7.5 Resultados del Análisis de Regresión Múltiple (eliminando los resultados para los lotes que están fuera de especificación con respecto a la humedad).	79
- Gráfica 2.1 Curva típica de secado para condiciones constantes del contenido de humedad como una función del tiempo.	14
- Gráfica 2.2 Curva típica para la velocidad de secado, para condiciones constantes, en la que se muestra la velocidad de secado como una función del contenido de humedad..	15

- Gráfica 6.1 Forma en que se enumeran las muestras del granulado para los controles de proceso	44
- Gráfica 6.2 Forma en que debe muestrearse cada una de las capas de la celda de secado.	49
- Gráfica 7.1 a 7.16 (a) Control de la uniformidad de contenido del colorante azul No. 1 (FD&C), para cada uno de los granulados preparados.	55 - 70
(b) Control de la uniformidad del contenido de humedad para cada uno de los granulados preparados	74
- Gráfica 7.17 Representación del Coeficiente de Migración, como una función de la velocidad de flujo en cada uno de los niveles de humedad a la temperatura T_0	75
- Gráfica 7.18 Representación del Coeficiente de Migración, como una función de la velocidad de flujo, en cada uno de los niveles de humedad a la temperatura T_1	86
- Gráfica 7.19 Simulación del efecto que tienen la humedad, la velocidad de flujo y la temperatura del Aire de secado en el coeficiente de migración	21
- Figura 2.1 Llave para el control del Flujo de Aire.	23
- Figura 2.2. Sistema de Control de la humedad del aire.	24

- Figura 2.3 (a) Cámara para el calentamiento del aire de secado.
(b) Reostato para controlar el grado de calentamiento. 24

- Figura 2.4 Sistema de Medición de la Temperatura y Humedad del
Aire de Secado 26

- Figura 2.5 Cámara de Secado. 27

- Figura 2.6 Celda de Secado 29

- Figura 2.7 Medidor del Flujo de Aire 30

- Figura 2.8 Representación esquemática del diseño factorial 2^3 : . 35

I N T R O D U C C I O N .

Una de las formas farmacéuticas más ampliamente utilizada es la tableta, el uso de ésta como una forma de dosificación puede establecerse desde hace más de mil años; en el procedimiento para el moldeo de formas sólidas que contenían "ingredientes medicinales". En la actualidad las tabletas se fabrican por compresión y son ampliamente aceptadas debido a las ventajas que proporcionan (1).

Entre los parámetros que se deben controlar en una tableta - podemos citar a la uniformidad de contenido (2 - 5). Esta uniformidad dependerá de la distribución homogénea del principio activo y excipientes en la tableta; así mismo es importante considerar el peso uniforme de la misma (6). Algunos compendios asumen que la uniformidad de distribución del fármaco existe dentro de las tabletas y emplean el criterio de variación de peso de la tableta como un control de la uniformidad de dosificación del principio activo. No obstante, variaciones indetectables en el citado ingrediente cuando se combinan con variaciones de peso de la tableta pueden resultar en diferencias de mayor o menor dosificación que la deseada(7).

Los límites de contenido de fármaco como se hallan establecidos, son una indicación del contenido promedio de fármaco de un lote de

tabletas. Sin embargo, Train indica que hay que tomar en cuenta que el contenido de cada tableta es más importante que una buena estimación -- del contenido medio de un gran número de tabletas (8). Por ejemplo, en estudios realizados, de tabletas de 12 productos comerciales, Moskalyk y colaboradores establecieron que al realizar ensayos individuales para cada tableta, sólo cuatro productos llegaron a cumplir con la tolerancia de contenido de principio activo conforme se establece en la -- Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (6).

La expresión "uniformidad de contenido unidad a unidad" de formas de dosificación sólidas, ha alcanzado gran auge en años recientes. Varios reportes han aparecido en la literatura sobre este hecho (6, 9 - 12). Ha sido demostrado que variaciones considerables pueden existir en el contenido de fármaco de las tabletas, las cuáles no pueden ser detectadas por métodos de prueba diseñados a determinar el -- contenido promedio de fármaco (6, 9). Las tabletas han recibido gran atención y estudio con respecto a la variación de dosificación entre unidades, debido a que son la forma de dosificación más aceptada en el mercado para la administración de agentes terapéuticos por -- vía oral.

Se recomienda para asegurar una calidad óptima del producto final, realizar estudios de las fases del proceso de fabricación, las -- cuales deben ser evaluadas a fin de fijar las fuentes de variabilidad, con lo que se llegará a obtener un nivel óptimo de calidad para cada --

paso del proceso de fabricación (13).

Dentro de la fabricación de tabletas un paso importante es la preparación del granulado para la compresión. Un método común de preparación de estos gránulos es por granulación húmeda. Esta metodología implica la utilización del proceso de secado por calor, y se ha observado que cuando un granulado es secado con aire, el disolvente asciende a través del granulado por medio de acción capilar, difusión y evaporación en la superficie; presentándose en algunos casos un fenómeno que se conoce como migración (4).

Desde el punto de vista farmacéutico podemos entender la migración como el transporte por medio del disolvente, de un material de la formulación a través del granulado, como consecuencia de la disolución de dicho material en el disolvente y del flujo de éste hacia la superficie de secado.

El fenómeno de migración que se presenta durante el secado de algunos granulados preparados por vía húmeda, puede ser una de las causas de la falta de uniformidad del ingrediente activo en las tabletas.

1. FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA.

El fenómeno de migración ocurre durante el proceso de secado del granulado y puede presentarse en dos formas diferentes, dependiendo del tipo de secador que se utilice. Cuando el granulado es secado en un horno de lecho fijo la migración que tiene lugar se conoce como migración intergranular; por otro lado, cuando se utiliza en el proceso de secado un horno de lecho fluidizado, la migración que puede ocurrir va desde el interior del gránulo hacia la periferia de éste, llamándose a ésta, migración intragranular.

El grado en el cual la migración de algún componente de la formulación ocurre, depende entre otros factores de la solubilidad de esta sustancia en el disolvente, de las condiciones de temperatura, humedad y velocidad de flujo del aire de secado, del espesor de la cama de secado y de los excipientes presentes en el granulado (14, 15).

Este estudio considera únicamente la migración intergranular y se analiza en qué forma influyen las condiciones de secado sobre este fenómeno.

No únicamente el principio activo puede migrar, si no que también este fenómeno se puede observar en otros componentes de la formulación. A continuación se describirán algunos antecedentes

del fenómeno de migración en granulados farmacéuticos.

Uno de los primeros aspectos que se estudió fue la migración de colorantes solubles en agua, cuyos reportes aparecieron por vez primera en 1963 (14, 16). Y a partir de 1971, se encuentran reportes sobre la migración de otros componentes de la formulación (17-22).

En 1963, Zografi y Mattocks (16) mencionaron que una de las aplicaciones más conocida de los colorantes en los productos farmacéuticos es la coloración de tabletas; y generalmente se ha establecido que la masa húmeda es uniforme en color, pero que los gránulos después de secados tienen una alta concentración de colorante en la superficie de la cama de secado y una deficiente concentración debajo de ésta. Ellos también plantearon el hecho de estudios en los que se han utilizado pigmentos, con los cuales se obtuvieron tabletas uniformemente coloreadas (23, 24); por lo que se considera que no hay un método general para predecir la facilidad de migración de colorantes solubles en agua durante la fabricación de tabletas.

Sin embargo, debe esperarse que si alguna migración del principio activo o algún otro material de la formulación ocurre durante la granulación húmeda, ésta debe ser más prominente y de mayor importancia en el caso de materiales solubles en el disolvente (20). El movimiento de materiales solubles durante el secado de gránulos de una masa húmeda, es un fenómeno que puede afectar a las tabletas fabricadas con estos gránulos.

los (22). En particular, la migración de fármacos y colorantes solubles en el disolvente, durante el secado de los gránulos, puede ser la causa de fallas tales como: falta de uniformidad en la dosificación del fármaco (20) y moteado de la tableta (25-27).

Al utilizar colorantes solubles en agua en la preparación de tabletas cuyo proceso de fabricación es por vía húmeda, la migración del colorante puede observarse rápidamente tanto en los granulados después de secados, así como en las tabletas (20).

La observación de tabletas coloreadas, comercialmente disponibles, revelaron la necesidad de una revisión de las causas de la falta de uniformidad del color y de utilizar un método adecuado de fabricación para su mejoramiento (14).

Por otro lado, en un estudio realizado por Chaudry y King - (1972), se observó que la migración intergranular de Warfarina de sodio en un granulado secado en charolas, causó tales variaciones en las tabletas, que solamente el 12% de las que fueron analizadas por ensayos individuales se encontraron dentro de los límites de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, para el contenido de fármaco (20).

Jaffe y Lippman (14) en un intento para resolver el problema de la migración, incorporaron gomas y adsorbentes a la formulación, demostrando que se inhibía la migración del colorante azul No. 1 de la

FD&C (Organismo facultado para la regulación de alimentos, fármacos y - cosméticos) sobre una columna de lactosa. También relacionaron estas - sustancias encunto a su capacidad de inhibición de la migración, esta-- bleciendo que el tragacanto al 1 % es igualmente equivalente al 3 % de acacia, la cual es proporcional a atapulgita al 5 % o talco al 7 %. Por extrapolación de los datos obtenidos se señala que Solka-Floc a un ni-- vel de 12 a 15 % puede también ser un inhibidor efectivo de la migración del colorante.

Chaudry y King (20) postulan que la selección apropiada de -- los aditivos de la formulación, reduce la migración de fármacos solubles en el disolvente durante el secado del granulado. Y proponen un método - de cromatografía en capa fina para la selección de estos excipientes. Pa - ra ello se preparan placas con los excipientes de la formulación y se ob - serva la capacidad de éstos para retardar la migración del fármaco a lo largo de la placa. Para tener un valor comparativo, se determina el R_f - en cada caso. Por lo tanto, se asume que si el fármaco tiene mayor afi - nidad por los aditivos que por el disolvente, o si los aditivos tienen - la capacidad de adsorber el fármaco, observándose valores de R_f pequeños. Consecuentemente la migración de la sustancia farmacéutica debe ser inhi - bida durante el secado. Lo cual fue demostrado experimentalmente por es - tos investigadores.

Armstrong y March (26) hacen notar que el tamaño de los gránu - los tiene influencia sobre la migración del colorante, reduciéndose el -

moteado de las tabletas a medida que el tamaño del gránulo se reduce. Sin embargo, parece que esto sólo es cierto cuando el granulado es secado en un horno de lecho fluidizado.

J. C. Samyn y K. S. Murthy (1974) propusieron para facilitar el estudio de la migración durante el proceso de secado del granulado, la utilización de una celda de secado (21); ésta consiste en tres anillos que se ajustan uno sobre otro, posteriormente la masa húmeda es colocada en el interior de esta celda y es secada de esta manera en un horno de lecho fijo. Después del secado cada una de las capas es muestreada en los cuatro cuadrantes. Durante el estudio realizado se observó que el uso de una cantidad excesiva de disolvente, produce una mayor migración del principio activo.

Posteriormente, J. W. Warren, Jr. y J. C. Price (1977) establecieron también la utilización de una celda de secado para estudiar la migración durante el proceso de secado, esta celda tiene cierta semejanza con la anterior, pero difiere en algunos detalles. Dicha celda está hecha de acrílico y consta de cuatro capas, cada una de estas capas es removible facilitando así el muestreo. Además, para obtener una mejor comparación de los resultados obtenidos, en este trabajo se planteó el desarrollo de un coeficiente de migración (34).

Durante este estudio también se investigó el efecto del tamaño de partícula del componente que se encontraba en mayor cantidad en la

formulación; lactosa en este caso. Observándose que la migración aumentaba a medida que se disminuía el tamaño de partícula de la lactosa. -- Por lo tanto, el control del tamaño de partícula del diluyente que está en mayor proporción, puede minimizar la migración del fármaco y proporcionar un producto uniforme en algunas formulaciones.

Warren y Price (1977) utilizando nuevamente la celda de secado que habían diseñado, realizaron otra serie de experimentos en los cuales investigaron el efecto de la viscosidad de la solución aglutinante y la temperatura de secado (35).

De los resultados obtenidos se observa que a medida que la viscosidad de la solución aglutinante aumenta, disminuye la migración. En cuanto al efecto de la temperatura de secado, parece no tener una relación significativa, por lo que se concluye que el efecto de este factor en el rango experimentado (40 - 80°C), es despreciable.

Sin embargo, esta última consideración está en contraste con la de otros investigadores (30, 31), quienes postulan que la migración del soluto en el secado es reducida a medida que la temperatura se incrementa. Ellos sugieren que a altas temperaturas, el flujo del líquido a través del granulado no puede mantener el alto rango de secado en la superficie y la evaporación toma lugar progresivamente desde parte más internas del granulado, reduciéndose la migración.

Sin embargo, por otro lado, Armstrong y March (25) hacen notar en sus investigaciones, que el efecto de la temperatura de secado sobre la migración es muy ligero.

Como fundamento de los resultados experimentales presentados por Warren y Price (35), indican, que entre 40 y 80°C la transferencia de calor y subsecuentemente la evaporación fueron aparentemente lentas, lo suficiente para mantener un flujo del disolvente a la superficie de evaporación. Consecuentemente, la migración no fue significativamente diferente a las temperaturas empleadas.

Como se ve, existe cierta discrepancia en las opiniones de unos y otros investigadores con respecto al efecto de la temperatura de secado sobre el fenómeno de migración. Esto hace pensar que sería interesante, así como importante, estudiar como afectan las condiciones de secado el fenómeno de migración. Es decir, las condiciones de secado tales como: la temperatura del aire secante, que tantas discusiones ha originado; así como la humedad de este aire y la velocidad de flujo del mismo. Estos dos últimos factores no han sido estudiados, por lo que se considera que un estudio en donde se investigue el efecto de las condiciones antes mencionadas sería de gran utilidad.

2. CONSIDERACIONES TEORICO-EXPERIMENTALES DE LA INVESTIGACION.

2.1. TEORIA DEL SECADO

Aunque la composición de cada granulado puede variar considerablemente, los mecanismos fundamentales que gobiernan el secado de los -- granulados permanece constante para algún tipo de secador dado. El secado, que será definido aquí como la remoción de un líquido de un sólido -- por medios térmicos, es controlado por un conjunto bien definido de variables externas e internas.

Las condiciones externas tales como la temperatura, la velocidad de flujo y la humedad del aire de secado son todos factores fácilmente medibles, y así las velocidades de secado son usualmente establecidas sobre estos valores.

Uno de los pasos importantes en la manufactura de tabletas, es la fase de secado del granulado, un control apropiado de esta operación permite un contenido de humedad residual óptimo, que es necesario para -- la compresión de tabletas a velocidad alta. La reducción de la carga estática en el granulado debido a la presencia de una adecuada cantidad de humedad, frecuentemente previene la adherencia en los punzones y en la -- matriz durante la compresión, con la ventaja adicional de proveer un me-

jor enlace interparticular.

De esta manera, los granulados para tabletas contienen cierta humedad adicionada deliberadamente a una mezcla seca, con el fin de obtener ventajas operacionales específicas. Es importante enfatizar este hecho dado que es un punto clave el que los granulados no sean secados hasta que estén libres de humedad.

A continuación se expone un panorama general de comportamiento del secado de un sólido.

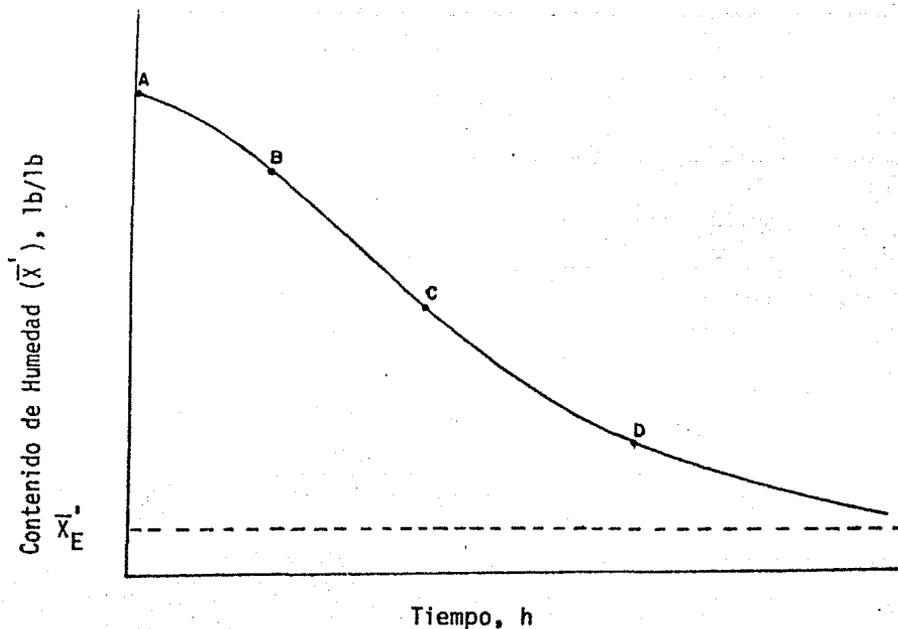
Al secar un sólido húmedo mediante un aire con temperatura y humedad fijas, aparece siempre un patrón general de comportamiento. Este patrón se describe de la siguiente manera: Inmediatamente después - del contacto entre la muestra y el medio secante, la temperatura del sólido se ajusta hasta que alcanza un estado estable. Antes de alcanzar el estado estable, la temperatura del sólido y la proporción de secado pueden aumentar o disminuir. En ausencia de radiación o de transmisión de calor por conducción debido al contacto directo del sólido con superficies calientes. Una medida de la temperatura de la superficie húmeda del sólido en el estado estable, mostrará que ésta es la temperatura del bulbo húmedo del medio secante. Cuando no son despreciables - la radiación desde los alrededores calientes, ni la conducción por contacto del material con superficies sólidas calientes, la temperatura de la interfase es mayor que la temperatura húmeda del aire teniendo como consecuencia que la velocidad de secado en este caso aumente con rela--

ción al anterior.

Las temperaturas dentro del sólido que se seca, tenderán también a igualar la temperatura del bulbo húmedo del aire, pero ahí, el comportamiento antes descrito será imperfecto debido al movimiento de la masa y del calor. Una vez que estas temperaturas de la carga alcanzan la temperatura del bulbo húmedo del aire, se encuentra que son bastante estables, y que la proporción de secado permanece también constante. Este es el llamado período de secado a velocidad constante. El período termina cuando el sólido alcanza el contenido de humedad crítico.

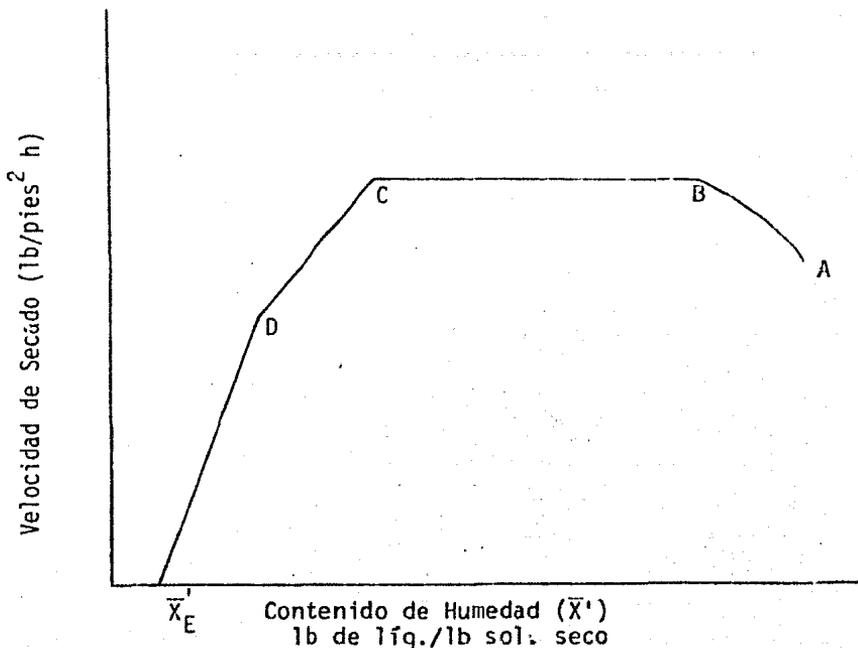
Más allá de este punto, la temperatura de la superficie aumenta, y la velocidad de secado disminuye rápidamente. Este período de velocidad decreciente puede tomar un tiempo más largo que el período de velocidad constante, aún cuando el retiro de humedad pueda ser menor. La velocidad de secado se aproxima a cero para un cierto contenido de humedad en equilibrio, el cual, es el contenido más bajo de humedad que se puede obtener en el sólido a las condiciones de secado que se estén empleando. Las gráficas 2.1 y 2.2 muestran curvas típicas de secado, una realizada sobre la base de contenido de humedad contra tiempo; y la otra sobre la base de velocidad de secado contra contenido de humedad.

