



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

"CUAUTITLAN"

"INFLUENCIA DEL TIEMPO DE MEZCLADO EN LA
INTERACCION-LUBRICANTE-EXCIPIENTE, SOBRE
LAS CARACTERISTICAS DEL PROCESAMIENTO DE
POLVOS Y LAS PROPIEDADES DE LAS TABLETAS
COMPRIMIDAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A

JOSE LUIS SABINO RUIZ GRANADOS

Director de Tesis:

M.C. VICENTE ALONSO PEREZ

Cuautitlán Izcalli, México

1986



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 está 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

	PAGINA
I. OBJETIVOS	1
II. INTRODUCCION	2
III. PARTE EXPERIMENTAL	25
IV. RESULTADOS	35
V. DISCUSION DE RESULTADOS	60
VI. CONCLUSIONES	89
VII. BIBLIOGRAFIA	91

I. OBJETIVOS.

1. Determinar como influye el tiempo de mezclado en la interacción ----
lubricante - excipiente, en función del equipo utilizado.
2. Demostrar si el mecanismo de acción de este comportamiento se puede --
explicar en base a un modelo matemático.
3. Cuantificar como se ven alteradas las características físicas de los--
polvos, en función del tiempo de mezclado para cada equipo utilizado.
4. Determinar como se ven alteradas las propiedades físicas de las ---
tabletas, en función del tiempo de mezclado de los polvos, para cada-
equipo utilizado.
5. Cuantificar de que manera se altera el contenido de principio activo
(maleato de clorfeniramina) en el polvo así como en las tabletas, en
función del tiempo de mezclado de los polvos, para cada equipo utili-
zado.

II. INTRODUCCION

En la preparación de una forma farmacéutica sólida o semisólida, los polvos deberán generalmente ser mezclados y procesados para asegurar una adecuada homogeneidad tanto en el contenido de la droga, como en los excipientes involucrados en la formulación.

En la actualidad existe poca información relativa al carácter práctico en cuanto a la forma y tiempo de mezclado (1), sobre todo en polvos de tipo farmacéutico, más aún, en mezclas donde el contenido del fármaco en relación a la formulación final es muy baja, por otro lado la frecuente aparición de nuevos excipientes, equipos y procesos, hace necesario tener un conocimiento real, para la efectiva caracterización de esta etapa del proceso.

GENERALIDADES.

La eficiencia en el mezclado viene dado bajo diferentes factores, como pueden ser :

- a). Tipo, forma y cantidades de excipientes en la formulación.
- b). Carga del principio (s) activo (s) en la formulación.
- c). Forma cristalina del principio (s) activo (s).
- d). Forma y tipo de mezclado.
- e). Velocidad de mezclado.
- f). Y para efecto real, caracterizar cuantitativamente el mezclado final, la cantidad de muestra y forma de muestreo.

g). El tiempo efectivo de análisis despues del muestreo en función de ---
preveer los efectos de la segregación o demezclado.

En el proceso de mezclado de polvos farmacéuticos y dentro de los ingredien-
tes tradicionales que conforman un granulado para la preparación de tabletas
cápsulas y grageas, está el tipo y cantidad de excipientes, dentro de estos
el lubricante viene siendo uno de los factores que más influyen en el proce-
so de mezclado.

Un lubricante generalmente se define como una sustancia que es agregada al-
granulado para asegurar un flujo uniforme de este hacia la matriz a través
de la tolva, además de prevenir que el material se adhiera a los punzones y
matriz durante y después de la compresión (2).

La forma exacta en como un lubricante actúa no se a definido de una manera
congruente y total, ya que se puede observar que un lubricante puede ser --
adecuado pra un tipo de granulado e inadecuado para otro, inclusive para --
muchas sustancias que ni siquiera requieren lubricante, por otro lado, la--
cantidad de lubricante adicionado dependerá tanto del tipo de lubricante --
como de la cantidad de granulado y forma del fármaco (3).

TEORIA DE LA LUBRICACION Y COMPRESION DE LA TABLETA.

Durante la compresión de una tableta, existe una resistencia hacia el ---
choque y entrada del punzón superior en la matriz y el punzón inferior, ---
esto es debido al empaquetamiento del granulado, produciendo un efecto re--
tardante.

Después de la compresión, la resistencia que presenta la tableta a ser -- expulsada es también debida a esa fuerza friccional entre la pared de la matriz y el granulado.

El proceso de compresión de una tableta, generalmente incluye una fricción entre dos superficies polares de textura dura, siendo uno de ellos acero y el otro granulado el de referencia. Los granulados en ausencia de lubricantes, generalmente consisten de varios excipientes, siendo de los más comunes el almidón y, por supuesto, el fármaco (s) que se involucra en la --- formulación, sobre estos son adsorbidos de la atmósfera oxígeno, nitrógeno y vapor de agua.

La lubricación, en todos los casos, será interponer pequeñas cantidades de un material adecuado entre la interfase granulado-pared de la matriz-punzón, para reducir la fricción. En términos generales, se considera que la lubricación actúa de dos maneras (4):

- 1). El primero es denominado lubricación fluida o hidrodinámica, ya que las dos superficies están separadas por una capa fina y continua del lubricante fluido, la cuál, bajo condiciones adecuadas, previene que las dos -- superficies se friccionen, el aceite mineral es un ejemplo típico de este tipo de lubricación.
- 2). La lubricación de frontera o de interfase, que es el segundo mecanismo, resulta de la adición de porciones polares de moléculas con cadenas -- largas hidrocarbonadas a las superficies metálicas, el estearato de magnesio y ácido esteárico son ejemplos típicos de este tipo de lubricantes.

Varios intentos y conclusiones se han desarrollado a través de diversos -- autores (3-10), tratando de definir tanto la actividad del lubricante, -- calidad, cantidad e influencia de este en el resultado final de la forma -- farmacéutica, siendo de los trabajos más concluyentes e importantes el de Strickland, Higuchi y Busse, en cuyo trabajo evalúan la actividad lubricante de 70 materiales posibles de usarse como lubricantes, concluyendo, entre otras cosas, que los lubricantes dipolares tipo frontera ó interfacial son superiores a los lubricantes que dependen de la viscosidad.

Caldwell y Westlake desarrollaron una interreacción entre el poder lubricante del estearato de magnesio y un lubricante de tipo soluble el sulfato de lauril magnésico, determinando su evaluación a través de la variabilidad en peso e introduciendo diferentes tipos de aglutinantes para diferentes -- formulaciones determinando, entre otras cosas, que para un producto encapsulado la relación de actividad entre el estearato de magnesio y el sulfato de lauril magnésico es de 1-0.5 mg/caps., la cual, desde un punto de -- vista de variabilidad el estearato de magnesio produjo menos que el sulfato de lauril magnésico y que esta variación de peso, varía inversamente -- con el contenido de lubricante, sin embargo, relacionandolo a la compresibilidad Salpekar y Augsburgen demostraron que el sulfato de lauril magnésico reduce la compresibilidad comparativamente al estearato de magnesio.

Se han utilizado, no obstante, otros lubricantes de tipo soluble, así como lubricantes de tipo liposolubles, siendo los estearatos metálicos los que mejor resultado, comparativamente, se han obtenido.

Otros autores (11), han tratado de evaluar el efecto del porcentaje de --- finos en función de diferentes cantidades de lubricante, evaluando esta -- actividad a través de parámetros tradicionales como la velocidad de flujo- en la granulación, la dureza y tiempo de desintegración en la tableta terminada destacando la estrecha interrelación del lubricante y finos en las- características finales de la tableta, así mismo, destacando que esta rela- ción en términos generales afecta el 90 % de la variación en la velocidad- de flujo.

Sin embargo, se han reportado diferentes variaciones lote a lote con el-- estearato de magnesio en relación al comportamiento de la velocidad de --- disolución, el cuál deberá referirse al contenido de materiales hidrosolu- bles en la formulación (12).

Otros efectos han sido demostrados e investigados, como el tamaño de par-- tícula del lubricante, demostrandose la gran influencia que tiene este en- las propiedades finales de la lubricación (13-14), no obstante, Johansson- demostró que a excepción de granulados con povidona, no existe ningún efec- to en la lubricación en relación al tamaño de partícula del lubricante, -- referido a la técnica empleada para la preparación del granulado, no obs-- tante, empleando lubricante en forma granular se requiere, para tener el-- efecto lubricante, una cantidad mayor en relación al lubricante con area-- superficial mayor.

PROCESO DEL MEZCLADO DE POLVOS .

Uno de los problemas que se tienen en la fabricación de tabletas, cápsulas y grageas, es el bajo ó alto contenido de principio activo en el producto-final el cuál puede ser el resultado de un mezclado incompleto de la droga y excipientes en las diferentes etapas del proceso.

Hasta años recientes se ha tenido poca información relativa al comportamiento del fármaco y los polvos de los excipientes, esta falta de información no significa que en este proceso no existan problemas, sino que no se les ha dado la importancia requerida y así tener una solución satisfactoria. En términos generales, el problema de mezclado de principio activo y excipientes es muy grande y llega a ser mayor cuando tratamos de mezclar fármacos cuyos contenidos son bajos en relación a la cantidad de excipiente total que lleva la tableta ó cápsula. En este orden de ideas, es sumamente que se mejore la eficiencia del mezclado y que se reduzca o elimine la segregación, con la aplicación adecuada de los principios fundamentales de mezclado.

A pesar de que la uniformidad de contenido poco satisfactorio en las tabletas, puede resultar de la segregación de la mezcla de polvos durante el proceso, esto se puede deber a un mezclado incompleto del fármaco y los excipientes durante el proceso inicial antes del tableteado. Para disminuir la probabilidad de que un lote de tabletas ó cápsulas tengan un bajo contenido, es necesario entender los pasos que se llevan a cabo durante todo el proceso. Una de las mayores operaciones intermedias es el de mezclado de polvos.

Los problemas asociados en la producción de una mezcla homogénea y consistente están estrechamente vinculados con las propiedades moleculares de las partículas. A diferencia del fluido Newtoniano, las partículas sólidas no tienen movilidad intrínseca, de hecho, permanecen en sus posiciones relativas debido a fuerzas interparticulares y la fuerza de gravedad.

En el caso de dos fluidos, la movilidad intrínseca de estos se combina con la ley del incremento entrópico universal para producir mezclas fluidas homogéneas, sin la aplicación de ninguna fuerza externa. Sin embargo, para producir una mezcla sólido-sólido se deberá realizar un trabajo para vencer la fuerza de gravedad de las partículas. Los mecanismos que gobiernan esta operación y los diferentes métodos incluidos, forman parte del proceso del mezclado de polvos.

Los diferentes tipos de mezclado de polvos, pueden ser divididos en dos grandes grupos : a) Los formados al azar y b) Los formados por mecanismos diferentes al azar. El segundo grupo puede ser subdividido en los que se forman por mecanismos de tipo ordenado y los que se forman por mecanismos de tipo no al azar.

DEFINICIONES.

Es importante que se enfatizen ciertos conceptos que se manejan a través de este trabajo, Hersey (15) define el mezclado al azar (randomization) como el que se puede llevar a cabo con partículas que tengan peso y tamaños semejantes con poca o prácticamente ningún efecto superficial, y--

que además no presenten ningún tipo de interacción o cohesión partícula--- partícula para obtener los mejores resultados. Indudablemente este es un proceso importante en la tecnología de polvos y a sido bastante utilizado para la explicación a la definición de las diferentes teorías de mezclado. Sin embargo, no puede ser utilizado de una manera práctica para todos los sistemas particulados, especialmente para sistemas donde existan interacciones y cohesión entre las partículas.

El mismo autor define el concepto de mezcla ordenada, esta se forma cuando un componente fino tiene suficiente cohesividad intrínseca debido a fuerzas electrostáticas, de Van der Waals y/o fuerzas de tensión superficial para adherirse a la superficie de un componente mayor. Este concepto de mezcla ordenada puede ser útil para explicar el mezclado de polvos de partículas finas que presentan interacciones y cohesión partícula-partícula.

No existe una explicación teórica del por qué partículas finas no pueden ser mezcladas por un proceso al azar. No obstante, las propiedades cohesivas y otros fenómenos superficiales hacen que el mezclado de estas partículas tienda a ser ordenado más que una operación al azar.

Segregación de un polvo, lo define Williams (16) como la preferencia de -- las partículas que poseen una propiedad similar para estar o permanecer en alguna parte del sistema. Esto indudablemente es una antítesis de la definición del mezclado al azar, donde las partículas que poseen propiedades-- similares tienen una probabilidad igual de ser localizadas en cualquier -- sitio del sistema.

TEORIAS DEL MEZCLADO DE POLVOS .

El mezclado al azar es un proceso estadístico en donde el lecho de las -- partículas es repetidamente separado y recombinado hasta que exista una -- oportunidad semejante para que cualquier partícula individual se encuentre en cualquier punto en la mezcla a cualquier tiempo y que mantenga el azar-- (no segregación) después que el mezclado a terminado, como puede observar-- se en la figura 1. (6).

Diferentes autores han tratado de definir de una manera cuantitativa el -- comportamiento de las partículas de una mezcla en función de esta teoría-- a través de los parámetros estadísticos varianza y desviación estandar -- fundamentalmente.

Lacey en 1943 (17) expresó matemáticamente la varianza de una mezcla al -- azar considerando una relación inversa entre los componentes "X" y "Y" y-- el número de partículas que componen la mezcla, como puede verse en la --- ecuación (1).

$$\sqrt{V_R^2} = \frac{X \cdot Y}{n} \dots\dots\dots(1)$$

Indudablemente la ecuación de Lacey no predice la varianza del sistema --- para partículas físicamente diferentes.

Stange (18) basado en la ecuación de Lacey, desarrolló un modelo conside-- rando propiedades intrínsecas del granulado, tales como el tamaño, la --- forma y la densidad. La ecuación de Stange a sufrido varias modificaciones

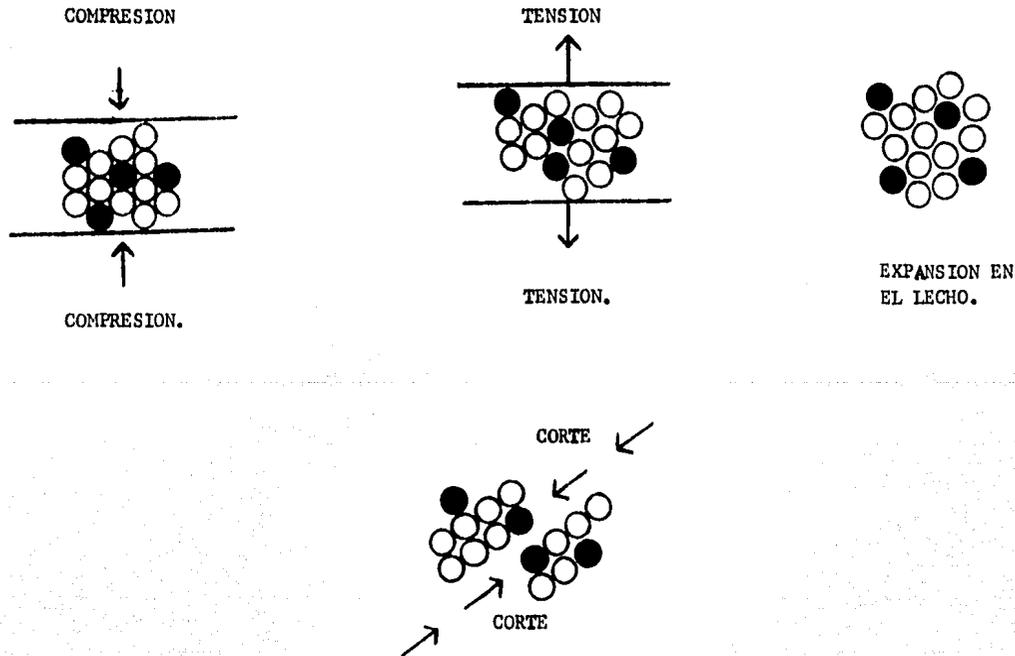


Fig. 1. Fuerzas en el mezclado y la expansión en el lecho.

por diferentes autores, Taylor y Wall (19), así como Johnson (20), no obstante, dichas expresiones no producen resultados prácticos dado que las condiciones bajo las cuáles fueron derivadas son extremadamente ideales. Así mismo, podemos considerar bajo estas mismas condiciones a otros autores como Manning (21) y Buslik (22).