La gráfica 2.1 es la forma general de los datos experimentales para el secado.



Gráfica 2.1. Curva típica de secado para condiciones constantes del contenido de humedad como una función del tiempo.

La gráfica 2.2. muestra una descripción más eficaz del proceso de secado. Sin embargo, esta última se obtiene diferenciando los datos de la gráfica 2.1, con lo que está sujeta a una disgregación considerable de los datos, y por consiguiente a una variabilidad en la certeza.



Gráfica 2.2. Curva típica para la velocidad del secado, para condiciones constantes, en la cual se muestra la velocidad de secado como una función del contenido de humedad.

Estas curvas típicas para el secado, están relacionadas con el mecanismo que tiene lugar en el proceso. El proceso de secado representado por el segmento AB, de las curvas de las dos gráficas, es el periodo en el estado inestable, durante el cual la temperatura del sólido alcanza el valor correspondiente al estado estable. Aunque la forma que se aprecia es típica, casi puede decirse que cualquier forma es posible, y AB -- puede presentarse lo mismo en una velocidad decreciente que creciente. Du

durante el período de velocidad constante, (segmento BC de las curvas de se cado 2.1 y 2.2) la superficie total expuesta está saturada con agua. El secado prosigue como si se tratara de un estanque de líquido, sin que el sólido ejerza una influencia directa sobre la velocidad del secado. La temperatura superficial alcanza la temperatura del bulbo húmedo, tal como podría esperarse bajo las condiciones mencionadas. El régimen de seca do a velocidad constante, continúa con la masa que es transferida de la superficie continuamente reemplazada por el movimiento del líquido procedente del interior de la carga. El mecanismo del movimiento del líquido y consecuentemente la velocidad de este movimiento varía notablemente con la estructura del sólido en sí.

Durante el período de secado entre los puntos C y D, de la gráfica 2.2. llamados "el primer período de velocidad decreciente", la superficie está cada vez más y más desprovista de líquido, en virtud de la proporción de movimiento del líquido hacia la superficie, el cual es más lento que la proporción de transferencia de masa desde la superficie, hasta el punto D, no hay un área superficial saturada de líquido. La proporción de la superficie que está saturada se seca por transferencia de calor mediante convección y debido al flujo de la masa hacia la corriente de aire constante; o aún se seca sin que exista dentro de la muestra, una difusión hacia la porción de la superficie que no está saturada y que continúa su difusión hacia la corriente de aire. Este mecanismo es muy lento, comparado con la transferencia por convección de la superficie saturada.

Para contenidos de humedad inferiores al punto D, de la gráfica 2.2 toda la evaporación procede del interior del sólido. A medida que el contenido de humedad continúa disminuyendo, la trayectoria para la difusión del calor y de la masa se hace cada vez más largo; y, eventualmente, el potencial de concentración disminuye, hasta que en \bar{x}_E , el contenido de humedad está en equilibrio, y ya no hay ningún secado posterior. El contenido de humedad en equilibrio se alcanza cuando la presión de vapor sobre el sólido iguala a la presión de vapor parcial en el aire secante que llega. Este período, es llamado "segundo período de velocidad decreciente".

Los procesos de secado en el interior de las camas de partículas sólidas son concernientes con el flujo de líquido, el flujo del vapor y la transferencia de calor. Dependiendo de la estructura del sólido, el flujo interno del líquido puede ocurrir por alguno de los métodos postulados a continuación, o bien, por la combinación de varios de ellos: (a) flujo capilar en sólidos granulares y porosos, (b) difusión en sólidos homogéneos, (c) flujo causado por gradientes de presión, - - (d) flujo causado por gravedad, y (e) flujo causado por una secuencia de vaporización-condensación.

Aunque todos los procesos antes mencionados entran en operación bajo ciertas circunstancias, los dos primeros mecanismos predominan durante el secado de granulados farmacéuticos.

A continuación se explica brevemente el flujo de agua por capilaridad en el secado de sólidos porosos.

La humedad fluye en el sólido poroso por capilaridad (38). Un material poroso contiene una estructura interior complicada, formada por poros y canalillos intercomunicados, cuya sección transversal varía de manera muy amplia. Sobre la superficie existen aberturas de poros de diferentes tamaños. A medida que se retira agua por evaporación se forma un menisco en cada poro, que desarrolla fuerzas capilares a causa de la tensión interfacial entre el agua y el sólido. Las fuerzas capilares poseen componentes perpendiculares a la superficie del sólido. Estas fuerzas son las que suministran el impulso para el movimiento del agua a través de los poros hacia la superficie.

La intensidad de las fuerzas capilares en un punto dado de un poro depende de la curvatura del menisco, la cual es función de la sección transversal del poro. Los poros pequeños desarrollan fuerzas capilares mayores que los poros grandes y, por consiguiente, los poros pequeños pueden extraer agua de los grandes. A medida que se agota el agua que está en la superficie, los poros grandes tienden a vaciarse antes y el aire ocupa el volumen de agua desplazada. El aire penetra bien a través de los poros mas grandes situados en la superficie de secado, o bien por los bordes; y de esta manera es como se verifica el secado de un sólido poroso.

2.2. DESCRIPCION DE LOS COMPONENTES DEL EQUIPO DE SECADO.

Para el estudio de la influencia de las condiciones de secado en el fenómeno de migración, se requirió de un equipo especial, el cual se diseñó y fabricó con las siguientes secciones:

- 1.- Inyector de Aire.
- 2.- Control de la Velocidad del Flujo de Aire.
- 3.- Sistema de Control de la Humedad del Aire.
- 4.- Cámara de Calentamiento del Aire.
- 5.- Medidores para la temperatura y Humedad del Aire.
- 6.- Cámara de Secado.
- 7.- Celda de Secado.
- 8.- Medidor del Flujo de Aire.

2.2.1. Inyector de Aire.

El inyector de aire consiste en una compresora marca Kellogg Mexicana. Las especificaciones del tanque son las siguientes:

- Tanque modelo B 352 A0 serie GW 3334 C.
- Capacidad: 500 litros.
- Diámetro: 61 cm.
- Espesor del cuerpo: 4.7 mm.
- Presión de Trabajo: 1406 kg/cm^2 .
- Longitud total: 186 cm.
- Material : S.A.E, A-455.

El motor compresor es marca Ghimsa, modelo 352 TV, serie GW - 9334 C.

El motor eléctrico es marca General Electric, modelo 21 KT 254 GA, de $7\frac{1}{2}$ caballos de fuerza.

2.2.2. Control de la velocidad del flujo de aire.

Para controlar la velocidad del flujo de aire, se hace mediante una llave reguladora de las del tipo de llaves que se usan en el laboratorio para el gas; similar a la que se muestra en la siguiente figura:

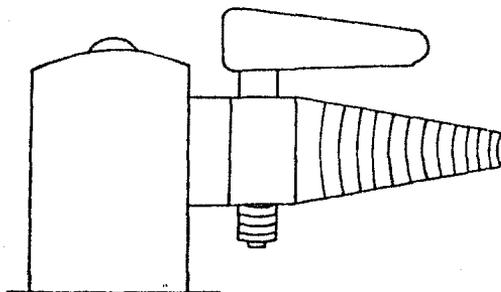


Figura 2.1. Llave para el Control del Flujo de Aire.

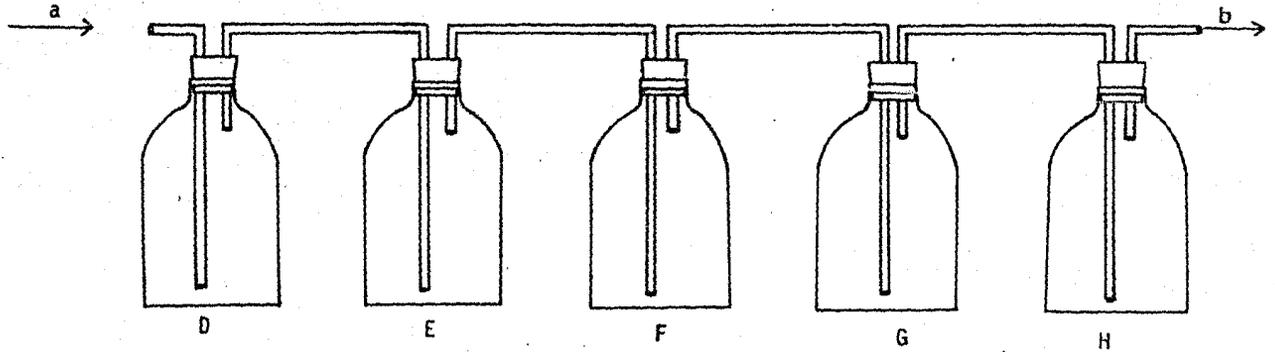
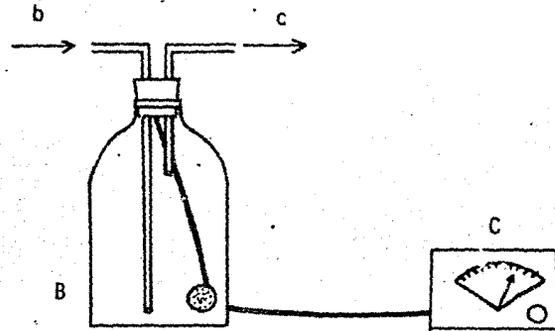
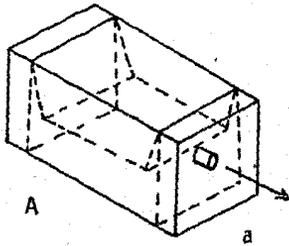
2.2.3. Sistema de control de la humedad del aire.

El sistema de control de la humedad del aire consta de varias partes; primero, se tiene un baño de hielo-sal por donde se hace pasar el aire para ser enfriado a una temperatura de -10°C a -15°C , con el fin de condensar la mayor parte de humedad. Posteriormente el aire pasa por dos frascos que contienen ácido sulfúrico concentrado, que sirve para atrapar las trazas de humedad que tenga el aire. A continuación el aire es conducido a través de dos frascos que tienen en su interior fibra de vidrio, para retener trazas de ácido sulfúrico suspendido y finalmente, se pasa por otro frasco que contiene hidróxido de sodio sólido, para remover las trazas de ácido sulfúrico no retenidas en el paso anterior. El aire que se obtiene de esta manera se considera seco (36).

En experimentos donde se requiere el aire seco, este se pasa directamente a la cámara de calentamiento después de ser secado. En otros experimentos en los que se desee una humedad determinada, será necesario pasarlo primero por una cámara de humidificación para obtener el aire con la humedad deseada. La cámara de humidificación consiste en un frasco que contiene agua, la cual es calentada a cierta temperatura mediante una resistencia, esto con el fin de obtener una proporción de vapor que humedezca en un determinado grado el aire y de esta manera obtener la humedad necesaria.

En el diseño de este trabajo se eligieron dos temperaturas de secado diferentes, lo mismo que dos diferentes humedades en el aire, de las cuales más adelante se dan los detalles. La temperatura del agua en la cámara de humidificación va a depender de la temperatura de secado, ya que cuando ésta sea de 40°C (Temperatura 1), la temperatura del agua en la cámara será de 30°C ; mientras que, cuando la temperatura de secado sea de 80°C (Temperatura 2), la temperatura del agua en la citada cámara deberá ser de 80°C . Estos detalles se manejarán cuando el experimento que se lleve a cabo requiera un aire a la humedad 2 (ver sección 2.4).

A continuación se muestra una figura en la que se presenta el sistema de control de la humedad del aire.



- A) Baño de hielo.
- B) Cámara de humidificación.
- C) Reostato.
- D) y E) Frascos con ácido sulfúrico concentrado.
- F) y G) Frascos con fibra de vidrio.
- H) Frasco con hidróxido de sodio.

- a) Aire enfriado para condensar humedad.
- b) Aire seco.
- c) Aire con las condiciones de humedad necesarias para el experimento.

Figura 2.2 Sistema de Control de la Humedad del Aire.

2.2.4 Cámara de calentamiento del aire.

La cámara de calentamiento consiste en una caja de asbesto de 20 cm de largo, 10 cm de ancho y 10 cm de altura; la cual, contiene en su interior un juego de resistencias para el calentamiento del aire. El grado de calentamiento se controla mediante el uso de un reostato. En la siguiente figura se muestra dicha cámara de calentamiento:

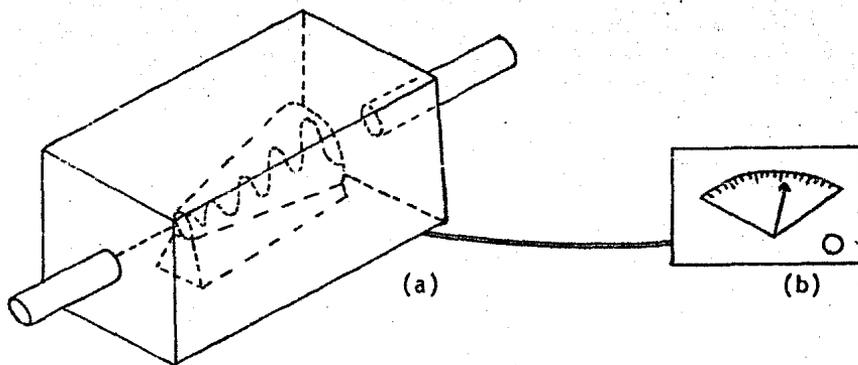


Figura 2.3 (a) Cámara para el calentamiento del aire de secado.

(b) Reostato para controlar el grado de calentamiento.

2.2.5. Medidores para la temperatura y humedad del aire.

Para medir la temperatura y humedad del aire se hace uso de un sistema de termómetros, uno de bulbo seco y otro de bulbo húmedo; con el primero se mide la temperatura del aire, y con la relación establecida entre bulbo húmedo y bulbo seco, se calcula la humedad del aire.

Este sistema está dispuesto en una pequeña caja de lámina de 6 cm de largo, 4 cm de ancho y 4 cm de altura, además la caja lleva a su alrededor un recubrimiento térmico, hecho de poliuretano. Dentro de la caja se introducen los bulbos de cada uno de los termómetros, esto se hace por dos pequeños orificios que existen en la tapa de la misma. Para mantener húmeda la muselina del bulbo húmedo, existe en el interior de la caja un pequeño tanque con agua, el cual alimenta directamente a la muselina.

Como el tiempo de secado es bastante largo, es obvio que llegará un momento en que el agua del tanque se agote, lo que traería como consecuencia que la muselina se seque; para evitar esto, se acopla un sistema al tanque que permita la reposición del agua que se va evaporando. Este sistema puede ser tan sencillo como una aguja conectada al tanque y por medio de una jeringa se inyecta el agua. Esta recuperación debe hacerse de tal forma que la temperatura que llega a la muselina sea igual a la temperatura húmeda. Para lograr ésto se propone que el

agua se vaya inyectando en intervalos de tiempo determinado, de tal forma que el volumen inyectado sea pequeño y no se altere en general el sistema; a continuación se presenta una figura del mismo:

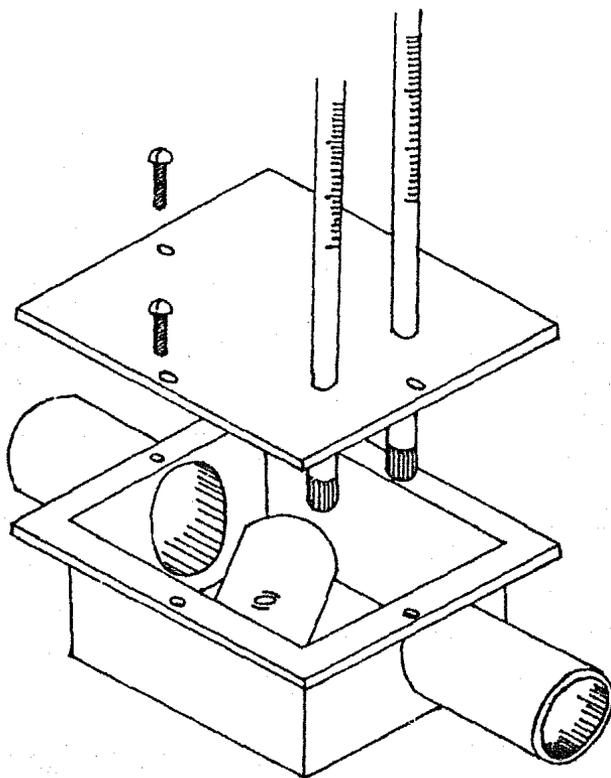


Figura 2.4. Sistema de medición de la temperatura y humedad del aire de secado.

2.2.6. Cámara de secado.

Dado que es difícil describir exactamente la cámara de secado, para una mayor apreciación de ésta, en la siguiente figura se presenta un dibujo de la misma:

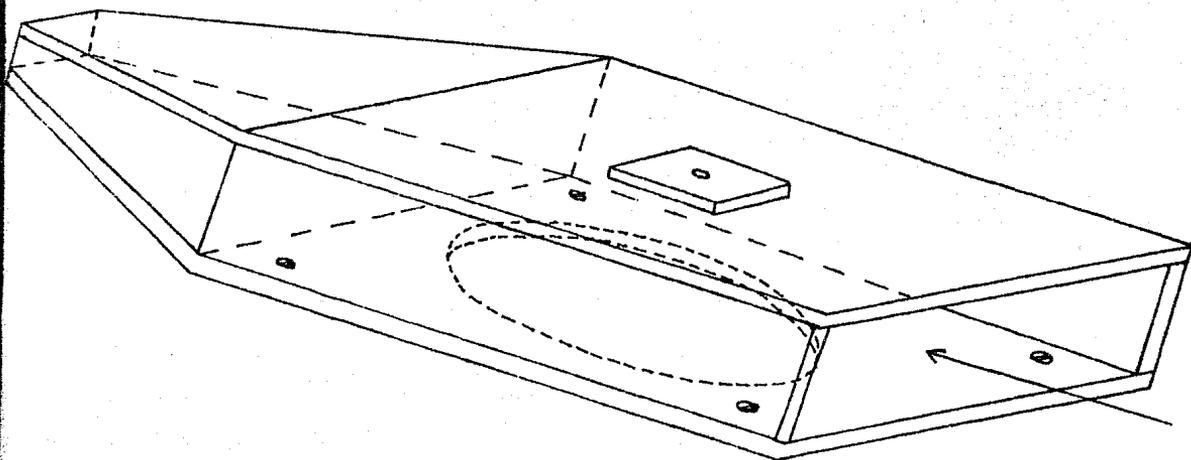


Figura 2.5. Cámara de secado hecha de acrílico de 6 mm de espesor.

La cámara de secado está hecha de acrílico de 6 mm de espesor, tiene una entrada y una salida para el aire, en su parte inferior tiene un orificio circular de 11.2 cm de diámetro, que sirve para ajustarse con la celda de secado; tiene 4 tornillos dispuestos alrededor de este

orificio, con los cuales se asegura la celda de secado.

En la parte superior y al centro del orificio antes descrito, existe otro pequeño orificio de 6 mm de diámetro que sirve para colocar un termómetro y medir la temperatura dentro de la cámara de secado.

2.2.7. Celda de secado.

La celda de secado también está hecha de acrílico de 6 mm de espesor y consta de varias unidades de forma cuadrada de 12.3 cm de lado, excepto la primera cuyas características son un poco diferentes y que describiremos aparte. Cada una de estas secciones tiene un orificio al centro con un diámetro de 9.7 cm, salvo la última unidad que carece de éste y que viene a formar en sí, la tapa inferior de la celda, la cual es abierta en su parte superior.

Todas las unidades tienen en cada una de sus esquinas un orificio de 8 mm de diámetro, los cuales sirven para unir las unidades por medio de tornillos y armar así la celda de secado. Cada unidad tiene un espesor de 6 mm y cada una de las capas de la celda de secado es de 12 mm; por lo que una capa en realidad está formada por dos unidades, existen en total cuatro capas en esta celda de secado.

La unidad que forma la parte superior de la celda de secado -

es diferente a las demás; sus dimensiones son: 16.5 cm de largo y 12.3 centímetros de ancho. Además de los cuatro orificios que sirven para acoplarse con las demás unidades, tiene otros cuatro, dispuestos en pares a los extremos de su largo, los cuales sirven para asegurarse mediante tornillos a la cámara de secado. Alrededor de su orificio central, tiene un anillo hecho también de acrílico que mide 6 mm de altura y 6 mm de espesor; cuya función es además, de formar junto con la unidad a la que esta adherido la primera capa de la celda de secado, la de servir también para lograr un adecuado acoplamiento con la cámara de secado. A continuación se muestra una figura donde se presenta un dibujo de esta celda.

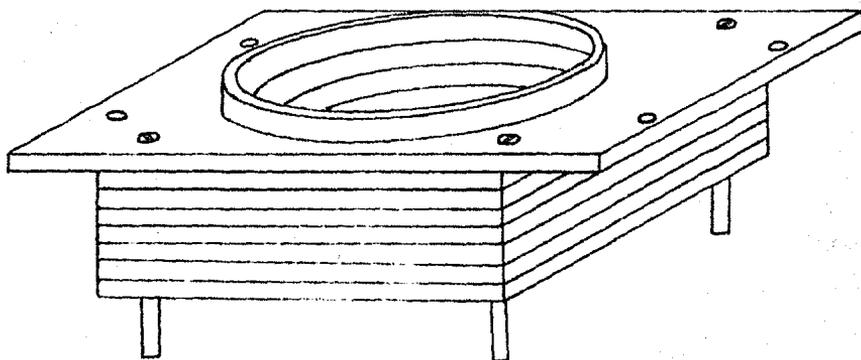


Figura 2.6. Celda de secado hecha de acrílico de 6 mm de espesor.

En este punto cabe mencionar, que tanto la cámara de secado, como la celda de secado, tiene un aislante térmico hecho de poliuretano.

no y que se acopla exactamente a la forma de estas.

2.2.8. Medidor del flujo de aire.

El medidor del flujo de aire consiste en un medidor como los - que se utilizan para medir el volumen de gas consumido en una tuberfa. En este caso, la velocidad de flujo se da en unidades de litros de aire por minuto. En la siguiente figura se muestra un dibujo de este medidor:

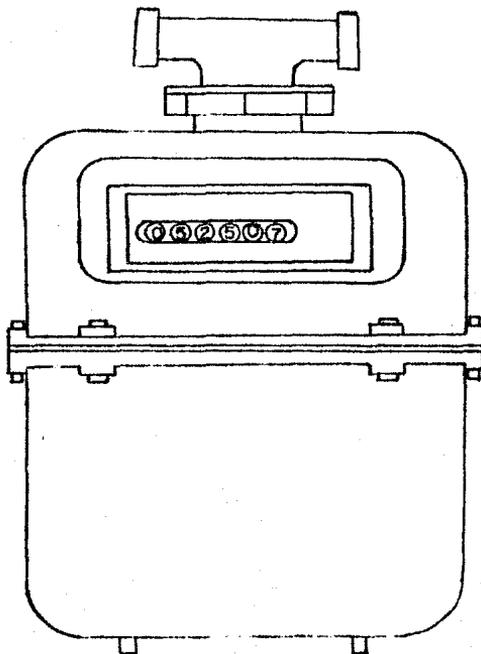


Figura 2.7. Medidor del Flujo de Aire.

2.3. DEFINICION DEL COEFICIENTE DE MIGRACION.

En este estudio se ha elegido analizar la migración de un colorante hidrofílico, el cual con poca o ninguna afinidad por el --granulado deberá, si se presenta el fenómeno, ascender con el disolvente acuoso y ser depositado en la interfase sólido-aire, alcanzando así el colorante una concentración máxima en la superficie de evaporación - de la cama del granulado.

Para especificar la extensión en la que el colorante migra - con un valor numérico, se desarrolló el concepto de coeficiente de mi--gración (34). Por lo que dado que hay cuatro capas en la celda de seca do, existen seis capas de comparación, por ejemplo, una diferencia compara tiva, ignorando el signo, de los valores promedio de los ensayos de la capa 1 a la capa 2, de la capa 1 a la capa 3, de la capa 1 a la capa 4, de la capa 2 a la capa 3, de la capa 2 a la capa 4, y de la capa 3 a la capa 4. En general, la ecuación para calcular la diferencia compara tiva (D) entre dos capas (j y j') es:

$$D_{(j - j')} = \frac{|L_j - L_{j'}|}{\frac{\sum_{j=1}^N L_j}{N}} \quad (1)$$

donde L_j representa el promedio de los tres ensayos en una capa dada, - $L_{j'}$, es el promedio de los ensayos en otra capa, la sumatoria que aparece representa la suma de los promedios para las N capas, y N es el número de capas en la celda de secado.

El coeficiente de migración se obtiene sumando todas las diferencias comparativas y dividiendo entre N :

$$C. M. = \frac{\sum_{i=1}^n D(j - j')_i}{N} \quad (2)$$

A continuación se da un ejemplo del cálculo del coeficiente de migración:

- Supóngase que se tienen los siguientes resultados de concentración en un lote después del proceso de secado:

Núm. de Capa	Conc. Promedio (\bar{X}) (mg colorante/ g lactosa)
1	0.1604
2	0.1666
3	0.0828
4	0.0817

Las diferencias comparativas se calculan utilizando la fórmula (1) don de:

$$\frac{2 \sum_{j=1}^N L_j}{N} = \frac{2 (0.1604 + 0.1666 + 0.0828 + 0.0817)}{4}$$

y los valores $|L_j - L_{j'}|$ para cada una de las posibles diferencias son los siguientes:

$$\begin{array}{ll} |L_1 - L_2| = 0.0062 & |L_2 - L_3| = 0.0838 \\ |L_1 - L_3| = 0.0776 & |L_2 - L_4| = 0.0849 \\ |L_1 - L_4| = 0.0787 & |L_3 - L_4| = 0.0011 \end{array}$$

por lo que las diferencias $D_j - j'$ que se obtienen son:

$$\begin{array}{ll} D_1 - 2 = 0.0252 & D_2 - 3 = 0.3409 \\ D_1 - 3 = 0.3157 & D_2 - 4 = 0.3454 \\ D_1 - 4 = 0.3202 & D_3 - 4 = 0.0045 \end{array}$$

Para calcular el coeficiente de migración (C.M.) se hace con la fórmula (2), obteniéndose el siguiente resultado:

$$C.M. = \frac{0.0252 + 0.3157 + 0.3202 + 0.3409 + 0.3454 + 0.0045}{4}$$

$$C.M. = 0.3380$$

El coeficiente de migración es un valor numérico que especifica el grado de migración del colorante en el granulado; el valor de este coeficiente será cero cuando no exista ninguna migración durante el secado del granulado y este valor aumentará a medida que haya una mayor migración. No obstante, los valores del coeficiente de migración, no indican el grado en el que serán afectadas las tabletas; por lo que es posible que en algunos casos, aunque exista cierta migración del colorante o algún otro componente de la formulación, las tabletas obtenidas sean de óptima calidad.

Podría pensarse en establecer una relación entre los valores del coeficiente de migración y el grado en que son afectadas las tabletas, pero esta relación sería válida únicamente para cada formulación en particular y para el tipo de secador utilizado; en virtud de que, dependiendo de las características físicas del granulado y de sus componentes, así como también, del tipo de transmisión de calor presente en el secado, será el patrón de migración observado.

Por ejemplo, si la migración es de tal forma que todo el colorante queda concentrado en una sola capa del granulado, el valor del coeficiente de migración será 1.5. En cambio, si el colorante se distribuye proporcionalmente hacia ambos extremos de la cama de secado, el coeficiente de migración es de uno.

El presente estudio analiza la migración del colorante azul - No.1 en el secado del granulado, los componentes del granulado se dan más adelante.

2.4 DISEÑO EXPERIMENTAL.

El coeficiente de migración como se ha definido será la variable de respuesta, y los factores del estudio son:

- Temperatura del Aire.
- Humedad del Aire.
- Velocidad de Flujo del Aire.

Consecuentemente se propone el siguiente diseño factorial 2^3 para evaluar los efectos e interacciones de los factores en estudio.

		VELOCIDAD DEL FLUJO				TEMPERATURA DEL AIRE
		v_0		v_1		
		T_0	T_1	T_0	T_1	
HUMEDAD DEL AIRE	H_0	v_0	v_0	v_1	v_1	
	H_1	t_0	t_1	t_0	t_1	
		h_0	h_0	h_0	h_1	
		v_0	v_0	v_1	v_1	
		t_0	t_1	t_0	t_1	
		h_1	h_1	h_1	h_1	

Figura 2.8 Representación esquemática del diseño factorial 2^3 .

Las condiciones de humedad, temperatura y velocidad de flujo del aire de secado que se trabajarán en el experimento son las siguientes:

Temperatura:

$$T_0 = 40^{\circ}\text{C}$$

$$T_1 = 80^{\circ}\text{C}$$

Humedad:

$$H_0 = 0 \text{ a } 5\%$$

$$H_1 = 10 \text{ a } 15\%$$

Velocidad de Flujo:

$$V_0 = 37.5 \text{ litros/minuto.}$$

$$V_1 = 60.0 \text{ litros/minuto.}$$

Cada experimento como se define en el diseño mostrado con anterioridad, se realizará por duplicado y con los resultados obtenidos se efectuará un análisis factorial para evaluar los efectos de los factores en estudio sobre el fenómeno de migración; así como también, para determinar las posibles interacciones entre estos factores. Además, mediante un análisis de regresión múltiple se tratará de establecer un modelo lineal de tipo empírico que relacione la respuesta (coeficiente de migración), con las variables que se estudian y sus interacciones (39, 40).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Una situación de particular interés durante la fabricación de tabletas, es la preparación del material granular del cual son hechas las tabletas; durante la preparación del granulado se emplea el proceso de secado por medio del cual se obtienen gránulos con las características de humedad necesarias para la compresión de tabletas. Un problema que existe durante el secado de algunos granulados es el fenómeno conocido como migración.

La migración causa diversas alteraciones en las tabletas hechas de estos granulados; en particular, la migración de fármacos y colorantes solubles en el disolvente, durante el secado de los gránulos, es la causa de fallas tales como falta de uniformidad en la dosificación y moteado de la tableta. Resulta por tanto de gran interés estudiar los factores que inducen el fenómeno de migración, para que, de esta manera, se pueda obtener un producto farmacéutico de óptima calidad.

4. OBJETIVOS.

- 1) Estudiar el efecto que tienen las condiciones de secado sobre el fenómeno de migración, el cual ocurre en algunos granulados preparados -- por vía húmeda durante la etapa de secado de éstos. Para tal propósito se utilizará un equipo especial que ha sido diseñado y fabricado; y el granulado que servirá para el estudio tendrá como diluyente lactosa, en virtud de que es un componente frecuentemente usado en la -- preparación de tabletas por vía húmeda; polivinilpirrolidona como --- aglutinante y color azul No. 1 (FD&C) que servirá como indicador de -- la migración.

- 2) Establecer mediante un análisis de regresión múltiple un modelo lineal de tipo empírico, que permita hacer predicciones del coeficiente de migración dentro de la región de exploración.

5. HIPOTESIS.

Las condiciones de secado, tales como la temperatura del aire secante, la humedad de éste y la velocidad del flujo del mismo; afectan significativamente la migración, por lo que si se varían estas condiciones de manera controlada, se podrá observar el efecto que causan éstas - y establecer interrelaciones entre ellas.

6. MATERIAL Y METODOS.

6.1. INSTALACIONES.

- Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica (ENEP-Zaragoza).
- Laboratorio de Control de Calidad.
- Laboratorio de Desarrollo Farmacéutico.

6.2. EQUIPO.

- Espectrofotómetro Marca Beckman, Modelo 25.
- Mezclador Planetario Marca Erweka, Modelo PRS.
- Granulador Oscilante Marca Erweka, Modelo FGS.
- Horno de Charolas Marca Caisa, Modelo E-242-TR.
- Mallas Estándar U.S. No. 120 y No. 200.
- Balanza Granataria, Marca Mettler, Modelo PL 1200
- Balanza Analítica, Marca Mettler, Modelo H35AR.
- Baño de Hielo.
- Equipo para Control de Humedad del Aire.
- Inyector de Aire.
- Cámara de Calentamiento del Aire.
- Llave para el Control del Flujo de Aire.
- Medidor del Flujo de Aire.

- Medidores de Humedad y Temperatura.
- Cámara de Secado del Granulado.
- Celda de Secado del Granulado.
- Equipo de Infrarrojo para Determinar el Contenido de Humedad del Granulado, Marca Mettler.

6.3 MATERIAL.

- Bolsas de Plástico.
- Cucharón de Plástico.
- Espátula.
- Vasos de Precipitado de 50 ml.
- Vasos de Precipitado de 100 ml.
- Vasos de Precipitado de 600 ml.
- Matraces Aforados de 100 ml.
- Matraces Aforados de 50 ml.
- Matraces Aforados de 10 ml.
- Pipetas Volumétricas de 10 ml.
- Pipetas Volumétricas de 5 ml.
- Pipetas Volumétricas de 4 ml.
- Pipetas Volumétricas de 3 ml.
- Pipetas Volumétricas de 2 ml.
- Pipetas Volumétricas de 1 ml.
- Termómetros de Mercurio.

- Papel Glasine.
- Charolas de Acero Inoxidable.
- Cuchilla Cortante.
- Cronómetro.
- Reloj.
- Tubo de Vidrio para Muestrear el Granulado.

6.4 MATERIAS PRIMAS DE LA FORMULACION (GRADO FARMACEUTICO).

- Lactosa USP.
- Color Azul No. 1 .
- Polivinilpirrolidona.
- Agua Destilada.

6.5 METODOS.

6.5.1 Proceso de preparación del granulado.

La formulación para la granulación por vía húmeda que será --
utilizada es la siguiente:

<u>Materias Primas</u>	<u>Gramos por Lote</u>
Lactosa USP	497.50
Polivinilpirrolidona (PVP)	2.50
Color Azul No. 1	0.065
Agua Destilada	65.0 ml

Los pasos para la preparación del granulado se dan a continuación:

1.- Pesar la lactosa, la cual debe tener la característica de pasar por una malla estándar U.S. No. 120 y ser retenida en una malla estándar U.S. No. 200 (Lactosa 120/200).

2.- Colocar la lactosa en el Mezclador Planetario.

3.- Ajustar la velocidad del Mezclador Planetario a 30 revoluciones por minuto.

4.- Colorear la lactosa con 65 ml de una solución colorante-aglutinante preparada de la siguiente manera: Disolver 2.5 g de polivinilpirrolidona en 40 ml de agua destilada. Por otro lado, disolver 0.065 gramos de color azul No. 1 en 25 ml de agua destilada. En seguida, mezclar las dos soluciones preparadas, adicionando la primera a la segunda, hasta obtener un mezclado uniforme. Adicionar lentamente a la lactosa la solución obtenida con una pipeta de 20 ml, entre adición y adición mezclar por 2 minutos. Completar el mezclado hasta una dispersión uniforme de color.

OBSERVACIONES:

a) Medir exactamente el agua destilada, utilizando para esto una bureta.

b) Para disolver la PVP, es recomendable humectarla primero, con el fin de facilitar su disolución.

c) El tiempo necesario para colorear uniformemente la lactosa debe ser de 15 minutos.

5.- Pasar la masa húmeda a través de una malla de 0.8 mm usando un granulador oscilante.

6.- Extender el granulado obtenido sobre una charola de acero inoxidable de 40 cm de largo por 30 cm de ancho, procurar un espesor uniforme a lo largo de la cama de secado.

7.- Dividir la cama de secado en nueve partes iguales e identificar cada porción con un número, en la forma que se muestra en la figura:

3	6	9
2	5	8
1	4	7

Gráfica 6.1 . Forma en que se numeran las muestras del granulado para los controles de proceso.

a continuación tomar una muestra de aproximadamente 8 gramos de cada una de las secciones.

Estas nueve muestras servirán como control de la uniformidad del contenido de colorante, así como también, para determinar si existe una humedad uniforme en el granulado. Más adelante se darán los detalles para estos controles.

6.5.2 Proceso de secado del granulado.

1.- Dispersar el granulado que queda después de tomar las -- muestras para los controles de proceso, cuidar de no romper los gránulos. Posteriormente llenar la celda de secado con este granulado; el peso de la celda de secado llena debe ser de 790 gramos aproximadamente.

OBSERVACION:

Al llenar la celda de secado debe hacerse libremente es decir, no compactar el granulado golpeando el fondo de la celda, en caso de ser necesario acomodar el granulado para procurar un llenado uniforme y que de esta manera no queden huecos, hagase mediante una leve sacudida de -- la celda. Verificar que el llenado ha sido correcto. Proceder siempre -- de la misma manera.

2.- Acoplar la celda de secado a la cámara de secado y asegu-

rarla mediante los tornillos correspondientes. En la cámara de secado, - las condiciones de secado tales como la humedad del aire, la temperatura de éste y la velocidad de flujo del mismo, deben estar en los valores es tablecidos para el experimento.

3.- Colocar el aislante térmico del equipo y proceder con el - secado del granulado.

4.- Registrar cada 15 minutos la temperatura del bulbo húme do y del bulbo seco, tanto a la entrada de la cámara de secado, como a - la salida de ésta; registrar también la temperatura dentro de la cámara.

OBSERVACION:

Para fijar el tiempo de secado del granulado se consideró que la temperatura , a la que se realiza el secado, va a determinar dicho -- tiempo, esto no quiere decir que las demás condiciones no afecten el -- tiempo de secado; sin embargo, para fines prácticos se ha hecho de esta manera.

Consecuentemente, cuando el granulado sea secado a 40°C, se dará un tiempo de secado de 10 horas, y cuando se verifique el secado a 80°C, se proporcionará un tiempo de secado de 6 horas.

5.- Medir la humedad en cada una de las capas del granulado - después del período de secado, para esto utilizar el granulado que sobra al tomar las cuatro muestras correspondientes a cada capa. Determinar el contenido de humedad utilizando el equipo de infrarrojo; más adelante se darán los detalles de esta determinación.

La humedad en las capas 1 y 2 al final del secado no debe -- ser mayor del 1%; y en las capas 3 y 4 esta humedad no debe de exceder - del 2.5%. Se observó que en estas condiciones finales se tiene ya un es- tado estable con respecto a la migración, es decir, que una mayor dismi- nución de la humedad de las capas del granulado, no tiene ya ningún efec- to sobre la migración, esto con base en los fundamentos del secado.

6.5.3 Proceso para ajustar la humedad, la temperatura y la
velocidad de flujo del aire de secado.

Para obtener el aire de secado a una velocidad de flujo y hu- medad constantes, a la salida del inyector el aire se pasa por una llave reguladora para controlar la velocidad de flujo, posteriormente es en- friado en el rango de -10°C a -15°C usando un baño de hielo-sal, para - condensar la mayor humedad posible. Las trazas finales de humedad son re movidas por el burbujeo del aire a través de dos frascos sucesivos conte niendo ácido sulfúrico concentrado. El aire se pasa posteriormente por - dos frascos acondicionados con fibra de vidrio, para retener algunas tra zas de ácido sulfúrico suspendido, seguido esto por el paso a través de hidróxido de sodio sólido, para remover las trazas de ácido sulfúrico no retenidas en el paso anterior. El aire así tratado se considera seco (36).