La mayoría de estas ecuaciones que a la fecha se han producido, reflejan la varianza teórica de la distribución del ingrediente de una mezcla al azar, enfatizando que la distribución final de las partículas en una mezcla al azar es producida por diferentes mecanismos.

MECANISMOS DE MEZCLADO AL AZAR .

Teóricamente el proceso de mezclado de sólidos se inicia con un lecho de polvo estático en donde todas las partículas se encuentran en equilibrio espacial bajo la fuerza de gravedad, en consecuencia el primer paso del proceso es la dilatación ó expansión de la cama del polvo, como puede observarse en la figura 1., bajo diferentes fuerzas, provocando un movimiento interparticular.

En consecuencia, en el mezclado de sólidos intervienen varios mecanismos los cuáles han sido descritos adecuadamente por Lacey (23) y Wang (24) que incluyen corte, difusión y convección.

MEZCLADO POR CORTE .

Este mecanismo ocurre cuando se forman planos de deslizamiento en un cama de polvo, causando un rearrreglo en diferentes secciones dentro del polvo.

Este fué el mecanismo descrito por Brothman "et al" (25) en donde el mezclado tiene lugar a través de planos de separación. Ellos utilizaron la magnitud de estas superficies de separación (S_t) y el tiempo de mezclado (t) para producir una separación cinética basada en la ley de acción de masas, cuya expresión matemática es la siguiente :

$$S_t = S_m (1 - e^{-kt}) \dots\dots\dots(2)$$

donde :

S_m = La separación teórica máxima superficial.

k = Es la constante de velocidad de mezclado.

Otros autores han modificado la ecuación (2) de Brothman introduciendo otros factores que esencialmente producen resultados similares, aunque de hecho los otros modelos solo de medir la eficiencia de la ecuación (2) en función de otros parámetros como pudieran ser la disminución del tamaño de partícula, Lacey (26), y la reducción de la superficie de separación.

MEZCLADO POR DIFUSION :

Este mecanismo se define como la distribución de partículas sobre una nueva superficie. Esto incluye la transferencia de partículas individuales a través de fronteras uniendo zonas adyacentes de diferentes materiales.

El mezclado por difusión también ocurre por la percolación de finos a través de huecos interparticulares bajo la influencia de la gravedad. La analogía entre la difusión de las partículas y la difusión de gases es posible debido al comportamiento del material en movimiento.

Diferentes modelos se han trabajado para describir este proceso, como el de Lacey (26) basado en la primera y segunda ley de Fick de difusión y el proceso descrito por Scott y Bridgwater (27) donde utilizando coeficientes de difusión para el polvo a granel basado en el coeficiente de difusión de Einstein determinaron velocidades de percolación de partículas finas a través del polvo.

MEZCLADO CONVECTIVO .

Se define como la transferencia de grupos de partículas adyacentes de un lugar a otro. Aunque el proceso no es descrito adecuadamente se considera que este mezclado no puede ocurrir sin la formación de planos de deslizamiento. En consecuencia se puede hablar, de acuerdo a esta definición, del mezclado por corte, Hogg "et al" (28) considera que el mezclado convectivo y el de corte no son más que una combinación de efectos que incluye difusión y rompimiento de aglomerados.

Aunque los diferentes mecanismos de mezclado han sido considerados separadamente es probable que cualquier forma pudiera predominar, pero ningún mecanismo es el directamente responsable del mezclado al azar.

En la teoría del mezclado al azar escrito anteriormente se asumió que el componente de las partículas procedió de una separación total a una integración total, de tal manera que la probabilidad de encontrar una partícula en cualquier parte del sistema era igual. En la práctica una mezcla de polvos raramente, si no es que nunca, tendrá esta condición, lo que llama-

riamos un azar verdadero, Williams (29) le llamó a este proceso de mezclado incompleto "no al azar", en otras palabras esta teoría del mezclado no al azar acepta que la probabilidad de encontrar cualquier partícula en la mezcla no es la misma.

Entre otros autores, Kristensen (30) propone modelos para explicar esta probabilidad e inclusive introduce el concepto de "correlogramas de mezclas" con el objeto de prevenir la falta de mezclado y segregación de los polvos; sin embargo, la utilización de este concepto de una manera práctica no tiene ningún efecto debido a que se desconoce la composición de los aglomerados en cualquier posición del sistema.

el fenómeno de mezcla ordenada fue delineado inicialmente por Hersey (15) y fue utilizado para explicar el mezclado de partículas finas cohesivas ó interactivas. Las partículas cohesivas que no se mezclan al azar se adhieren unas a otras formando partículas más gruesas. Se han sugerido diferentes tipos de mecanismos de adsorción de partículas, aunque no está perfectamente bien establecido, se puede decir que fuerzas electrostáticas y de Van der Waals están incluidas en la adsorción de partículas finas de óxido de magnesio y lactosa spray dried (31).

Travers y White (32) demostraron la adsorción de bicarbonato de sodio micro nizado sobre partículas gruesas de azúcar, propusieron que la adsorción ocurrió en las indentaciones e irregularidades del cristal y que las fuerzas electrostáticas eran probablemente muy débiles. Hersey (15) propone otro tipo de fuerzas involucradas en la adsorción como quémisorción,

tensión superficial y fuerzas friccionantes.

Crooks y Ho (33) demostraron que se puede obtener una mezcla ordenada en función del tamaño de partícula, que aproximadamente una mezcla de azúcar (dipac) y sulfafenazol (2 %) durante un mezclado de 100 minutos, la desviación estandar del contenido de este es de 100 mg. la cuál fué equivalente al predicho a una mezcla al azar, demostrando a través de análisis por microscopía electrónica que no existe segregación aún con vibración y a través de rayos "X" que las partículas de sulfafenazol están distribuidas homogéneamente en toda la mezcla. Los tamaños de partícula trabajados fueron de 25 μ de sulfafenazol y 150-250 μ de azúcar.

Diferentes métodos se han utilizado para la caracterización de mezclas ordenadas como el descrito por Rees y Staniforth (34) que describen un microanálisis de rayos "X" para determinar, de una manera detallada, los sitios de adherencia de partículas finas en una mezcla ordenada.

La mezcla ordenada se definió como la adhesión de partículas finas a partículas más gruesas. Un sistema homogéneo se forma cuando el peso de las partículas finas adheridas por unidad de área a las partículas más grandes es constante. Chee y Hersey (35) mezclando azúcar con ácido salicílico en la relación 1:1000 utilizando un mezclador de cubo y mezclando por 6 horas, demostraron este hecho a través de análisis químico de ácido salicílico, suponiendo cristales cúbicos de azúcar.

En otro orden de ideas, la cantidad de energía suministrado al sistema de-

mezclado es determinante para el tiempo utilizado en el sistema de mezclado como fué demostrado por Yeung y Hersey (36) utilizando un molino de bolas y el mezclador cúbico para la producción de mezclas ordenadas. La preparación de mezclas ordenadas en un mezclador cúbico es lenta debido a la baja ---- energía absorbida de la agitación interna. La más alta energía absorbida -- por la molienda del molino de bolas se explica por al más rápido mezclado-- en el sistema. El orden de mezclado producido tiene un alto grado de homogeneidad que las hasta ahora preparadas.

Poca información, no obstante, se ha dado para sistemas multicomponentes -- Chowan y Li-hua (37) entre otros, determinaron el tipo de mezclado ordenado a través de índices de mezclado, obteniendo buenas correlaciones, indicando que se puede utilizar este tipo de análisis multivariado para sistemas --- heterogéneos, llegando a un tiempo óptimo de mezclado de aproximadamente-- 45-55 minutos.

TEORIA DEL MEZCLADO TOTAL .

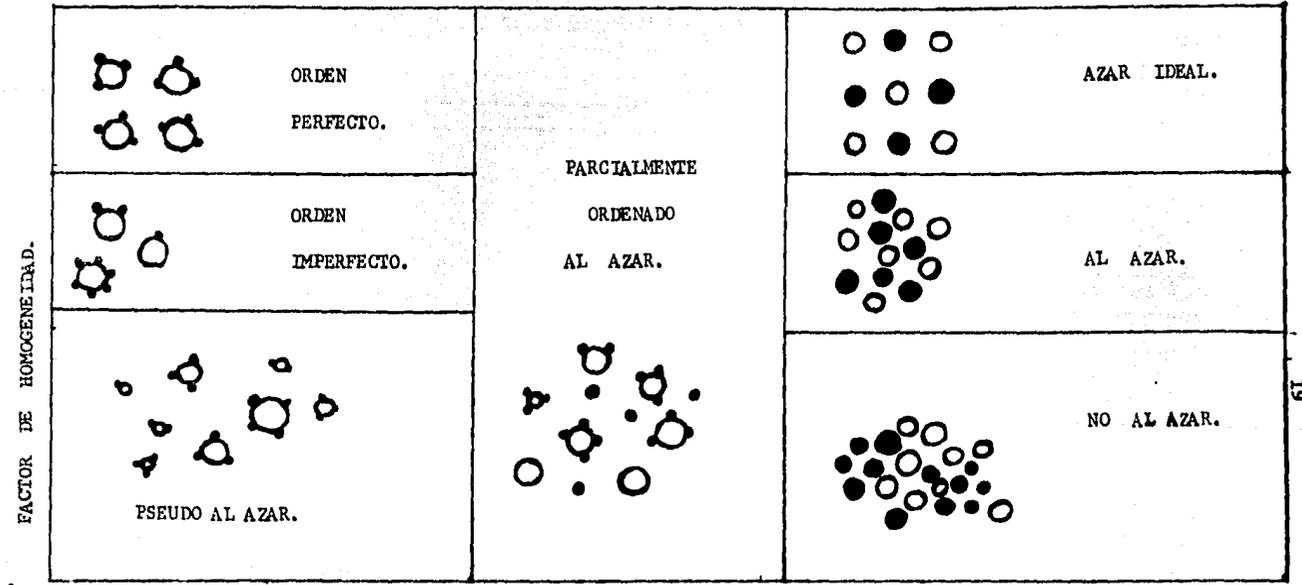
La teoría del mezclado al azar descrita anteriormente está basada en suposi- ciones donde no existen fuerzas interparticulares de atracción, por otro -- la teoría de la mezcla ordenada requiere que exista adhesión entre las --- partículas de cada componente. En mezclas de polvos con distribución amplia de tamaño de partícula es difícil que cumplan con cualesquiera de los requi- sitos anteriores, en estas condiciones debemos hablar del concepto de ---- mezcla homogénea total considerando que cualquiera de las dos teorías es-- critas anteriormente se producen por un equilibrio dinámico. Diferentes ---

autores Johnson (38), Hersey "et al" (39) definen los sistemas farmacéuticos como mezclas de polvos que conforman las dos teorías anteriores. Finalmente Staniforth (40) trabajando varias mezclas homogéneas bajo diferentes condiciones de vibración describe la teoría del mezclado total considerando todas las posibilidades que tenga un polvo en su mezcla tales como mezcla al azar, mezcla no al azar, mezcla no ordenada y mezcla parcialmente ordenada al azar (41).

entre otros análisis que realiza Staniforth para este tipo de mezclas totales está la medición de la segregación concluyendo que esta se puede disminuir cuando se tiene una mezcla total, por una adecuada selección de la combinación excipiente-droga y la disminución de la frecuencia de vibración, abajo de 100 Hz, cuya representación en forma de diagrama se pueda observar en la figura 2. (16).

SEGREGACION DE POLVOS :

El proceso de mezclado y segregación ocurre simultáneamente, son los dos extremos de un fenómeno, las fuerzas y propiedades que aumentan el mezclado también pueden disminuir o aumentar la segregación, tanto el mezclado como la segregación existen en un equilibrio dinámico. El efecto de la segregación de polvos se inicia muy arriba del nivel molecular, cuando las partículas llegan a un tamaño más allá donde el movimiento Browniano no pueda ocurrir. Como en el mezclado de polvos el primer paso en cualquier proceso de segregación es la dilatación de la cama del polvo la cuál puede ser producida de diferentes formas dando lugar a diferentes mecanismos de segregación.



0

$$\text{FACTOR DE INFLUENCIA} = \frac{\text{FUERZAS GRAVITACIONALES.}}{\text{FUERZAS DE SUPERFICIE.}}$$

19

Figura. 2 . Representación en forma de diagrama de las relaciones entre las diferentes mezclas totales basado en la influencia de las fuerzas gravitacionales y de superficie en una determinada partida de partículas y --- sobre la homogeneidad de la mezcla.

CAUSAS DE LA SEGREGACION .

Las causas de la segregación pueden ser : la densidad relativa, forma, ----
 rugosidad y el tamaño de la partícula, siendo esta última la más importante.

Williams y Khan (42) demostraron que la intensidad de la segregación de ---
 polvos disminuyó cuando el diámetro de los componentes fué menor a 500 mu.-
 Olsen y Rippie (43) estudiando las velocidades de segregación y utilizando-
 esferas de acero de diferentes tamaños demostraron que la cinética de segre-
 gación aparentemente sigue una cinética de primer orden, aunque se debe ---
 considerar que estos trabajos fueron hechos en condiciones ideales, sin ---
 embargo, dan luz en la caracterización cinética de la segregación. Los ---
 mismos autores (44) variando ahora la densidad de la partícula y sujetando-
 el sistema a un movimiento ondulatorio senoidal demostraron que no existe--
 segregación, no obstante, una marcada interacción no lineal se observó ----
 cuando las variables densidad y tamaño de partícula didieren. La influencia
 de todas las demás dimensiones del sistema y el modo de agitación sobre las
 velocidades de segregación observadas se estudiaron al mismo tiempo y se --
 encontró que estas son funciones del tamaño de partícula.

Rippie y colaboradores (45) demostraron que los requerimientos en el mezcla-
 do y la segregación son función del tamaño de partícula. Para sistemas ---
 ideales determinaron a través de coeficientes de agitación, que de alguna--
 manera son similares a las energías de activación de los procesos molecula-
 res, los requerimientos energéticos para la segregación.

Faiman y Rippie (46) utilizando datos estadísticos para calcular constantes de velocidad específicas demostraron que el fenómeno de segregación del --- mezclado ocurre en forma semejante, de acuerdo a sus resultados proponen -- una analogía a sistemas moleculares con movimiento térmico y a través de -- gráficas tipo Arrhenius de constantes de velocidad de primer orden en ---- función del recíproco de las velocidades al cuadrado hace posible la predicción del comportamiento de la segregación a diferentes velocidades de ---- agitación, todo lo anterior trabajado para sistemas ideales de partículas-- con movimiento senoidal ideal. En su artículo hacen referencia a que se --- puede hacer extensivo este tratamiento a otros sistemas para que se puedan evaluar los efectos de superficie, forma y elasticidad de las partículas -- sobre la segregación.