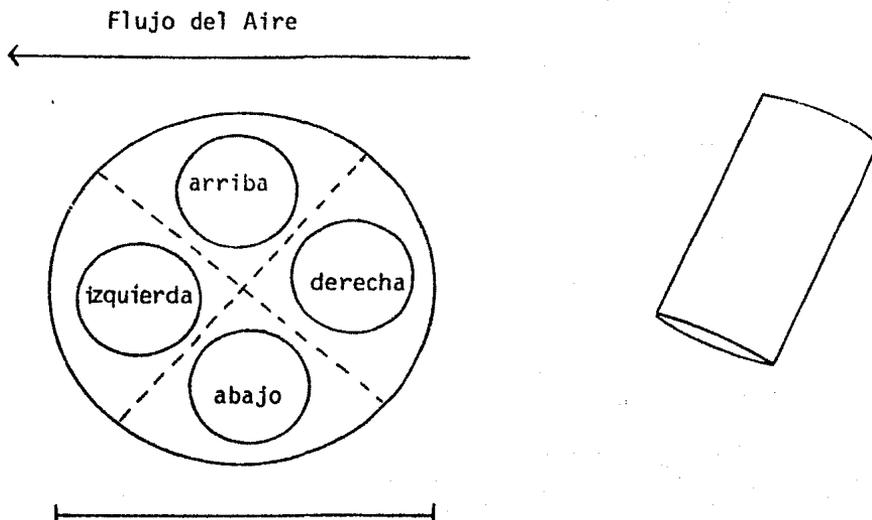
Si es necesario que el aire mantenga un determinado contenido de humedad, se pasa por una cámara de humidificación, la cual ya fue des- crita con anterioridad (Sección 2.2.3).

Siguiendo con el proceso, el aire resultante es forzado a través de una cámara de calentamiento, y este aire es calentado a la temperatura requerida.

Finalmente, este aire, con las condiciones de Humedad, Temperatura y Velocidad de Flujo necesarias, se utiliza en el proceso de secado del granulado.

6.5.4 Procedimiento para muestrear el granulado seco.

Después del secado, la capa superior de la cama de secado se muestra por remoción de las porciones de la capa superior de la celda, utilizando una cuchilla cortante. Cuatro muestras son tomadas de cada capa y designadas como: Arriba, Abajo, Derecha e Izquierda. Para tomar la muestra se usa un tubo de vidrio de 2.5 cm de diámetro interno, el que es introducido en la capa del granulado, hasta una profundidad correspondiente al espesor de la capa. Para retirar la muestra se toma una espátula, tapando la parte inferior del tubo. En la siguiente figura se indica gráficamente el proceso de muestreo:



Gráfica 6.2 . Forma en que debe muestrearse cada una de las capas de la celda de secado.

A continuación la segunda capa es removida y el granulado es muestreado de la misma manera, Este procedimiento se repite para la tercera y cuarta capa. De esta manera se obtienen 16 muestras por celda, -- cuatro de cada capa, las cuales son ensayadas para el contenido de colorante. El promedio de los cuatro ensayos para cada capa se usa para calcular el coeficiente de migración.

6.5.5 Determinación del contenido de colorante en las muestras del granulado.

- 1.- Pesar con exactitud alrededor de 2 gramos del granulado -

tomado en cada muestra.

2.- Disolver la muestra pesada en 40 ml de agua destilada.

3.- Filtrar la solución obtenida a través de papel Watman número 45; pasar el filtrado directamente a un matraz aforado de 100 ml y aforar posteriormente.

4.- Leer las absorbancias de cada solución en un espectrofotómetro Beckman Modelo 25, hacer la lectura a una longitud de onda de 630 nanómetros. Utilizar agua destilada como blanco.

5.- Calcular la concentración de colorante en miligramos de colorante por gramo de lactosa.

6.5.6 Preparación de la curva estándar para color azul No. 1. **

1.- Pesar exactamente alrededor de 25 miligramos de color azul No. 1.

2.- Disolver el colorante en 20 ml de agua destilada.

3.- Pasar la solución cuantitativamente a un matraz aforado de 50 ml y aforar.

4.- Tomar 10 ml de la solución anterior con una pipeta volumétrica y pasar los 10 ml a un matraz aforado de 50 ml, posteriormente aforar.

5.- Tomar 5 ml de la solución del paso 4 con una pipeta volu-

** En el rango de concentraciones de 1 a 5 microgramos de color azul No. 1, (FD&C) por mililitro, se observa que existe cumplimiento de la Ley de Lambert & Beer.

métrica y pasar estos 5 ml a un matr az aforado de 50 ml, aforar a continuación.

6.- Transferir con pipetas volumétricas los siguientes volúmenes de la solución del paso 5: 1, 2, 3, 4 y 5 mililitros; pasar estas -- cantidades a matraces aforados de 10 ml, aforar cada uno de  llos con -- agua destilada.

De esta manera se obtienen las siguientes concentraciones -- respectivamente: 1, 2, 3, 4 y 5 microgramos de color azul No. 1 por mililitro.

7.- Leer las soluciones para la curva estándar en un espectrofotómetro Beckman Modelo 25, a una longitud de onda de 630 nm, utilizar agua destilada como blanco.

6.5.7 Determinación del contenido de humedad del granulado.

Para determinar el contenido de humedad del granulado se utiliza el equipo de infrarrojo marca Mettler, que consiste de una lámpara de infrarrojo especialmente dispuesta y que va acoplada a una balanza -- electrónica; de esta manera, por diferencia de peso se determina el contenido de humedad.

Los pasos para esta determinación se dan a continuación:

1.- Ajustar correctamente el equipo siguiendo las instruccio-

nes del manual de manejo.

2.- Verificar el funcionamiento adecuado del equipo antes de proceder a la determinación.

3.- Pesar en la charola correspondiente al equipo, alrededor de 8 gramos de granulado, procurar extender homogéneamente la muestra; - bajar la lámpara de infrarrojo y registrar exactamente el peso de la -- muestra,

4.- Colocar el botón que gradúa la temperatura en la posición No. 2, para obtener una temperatura de 70°C aproximadamente, posterior-- mente encender la lámpara.

5.- El lapso de tiempo que permanecerá prendida la lámpara de pende del tipo de muestra, por lo que se tienen los siguientes casos:

5.1 Cuando se quiere determinar el contenido de humedad -- del granulado después de su preparación, el tiempo requerido es de 12 mi nutos.

5.2 Por otro lado, cuando la determinación de la humedad - del granulado es posterior al secado, el tiempo necesario para cada mues tra es de 5 minutos.

6.- Registrar el peso de la muestra una vez que haya transcu- rrido el tiempo indicado en cada uno de los casos y por diferencia de - peso calcular el contenido de humedad de la muestra.

6.5.8 Determinación de la uniformidad de contenido
de colorante en el granulado.

Para determinar la uniformidad de contenido del colorante en el granulado, se utilizarán las mismas muestras que sirvieron para determinar el contenido de humedad; es decir, que una vez determinado el porcentaje de humedad, la muestra que se secó con la lámpara de infrarrojo se guarda para el análisis de uniformidad de contenido.

En la realización de esta prueba se siguen los mismos pasos - que se señalaron para la determinación de contenido de colorante en las muestras del granulado (Sección 6.5.5).

7. RESULTADOS.

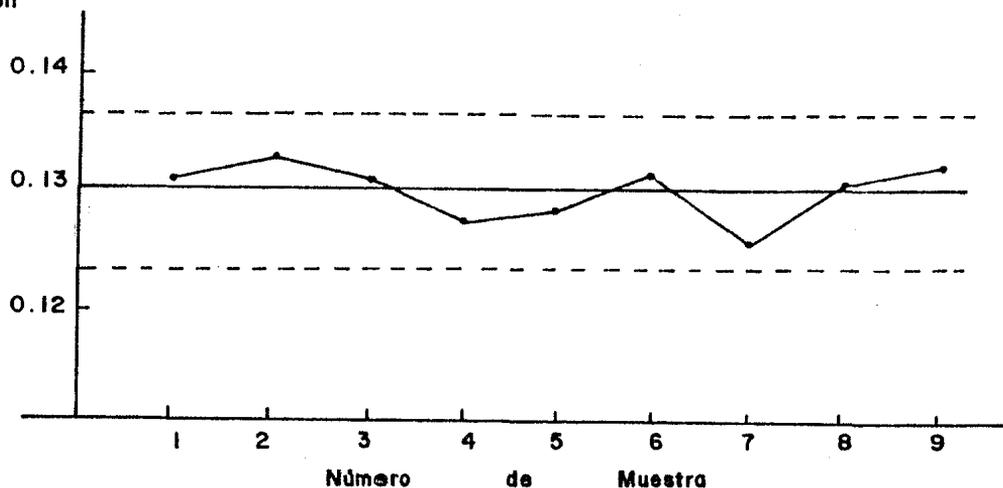
7.1 DE LOS CONTROLES DE PROCESO.

En las graficas 7.1 a 7.16 se presentan los controles de proceso efectuados sobre el granulado antes del secado de éste. Estos controles se refieren a la uniformidad de contenido del colorante y a la uniformidad de humedad a través del granulado.

Para el control de uniformidad de contenido de colorante, se hace la gráfica de la concentración de colorante en miligramos de colorante por gramo de lactosa, para cada una de las muestras del granulado; y se establecen límites de control a $\pm 5\%$ del valor promedio.

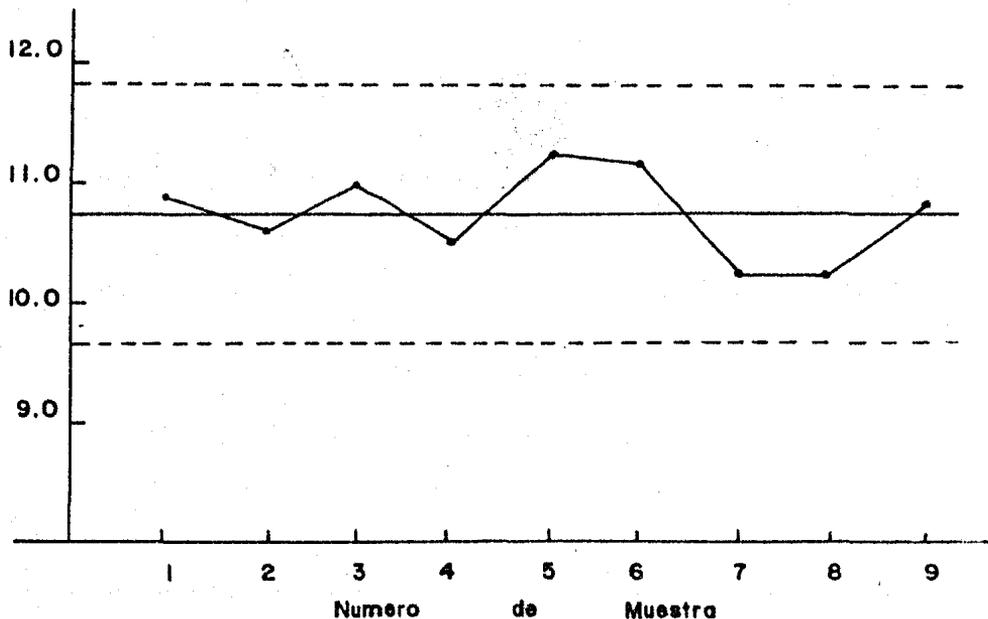
Por otro lado, en cuanto a la uniformidad de humedad a través del granulado, se efectúa la gráfica del porcentaje de humedad para cada una de las muestras; y se establecen límites de control a $\pm 10\%$ del valor promedio.

Concentración
(mg/g)



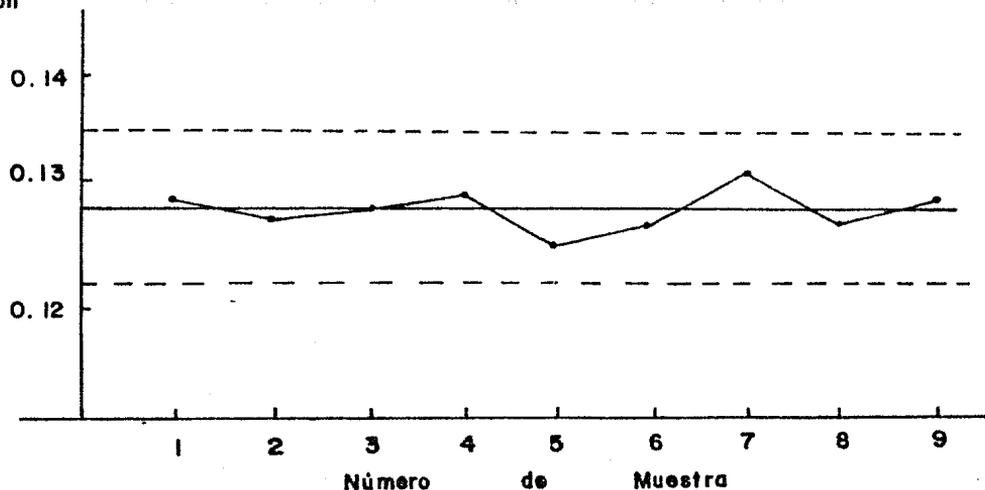
Grafica 7.1 (a), Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 1 (a).

Porcentaje de
Humedad



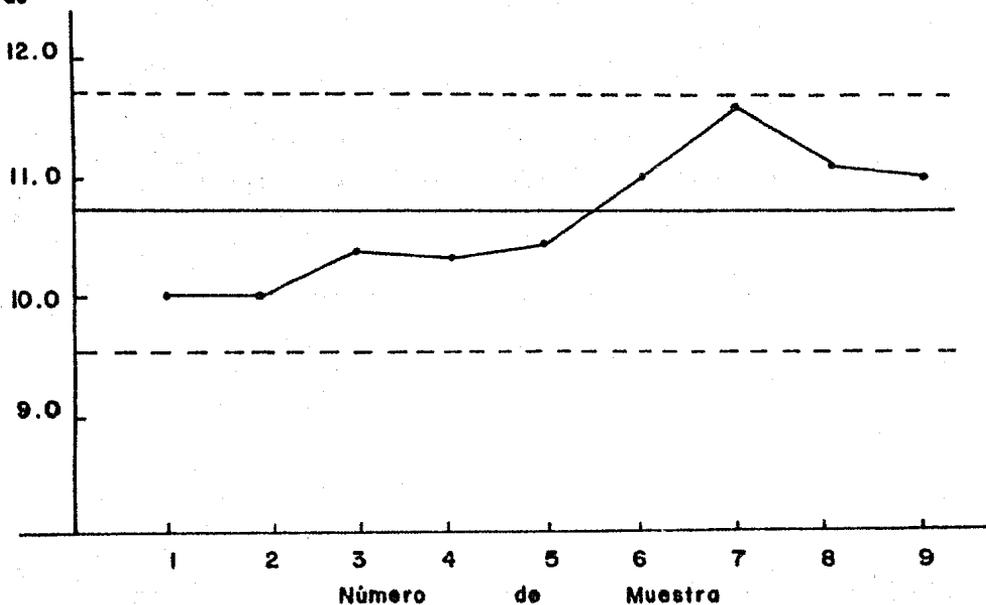
Grafica 7.1 (b), Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No 1 (a).

Concentración
(mg/g)



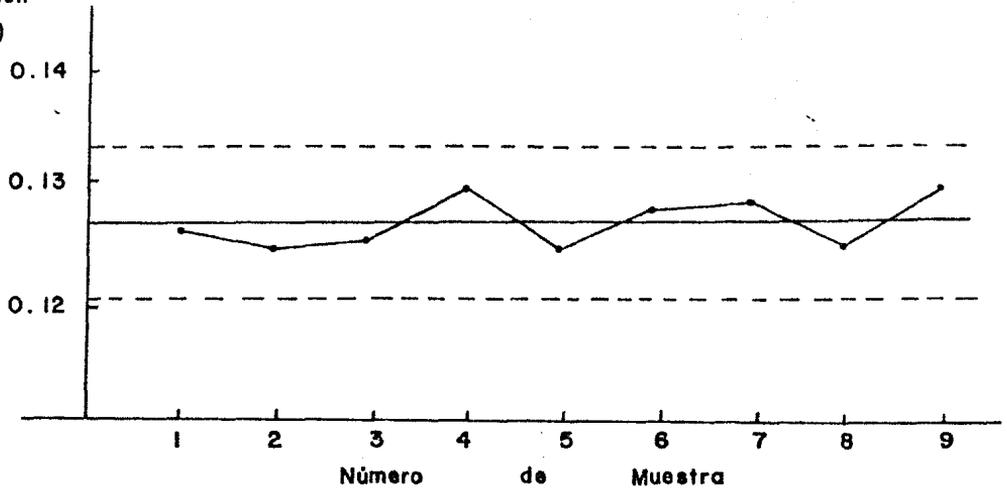
Gráfica 7.2 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 1 (b).

Porcentaje de
Humedad



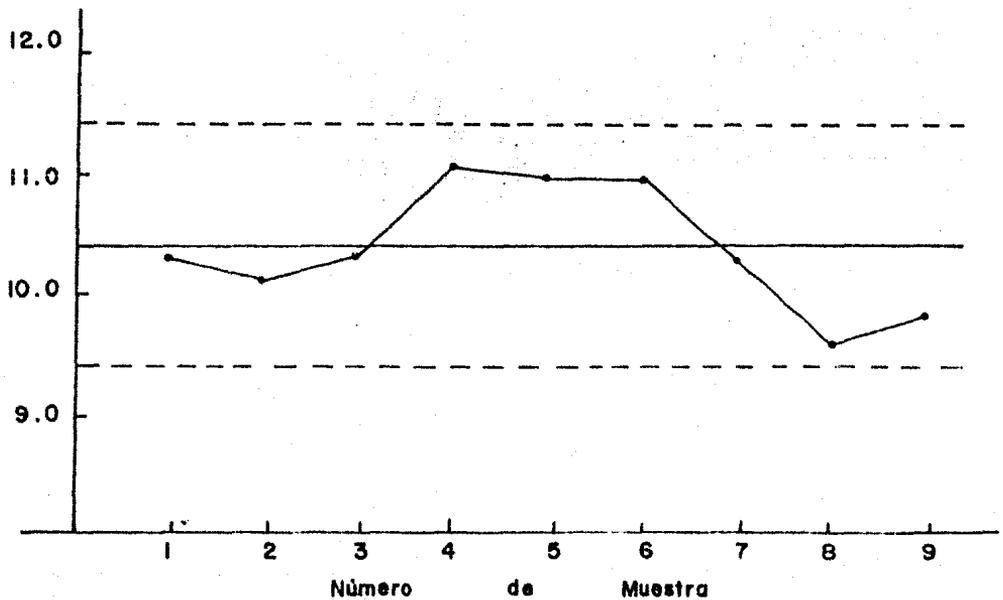
Gráfica 7.2 b. Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 1 (b).

Concentración
(mg/g)



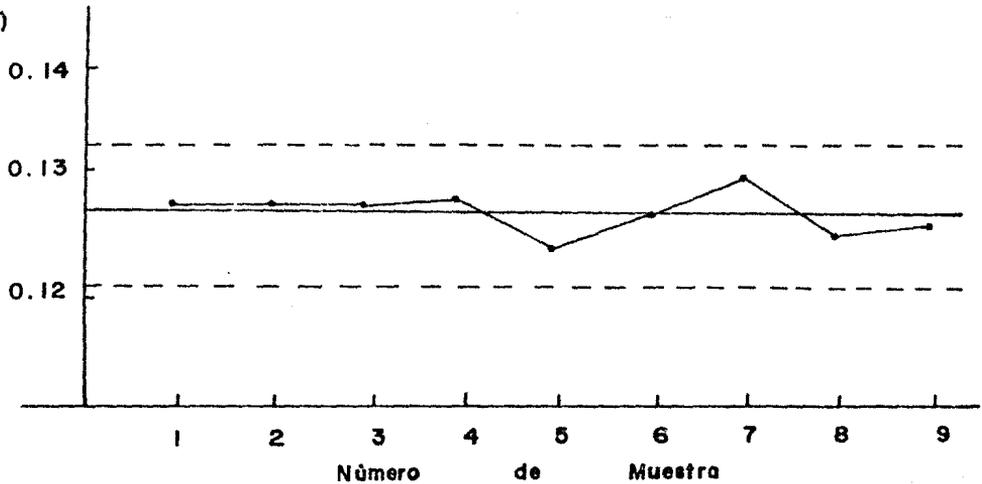
Gráfica 7.3 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 2 (a).