Dos conceptos se han manejado fundamentalmente por Yip y Hersey (47) para-- definir la segregación y estos son la "segregación de unidad ordenada" y el "constituyente de segregación". La segregación por unidad ordenada ocurre - en mezclas que contienen acarreadores de partículas de diferente tamaño. -- El constituyente de segregación ocurre cuando las partículas finas se disocian de las partículas gruesas. En otras palabras, el constituyente de --- segregación resulta finalmente en una completa separación de los dos ingredientes y la segregación por unidad ordenada produce fracciones ricas y --- pobres, como se puede ver en la tabla I. (47).

Existe una posibilidad adicional en la mezcla ordenada de tipo adhesivo,--- los sitios de adsorción del vehículo pueden estar saturados presentandose--

TABLA I.

SEGREGACION EN LA MEZCLA DE POLVOS ORDENADOS (47).				
METODO DE SEGREGACION*	MECANICA	PARTICULAS ADHERIDAS		CAPA REVESTIDA
ENLACE	LIBRE FLUIDO	ENLACE DEBIL	ENLACE FUERTE	ENLACE FUERTE
INTENSA	NO ENLACE			
SEGREGACION.	LIBRE A SEGREGARSE HACIA LOS CONSTITUYENTES EN EL TRASLADO DE LA MEZCLA.	DEPENDE DE LAS -- FUERZAS EXTERNAS- APLICADAS.		CONSTITUYENTES CONJUNTAMENTE LIGADOS, SEPARACION DE UNIDADES ORDENADAS SOLAMENTE.
TIPO DE SEGREGACION.	SEGREGACION DE LOS CONSTITUYENTES.			ORDEN-- SEGREGACION UNITARIA
SEGREGACION ULTIMA.	SEPARACION DE LOS INGREDIENTES DE -- ACUERDO AL TAMAÑO DE PARTICULA Y A -- LA DENSIDAD DE --- LAS PARTICULAS DE- LOS CONSTITUYENTES			SEPARACION DE -- FRACCIONES RICAS Y POBRES, DE --- ACUERDO AL TAMAÑO DE PARTICULA Y A LA DENSIDAD DEL- VEHICULO.
SEGREGACION COMBINADA.	-----			OCURRE SOLAMENTE EN MEZCLAS ORDENADAS CON EXCESO DE LOS INGREDIENTES GENERALMENTE ENLAZADOS AL --- VEHICULO.

probablemente un exceso de droga. Una situación similar pudiera existir en mezclas recubiertas donde en la operación de recubrimiento una parte de -- este es eliminado del vehículo convirtiéndose en un núcleo para un subse-- ciente recubrimiento, en este caso, puede ocurrir segregación de los cons-- tituyentes al mismo tiempo con la segregación de unidades ordenadas. La -- situación ideal de una mezcla de polvos ordenados no segregados ocurre --- cuando el vehículo es monodisperso y cada partícula tiene un recubrimiento similar ó un número igual de partículas del fármaco monodispersas adheri-- das a él. Este tipo de mezclas deberá ser susceptible de transportarse y-- manejarse para cualquier etapa del proceso subsecuente sin que afecte su-- homogeneidad.

CONSIDERACIONES TEORICAS FINALES .

En la práctica es difícil que se pueda obtener una mezcla ideal (41). En el caso del proceso al azar diferencias en el tamaño de partícula, distribución forma, densidad y propiedades de superficie afectarán lo que teóricamente se esperaba del comportamiento al azar, además de que los mezcladores para --- determinados sistemas no son los ideales, produciendo algunos de ellos, ---- inclusive, lo que llamaríamos volúmenes muertos, por lo que podríamos asegurar que de los mezcladores existentes es difícil de encontrar una máquina--- capaz de producir una mezcla ideal en todos los aspectos señalados anteriormente, ya que una vez que se completa el proceso de mezclado y ser removido el polvo del mezclador se producen problemas de segregación.

Por otro lado, diferentes fuerzas internas de tipo axial y vertical hacen -- que el sistema no produzca una mezcla perfecta, además de que los niveles de energía requeridos para una mezcla perfecta deberán ser perfectamente bien caracterizados.

Se pudiera afirmar, en consecuencia, que sistemas ideales ya sea al azar u ordenados raramente existen en la práctica.

III. PARTE EXPERIMENTAL .

MATERIALES Y EQUIPO .

- A). Lactosa.
- B). Avicel.
- C). Almidón.
- D). Polivinilpirrolidona (P.V.P.).
- E). Talco.
- F). Estearato de Magnesio.
- G). Maleato de Clorfeniramina.
- H). Acido Clorhidrico.

EQUIPO DE MANUFACTURA ..

- A). Granuladora en Seco.
- B). Malla # 20.
- C). Balanza Analitica : BOSCH, Tipo S 2000/10 v.
- D). Mezclador de Listones Erweka, Tipo LK 5.
- E). Mezclador Planetario Erweka, Tipo PR 5.
- F). Tableteadora STOKES (16 punzones).

EQUIPO DE EVALUACIONES .

- A). Probeta de 25 ml.
- B). Angulo de Reposo.
- C). Velocidad de Flujo : Erweka, Tipo GDT.
- D). Vibrador con Tamiz : Erweka, Tipo AR 400.
- E). Durómetro : Erweka, Tipo B-24.
- F). Desintegrador de Tabletas U.S.P. Erweka, Tipo ZT 3 V.
- G). Espectrofotómetro Spectronic 700 Bausch & Lomb.

MÉTODOS.

Método de Manufactura.

De la fórmula base, se varío la cantidad de lubricante utilizando una --- concentración diferente para cada tiempo de mezclado total (lote), para lo cuál la cantidad de lubricante adicionada se amortizaba en la formulación restando la parte correspondiente del mismo a la lactosa, manteniendo las cantidades de los demás excipientes y principio activo constantes para, de esta manera, tener un 100 % P/p del contenido total de los ingredientes de la fórmula original.

Las concentraciones que se utilizaron del lubricante para cada lote y un solo mezclador fueron : 0.5 %, 1.0 %, 1.5 % y 2.0 % P/p.

La fórmula porcentual fué la siguiente :

INGREDIENTES	% P/p	% P/p	% P/p	% P/p .
Maleato de Clorfeniramina ...	2.66	2.66	2.66	2.66
Lactosa	13.78	13.28	12.68	12.28
Avicel	54.48	54.48	54.48	54.48
Polivinilpirrolidona	11.43	11.43	11.43	11.43
Talco	5.72	5.72	5.72	5.72
Estearato de Magnesio	0.5	1.0	1.5	2.0
Almidón	<u>11.43</u>	<u>11.43</u>	<u>11.43</u>	<u>11.43</u>
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00

En base a las formulas descritas anteriormente, se hicieron lotes experimentales de 1.500 Kg.

El proceso de Manufactura fué el siguiente :

1). Una vez pesados en balanza granataria las cantidades correspondientes de los excipientes, principio activo (maleato de clorfeniramina) y la concentración del lubricante (estearato de magnesio) a utilizar, se procedió a tamizar todos los ingredientes con ayuda del granulador en seco y la malla del número 20.

2). De la malla 20 se recibió el polvo directamente al mezclador, los cuáles fueron los siguientes :

2.1) Planetario Erweka, Tipo PR 5.

2.2) Listones Erweka, Tipo LK 5.

Los parámetros que se mantuvieron constantes fueron los mismos para los dos diferentes mezcladores, siendo estos los siguientes :

2.a) Velocidad de Mezclado (74 r.p.m.).

La medición se hizo tomando como punto de referencia el número de oscilaciones que daba por minuto la paleta (en el caso del mezclador planetario) y la cinta helicoidal (para el mezclador de listones).

2.b) La manera de la toma de muestra (de la parte superior del mezclador).

2.c) La cantidad de muestra a analizar (150 g.).

3). Los tiempos de mezclado al cuál se tomaron las muestras fueron los siguientes : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 y 80 minutos.

Para cada tiempo de mezclado se tomaron 150 g. de muestra de los cuñes --- 50 g. se utilizaron para el troquelado y 100 g. se tomaron para el análisis del polvo.

4). Al llevar a cabo el proceso de manufactura de las tabletas, así mismo-- se trato de mantener constantes durante el troquelado los siguientes -- parámetros :

4.a) El tamaño de la tableta (el tamaño del punzón fué de 6 mm.).

4.b) El peso promedio de las tabletas (150 mg/tableta).

4.c) La fuerza de compresión.

Lo ideal hubiera sido haber realizado la compresión de las tabletas a ---- través de una compresión neumática donde se pudiera controlar la fuerza de compresión.

Se utilizó la tableteadora STOKES, Tipo B-2, tratando de mantener constante la fuerza de compresión se ajustó la máquina con la primera muestra a una-- determinada presión y máxima dureza para cada lote. Acto seguido se troqueló ajustando solamente el peso de la tableta para cada muestra, manteniendo-- sin alterar la presión inicial.

5). A cada muestra se le hicieron las siguientes determinaciones.:

5.1) Para los polvos :

5.1.a) Densidad.

5.1.b) Angulo de Reposo.

- 5.1.c) Velocidad de Flujo.
- 5.1.d) Distribución del Tamaño de Partícula.
- 5.1.e) Determinación de Maleato de Clorfeniramina.

5.2) Para las Tabletas :

- 5.2.a) Dureza.
- 5.2.b) Tiempo de Desintegración.
- 5.2.c) Determinación de Maleato de Clorfeniramina.

MÉTODOS DE EVALUACION .

DENSIDAD.

Para realizar esta prueba se pesaron 8 g. del polvo utilizando una probeta de 25 ml. para cada muestra, se adicionó la cantidad especificada, tomando como lectura el volumen que ocupó el polvo, de esta manera se determinó la densidad de granel. Acto seguido se golpeó la probeta de arriba hacia abajo durante 30 veces, anotando el volumen final ocupado por el polvo, determinando la densidad compacta.

Lo anterior se efectuó 3 veces, la lectura anotada para ambas densidades es el promedio de las tres.

ÁNGULO DE REPOSO .

Para esta prueba se contó con un tubo de plástico y una base de goma cuyo diámetro es de 2,5 cm. Se llenó el tubo con el polvo, eliminando el exceso

del mismo, se levantó el tubo dejando caer libremente el polvo sobre la base de tal manera que se formó un apilamiento en forma de triángulo, mediante el uso de una escuadra se midió la distancia entre la base y el pico máximo del apilamiento tomando esta lectura como altura (h). Con los datos obtenidos se calculó el coeficiente de fricción, dividiendo la altura entre el radio de la base. Para determinar el ángulo θ , al valor del coeficiente de fricción se le aplicó la propiedad trigonométrica del inverso de la tangente.

Lo anterior se efectuó continuamente durante 3 veces para cada muestra, tomando como dato representativo el promedio de las tres lecturas.

VELOCIDAD DE FLUJO .

Esta prueba se realizó en el aparato de velocidad de flujo, efectuándose de la siguiente manera : se pesaron 45 g. del polvo y se llenó el cono de metal que se encuentra en la parte superior del aparato, quitando con una espátula el exceso del mismo, accionando el botón correspondiente para dejar fluir libremente el polvo a través del cono, se anotó el tiempo marcado por el aparato indicando que todo el polvo fluyó, pesándose la cantidad del mismo utilizado determinándose la velocidad de flujo de la muestra en g/seg.

Lo anteriormente descrito se efectuó 3 veces seguidas para cada muestra anotando el promedio.

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA .

Para el análisis de la distribución del tamaño de la partícula para cada --

muestra se pesó 50 g. del polvo representando el 100 %, se utilizó un juego de tamices cuyo número de malla es en el orden siguiente : 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 y fondo (plato).

Una vez pesados los 50 g. se apilaron los tamices en el soporte y accesorios de acoplamiento al cabezal, sujetándose a los mismos con un cinturón de seguridad. El tiempo de vibración fué de 15 minutos y la velocidad del número 6, la cuál permaneció constante durante todo el experimento.

Terminado el tiempo de vibración se procedió a pesar la cantidad retenida en cada tamiz, reportando el valor en porciento.

DETERMINACION DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA EN EL POLVO .

El método de cuantificación del principio activo se realizó de la siguiente manera : Se pesó la cantidad del polvo equivalente a 50 mg. de maleato de clorfeniramina, se pasó a matraz volumétrico de 50 ml. t se agregó 20 ml. de Acido Clorhídrico 0.1 N agitando vigorosamente durante 5 minutos-- se aforó a volumen con Acido clorhídrico 0.1 N y se filtró.

Del filtrado se tomaron 2 ml. y se transfirió a matraz volumétrico de 200-ml. se aforó a volumen, se agitó y se leyó su absorbancia a 264 nm utilizando como blanco el Acido Clorhídrico 0.1 N.

La longitud de onda de máxima absorbancia del maleato de clorfeniramina es de 265 nm en Acido Clorhídrico 0.1 N y celdas de 1 cm (48).

Se preparó un estandar de la misma manera que el problema, cuya concentración final fué de 1×10^{-2} mg/ml. (10 μ /ml), leyendo su máxima absorbancia a una longitud de onda de 264 nm utilizando Acido Clorhídrico 0.1 N como--

blanco.

DETERMINACION DE DUREZA, PESO Y CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN LAS TABLETAS .

La dureza de las tabletas se determinó de una muestra de 10 tabletas para cada lote en durómetro automático Erweka.

El peso promedio de las tabletas de maleato de clorfeniramina se determinó a partir de una muestra de 25 tabletas para cada lote.

Para la cuantificación del maleato de clorfeniramina en las tabletas se -- pulverizaron las 25 tabletas utilizadas para el peso promedio, se pesó la cantidad equivalente a 50 mg. de principio activo, el método que se siguió fué el mismo al descrito para el polvo.

Para cuantificar la cantidad de maleato de clorfeniramina presente en el - polvo así como en las tabletas, primero se validó el método. Para tal fin se trabajó un lote piloto que no fuera afectado por el tiempo de mezclado.

Se pesaron las cantidades correspondientes de excipientes y del principio activo se mezcló homogéneamente, se tomaron varias muestras, se pesó la -- cantidad equivalente a 50 mg. de maleato de clorfeniramina, se dejó esta-- muestra en dos diferentes solventes (uno en medio básico y el otro en ---- medio ácido) a una misma concentración y en matraces aforados de 50 ml.

Se agitaron las muestras, se filtraron, se realizaron las diluciones perti-- nentes, se leyó en un espectrofotómetro su absorbancia a una longitud de -

onda de 264 nm, se utilizó como blanco el solvente respectivo y se refirió a un estándar, el cuál se preparó de la misma manera que el problema, --- finalmente se calculó el contenido de maleato de clorfeniramina presente-- en la muestra.

Se escogió el solvente con el cuál se obtuvieron los mejores resultados -- (cerca del 100 % de contenido).

TIEMPO DE DESINTEGRACION .

Para efectuar esta prueba se utilizó el desintegrador de tabletas, un baño de maría y un vaso de precipitados contenido agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Seis tabletas se colocaron en una canastilla de vidrio con sus respectivos discos, anotando el tiempo que se tardaron en desintegrar las seis-- tabletas, utilizando un cronometro para tal fin.