Porcentaje de
Humedad



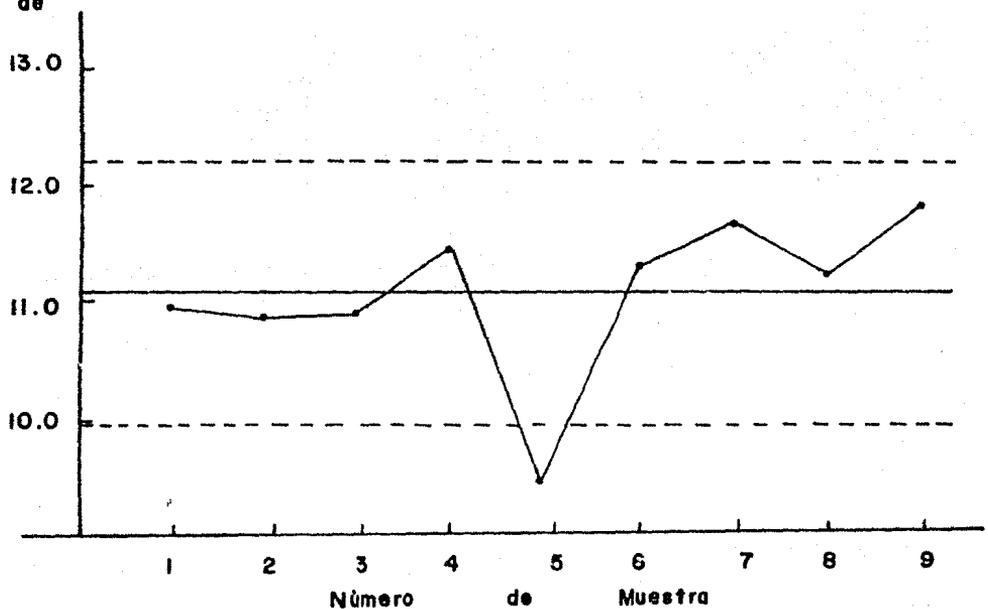
Gráfica 7.3 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No 2 (a)

Concentración
(mg/g)



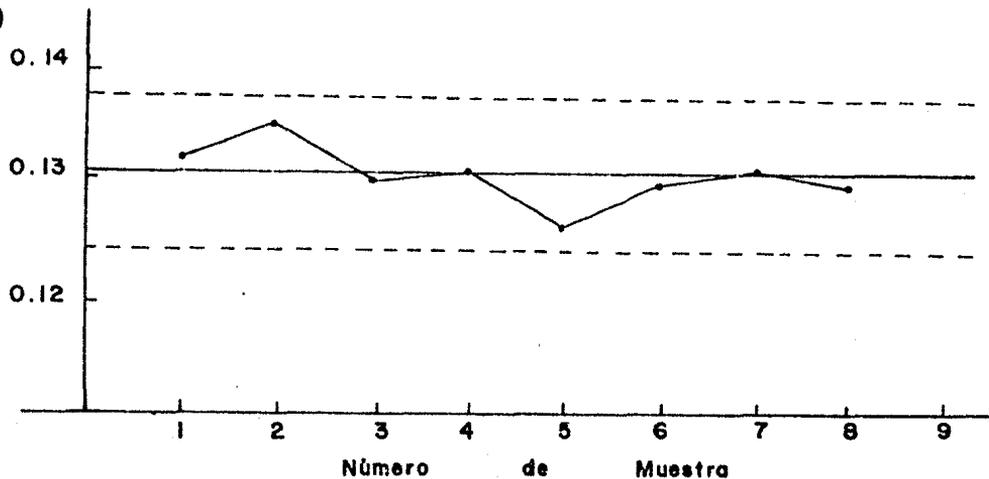
Gráfica 7.4 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 2 (b).

Porcentaje de
Humedad



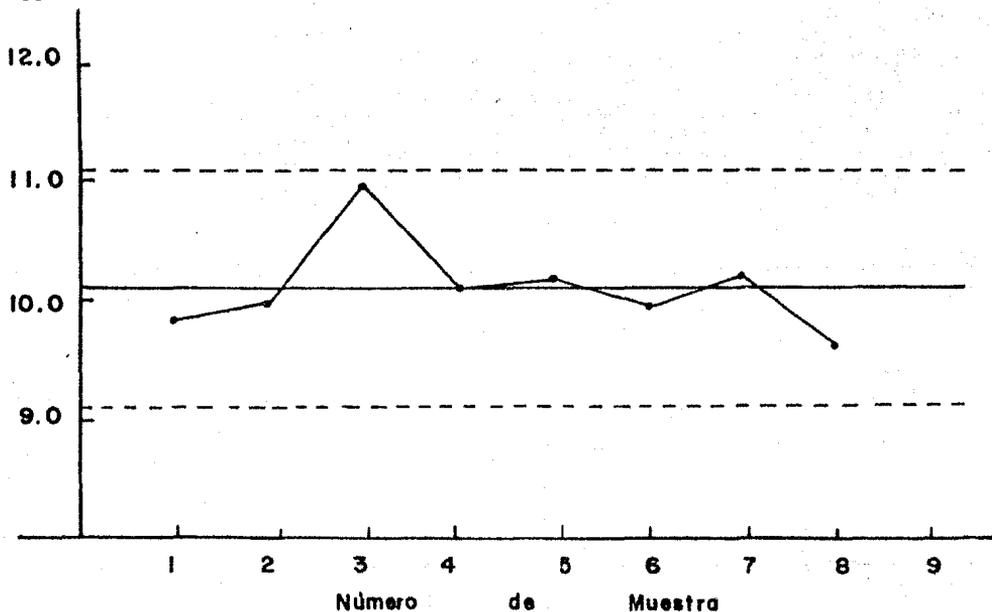
Gráfica 7.4 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 2 (b).

Concentración
(mg/g)



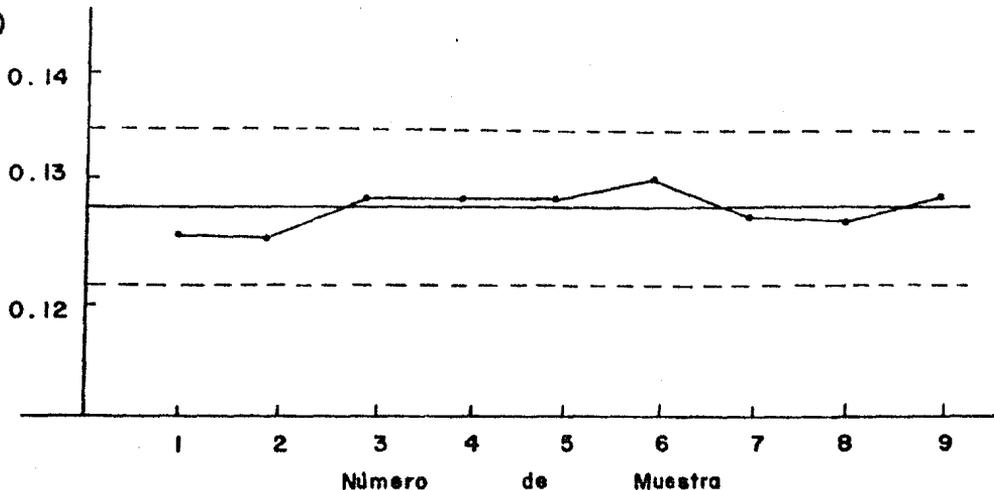
Gráfica 7.5 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 3 (a).

Porcentaje de
Humedad



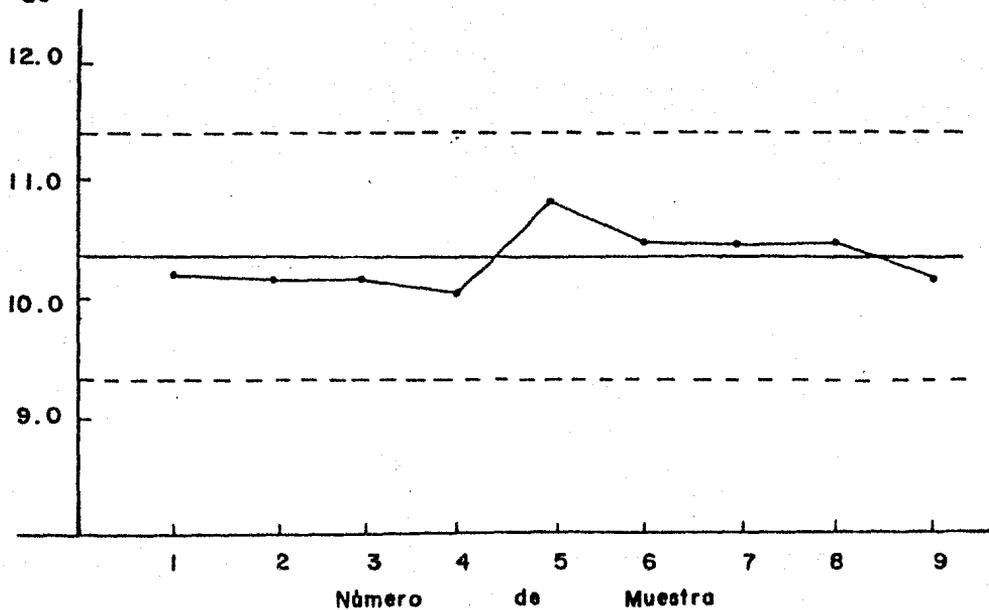
Gráfica 7.5 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 3 (a).

Concentración
(mg/g)



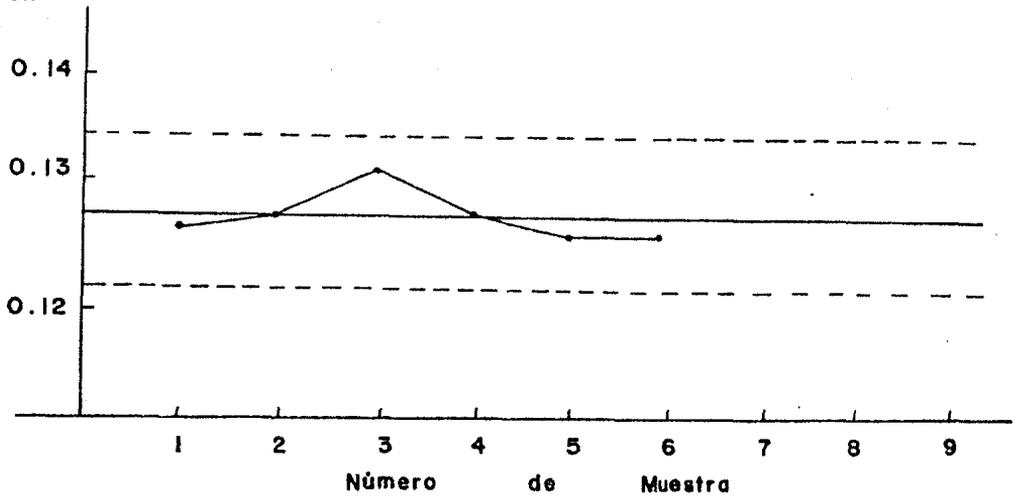
Gráfica 7.6 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (F D & C) en el granulado del Lote No. 3 (b).

Porcentaje de
Humedad



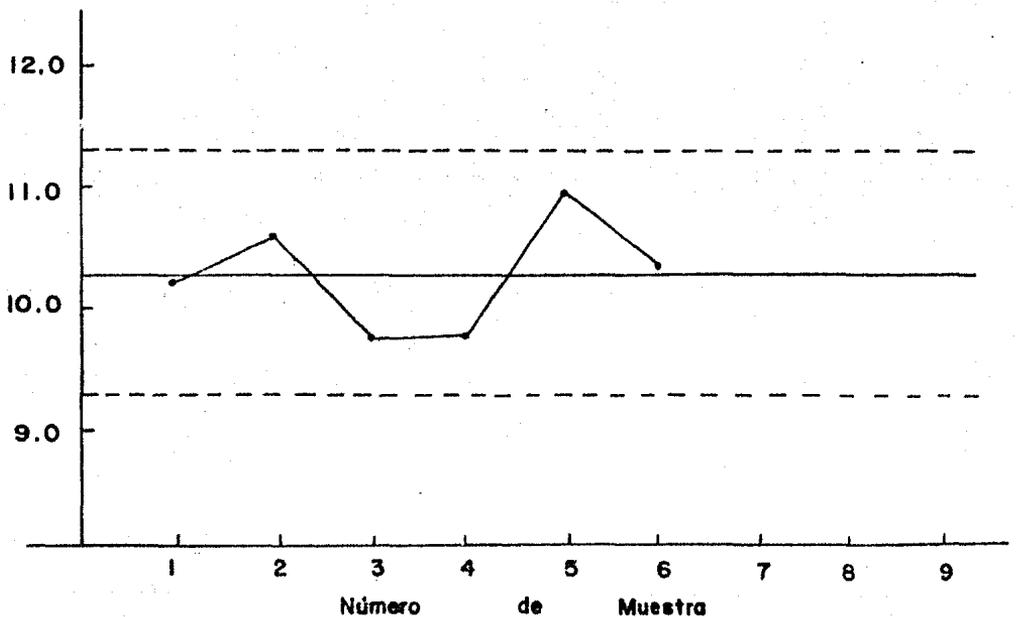
Gráfica 7.6 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 3 (b).

Concentración
(mg/g)

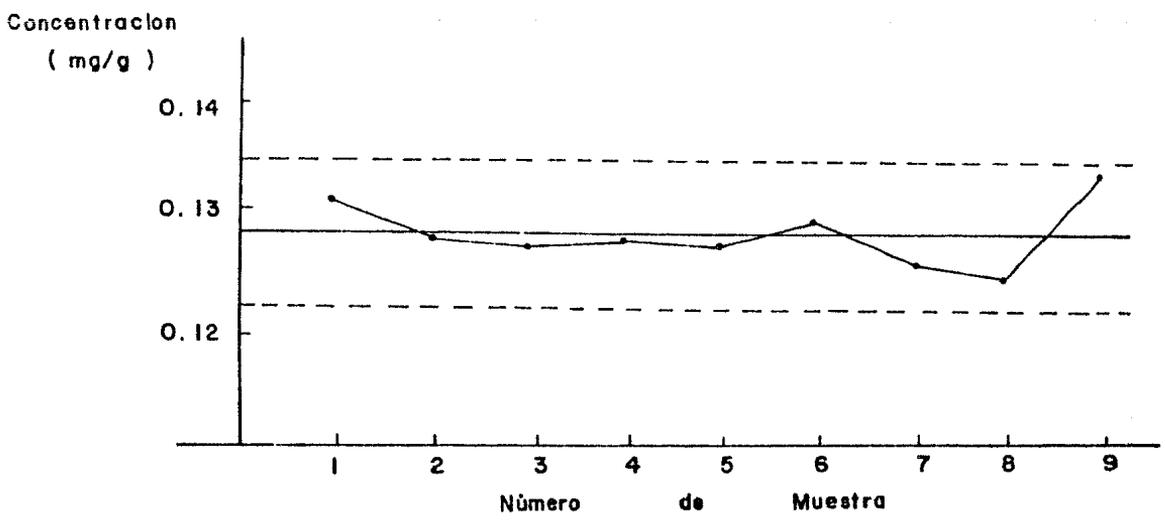


Gráfica 7.7 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 4 (a).

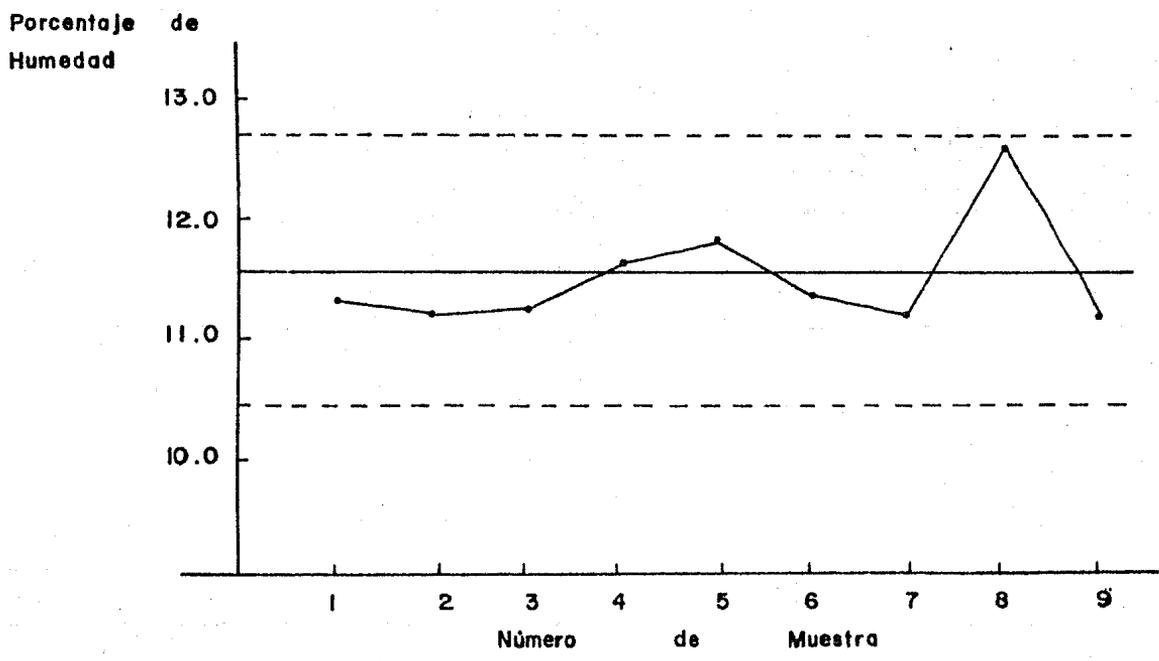
Porcentaje de
Humedad



Gráfica 7.7 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 4 (a).