Esta prueba se repitió 3 veces por muestra anotando el promedio de las --- tres lecturas.

IV. RESULTADOS.

Uno de los objetivos de este trabajo es la determinación de la influencia de la cantidad de lubricante en el proceso de mezclado en dos diferentes mezcladores que se usan clásicamente en la Industria Químico-Farmacéutica.

Varios autores han caracterizado de diferentes maneras la hidrofobicidad del Estearato de Magnesio, entre otros Shah y Mlodozienec (8), donde a través de mediciones de ángulos de contacto se pudieron definir, entre otras cosas, el efecto que tiene el lubricante en función de la penetración de agua en los poros, así como el tipo de fenómeno interfacial que se crea cuando hay una adsorción de lubricante en la superficie del sólido, teniendo una consecuencia directa en la formación de aglomerados dependiendo de la energía libre superficial y, por otro lado, produciendo para muchos casos una segregación o demezclado de los polvos.

Las diferentes teorías de mezclado que se discutieron en la parte introductoria de este trabajo, han tenido una gran relevancia para poder demostrar los tiempos óptimos de mezclado en función de una serie de parámetros que para efectos prácticos de caracterización de polvos multicomponentes tiene poco significado cuantitativo.

Brotman "et al" (25) derivó en 1945 su ecuación la cuál es considerada como la ecuación fundamental de mezclado, donde utilizando la cinética y asumiendo que el mezclado es esencialmente una operación en 3 dimensiones derivó la siguiente expresión :

$$S_t = S_m (1 - e^{-kt}) \dots\dots\dots (3)$$

donde de acuerdo a sus parámetros :

S_t = Magnitud instantanea de una superficie de separación.

t = Tiempo de mezclado.

S_m = Superficie de separación máxima teóricamente posible.

k = Constante que depende de las sustancias que se van a mezclar y del equipo de mezclado.

Dadas las condiciones de operatividad de este trabajo y como lo define --- Carstensen (49) podemos definir cada uno de los parámetros S_t y S_m como -- una "actividad" que desarrolla el polvo durante las diferentes etapas del mezclado a que es sujeto y que son facilmente medibles, entre estos parámetros tenemos : Densidad, Velocidad de Flujo, Porosidad y Concentración de Principio Activo, principalmente.

GRAFICAS.

Para ser congruentes con el tratamiento que marca la literatura, fundamentalmente el trabajo de Shah y Miodozenic (8), se decidió analizar los ---- resultados en relación al inverso de la densidad en función del tiempo de mezclado, resultados que se pueden observar en la gráfica 1, para el mezclador Planetario, la gráfica 2 presenta la misma relación pero para el mezclador de Listones, haciendo énfasis en que la densidad que se toma en cuenta se denomina densidad de granel, que por definición es la cantidad de masa de polvo que ocupa un determinado volumen sin que sufra una compactación -- posterior.

La gráfica 3 presenta el mismo tratamiento para la velocidad de flujo en -- función del tiempo de mezclado para el mezclador Planetario, siendo la --- gráfica 4 para el mezclador de Listones. Por definición, la velocidad de flujo es la cantidad de masa que fluye por unidad de tiempo a través de un orificio de diámetro conocido.

En la gráfica 5 se presenta la relación de Porosidad en función del tiempo de mezclado para el mezclador Planetario, siendo la gráfica 6 la correspondiente para el mezclador de Listones, que a pesar de que no es un parámetro de medición directo, sí refleja la interrelación entre la densidad, forma y tamaño de partícula.

En la gráfica 7 se presenta la relación de concentración de Principio activo en función del tiempo de mezclado para el mezclador Planetario, presen--

tandose esta misma relación para el mezclador de Listones en la gráfica 8.

Cada una de estas gráficas presenta el tratamiento descrito para las cuatro diferentes concentraciones de Lubricante con las cuales se trabajaron.

Como objetivo fundamental, además del ya mencionado, está el de caracterizar el tiempo de mezclado en función de la concentración de lubricante y -- dado que la ecuación de Brothman "et al" (25) nos permite que a través de-- la constante k podamos de alguna manera inferir, a través del número --- obtenido, la forma de trabajo y la capacidad del mismo, que en algún momento refleja el sistema multicomponente así como el equipo.

Las gráficas 1a y 2a presentan el tratamiento matemático para la relación-- del inverso de la densidad en función del tiempo de mezclado, que siguiendo el trabajo de Shah y Mlodozeniec (8), bajo sus mismas normas, nos permite-- conocer cuantitativamente esta constante, Para el mezclado Planetario y de Listones respectivamente.

Las gráficas 3a y 4a presentan este tratamiento para la relación velocidad-- de flujo en función del tiempo de mezclado para el mezclador Planetario y-- de Listones respectivamente.

El tratamiento matemático para la porosidad en función del tiempo de mezcla-- do, utilizando el mezclador Planetario y el de Listones, se observan en las gráficas 5a y 6a respectivamente.

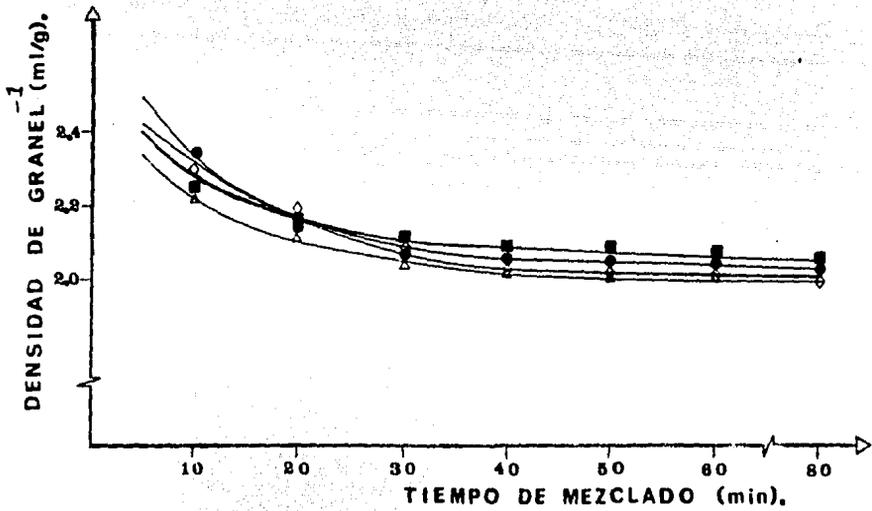
Así mismo, las gráficas 7a y 8a ejemplifican el mismo tratamiento para la--

concentración del principio activo (maleato de clorfeniramina) en función del tiempo de mezclado para el mezclador Planetario y de Listones respectivamente.

Una manera de poder visualizar la influencia del tiempo de mezclado en la interacción lubricante-excipiente es a través de la consideración de los diferentes valores de la constante k que se obtuvieron para cada uno de los parámetros analizados en función de la concentración del lubricante -- para cada mezclador utilizado en el presente trabajo.

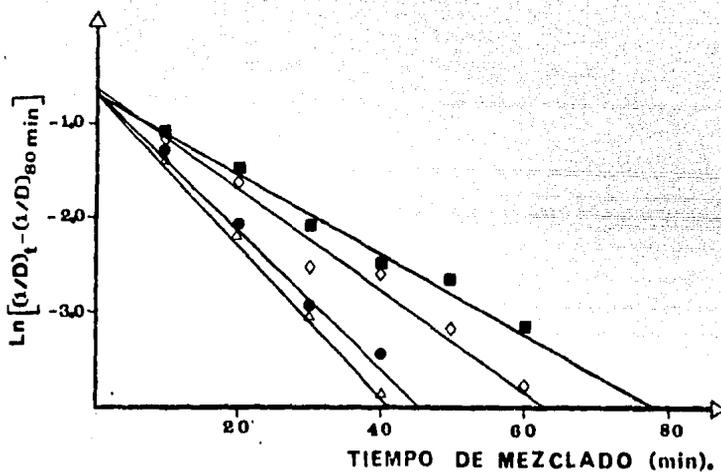
Las gráficas 9 y 10 son representativos de estos valores obtenidos para el mezclador Planetario y el de Listones respectivamente.

Por otro lado, la influencia del lubricante sobre el contenido de principio activo en las tabletas siguió un comportamiento anormal por lo que se optó por trazar una sola línea, la cuál representa el comportamiento global del sistema, hecho que se muestra en las gráficas 11, para el mezclador -- Planetario, y 12, para el mezclador de Listones.

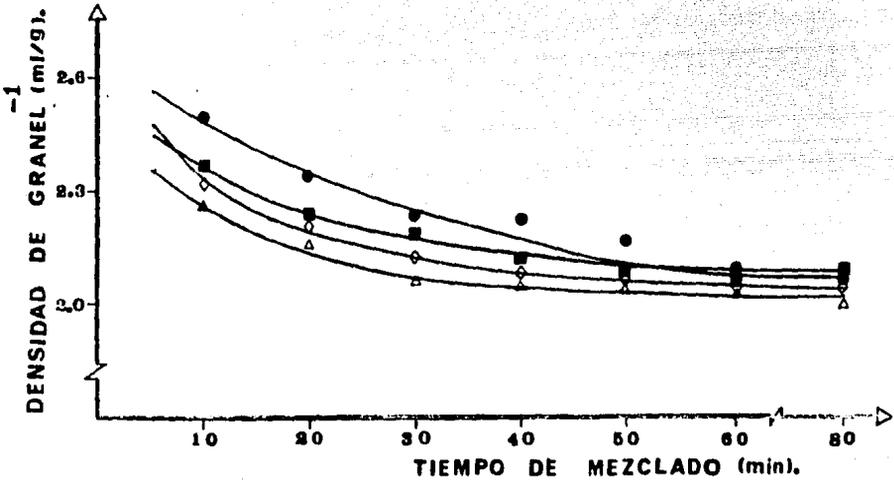


GRAFICA 1. Efecto del lubricante sobre la densidad de granel aparente-- en la mezcla en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes - concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador Planetario.

Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

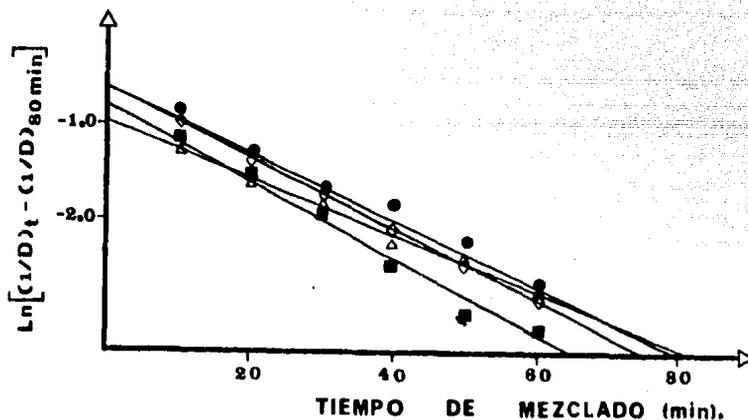


GRAFICA 1a. Descripción del comportamiento fisicoquímico de la densidad de granel aparente en el polvo en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador -- Planetario. Claves : ● 0,5 % ; ◇ 1,0 % ; ■ 1,5 % ; △ 2,0 % .

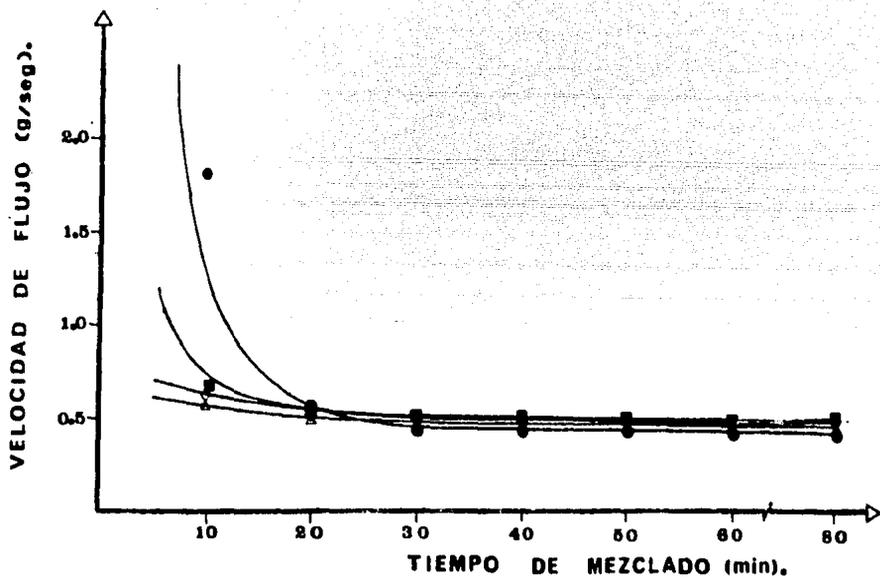


GRAFICA 2 . Efecto del lubricante sobre la densidad de granel aparente en el polvo en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones.

Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

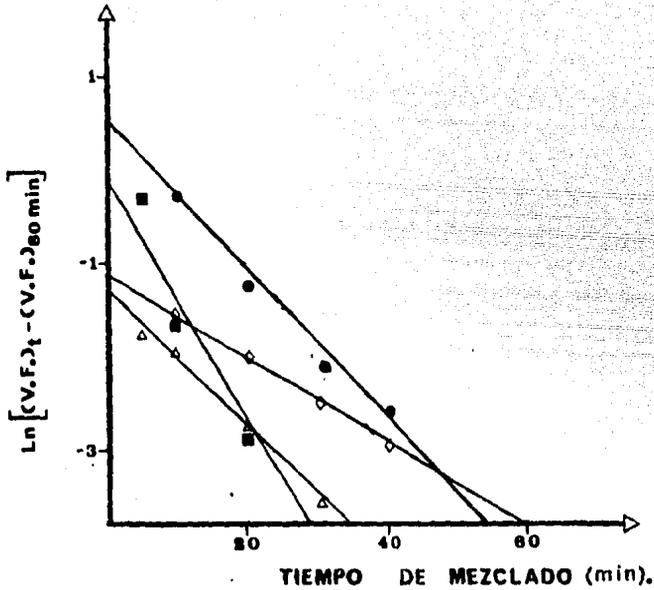


GRAFICA 2a . Descripción del comportamiento fisicoquímico de la densidad de granel aparente en el polvo en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones. Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

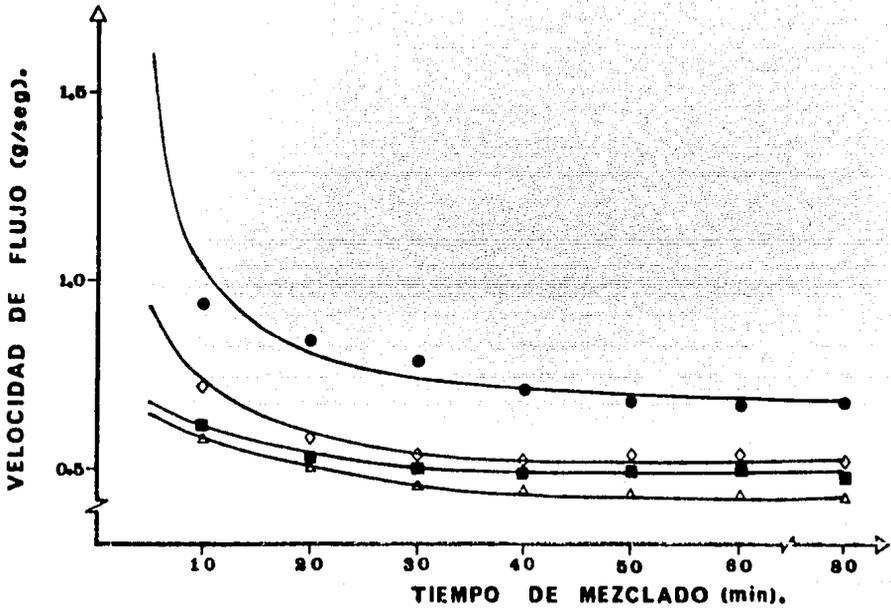


GRAFICA 3 . Efecto del lubricante sobre la velocidad de flujo en el polvo en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador Planetario.

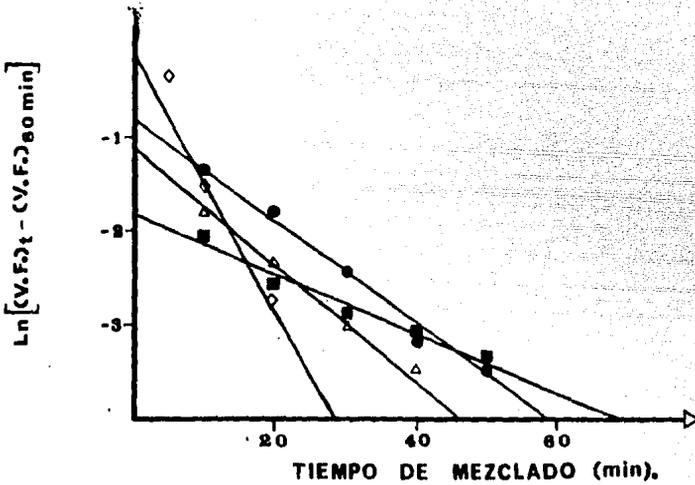
Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .



GRAFICA 3a . Descripción del comportamiento fisicoquímico de la velocidad de flujo en el polvo en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador Planetario.
Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

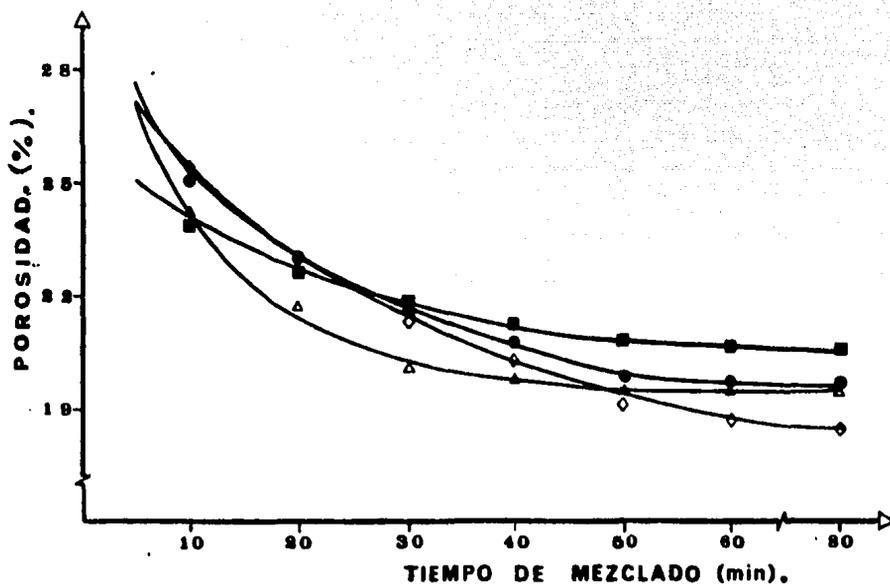


GRAFICA 4 . Efecto del lubricante sobre la velocidad de flujo en el polvo en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones. Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

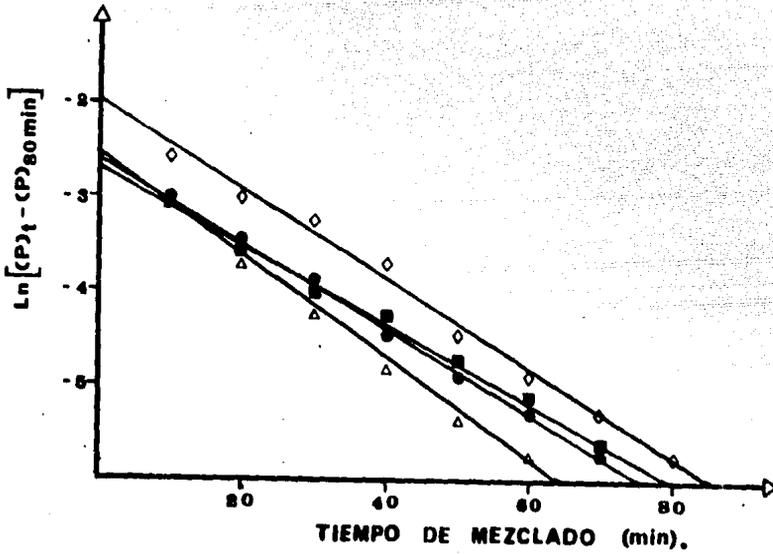


GRAFICA 4a . Descripción del comportamiento fisicoquímico de la velocidad de flujo en el polvo en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes - concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones.

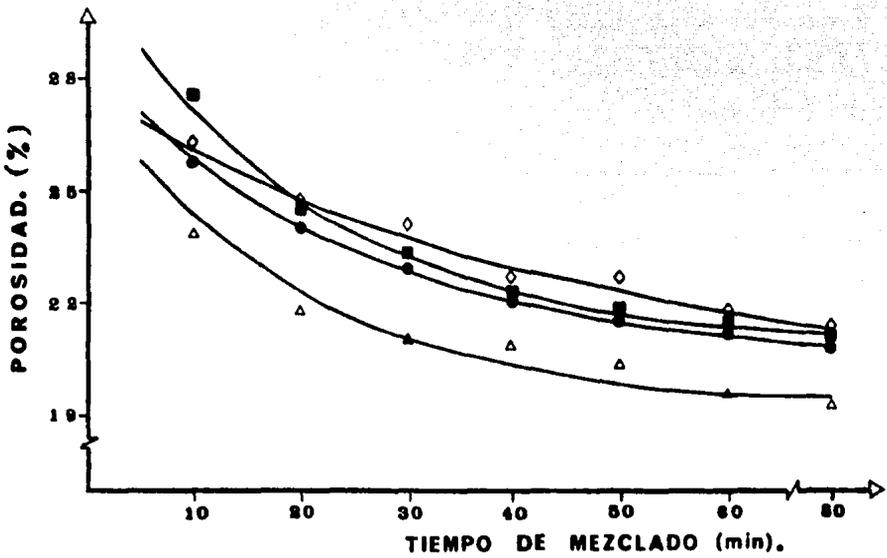
Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .



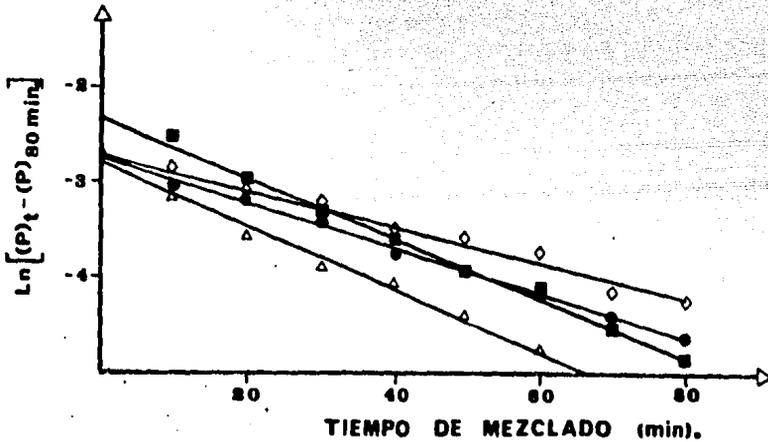
GRAFICA 5 . Efecto del lubricante sobre la porosidad en el polvo en --- función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador Planetario. Claves : ● 0.5 % ; -- ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; ▲ 2.0 % .



GRAFICA 5a . Descripción del comportamiento fisicoquímico de la porosidad del polvo en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador Planetario. Claves : ● 0.5 % , ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

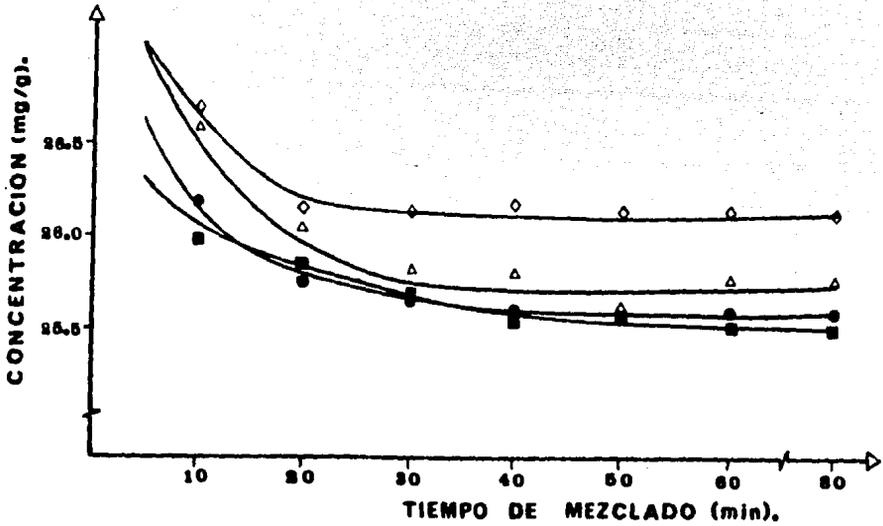


GRAFICA 6 . Efecto del lubricante sobre la porosidad del polvo en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones. Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .

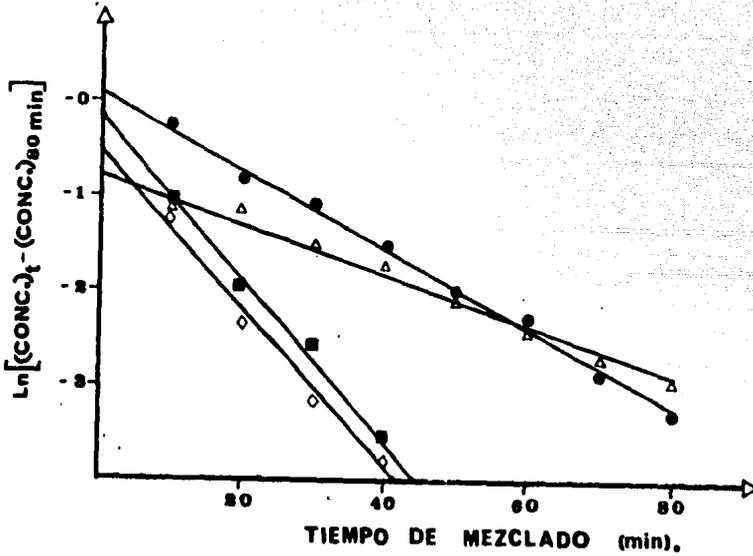


GRAFICA 6a . Descripción del comportamiento fisicoquímico de la porosidad del polvo en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones.

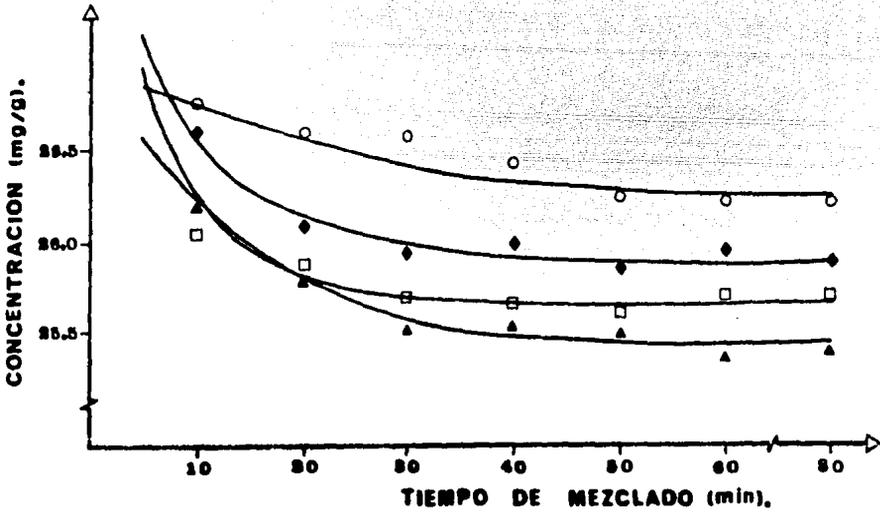
Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .



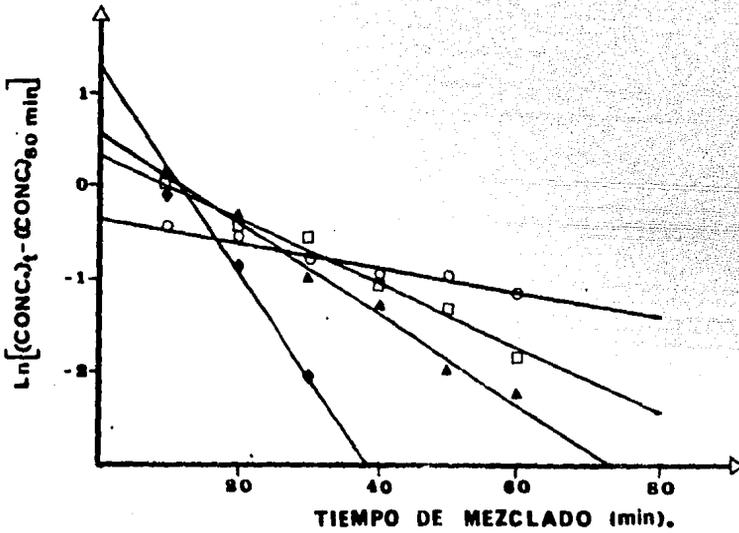
GRAFICA 7 . Efecto del lubricante sobre el contenido de maleato de clorfeniramina en HCl 0.1 N como medio de disolución en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador Planetario. Claves : ● 0.5 % ; ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; - △ 2.0 % .



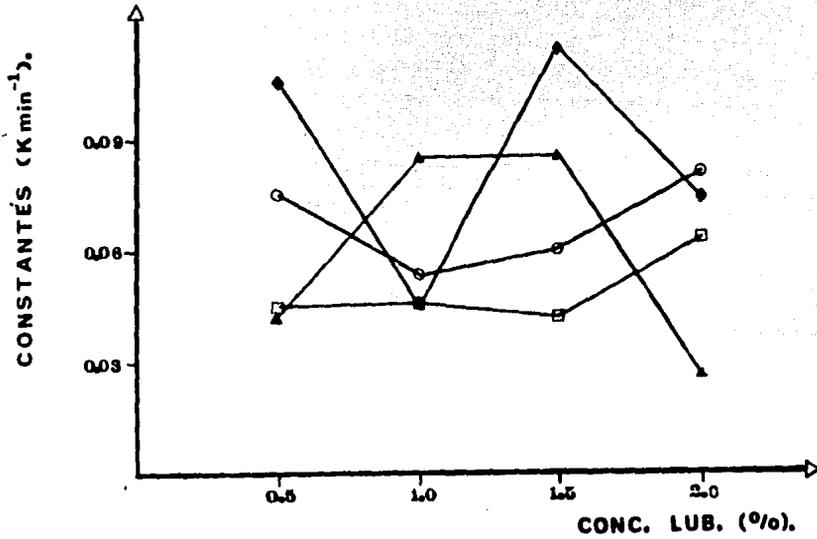
GRAFICA 7a . Descripción del comportamiento fisicoquímico del contenido de maleato de clorfeniramina en HCl 0.1 N como medio de disolución en --- función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de este arato de magnesio y el mezclador Planetario. Claves : ● 0.5 % ; --- ◇ 1.0 % ; ■ 1.5 % ; △ 2.0 % .