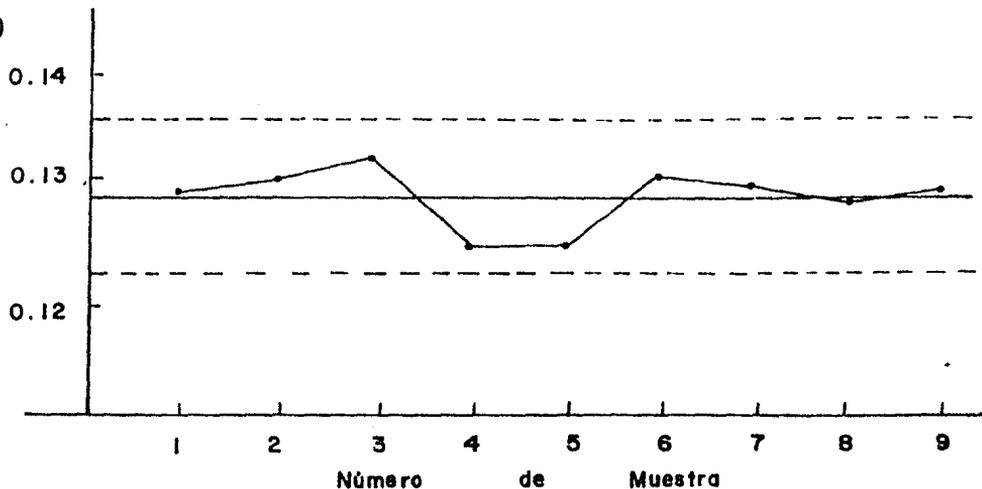


Gráfica 7.8 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 4 (b)



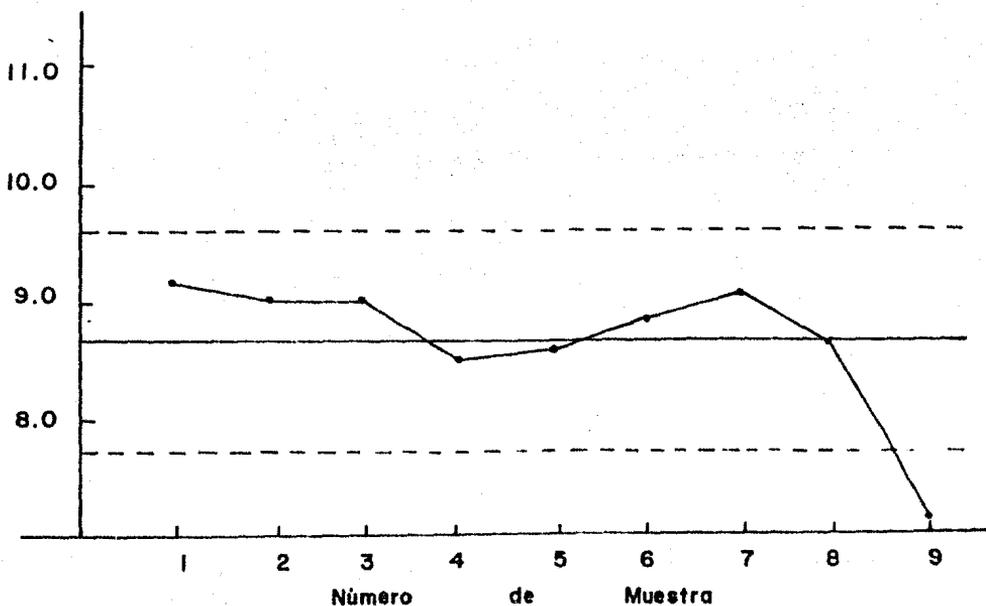
Gráfica 7.8 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 4 (b).

Concentración
(mg/g)



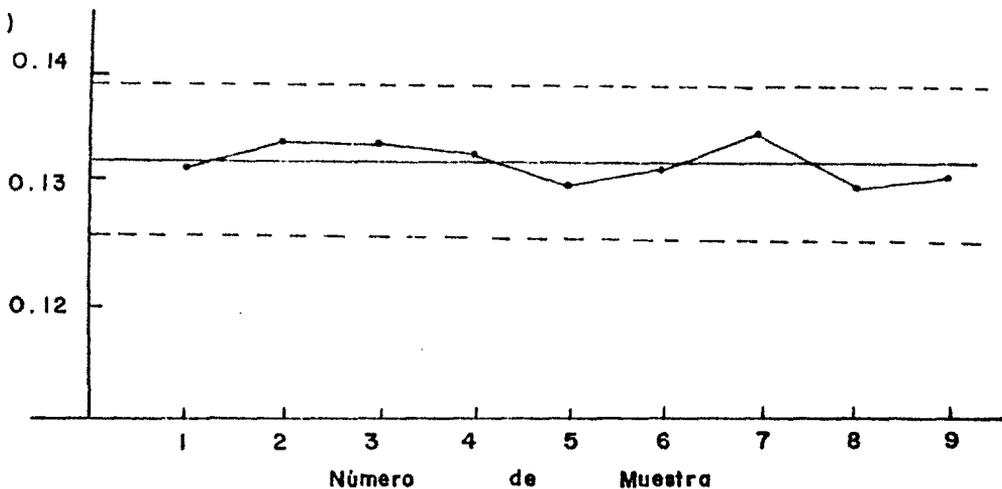
Gráfica 7.9 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 5 (a).

Porcentaje de
Humedad



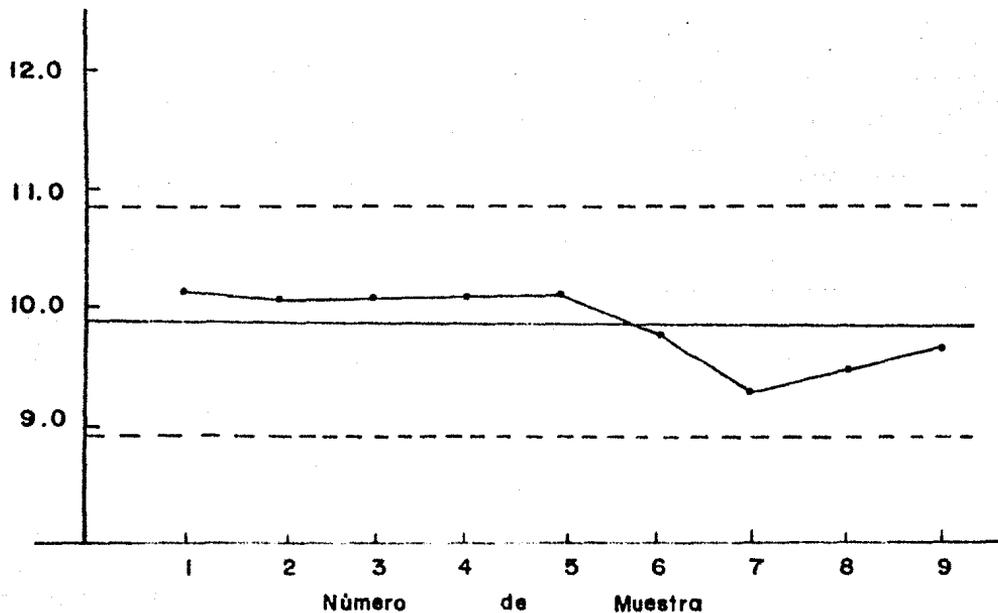
Gráfica 7.9 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No 5 (a).

Concentración
(mg/g)



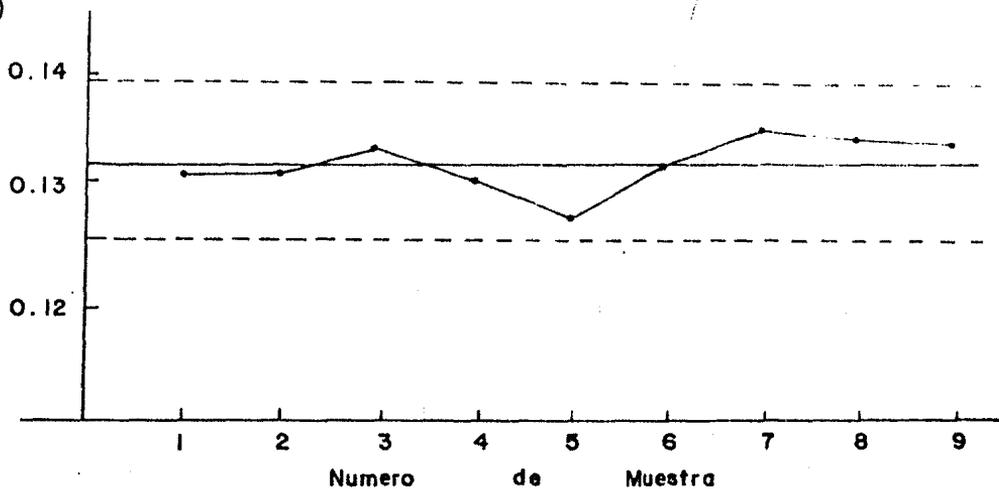
Gráfica 7.10 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 5 (b).

Porcentaje de
Humedad



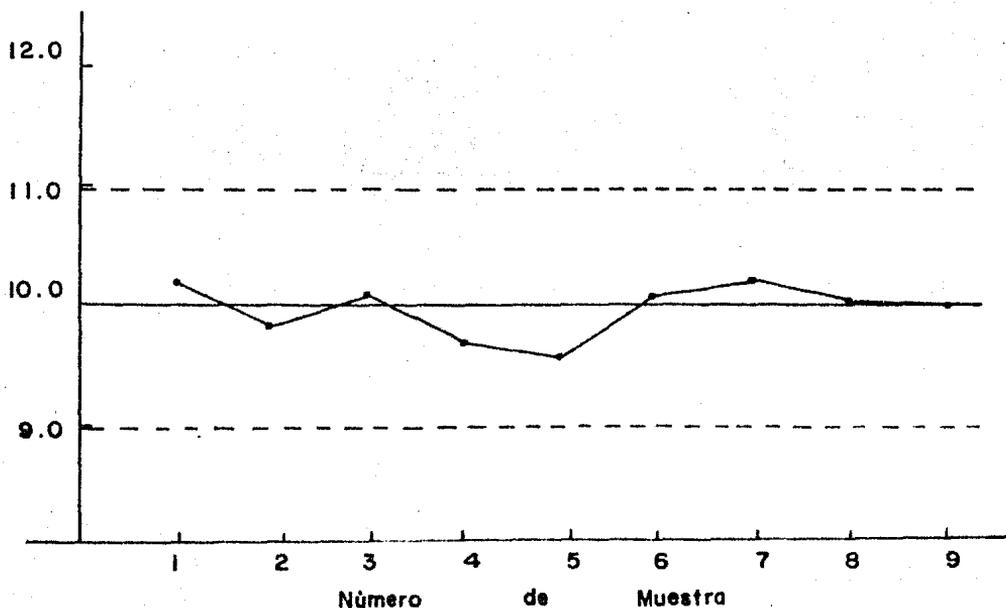
Gráfica 7.10 (b) Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 5 (b)

Concentración
(mg/g)



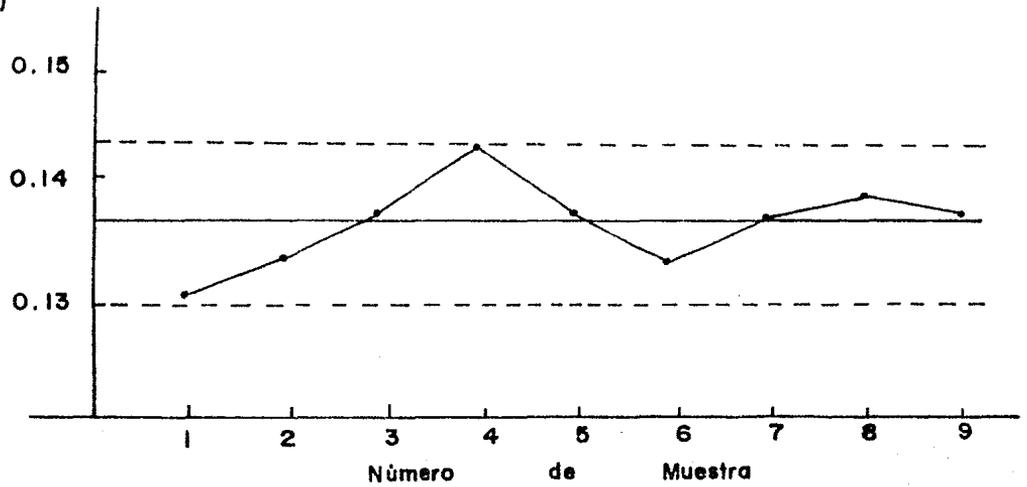
Gráfica 7.11 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 6 (a).

Porcentaje de
Humedad



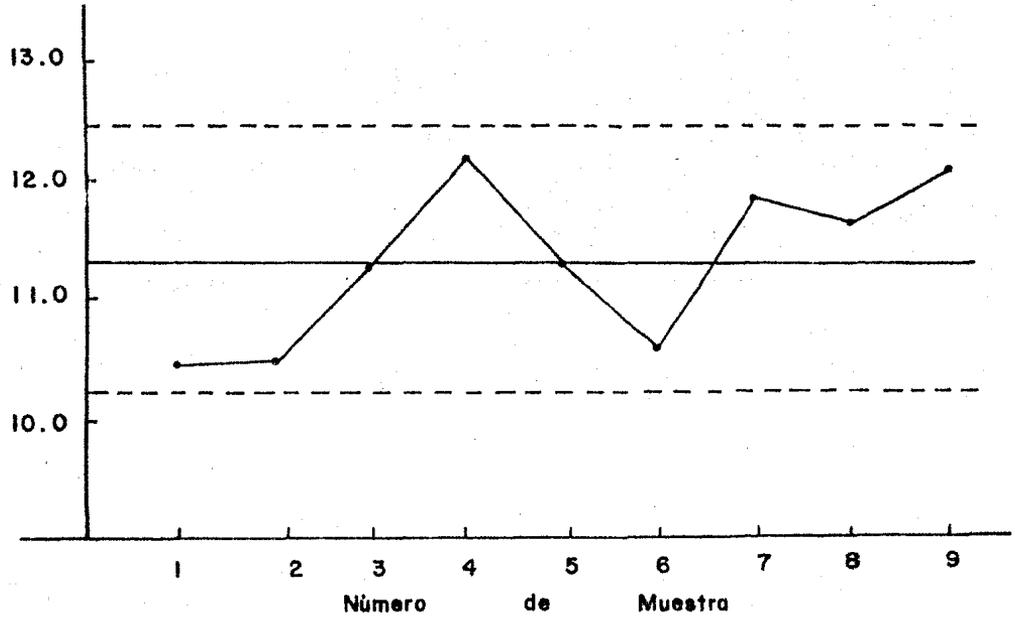
Gráfica 7.11 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 6 (a).

Concentración
(mg / g)



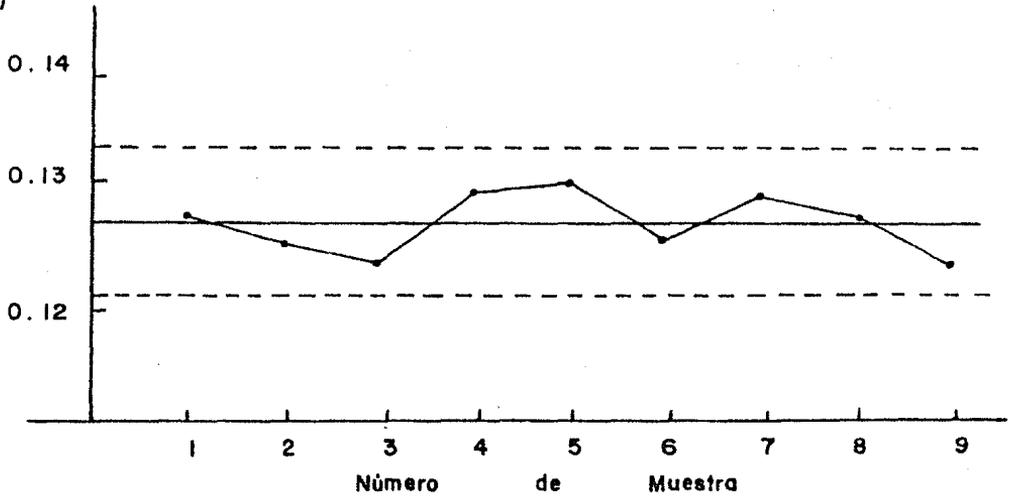
Grafica 7.12 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 6 (b).

Porcentaje de
Humedad



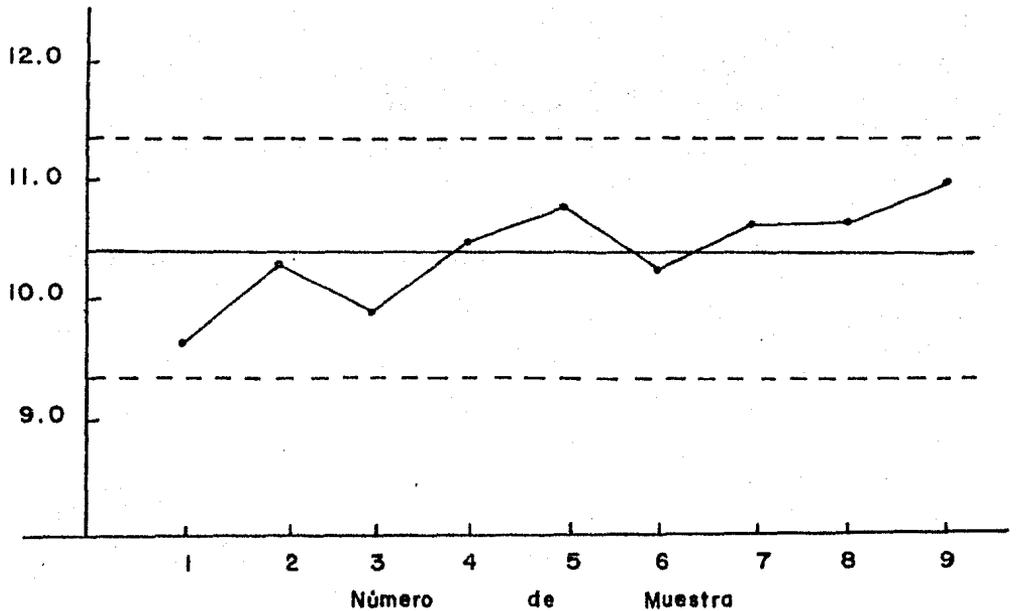
Gráfica 7.12 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 6 (b).

Concentración
(mg/g)



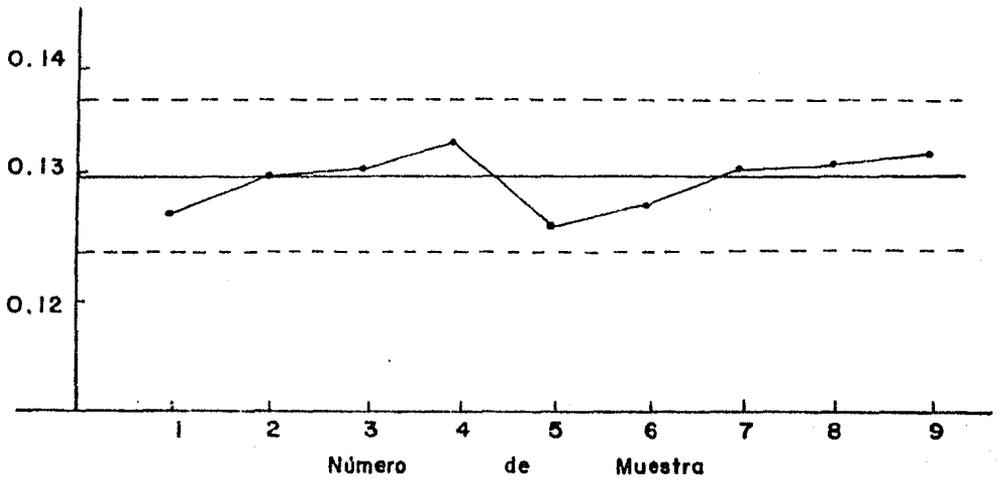
Gráfica 7.13 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 7 (a).

Porcentaje de
Humedad



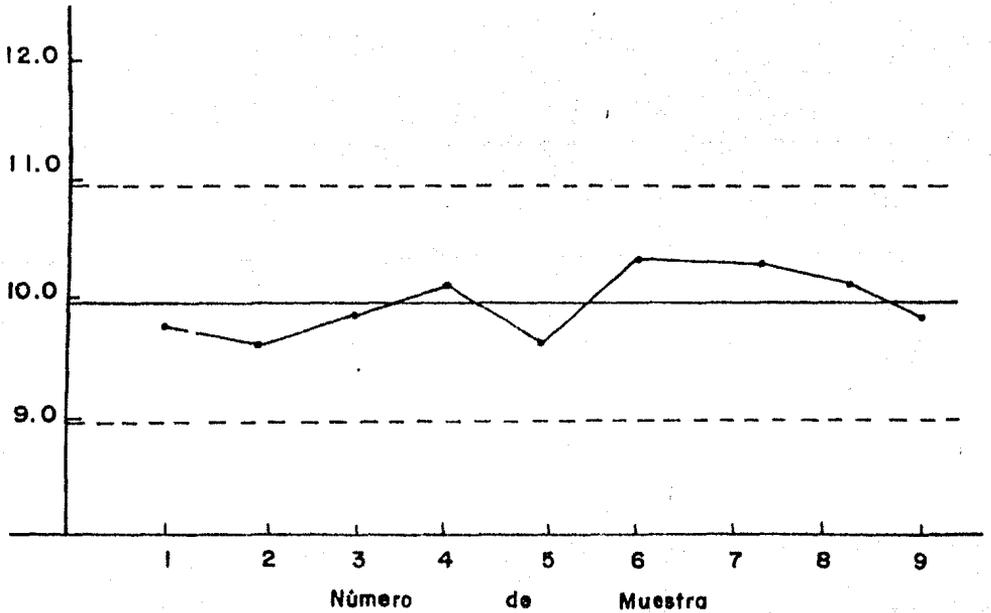
Gráfica 7.13 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 7 (a).