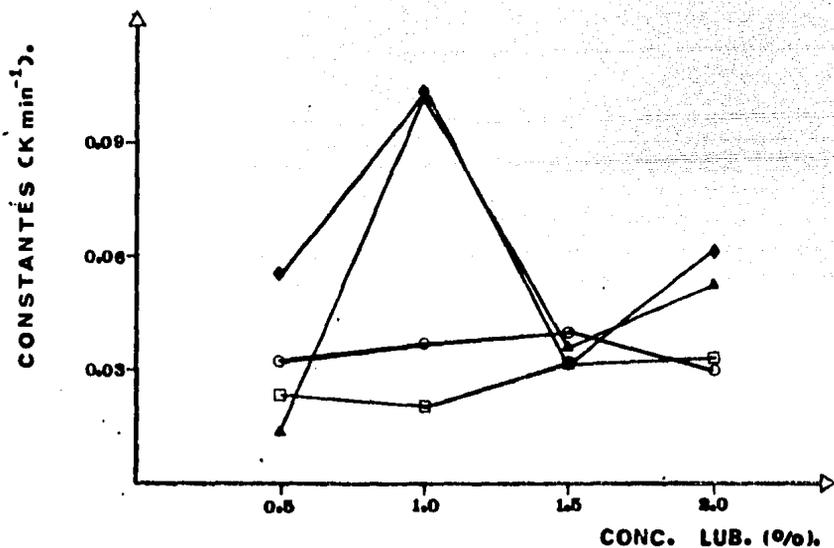
GRAFICA 8 . Efecto del lubricante sobre el contenido de maleato de clorfeniramina en HCl 0.1 N como medio de disolución en función del tiempo de mezclado, utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones. Claves : ○ 0.5 % ; ◆ 1.0 % ; □ 1.5 % ; - ▲ 2.0 % .



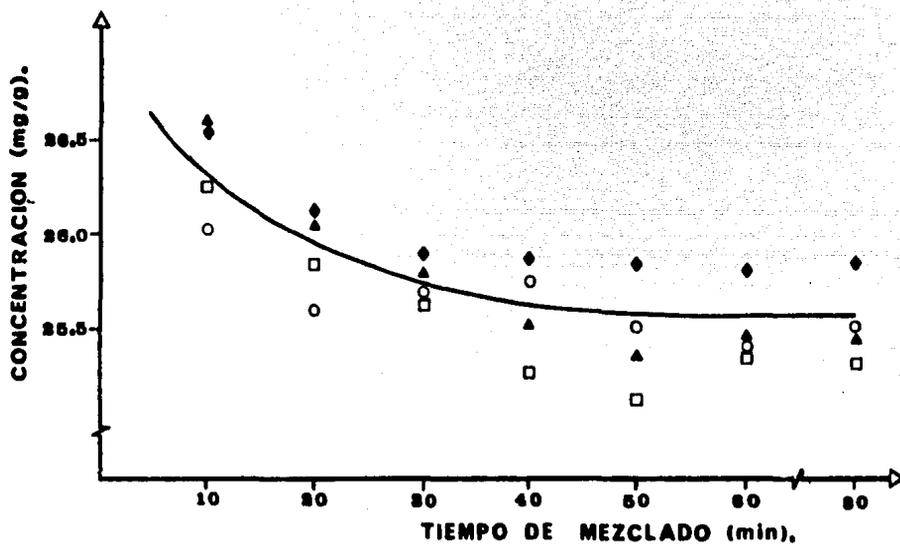
GRAFICA 8a. Descripción del comportamiento fisicoquímico del contenido de maleato de clorfeniramina en HCl 0.1 N como medio de disolución en función del tiempo de mezclado, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25), utilizando diferentes concentraciones de estearato de magnesio y el mezclador de Listones. Claves : ○ 0.5 % ; ◆ 1.0 % ; □ 1.5 % ; ▲ 2.0 % .



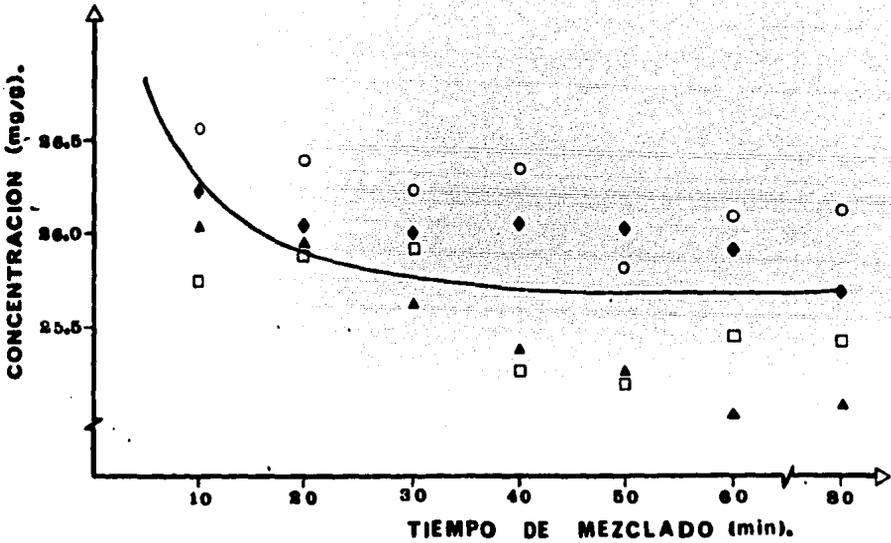
GRAFICA 9 . Correlación entre la constante de velocidad de mezclado y -- las diferentes concentraciones utilizadas de estearato de magnesio, para el mezclador Planetario, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al " (25). Claves : ○ Densidad de granel ; ◆ Velocidad de flujo ; □ Porosidad ; ▲ Concentración de Maleato de clorfeniramina.



GRAFICA 10 . Correlación entre las constantes de velocidad de mezclado-- y las diferentes concentraciones utilizadas de estearato de magnesio, --- para el mezclador de Listones, aplicando el modelo matemático establecido por Brothman "et al" (25). Claves : ○ Densidad de granul ; ◆ Velocidad de flujo ; □ Porosidad ; ▲ Concentración de Maleato de clorfeniramina.



GRAFICA 11 . Efecto del lubricante sobre el contenido de maleato de clorfeniramina en las tabletas en función del tiempo de mezclado, utilizando como medio de disolución HCl 0.1 N, diferentes concentraciones de estearato de magnesio, el mezclador Planetario y la tableteadora STOKES tipo B-2.
 Claves : ○ 0.5 % ; ◆ 1.0 % ; □ 1.5 % ; ▲ 2.0 % .



GRAFICA 12 . Efecto del lubricante sobre el contenido de maleato de clorfeniramina en las tabletas en función del tiempo de mezclado, utilizando -- como medio de disolución HCl 0.1 N, diferentes concentraciones de estearato de magnesio, el mezclador de Listones y la tableteadora STOKES tipo B-2.
Claves : ○ 0.5 % ; ◆ 1.0 % ; □ 1.5 % ; ▲ 2.0 % .

V. DISCUSION DE RESULTADOS .

Tratando de comprender de una manera más extensa la teoría del mezclado, entre el lubricante y los excipientes, la separación entre las superficies como lo define Brothman "et al" (25), lo podemos explorar de una manera -- diferente con modelos que sea más adecuados para mezclas farmacéuticas. --- considerando estrictamente la ecuación de Brothman en función de "actividades" con los diferentes parámetros analizados en el presente trabajo de -- alguna manera, aunque sea cualitativa, tratamos de describir la separación superficial entre las partículas a través de los diferentes parámetros --- medidos y extrapolados al tiempo óptimo de mezclado, aunque pudiera presentarse entre otros defectos que igualmente han sido medidos por otros autores (8), así mismo los consideramos implícitos en los dos sistemas trabajados como son : a) Defecto de la fuerza de corte (se presenta en función -- del mezclador y la velocidad de mezclado) y b) Los cambios en el carácter particulado de los materiales, de acuerdo a estas consideraciones, una --- gráfica de $\text{Ln} \left[\text{Propiedad al tiempo } t - \text{Propiedad al tiempo } \infty \right]$ v.s. Tiempo de mezclado, sugiere una velocidad de cambio de 1^o orden en función de -- los parámetros analizados de acuerdo a la siguiente derivación :

$$S_t = S_m (1 - e^{-kt}) \dots\dots\dots (4)$$

que puede escribirse como :

$$S_t = S_m - S_m e^{-kt} \dots\dots\dots (5)$$

rearrreglando términos tenemos :

$$S_m - S_t = S_m e^{-kt} \dots\dots\dots (6)$$

Finalmente, aplicando logaritmos :

$$\ln (S_m - S_t) = -kt + \ln S_m \dots\dots\dots (7)$$

De acuerdo a la ecuación (7) podemos ver que si nosotros graficamos el Ln de la diferencia entre la máxima "actividad" obtenida en función del tiempo v.s. tiempo de mezclado, obtenemos una línea recta con una pendiente negativa que como se verá más adelante, la pendiente nos dará directamente el valor de la constante k que representa la influencia del equipo y excipientes utilizados en la mezcla.

Influencia del Tamaño de Partícula .

La tendencia natural de las partículas finas (menos de 100 milimicras) es-- debido a su alta area superficial puede crear problemas en el flujo de la-- mezcla, sin embargo, como puede observarse en las tablas (1-12), la tendencia del polvo que tiene 0.5 % P/p y 1.0 % P/p de lubricante tiende a --- permanecer en un tamaño más ó menos uniforme en contraste con los tamaños-- de partícula del polvo que tiene 1.5 % P/p y 2.0 % P/p del lubricante -- donde se puede notar un comportamiento anormal en el tamaño de partícula en función del tiempo de mezclado, esto puede ser debido a la aglomeración de-- partículas finas quizá inducidas por fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals.

TABLA 1

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 0.5 % P/P., UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO .											
		T I E M P O D E M E Z C L A D O (m i n) .									
Tamiz (N ^o)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)
40	0.420	0.2	0.4	0.4	0.8	0.3	0.6	0.4	0.8	0.2	0.4
50	0.297	1.1	2.2	1.0	2.0	1.0	2.0	1.2	2.4	1.1	2.2
60	0.250	0.5	1.0	0.5	1.0	0.6	1.2	0.7	1.4	0.6	1.2
80	0.177	2.4	4.8	2.3	4.6	2.4	4.8	2.7	5.4	2.6	5.2
100	0.149	4.6	9.2	5.3	10.6	4.8	9.6	5.5	11.0	5.4	10.8
150	0.105	0.2	0.4	0.3	0.6	0.3	0.6	1.0	2.0	0.9	1.8
Fondo		40.5	81.0	40.0	80.0	39.8	79.6	38.3	76.0	38.0	76.0
Tamiz. (N ^o)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)
40	0.420	0.3	0.6	0.4	0.8	0.3	0.6	0.3	0.6	0.2	0.4
50	0.297	1.1	2.2	0.8	1.6	1.1	2.2	1.0	2.0	0.5	1.0
60	0.250	0.7	1.4	0.7	1.4	0.7	1.4	0.4	0.8	0.6	1.2
80	0.177	2.7	5.4	3.0	6.0	3.2	6.4	2.7	5.4	1.8	3.6
100	0.149	5.4	10.8	5.6	11.2	6.7	13.4	5.7	11.4	3.7	7.4
150	0.105	0.6	1.2	0.5	1.0	0.3	0.6	---	---	0.6	1.2
Fondo		38.1	76.2	38.0	76.0	36.2	72.4	39.5	79.0	29.9	59.8

TABLA 2

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 1.0 % P/P.,
UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO.

		TIEMPO DE MEZCLADO (min).									
Tamiz. (N ^o)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g) (%)									
40	0.420	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4
50	0.297	0.8	1.6	1.0	2.0	0.8	1.6	0.9	1.8	1.0	2.0
60	0.250	0.4	0.8	0.4	0.8	0.7	1.4	0.4	0.8	0.4	0.8
80	0.177	3.4	6.8	3.4	6.8	3.4	6.2	3.3	6.6	3.4	6.8
100	0.149	7.0	14.0	6.3	12.6	7.4	14.8	6.2	12.4	6.0	12.0
150	0.105	2.3	4.6	4.5	9.0	4.0	8.0	4.1	8.2	1.2	2.4
Fondo		36.0	72.0	34.0	68.0	33.3	66.6	34.5	79.0	37.7	75.4
Tamiz. (N ^o)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g) (%)									
40	0.420	0.1	0.2	0.2	0.4	---	---	---	---	---	---
50	0.297	1.4	2.8	1.7	3.4	1.0	2.0	0.9	1.8	1.0	2.0
60	0.250	0.6	1.2	0.5	1.0	0.4	0.8	0.5	1.0	0.5	1.0
80	0.177	3.4	6.8	3.7	7.4	3.4	7.8	3.7	7.4	3.3	6.6
100	0.149	7.5	15.0	7.1	14.2	5.9	11.8	6.3	12.6	6.0	12.0
150	0.105	4.0	8.0	2.0	4.0	2.8	5.6	2.6	5.2	3.2	6.4
Fondo		32.2	64.4	34.6	69.2	35.8	71.6	36.6	72.0	35.0	70.0

TABLA 3

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 1.5 % P/P.,
UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO.

		TIEMPO DE MEZCLADO (m i n).									
Tamiz. (N ^o)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)				
40	0.420	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	---	---	0.1	0.2
50	0.297	0.9	1.8	1.0	2.0	1.1	2.2	0.9	1.8	0.9	1.8
60	0.250	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.6	1.2	0.5	1.0
80	0.177	3.3	6.6	3.4	6.8	3.4	6.8	3.4	6.8	3.6	7.2
100	0.149	6.5	13.0	6.1	12.2	6.2	12.4	6.0	12.0	6.3	12.6
150	0.105	2.9	5.8	4.1	8.2	4.8	9.6	4.9	9.8	4.8	9.6
Fondo		36.2	72.4	35.1	70.2	33.0	66.0	33.7	67.4	33.3	66.6
Tamiz. (N ^o)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)			
40	0.420	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
50	0.297	1.0	2.0	1.3	2.6	1.0	2.0	1.0	2.0	0.9	1.8
60	0.250	0.3	0.6	0.5	1.0	0.3	0.6	0.4	0.8	0.7	1.4
80	0.177	3.4	6.8	3.5	7.0	3.5	7.0	3.5	7.0	3.6	7.2
100	0.149	6.0	12.0	6.6	13.2	6.6	13.2	6.8	13.6	6.1	12.2
150	0.105	4.7	9.4	2.0	4.0	3.0	6.0	2.0	4.0	2.4	4.8
Fondo		33.9	67.8	35.6	71.2	34.7	69.4	36.3	72.6	36.2	72.4

TABLA 4

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 2.0 % P/P., UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO.