Concentración
(mg/g)



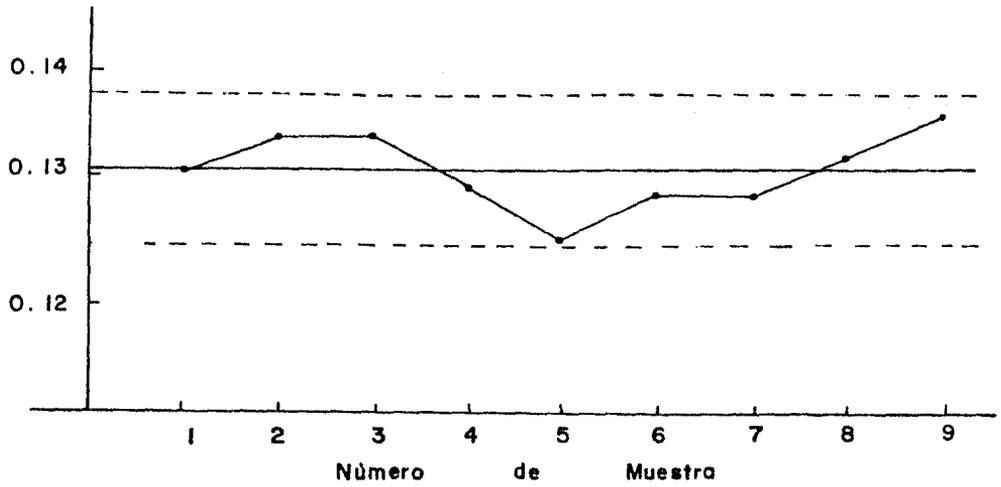
Gráfica 7.14 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 7 (b).

Porcentaje de
Humedad



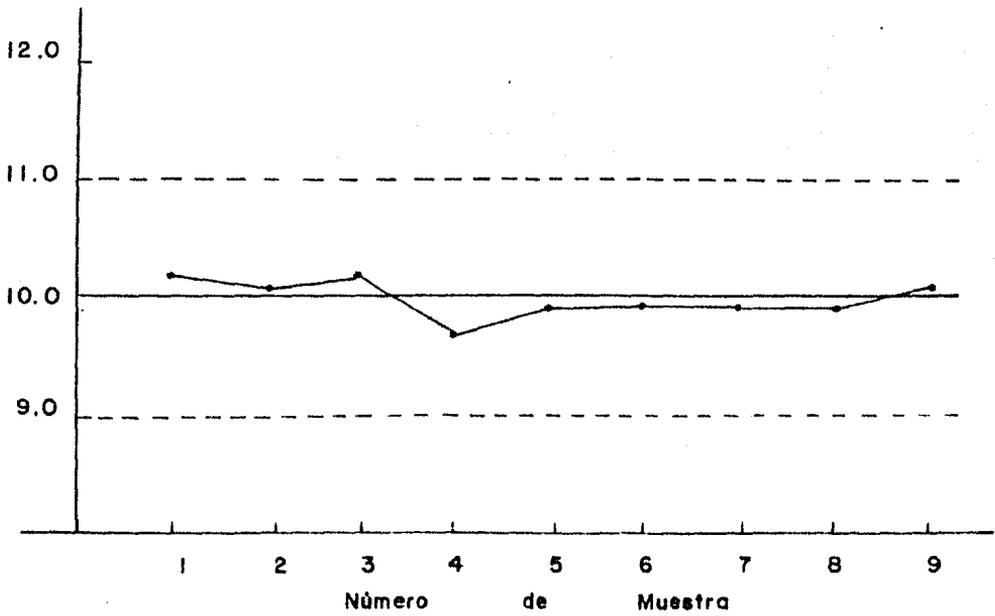
Gráfica 7.14 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 7 (b).

Concentración
(mg/g)



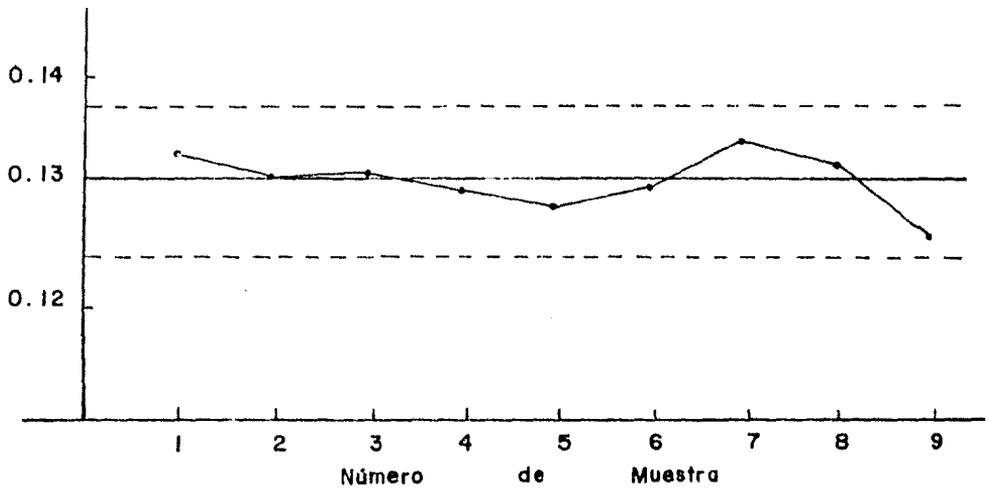
Gráfica 7.15 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 8 ()

Porcentaje de
Humedad



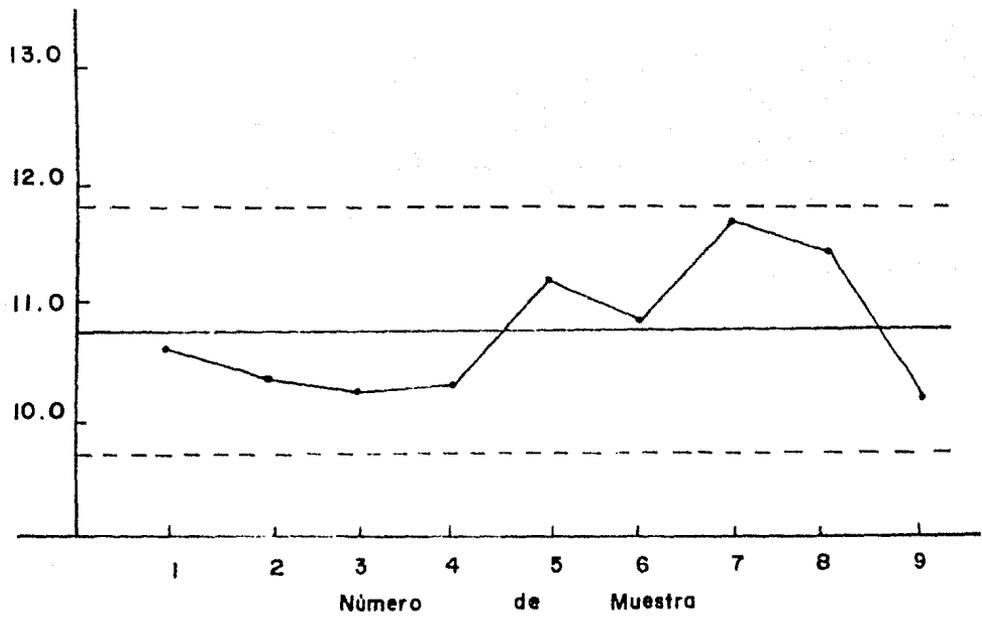
Gráfica 7.15 (b). Control de la Uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 8 (a).

Concentración
(mg / g)



Gráfica 7.16 (a). Control de la Uniformidad de Contenido del colorante azul No. 1 (FD & C) en el granulado del Lote No. 8 (b).

Porcentaje de
Humedad



Gráfica 7.16 (b). Control de la uniformidad del Contenido de humedad en el granulado del Lote No. 8 (b).

7.2 DEL COEFICIENTE DE MIGRACION PARA CADA UNO DE LOS LOTES DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.

En la tabla 7.1 se presentan los resultados de coeficiente de migración de cada uno de los lotes del diseño experimental. Este coeficiente de migración se calcula según se definió en la Sección -- 2.3; utilizando para ello las muestras que se obtienen del granulado después del proceso de secado.

	V_0		V_1	
	T_0	T_1	T_0	T_1
H_0	0.3380	0.3322	0.2497	0.2140
	0.2907	0.3395	0.2993	0.2652
H_1	0.4500	0.2819	0.2344	0.3378
	0.4454	0.3282	0.2110	0.2940

Tabla 7.1 Resultados del Coeficiente de Migración para cada uno de los lotes del diseño experimental.

7.3 DEL ANALISIS FACTORIAL 2^3 .

Para evaluar el efecto de las condiciones de secado sobre el fenómeno de migración y para determinar la interacción que puede existir entre ellas, se presentan en la tabla 7.2 los resultados del análisis factorial 2^3 del diseño experimental.

Fuente de Variación	Efecto	Suma de Cuadrados	F _{calc.}
V	-0.175125	3.06688×10^{-2}	40.8814 **
T	-0.031425	9.87532×10^{-4}	1.3164
H	0.063525	4.03543×10^{-3}	5.3792 *
VT	0.089725	8.05058×10^{-3}	10.7314 *
VH	-0.039025	$1,52295 \times 10^{-3}$	2.0301
TH	-0.018025	3.24901×10^{-4}	0.4331
VTH	0.146125	2.13525×10^{-2}	28.4628 **

* Significativo al 5%

** Significativo al 1%

Tabla 7.2 . Resultados del Análisis Factorial 2^3 del Diseño Experimental

A continuación se definen cada una de las fuentes de variación:

V = Velocidad de Flujo.

T = Temperatura del Aire.

H = Humedad del Aire.

VT = Interacción entre la Velocidad de Flujo y la Temperatura del Aire.

VH = Interacción entre la Velocidad de Flujo y la Humedad del Aire.

TH = Interacción entre la Temperatura y la Humedad del Aire.

VTH = Interacción entre la Velocidad de Flujo, la Temperatura y la Humedad del Aire.

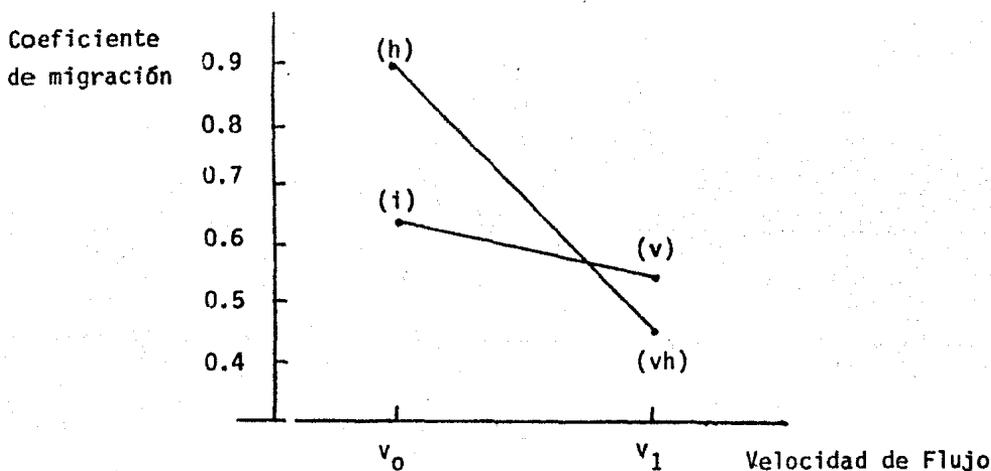
Para hacer una representación gráfica del Coeficiente de Migración, se definen cada uno de los tratamientos del Diseño Experimental de la forma que se muestra en la tabla 7.3

	V_0		V_1	
	T_0	T_1	T_0	T_1
H_0	1	(t)	(v)	(vt)
H_1	(h)	(th)	(vh)	(vth)

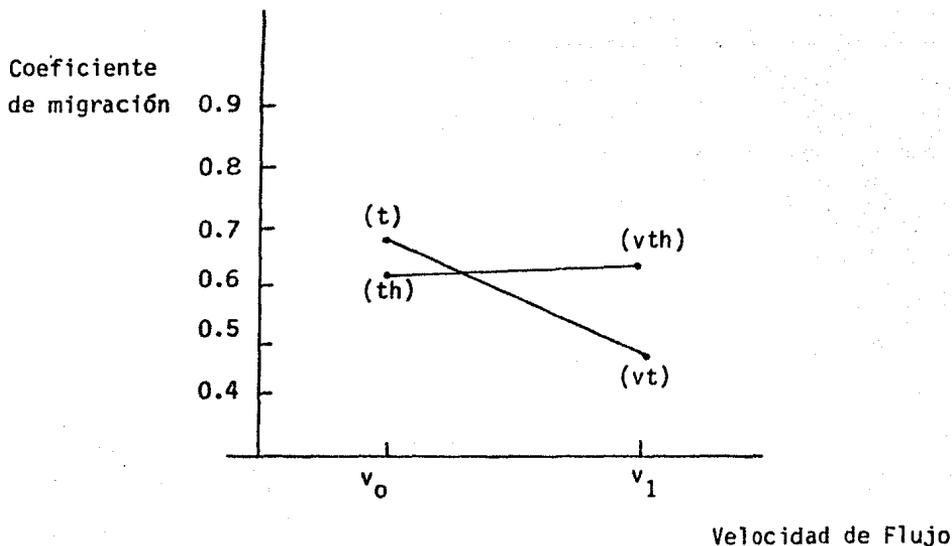
Tabla 7.3 Representación de los Tratamientos del Diseño Experimental.

En la tabla 7.3 se define cada tratamiento con base a los factores que se encuentran en su nivel alto, por ejemplo, cuando se trabaja a una temperatura alta, una humedad alta y una velocidad de flujo baja; se hablará del tratamiento - th. Para el caso en el que todos los factores se encuentran en su nivel bajo, se conocerá como el tratamiento 1.

A continuación las gráficas 7.17 y 7.18 son un análisis gráfico de los resultados del Coeficiente de Migración, como una función de la velocidad de Flujo en cada uno de los niveles de humedad. La gráfica 7.17 está dada a nivel bajo de temperatura y la gráfica 7.18 a nivel alto.



Gráfica 7.17 Representación del Coeficiente de Migración, como una función de la velocidad de flujo en cada uno de los niveles de humedad a la temperatura T_0 .



Gráfica 7.18 Representación del Coeficiente de Migración, como una función de la velocidad de flujo en cada uno de los niveles de humedad a la temperatura T_1 .

7.4. DEL ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE.

Para encontrar un modelo que permita predecir el Coeficiente de Migración, se utiliza un análisis de regresión múltiple; planteándose el siguiente modelo:

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + B_4X_4 + B_5X_5 + B_6X_6 + B_7X_7$$

donde:

Y = Valor del coeficiente de migración esperado con base al modelo.

X_1 = Temperatura .

X_2 = Velocidad de flujo.

X_3 = Humedad.

X_4 = Interacción entre la temperatura y la velocidad de flujo.

X_5 = Interacción entre la temperatura y la humedad.

X_6 = Interacción entre la velocidad de flujo y la humedad.

X_7 = Interacción entre la temperatura, la velocidad de flujo y la humedad.

$B_0, B_1, B_2, \dots, B_7$ Son los coeficientes del modelo de regresión.

En la tabla 7.4 se dan los resultados de este análisis.

MIGRACION

10/04/84

PAGE

6

FILE NONAME (CREATION DATE = 10/04/84)



..... MULTIPLE REGRESSION

DEPENDENT VARIABLE . Y

		ANALYSIS OF VARIANCE	DF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F
MULTIPLE R	0.95798	REGRESSION	7.	0.06694	0.00956	12.74777
R SQUARE	0.91772	RESIDUAL	8.	0.00600	0.00075	
ADJUSTED R SQUARE	0.84573					
STANDARD ERROR	0.02739					

----- VARIABLES IN THE EQUATION -----

----- VARIABLES NOT IN THE EQUATION -----

VARIABLE	B	BETA	STD ERROR B	F	VARIABLE	BETA IN	PARTIAL	TOLERANCE	F
X1	.6957708E-02	2.06092	0.00274	6.425					
X2	.6040000E-02	1.00636	0.00347	3.030					
X3	0.1093167	8.09508	0.01926	32.217					
X4	-.1438472E-03	-2.57145	0.00005	6.874					
X6	-.2121776E-02	-8.29607	0.00038	30.380					
X5	-.1628083E-02	-8.43936	0.00030	28.584					
X7	.3247222E-04	8.76631	0.00001	28.463					
(CONSTANT)	-.8025001E-02								

STATISTICS WHICH CANNOT BE COMPUTED ARE PRINTED AS ALL NINES.

7.4 Resultados obtenidos en el programa de Regresión Múltiple realizado sobre el coeficiente de migración. En este análisis se utilizan todos los datos obtenidos en el diseño experimental.

En el análisis anterior se utilizaron los 16 valores de coeficiente de migración obtenidos (Tabla 7.1), sin embargo, como puede observarse en los controles del proceso, existen dos lotes en los cuales, uno de los valores de porcentaje de humedad se sale de los límites de control; esto se puede ver en la gráfica 7.4 (b) y en la gráfica 7.9 (b). Por lo que, se realiza nuevamente el análisis de regresión múltiple eliminando los valores de coeficiente de migración de esos dos lotes, con el fin de observar si no cambian los valores B_i estimados; los resultados que se obtienen están dados en la tabla 7.5.

MIGRACION

10/04/84

PAGE

6

FILE NONAME (CREATION DATE = 10/04/84)



..... MULTIPLE REGRESSION

DEPENDENT VARIABLE . Y

		ANALYSIS OF VARIANCE	OF	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARE	F
MULTIPLE R	0.93746	REGRESSION	7.	0.04326	0.00618	6.21658
R SQUARE	0.87883	RESIDUAL	6.	0.00596	0.00099	
ADJUSTED R SQUARE	0.73746					
STANDARD ERROR	0.03153					

----- VARIABLES IN THE EQUATION -----

VARIABLE	B	BETA	STD ERROR B	F
X1	.6615208E-02	2.23131	0.00368	3.224
X2	.5786111E-02	1.08655	0.00421	1.888
X3	0.1071167	9.03263	0.02585	17.171
X4	-.1381309E-03	-2.86305	0.00007	3.828
X6	-.2085111E-02	-9.53168	0.00050	17.714
X7	.3181111E-04	10.21497	0.00001	16.492
X5	-.1588417E-02	-9.84838	0.00041	15.103
(CONSTANT)	.7208326E-02			

----- VARIABLES NOT IN THE EQUATION -----

VARIABLE	BETA IN	PARTIAL	TOLERANCE	F

STATISTICS WHICH CANNOT BE COMPUTED ARE PRINTED AS ALL NINES.

Tabla 7.5 Resultados obtenidos en el programa de Regresión Múltiple realizado sobre el Coeficiente de migración. En este análisis se eliminan los datos correspondientes a los dos lotes que se encontraban fuera de especificaciones con respecto a la humedad.

8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

8.1 DE LOS CONTROLES DE PROCESO.

En las gráficas de control de uniformidad de contenido de colorante se observa que existen variaciones, pero que ninguno de los puntos está fuera de los Límites de Control establecidos; por consiguiente se considera que todos los lotes son uniformes con respecto al contenido de colorante.

Por otro lado, respecto a la uniformidad de la humedad a través del granulado, en la mayoría de los lotes se ve que existe uniformidad, dado que el porcentaje de humedad se mantiene dentro de los límites de control; sin embargo, en los lotes 2(b) [Gráfica 7.4 (b)] y 5(a) [Gráfica 7.9 (b)], se encuentra que uno de los valores de porcentaje de humedad está fuera de dichos límites de control. Para investigar el efecto de esta situación se efectuaron dos análisis de regresión múltiple; uno, utilizando todos los datos obtenidos de la variable de respuesta (Coeficiente de Migración), y otro, eliminando los valores de esta variable para los lotes mencionados; más adelante se presenta la discusión de los resultados obtenidos en ambos análisis.

8.2 DEL ANALISIS FACTORIAL 2^3 .

En la tabla 7.2 se observa que la variable que produce un mayor efecto es la velocidad de flujo, dado que su valor de F calculado es altamente significativo, pero también se ve que no es posible hablar de factores principales en virtud de que existe una interacción altamente significativa entre las variables.

En las gráficas 7.17 y 7.18, se aprecia la existencia de una doble interacción; y la presencia de una triple interacción queda demostrada, al observarse un patrón de comportamiento diferente al pasar del nivel de temperatura bajo, al nivel alto.

Analizando la gráfica 7.17, se observa que cuando se tiene -- una velocidad de flujo baja y una humedad alta, para un nivel de temperatura bajo (tratamiento h), existe una respuesta elevada del coeficiente de migración; sin embargo, al cambiar a una velocidad de flujo alta manteniendo el mismo nivel de humedad (tratamiento vh), se encuentra una disminución de la respuesta. Esto ocurre al parecer, debido a que el -- existir una humedad alta del aire de secado, disminuye la capacidad de este para retirar la humedad evaporada que existe sobre la superficie de evaporación y el secado es lento, lo que permite que exista un flujo capilar adecuado del agua hacia la superficie, que va arrastrando consecuentemente el colorante que se haya solubilizado. Por otro lado, en cuanto mayor sea el tiempo de secado, el contacto entre el agua y el

granulado será también mayor y esto permitirá que se solubilice más cantidad de este colorante con lo que aumenta la migración.

En consecuencia es de esperarse que al elevar la velocidad de flujo del aire de secado, aumente con esto el retiro de humedad del granulado y aunque en principio existe un flujo capilar del agua hacia la superficie, el retiro de la humedad en esta superficie es mayor que la reposición del agua desde el interior del granulado y por lo mismo se rompe el flujo capilar; disminuyendo de esta forma la migración.

En la misma gráfica 7.17 se ve que para un nivel de humedad bajo, el comportamiento es similar al anterior cuando se pasa de una velocidad de flujo baja a una velocidad alta (del tratamiento I al tratamiento v). Como era de esperarse, al existir una humedad baja del aire de secado la migración disminuye, dado que se aumenta la capacidad del aire para retirar la humedad de granulado, elevándose así la velocidad de secado y en consecuencia no es posible mantener por mucho tiempo el flujo capilar. Al aumentar la velocidad de flujo existe una disminución en la migración, pero esta disminución ya no es tan pronunciada como en el caso donde se tiene una humedad alta, e incluso la respuesta para el tratamiento (v) se encuentra por arriba de la respuesta del tratamiento (vh), esto probablemente debido a la interacción que existe entre las variables.

En la gráfica 7.18 se presenta un análisis similar al de la gráfica 7.17 pero en este caso se trabaja a un nivel de temperatura al-

to (T_1). Cuando se tienen condiciones de humedad a nivel bajo, al pasar de la velocidad de flujo inferior a su valor alto (del tratamiento t al tratamiento vt), existe una migración parecida a la que se observa en la gráfica 7.17, pero allí el decaimiento de la respuesta es más pronunciado. Es probable que esto se deba a que al ir aumentando la temperatura el flujo capilar del disolvente se rompe con mayor rapidez y no se alcanza a arrastrar una gran cantidad de soluto, favorecido este comportamiento además, por la mayor capacidad del aire para arrastrar la humedad del granulado, dado que el aire en este caso tiene un contenido de humedad bajo. Por otro lado, a una mayor temperatura habrá una transmisión de calor por conducción mayor a través del granulado y de las paredes del recipiente que lo contiene, lo que produce la evaporación del agua desde el interior del granulado y la difusión de ésta como vapor hasta la corriente de aire de la superficie; esto consecuentemente impide que exista un arrastre de los materiales por el disolvente.

En la misma gráfica 7.18, cuando se analiza el caso en el que el aire se encuentra a un nivel de humedad alto, resulta que el comportamiento no es igual al esperado, ya que en lugar de haber una disminución de la migración al aumentar la velocidad de flujo, existe por el contrario un ligero aumento de la migración (esto se ve al pasar del tratamiento th al tratamiento vth). Parece ser que al aumentar la velocidad del flujo, se aumenta con esto la transmisión de calor por conducción, tanto a través del granulado, como por las paredes de la celda que contiene el granulado. Este calentamiento más rápido de las paredes de la celda, pro

duce que exista un flujo de líquido en todas direcciones, lo que trae como consecuencia una distribución heterogénea del colorante a través del -- granulado.

8.3 DEL ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE.

Al observar los resultados de las tablas 7.4 y 7.5 se ve que no existe diferencia en los dos análisis realizados; que si bien, los valores que se presentan no son exactamente los mismos, esto es debido a que al eliminar los datos para los lotes que se encuentran fuera de especificación con respecto a la humedad, se tiene menos información para estimar los parámetros del modelo.

Como no existe diferencia en los resultados obtenidos en ambos análisis, se utiliza, por tanto, la información completa de la variable de respuesta (tabla 7.1) y se propone el siguiente modelo de predicción del coeficiente de migración:

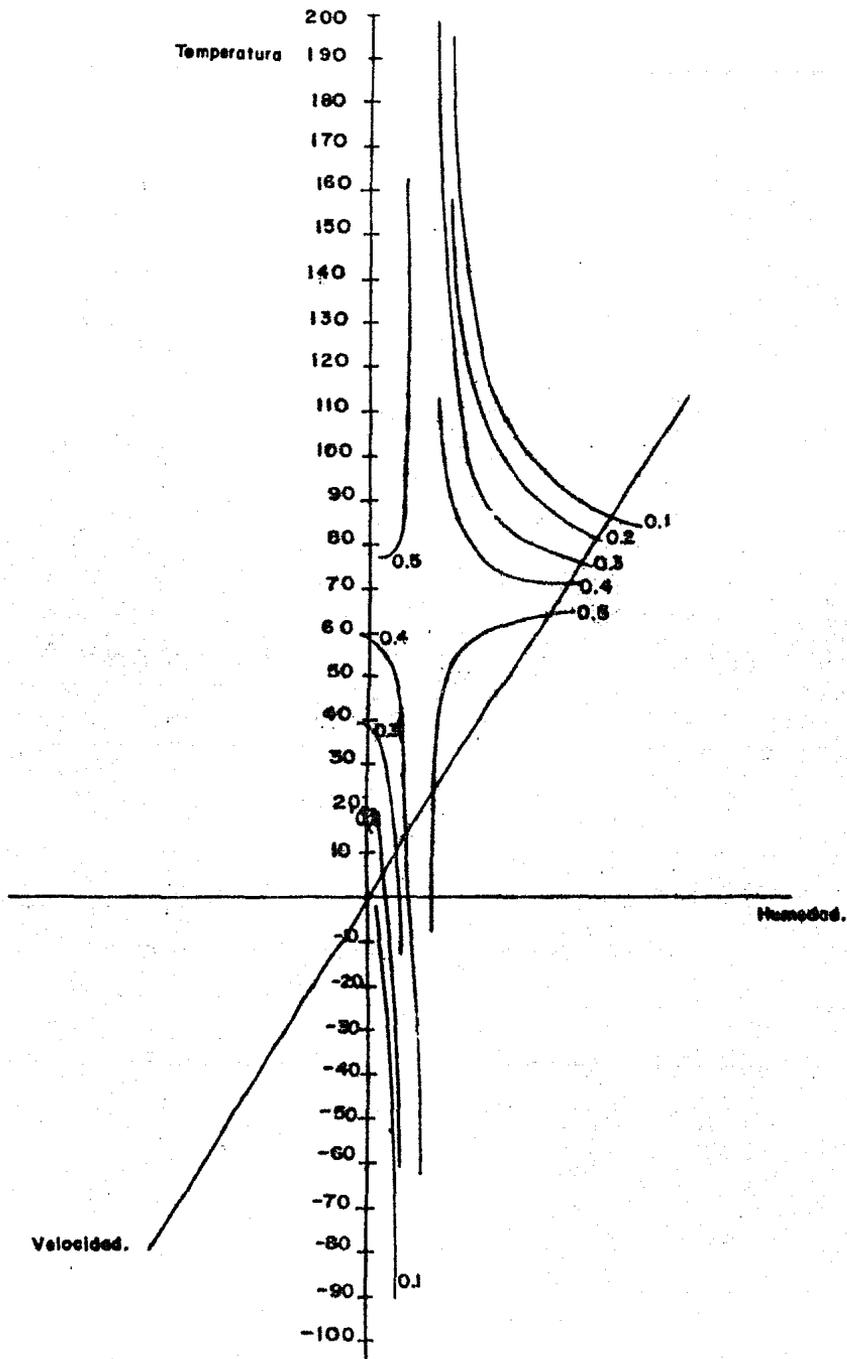
$$Y = 0.008025 + 0.006958 X_1 + 0.006040 X_2 + 0.109317 X_3 \\ - 0.000144 X_4 - 0.001628 X_5 - 0.002122 X_6 + 0.000032 X_7$$

Como se observa, el coeficiente de determinación " r^2 " (tabla 7.4), tiene un valor de 0.91772, por tanto, el modelo propuesto explica el 91.77% de la variación total, cosa que resulta bastante adecuada para un modelo de tipo empírico.

En la columna de valores "beta" (Tabla 7.4), que representa los valores estandarizados de "B", se observa que la variable que produce un mayor efecto es la humedad; pero, también se ve que no es posible hablar del efecto separado de cada una de las variables (Humedad, Temperatura y Velocidad de Flujo del Aire), dado que existe una fuerte interacción entre ellas; lo que se había también observado en el análisis factorial.

Como no hay diferencia en los dos análisis de regresión - efectuados, se considera que la humedad del granulado es uniforme en todos los lotes del diseño experimental.

Utilizando el modelo de predicción propuesto, en la siguiente gráfica (Gráfica 7.19) se presenta una simulación del efecto que -- tiene la humedad, la temperatura y la velocidad de flujo del aire de -- secado en el coeficiente de migración.



Gráfica 7.19 . Simulación del efecto que tiene la humedad, la velocidad de flujo y la temperatura del aire de secado en el coeficiente de migración.

9. CONCLUSIONES.

La temperatura, la velocidad de flujo y la humedad del aire se cante son factores que influyen en la migración, siendo la humedad el factor que produce un mayor efecto. Sin embargo, no es posible tratar a cada una de las variables por separado, esperando que las otras no afecten la migración; dado que existe una gran interdependencia entre estas tres variables. No obstante, es recomendable que el aire de secado tenga un contenido de humedad bajo y que la temperatura de este aire no sea muy -- elevada, ya que un aumento grande en la temperatura de secado, produce resultados impredecibles, en virtud de la transferencia de calor y del movimiento del flujo del agua.

Con esto se comprueba la hipótesis de que las condiciones de -secado, son factores que alteran significativamente la migración.

10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.

- 1.- En este estudio se propone un modelo de predicción del fenómeno de migración, y sería recomendable que se efectuara una investigación experimental para ver la concordancia entre los valores experimentales y los valores predichos por el modelo.
- 2.- Para tener menor variabilidad en el contenido de humedad de cada uno de los lotes, se recomienda que se use lactosa anhidra.
- 3.- Se propone que se efectúe un control de las propiedades físicas del granulado, tales como: distribución del tamaño de partícula, porosidad, densidad aparente, entre otras.
- 4.- Se considera que el diseño de este equipo es aún rudimentario y que haría falta pulir algunos detalles y automatizar ciertas funciones; por lo que se propone se efectúe un estudio del diseño y se busque la forma de mejorarlo para facilitar su manejo.
- 5.- Se propone que se haga una investigación a nivel de Industria Farmacéutica, para saber que tan conveniente le sería a ésta el contar con un equipo como el que aquí se ha diseñado.

6.- Sería muy conveniente diseñar un medidor de humedad de tipo electrónico, que permita por un lado, hacer mas fácil la lectura y por otro, sea más sensible a los cambios de humedad; esto permitiría hacer estudios de cinética de secado.

11. BIBLIOGRAFIA.

- 1) LACHMAN L., H.A. LIEBERMAN y J. L. KANING: The Theory and practice of industrial pharmacy. 2a. Ed. Lea & Feiger, Filadelfia, 1976.
- 2) BURLINSON, H.: Sifting of active agents in dosage uniformity. - - -
J. Pharm. Pharmacol., 6, 1055 (1954).
- 3) KUEVER, R.A., Content uniformity in tablets. J. Amer. Pharm. Ass., -
Sci., E., 17, 365 (1928).
- 4) USA, W.J.: Mixing and particle size effect on content uniformity of
tablets. J. Amer. Pharm. Ass., Sci., 17, 38 (1928).
- 5) BURLINSON, U.: Variability of uniformity of weight test as an Indicator
of the amount of active ingredient in tablets. Pharm J. 164, 437
(1950).
- 6) MOSKALYK, R.E., L.G. CHITTEN, C.E. COX y M. PERNAROWSKI. Uniformity of
Drug Dosage in Compressed tablets. J. Pharm. Sci., 50, 651, - -
(1961).
- 7) BANKER, G.S. , J.E. CHRISTIAN, y U.G. DEKAY: Collaborative studies of
content uniformity of tablets. J. Amer. Pharm. Ass., Sci., Ed.
47, 628 (1958).

- 8) TRAIN, D.: Blending of powder . J. Amer. Pharm. Ass., Sci., Ed., 49
265 (1960).
- 9) BROCHMANN - HANSEN, E., y MEDINA,: Pharmaceutical analysis in content
uniformity of tablets. J. Pharm. Sci., 52, 630 (1963).
- 10) BREUNING, H.L., y KING, : Tablet fabrication and properties in rela
tion to uniformity of granulations for tablets. J. Pharm. Sci.,
51, 1187 (1962)
- 11) GARRET, E.R., y OLSON, E.C.: Content uniformity of tablets. J. Pharm -
Sci., 51, 764 (1962).
- 12) DUNNETT, C.W., y GRISAFIO, R., : Drug particle size and mixing time --
in relation to dosage accuracy of tablets. J. Pharm. Pharmacol.,
7, 314 (1955).
- 13) LACHMAN L. Y HANNA, D. SYLWESTROWIEZ,: Experiences with unit-to-unit -
variations in tablets.: J. Pharm. Sci., 53,1234 (1964) .
- 14) JAFEE JONAH e IRWIN LIPPMANN,: : Inhibitory effect of gums and adsorbants
upon the migration of FD&C blue No.1 in lactose. J. Pharm. Sci.,
53, 4421 (1964).
- 15) "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES" , 14th ad., Mack Publishing Co,
Easton, Pa., 1970,

- 16) SOGRAFI G. y A.M. MATTOCKS, : Adsorption of certified Dyes by starch.
J. Pharm. 52, 1103 (1963).
- 17) SELKIRK A.B.: The effect of solute migration on the distribution of borax throughout a batch of granules. J. Pharm. Pharmacol. 28, 512, 1976.
- 18) RIDWAY K. y M.H. RUBINSTEIN, : Migration of PVP in Drying of wet - - - granulations. J. Pharm. Pharmacol. Suppl., 23, 11 S (1971).
- 19) TRAVERS, D.N.: Augmented solute migration in the drying of fixed beds by infrared radiation. J. Pharm. Pharmacol. 28, 710, (1976).
- 20) CHAUDRY I.A. y R.E. KING, Migration of potent drugs in wet granulations
J. Pharm. Sci., 61, 1121 (1972).
- 21) SAMYN J.C. y K.S. MURTHY, : Experiments in powder blending and unblending. J. Pharm. Sci., 63 370, (1974).
- 22) TRAVERS, D.N.: A comparison of solute migration in a test granulation dried, by fluidization and other methods. J. Pharm. Pharmacol., 27, 516 (1975).
- 23) TUCHER, S. J., NICHOLSON, A.E. y ENGELBERTH, H.: Coloring materials and pigments for tablets I. J. Pharm. Sci., 47, 849 (1958).

- 24) TUCKER, S.J. y HAYES, J.H., Coloring materials and pigments for tablets
II. J. Pharm. Sci. 48, 362 (1959).
- 25) ARMSTRONG, N.A., MARCH, G.A., : Quantitative Assessment of factors - -
contributing to mottling of colored tablets II. J. Pharm. Sci.,
65, 200 - 204 (1976).
- 26) ARMSTRONG, N.A., MARCH, G.A.; Quantitative Assessment of factors - - -
contributing to mottling of colored tablets I . J. Pharm. Sci.,
65, 198 (1976).
- 27) ARMSTRONG, N.A., MARCH, G.A.: Quantitative Assessment of surface - - -
mottling of colored tablets. J. Pharm. Sci., 63, 126 (1974).
- 28) TRAVERS D.N., S.H.E. PATEL: Solute migration in a lactose based granulate
dried by fluidization and in a fixed bed. J. Pharm Pharmacol. 31
475 (1979).
- 29) CHAVKIN, L.: Solute Migration in dried of granulates for tablets Drug.
Cosmet. Ind., 75, 466 (1954).
- 30) NEWITT, D.M. y A.L. PAPADOPOULOS, Proc. Fert. Soc., No. 55, 3 (1959).
- 31) PIETCH W.B. y H. RUMPF, Colloq, Int. C.N.R.S. No. 160, 213 (1966).

- 32) WHITAKER, HILARY y M.S. SPRING,: The effects of solubility and method of drying on the drug content of Various size fractions of - tablets granules. J. Pharm. Pharmacol., 29, 191 (1977).
- 33) SELKIRK, A.B. : The effect of solute migration on the distribution of borax throughout a batch of granules. J. Pharm. Pharmacol. 28, 512 (1976).
- 34) WARREN, J.W. y J.C. PRICE, Drug migration during drying of tablet - - granulations I: Effect of Particle size of major diluent. J. Pharm. Sci., 66, 1406 (1977).
- 35) WARREN, J.W. Jr., y J.C. PRACE, Drug migration during drying of tablet granulations II; Effect of binder solution viscosity and drying temperature J. Pharm. Sci., 66, 1409 (1977).
- 36) BHUTANI BALDEU R. y VISHNU N. BHATIA,: Drying rates of tablet granulations I; Effect of certain granulating adjuvents on drying rates. J. Pharm. Sci., 64, 133 (1975).
- 37) BHUTANI BALDEU R. y VISHNU N. BHATIA: Drying rates of tablet granulations II: Effect of particle size and granular densities. J. - Pharm. Sci., 64, 135 (1975).

- 38) COMINGS, E.W., y T.K. SHERWOOD, : Flujo de Agua por capilaridad en sólidos porosos. Ind. Eng. Cham. 26, 1096 (1934).
- 39) OSTLE BERNARD. : Estadística aplicada. 1a. Ed. Limusa México, 1979.
- 40) CHATTERJEE SAMPRIT y BERTRAM PRICE: Regression analysis by example 1a. Ed. John Wiley & Sons. New York, 1977.
- 41) WARREN, L. McCABE y JULIAN C. SMITH: Operaciones básicas de Ingeniería Química. (Vol. II) Ed. Reverté, S.A., Barcelona, 1968, - 1048 p.
- 42) TREYBAL E. ROBERT. MASS- TRANSFER OPERATIONS. 2a. Ed. McGraw Hill, Inc. New York, 1968, 717 p.
- 43) FOUST ALAN S. et al. Principios de operaciones unitarias. 4a. Ed. - Compañía Continental, S.A. México, 1970, 704 p.