		TIEMPO DE MEZCLADO (min).									
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido		Peso retenido		Peso retenido		Peso retenido		Peso retenido	
		(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
40	0.420	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4
50	0.297	1.0	2.0	1.3	2.6	1.2	2.4	2.3	4.6	1.1	2.2
60	0.250	0.6	1.2	0.6	1.2	0.7	1.4	0.8	1.6	0.5	1.0
80	0.177	3.5	7.0	3.7	7.4	3.5	7.0	3.5	7.0	3.7	7.4
100	0.149	7.0	14.0	7.3	14.6	8.8	17.6	8.9	17.8	8.1	16.2
150	0.105	3.7	7.4	1.2	2.4	2.3	4.6	0.5	1.0	2.7	5.4
Fondo		34.5	69.0	35.6	71.2	33.3	66.6	33.6	67.2	34.0	68.0
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido		Peso retenido		Peso retenido		Peso retenido		Peso retenido	
		(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
40	0.420	0.2	0.4	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.2	0.4
50	0.297	1.6	3.2	1.5	3.0	1.2	2.4	1.2	2.4	1.5	3.0
60	0.250	0.4	0.8	0.5	1.0	0.7	1.4	0.6	1.2	0.7	1.4
80	0.177	3.4	6.8	3.4	6.8	3.7	7.4	3.6	7.2	3.4	6.8
100	0.149	8.5	17.0	5.9	11.8	6.6	13.2	6.4	12.8	7.4	14.8
150	0.105	3.0	6.0	5.0	10.0	2.3	4.6	2.3	4.6	2.7	5.4
Fondo		32.9	65.8	33.4	66.8	35.5	71.0	35.7	71.4	34.2	72.4

TABLA 5

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 0.5 % P/P., UTILIZANDO EL MEZCLADOR DE LISTONES.

		TIEMPO DE MEZCLADO (m i n).									
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)				
40	0.420	0.6	1.2	0.6	1.2	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4
50	0.292	0.9	1.8	1.1	2.2	1.0	2.0	1.2	2.4	1.5	3.0
60	0.250	0.4	0.8	0.5	1.0	0.7	1.4	0.4	0.8	0.5	1.0
80	0.177	2.6	5.2	2.8	5.5	2.6	5.2	2.5	5.0	2.7	5.4
100	0.149	4.4	8.8	5.6	11.2	5.4	10.8	5.6	11.2	6.7	13.4
150	0.105	0.1	0.2	0.1	0.2	1.1	2.2	0.1	0.2	0.2	0.4
Fondo		40.7	81.4	39.2	78.4	38.4	76.8	39.8	79.6	38.0	76.0

Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g) (%)									
40	0.420	0.3	0.6	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.3	0.6
50	0.297	1.2	2.4	1.2	2.4	1.0	2.0	1.1	2.2	1.2	2.4
60	0.250	0.6	1.2	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.7	1.4
80	0.177	3.0	6.0	2.6	5.2	2.7	5.4	2.5	5.0	3.0	6.0
100	0.149	6.2	12.4	6.3	12.6	5.3	10.6	5.0	10.0	5.6	11.2
150	0.105	0.5	1.0	0.5	1.0	0.3	0.6	0.1	0.2	0.2	0.4
Fondo		38.0	76.0	38.1	76.2	39.8	79.6	40.4	80.8	38.5	77.0

66

TABLA 6

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 1.0 % P/P., UTILIZANDO EL MEZCLADOR DE LISTONES.											
		TIEMPO DE MEZCLADO (min).									
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)
40	0.420	0.2	0.4	0.1	0.8	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2
50	0.297	0.8	1.6	0.7	1.4	0.9	1.8	0.8	1.6	0.8	1.6
60	0.250	0.5	1.0	0.6	1.2	0.7	1.4	0.4	0.8	0.5	1.0
80	0.177	2.0	4.0	2.8	5.6	2.7	5.4	2.8	5.6	2.7	5.4
100	0.149	5.0	10.0	5.5	11.0	5.3	10.6	5.6	11.2	5.7	11.4
150	0.105	0.2	0.4	0.1	0.2	2.0	4.0	5.0	10.0	5.3	10.6
Fondo		39.6	79.8	39.3	78.7	37.3	74.6	34.0	68.0	34.2	68.4
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)	Peso retenido (g)	(%)
40	0.420	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4
50	0.297	1.0	2.0	0.9	1.8	0.6	1.2	0.7	1.4	0.9	1.8
60	0.250	0.4	0.8	0.4	0.8	0.6	1.2	0.5	1.0	0.5	1.0
80	0.177	2.7	5.4	2.9	5.8	2.7	5.4	2.6	5.2	2.7	5.4
100	0.149	5.6	11.2	5.8	11.6	5.3	10.6	5.2	10.5	5.4	10.8
150	0.105	4.7	9.4	6.3	12.6	6.7	13.4	6.0	12.1	2.8	5.6
Fondo		34.7	69.4	33.0	66.0	33.0	66.0	33.0	66.0	36.6	73.2

TABLA 7

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 1.5 % P/P.,
UTILIZANDO EL MEZCLADOR DE LISTONES.

		TIEMPO DE MEZCLADO (min).									
Tamiz (Nº)	Abertura del Tamiz.	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g) (%)									
40	0.420	0.1	0.2	---	---	---	---	---	---	---	---
50	0.297	0.9	1.8	0.9	1.8	0.8	1.6	0.9	1.8	0.7	1.4
60	0.250	0.4	0.8	0.3	0.6	0.6	1.2	0.7	1.4	0.6	1.2
80	0.177	2.6	5.2	2.7	5.4	3.1	6.2	2.9	5.8	2.8	5.6
100	0.149	5.2	10.4	5.4	10.8	5.6	11.2	5.7	10.4	5.7	11.4
150	0.105	6.6	13.3	5.3	16.6	6.6	13.2	4.6	9.2	3.6	7.2
Fondo		33.7	67.4	34.6	69.2	33.0	66.0	35.5	71.0	35.8	71.6
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g) (%)									
40	0.420	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2
50	0.297	1.2	2.4	1.0	2.0	1.0	2.0	1.1	2.2	1.0	2.0
60	0.250	0.5	1.0	0.4	0.8	0.3	0.6	0.4	0.8	0.4	0.8
80	0.177	3.0	6.0	2.9	5.8	2.8	5.6	2.8	5.6	2.8	5.6
100	0.149	5.3	10.6	5.6	11.2	5.9	11.8	5.9	11.8	5.5	11.1
150	0.105	7.0	14.0	1.1	2.2	1.7	3.4	1.7	3.4	4.6	9.3
Fondo		32.4	64.8	38.6	77.2	37.8	75.6	37.4	74.8	34.1	68.2

TABLA 8

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA, CON UNA CONCENTRACION DEL LUBRICANTE DE 2,0 % P/P.,
UTILIZANDO EL MEZCLADOR DE LISTONES.

		TIEMPO DE MEZCLADO (min).									
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	5		10		15		20		25	
		Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)		
40	0.420	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2
50	0.297	1.0	2.0	1.1	2.2	0.9	1.8	0.8	1.6	0.9	1.8
60	0.250	0.3	0.6	0.4	0.8	0.3	0.6	0.6	1.2	0.4	0.8
80	0.177	3.0	6.0	3.1	6.2	2.9	5.8	3.0	6.0	3.2	6.4
100	0.149	5.3	10.6	5.9	11.8	5.9	11.8	6.1	12.2	7.1	14.2
150	0.105	6.0	12.0	6.0	12.0	4.8	9.6	1.6	3.2	4.5	9.0
Fondo		34.7	69.4	33.4	66.8	34.5	69.0	37.3	74.6	33.3	66.6
Tamiz. (Nº)	Abertura del Tamiz. (mm)	30		40		50		60		80	
		Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)	Peso retenido (g) (%)		
40	0.420	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	---	---
50	0.297	1.0	2.0	1.1	2.2	1.3	2.6	1.0	2.0	1.0	2.0
60	0.250	0.4	0.8	0.3	0.6	0.4	0.8	0.4	0.8	0.5	1.0
80	0.177	3.3	6.6	3.2	6.4	3.1	6.2	3.3	6.6	3.4	6.8
100	0.149	6.6	13.2	7.2	14.4	6.0	12.0	7.4	14.8	7.4	14.8
150	0.105	4.5	9.0	3.9	7.8	4.8	9.6	3.9	7.8	3.5	7.0
Fondo		33.6	67.2	33.7	67.4	34.2	68.4	33.0	66.0	33.4	66.8

TABLA 9.

RESULTADO DEL ANALISIS DEL POLVO A DIFERENTES TIEMPOS UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO CON 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 % P/P DE LUBRICANTE.						
Tiempo de Mezclado. (min)	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coficiente de Fricción.	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coficiente de Fricción.
5	a b 2.332 ± 0.136	a b 0.400 ± 0.001	a b 1.51 ± 0.066	a b 0.661 ± 0.010	a b 0.414 ± 0.003	a b 1.46 ± 0.026
10	1.837 ± 0.043	0.423 ± 0.001	1.45 ± 0.030	0.642 ± 0.010	0.433 ± 0.003	1.50 ± 0.053
15	0.640 ± 0.014	0.450 ± 0.002	1.25 ± 0.076	0.640 ± 0.003	0.437 ± 0.004	1.54 ± 0.070
20	0.500 ± 0.008	0.470 ± 0.000	1.30 ± 0.000	0.571 ± 0.012	0.455 ± 0.003	1.46 ± 0.053
25	0.441 ± 0.020	0.475 ± 0.002	1.30 ± 0.000	0.573 ± 0.006	0.470 ± 0.003	1.50 ± 0.100
30	0.510 ± 0.026	0.477 ± 0.001	1.25 ± 0.000	0.510 ± 0.020	0.485 ± 0.002	1.54 ± 0.070
40	0.515 ± 0.047	0.480 ± 0.001	1.25 ± 0.000	0.453 ± 0.012	0.483 ± 0.002	1.50 ± 0.026
50	0.444 ± 0.007	0.500 ± 0.002	1.20 ± 0.033	0.473 ± 0.015	0.500 ± 0.002	1.52 ± 0.046
60	0.447 ± 0.007	0.500 ± 0.002	1.15 ± 0.033	0.443 ± 0.016	0.500 ± 0.003	1.50 ± 0.026
80	0.433 ± 0.014	0.500 ± 0.002	1.20 ± 0.044	0.440 ± 0.020	0.500 ± 0.002	1.46 ± 0.026
		c 0.5			c 1.0	

a Promedio de 3 determinaciones.

b Error Estandar.

c Concentración de Lubricante (% P/P).

TABLA 10

RESULTADO DEL ANALISIS DEL POLVO A DIFERENTES TIEMPOS UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO CON 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 % P/P. DE LUBRICANTE (CONTINUACION).						
Tiempo de Mezclado. (min)	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coefficiente de Fricción.	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml).	Coefficiente de Fricción.
5	a b 1.200 ± 0.037	a b 0.426 ± 0.002	a b 1.46 ± 0.026	a b 0.600 ± 0.010	a 0.426 ± 0.001	a 1.50 ± 0.100
10	0.673 ± 0.010	0.442 ± 0.001	1.52 ± 0.000	0.580 ± 0.012	0.432 ± 0.001	1.70 ± 0.046
15	0.600 ± 0.016	0.450 ± 0.000	1.57 ± 0.026	0.541 ± 0.017	0.464 ± 0.005	1.54 ± 0.053
20	0.533 ± 0.016	0.460 ± 0.003	1.52 ± 0.000	0.508 ± 0.003	0.470 ± 0.003	1.44 ± 0.000
25	0.533 ± 0.010	0.472 ± 0.002	1.36 ± 0.100	0.484 ± 0.016	0.481 ± 0.003	1.44 ± 0.040
30	0.502 ± 0.005	0.476 ± 0.000	1.41 ± 0.026	0.466 ± 0.028	0.485 ± 0.002	1.50 ± 0.026
40	0.455 ± 0.016	0.476 ± 0.000	1.44 ± 0.046	0.440 ± 0.025	0.500 ± 0.002	1.44 ± 0.046
50	0.506 ± 0.030	0.477 ± 0.001	1.52 ± 0.046	0.457 ± 0.027	0.500 ± 0.003	1.52 ± 0.046
60	0.503 ± 0.013	0.483 ± 0.002	1.50 ± 0.026	0.462 ± 0.020	0.500 ± 0.002	1.52 ± 0.046
80	0.500 ± 0.017	0.500 ± 0.002	1.50 ± 0.026	0.441 ± 0.026	0.500 ± 0.002	1.52 ± 0.000
		c 1 . 5			c 2 . 0	

a Promedio de 3 determinaciones.

b Error Estandar.

c Concentración de Lubricante (% P/P)

TABLA 10

RESULTADO DEL ANÁLISIS DEL POLVO A DIFERENTES TIEMPOS UTILIZANDO EL MEZCLADOR PLANETARIO CON 0,5, 1,0, 1,5. 2,0 % P/P. DE LUBRICANTE (CONTINUACION).						
Tiempo de Mezclado. (min)	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coefficiente de Fricción.	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml).	Coefficiente de Fricción.
5	^a 1.200 ± 0.037 ^b	^a 0.426 ± 0.002 ^b	^a 1.46 ± 0.026 ^b	^a 0.600 ± 0.010 ^b	^a 0.426 ± 0.001	^a 1.50 ± 0.100
10	0.673 ± 0.010	0.442 ± 0.001	1.52 ± 0.000	0.580 ± 0.012	0.432 ± 0.001	1.70 ± 0.046
15	0.600 ± 0.016	0.450 ± 0.000	1.57 ± 0.026	0.541 ± 0.017	0.464 ± 0.005	1.54 ± 0.053
20	0.533 ± 0.016	0.460 ± 0.003	1.52 ± 0.000	0.508 ± 0.003	0.470 ± 0.003	1.44 ± 0.000
25	0.533 ± 0.010	0.472 ± 0.002	1.36 ± 0.100	0.484 ± 0.016	0.481 ± 0.003	1.44 ± 0.040
30	0.502 ± 0.005	0.476 ± 0.000	1.41 ± 0.026	0.466 ± 0.028	0.485 ± 0.002	1.50 ± 0.026
40	0.455 ± 0.016	0.476 ± 0.000	1.44 ± 0.046	0.440 ± 0.025	0.500 ± 0.002	1.44 ± 0.046
50	0.506 ± 0.030	0.477 ± 0.001	1.52 ± 0.046	0.457 ± 0.027	0.500 ± 0.003	1.52 ± 0.046
60	0.503 ± 0.013	0.483 ± 0.002	1.50 ± 0.026	0.462 ± 0.020	0.500 ± 0.002	1.52 ± 0.046
80	0.500 ± 0.017	0.500 ± 0.002	1.50 ± 0.026	0.441 ± 0.026	0.500 ± 0.002	1.52 ± 0.000
	^c 1.5			^c 2.0		

^a Promedio de 3 determinaciones.

^b Error Estandar.

^c Concentración de Lubricante (% P/P)

TABLA 11

RESULTADO DEL ANALISIS DEL POLVO A DIFERENTES TIEMPOS UTILIZANDO EL MEZCLADOR DE LISTONES CON 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 % P/P. DE LUBRICANTE.

Tiempo de Mezclado. (min)	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coefficiente de Fricción.	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coefficiente de Fricción.
5	^a _b 1.607 ± 0.120	^a _b 0.40 ± 0.007	^a _b 1.61 ± 0.016	^a _b 0.925 ± 0.031	^a _b 0.404 ± 0.000	^a _b 1.60 ± 0.000
10	0.926 ± 0.040	0.40 ± 0.005	1.53 ± 0.003	0.726 ± 0.034	0.431 ± 0.001	1.52 ± 0.046
15	0.821 ± 0.060	0.416 ± 0.002	1.50 ± 0.076	0.654 ± 0.036	0.440 ± 0.003	1.50 ± 0.053
20	0.843 ± 0.030	0.426 ± 0.003	1.33 ± 0.016	0.600 ± 0.004	0.450 ± 0.002	1.44 ± 0.000
25	0.817 ± 0.040	0.437 ± 0.002	1.36 ± 0.033	0.556 ± 0.011	0.464 ± 0.003	1.44 ± 0.100
30	0.756 ± 0.031	0.442 ± 0.002	1.41 ± 0.033	0.530 ± 0.020	0.470 ± 0.000	1.44 ± 0.046
40	0.704 ± 0.024	0.447 ± 0.001	1.36 ± 0.044	0.523 ± 0.017	0.476 ± 0.000	1.46 ± 0.053
50	0.674 ± 0.024	0.460 ± 0.003	1.40 ± 0.000	0.541 ± 0.031	0.470 ± 0.000	1.36 ± 0.000
60	0.651 ± 0.030	0.474 ± 0.002	1.36 ± 0.033	0.620 ± 0.012	0.500 ± 0.003	1.36 ± 0.000
80	0.670 ± 0.015	0.483 ± 0.005	1.35 ± 0.000	0.600 ± 0.017	0.510 ± 0.002	1.36 ± 0.000
		^c 0.5			^c 1.0	

a Promedio de 3 determinaciones.

b Error Estandar.

c Concentración de Lubricante (% P/P).

TABLA 12'

RESULTADOS DE LA POROSIDAD (%) DEL POLVO A DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO Y AMBOS MEZCLADORES, CON 0.5, 1.0, 1.5, Y 2.0 % P/p DE LUBRICANTE.

Tiempo de Mezclado. (min)	MEZCLADOR PLANETARIO.				MEZCLADOR DE LISTONES.			
	^a 0.5 % P/p.	1.0 % P/p.	1.5 % P/p.	2.0 % P/p.	0.5 % P/p.	1.0 % P/p.	1.5 % P/p.	2.0 % P/p.
5	^b 24.9 ± 0.002 ^c	27.6 ± 0.003	27.1 ± 0.004	24.9 ± 0.005	20.36 ± 0.006	26.3 ± 0.001	27.9 ± 0.006	24.8 ± 0.004
10	25.4 ± 0.002	24.9 ± 0.003	25.4 ± 0.004	26.7 ± 0.005	25.7 ± 0.006	27.0 ± 0.001	28.1 ± 0.006	23.2 ± 0.002
15	22.9 ± 0.008	24.1 ± 0.003	24.0 ± 0.004	22.1 ± 0.002	22.9 ± 0.005	25.7 ± 0.001	25.9 ± 0.004	22.6 ± 0.002
20	22.7 ± 0.008	22.8 ± 0.002	22.6 ± 0.002	21.5 ± 0.001	25.6 ± 0.005	24.9 ± 0.001	24.5 ± 0.003	21.6 ± 0.001
25	21.9 ± 0.008	22.0 ± 0.002	21.3 ± 0.001	21.7 ± 0.002	26.2 ± 0.006	23.2 ± 0.003	25.3 ± 0.005	22.1 ± 0.001
30	21.9 ± 0.008	21.8 ± 0.001	21.0 ± 0.002	19.8 ± 0.003	18.4 ± 0.006	24.3 ± 0.002	23.6 ± 0.003	21.1 ± 0.001
40	20.8 ± 0.009	20.9 ± 0.001	22.2 ± 0.004	20.4 ± 0.005	23.5 ± 0.005	22.6 ± 0.003	22.3 ± 0.002	21.3 ± 0.002
50	19.6 ± 0.010	18.8 ± 0.002	20.7 ± 0.002	19.7 ± 0.006	23.2 ± 0.005	23.5 ± 0.002	21.9 ± 0.008	21.0 ± 0.002
60	19.6 ± 0.010	20.9 ± 0.002	20.6 ± 0.001	19.6 ± 0.004	21.7 ± 0.006	22.3 ± 0.002	21.7 ± 0.009	19.6 ± 0.002
80	19.6 ± 0.010	17.9 ± 0.003	19.8 ± 0.005	19.4 ± 0.004	21.3 ± 0.006	19.9 ± 0.001	20.0 ± 0.002	19.1 ± 0.003

^a Concentración de Lubricante.

^b Promedio de 3 determinaciones.

^c Error Estandar.

TABLA 12

RESULTADO DEL ANALISIS DEL POLVO A DIFERENTES TIEMPOS UTILIZANDO EL MEZCLADOR DE LISTONES CON 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 % P/P. DE LUBRICANTE (CONTINUACION).

Tiempo de Mezclado. (min)	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coficiente de Fricción.	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Densidad de Granel. (g/ml)	Coficiente de Fricción.
5	^a 0.636 ± 0.008 ^b	^a 0.413 ± 0.003 ^b	^a 1.63 ± 0.033 ^b	^a 0.641 ± 0.021 ^b	^a 0.425 ± 0.004 ^b	^a 1.57 ± 0.070
10	0.620 ± 0.003	0.422 ± 0.001	1.62 ± 0.053	0.580 ± 0.003	0.442 ± 0.001	1.50 ± 0.053
15	0.561 ± 0.005	0.437 ± 0.001	1.62 ± 0.026	0.546 ± 0.010	0.460 ± 0.003	1.44 ± 0.046
20	0.525 ± 0.003	0.445 ± 0.004	1.60 ± 0.032	0.523 ± 0.014	0.463 ± 0.002	1.44 ± 0.046
25	0.527 ± 0.003	0.452 ± 0.001	1.60 ± 0.000	0.501 ± 0.014	0.464 ± 0.003	1.60 ± 0.046
30	0.504 ± 0.011	0.455 ± 0.001	1.57 ± 0.026	0.511 ± 0.016	0.470 ± 0.001	1.52 ± 0.046
40	0.506 ± 0.011	0.470 ± 0.000	1.52 ± 0.046	0.455 ± 0.006	0.500 ± 0.003	1.50 ± 0.026
50	0.500 ± 0.011	0.471 ± 0.001	1.65 ± 0.053	0.434 ± 0.007	0.500 ± 0.004	1.44 ± 0.080
60	0.500 ± 0.010	0.477 ± 0.001	1.54 ± 0.026	0.422 ± 0.020	0.500 ± 0.002	1.41 ± 0.026
80	0.462 ± 0.013	0.500 ± 0.004	1.49 ± 0.026	0.423 ± 0.011	0.510 ± 0.002	1.46 ± 0.053
	^c 1 . 5			^c 2 . 0		

73

- a Promedio de 3 Determinaciones.
- b Error Estandar.
- c Concentración de Lubricante (% P/P).

En 1958 Hammenes "et al" (11) determinó que arriba del 2.0 % P/p de --- lubricación, no hay una influencia importante en relación al tamaño de --- partícula y velocidad de flujo, aunque definitivamente existe una influencia de cantidad de lubricante hasta un máximo, seguido de una disminución de la actividad de la velocidad de flujo.

Es indudable que la aglomeración de partículas finas se acentúa en tamaño en tamaño de partícula más pequeñas menores de 100 milímicras. Creemos que este comportamiento puede ser debido a que a mayores concentraciones de -- estearato de magnesio provoca una mayor liberación de fuerzas electrostáticas para inducir la formación de macropartículas.

De acuerdo a Lnts y Schwartz (50), considerando que la forma de la partícula no interfiere en el flujo, el mejor tamaño de partícula para obtener -- buenas condiciones de flujo, se encuentra entre 250 y 2000 milímicras, el tamaño promedio óptimo de nuestro polvo el cuál fué de 212 milímicras, es indicativo que intrínsecamente, de acuerdo a esta clasificación, nuestro -- polvo tiene propiedades de flujo adecuadas, condición que pudo constatarse durante la etapa de fabricación de las tabletas, sin embargo, existen otras condicionantes que analizaremos más adelante, no solo en función del tamaño de partícula sino en otras propiedades físicas del polvo.

Por otro lado, como puede observarse en la gráficas 3 y 4, para predeterminar el tiempo de mezclado óptimo, este se puede definir después de los 30 - minutos, los cuales consideramos como tiempo óptimo de mezclado ya que la - velocidad de flujo permanece constante después de este tiempo.

EFFECTO DE LOS PARAMETROS FISICOQUIMICOS : DENSIDAD, VELOCIDAD DE ---
 FLUJO Y POROSIDAD EN FUNCION DE LA LUBRICACION .

Tomando como base la ecuación (7) de Brotzman "et al" (25) como modelo ---
 matemático para explicar el comportamiento del tiempo de mezclado, tenemos
 que el parámetro que nos puede normar la caracterización de la mezcla es--
 la constante k de dicha ecuación, ya que como lo define el autor, repre--
 senta la influencia que tiene el equipo así como los ingredientes que con--
 forman la mezcla, por consiguiente tenemos que, una constante k cuyo ---
 valor es grande quiere decir que el equipo así como los ingredientes tie--
 nen una influencia determinante en el sistema, viendose incrementadas la--
 energía interna del mismo, generada por fuerzas electrostáticas y/o de Van
 der Waals.

Si consideramos los valores de k (tabla 13), para el mezclador Planeta--
 rio, una observación interesante sería el ver como a través de esta cons--
 tante k podemos decir que tipo de parámetro es el más adecuado para la--
 caracterización del polvo, estrictamente hablando en términos de mezclado--
 de acuerdo a Hersey (15), tenemos que a 1.5 % P/p de concentración de ---
 lubricante, la velocidad de flujo sería el parámetro a escoger para esta--
 caracterización, considerando los valores de k de 0.103 min^{-1} para el--
 polvo y 0.07 min^{-1} para la tableta terminada en función de la concentra--
 ción de principio activo, con la salvedad de que la diferencia radica en---
 una posible segregación de los polvos debido al tiempo que transcurrió --
 entre la toma de muestra y el tableteado, por otro lado, para el caso del-

mezclador de Listones, podemos observar que para el mismo efecto se puede considerar cualquiera de los dos parámetros analizados, aunque se aprecia una pobre correlación en relación a la concentración de principio activo--siendo la más baja en función de las diferentes concentraciones % P/p del lubricante, lo anterior puede deberse a que la velocidad de corte, en el caso del mezclador Planetario, juega un papel fundamental en el comportamiento final del polvo dentro de la máquina tableteadora y que, por otro lado, no se aprecia segregación o influencia de la mezcla dada la uniformidad de valores de la constante en relación a los diferentes parámetros--analizados y a la concentración de 1.5 % P/p de lubricante (tabla 14).

En términos generales, cuando consideramos el perfil total del comportamiento de la velocidad de flujo en función del tiempo de mezclado y de -- acuerdo a la ecuación de Brothman "et al" (25), como se mencionó anteriormente, si consideramos que la concentración de lubricante óptima de trabajo es de 1.5 % P/p esperaríamos tener a esa concentración una constante--k con valor absoluto pequeño, comparativamente puede decirse que esta -- condición aparentemente se cumple para el mezclador de Listones, siendo-- que a esta concentración la influencia del mezclador Planetario es significativamente mayor (tablas 13 y 14, gráficas 9 y 10)..

Por otro lado, si consideramos que el tiempo óptimo de mezclado es de 30-- minutos el cuál es donde obtenemos un valor mínimo de la diferencia de la-- relación velocidad de flujo inicial - velocidad de flujo infinito (sin -- cambio) y si la consideración anterior es cierta, este mínimo debería ---

TABLA 13

RELACION DE LAS CONSTANTES ($K \text{ min}^{-1}$) DE MEZCLADO PARA LOS PARAMETROS ESTUDIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE LUBRICANTE, CALCULADAS DE ACUERDO A LA ECUACION DE BROTHMAN "et al" (25), MEZCLADOR UTILIZADO : PLANETARIO.										
Concentración de Lubricante. (% P/P)	Inverso de la Densidad.		Velocidad de Flujo.		Porosidad.		Concentración de Principio Activo. (polvo) (tabletas)			
	a	b	a	b	a	b	a	b		
0,5	0.0752	(0.950)	0.1011	(0.956)	0.0450	(0.942)	0.0417	(0.946)	0.0364	(0.926)
1,0	0.0530	(0.970)	0.0446	(0.944)	0.0454	(0.902)	0.0844	(0.951)	0.1111	(0.985)
1,5	0.0600	(0.976)	0.1030	(0.934)	0.0420	(0.930)	0.0852	(0.902)	0.0717	(0.961)
2,0	0.0817	(0.984)	0.0744	(0.968)	0.0635	(0.934)	0.0260	(0.964)	0.0120	(0.952)

^a $K \text{ min}^{-1}$.

^b Correlación (r^2).

TABLA 14

RELACION DE LAS CONSTANTES ($K \text{ min}^{-1}$) DE MEZCLADO PARA LOS PARAMETROS ESTUDIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE LUBRICANTE, CALCULADAS DE ACUERDO A LA ECUACION DE BROTHMAN ^a et al ^b (25), MEZCLADOR UTILIZADO : LISTONES.										
Concentración de Lubricante. (% P/P)	Inverso de la Densidad.		Velocidad de Flujo.		Porosidad.		Concentración de Principio Activo. (polvo) (tabletas)			
	a	b	a	b	a	b	a	b		
0.5	0.0326	(0.983)	0.0551	(0.973)	0.0230	(0.910)	0.0130	(0.942)	0.0845	(0.996)
1.0	0.0371	(0.950)	0.1040	(0.977)	0.0200	(0.930)	0.1016	(0.998)	0.0170	(0.863)
1.5	0.0401	(0.976)	0.0325	(0.932)	0.0330	(0.950)	0.0352	(0.943)	0.0340	(0.822)
2.0	0.0300	(0.923)	0.0616	(0.978)	0.0331	(0.923)	0.0500	(0.954)	0.0432	(0.975)

^a $K \text{ min}^{-1}$.

^b Correlación (r^2).

estar en 1.5 % P/p de concentración de lubricante, condición que se cumple para el mezclador Planetario, siendo para el mezclador de Listones de 1.0 % P/p de lubricante (tablas 13 y 14).

Adelantandonos un poco a las conclusiones podemos decir, de acuerdo a estas consideraciones, que si la ecuación de Brothman "et al" (25) es aplicable-- para sistemas multicomponentes, su aplicación debe ser dada tomando en cuenta que la caracterización de una mezcla debe ser función directa del equipo y, como lo demuestra este estudio, de la influencia de una determinada ---- concentración de lubricante, para esta caracterización el tiempo de mezclado que hemos predeterminado debe permanecer consatante bajo las consideraciones experimentales efectuadas, la velocidad de flujo solo es indicativo de un - solo comportamiento y que para de una manera efectiva se pueda determinar-- tanto la concentración efectiva de lubricante, el equipo y el tiempo óptimo de mezclado, es imperativo que esa caracterización se haga bajo los siguientes lineamientos :

1. Se deben considerar la mayor cantidad de parámetros fisicoquímicos que influyan para la caracterización del sistema, aparte de los estudiados en - el presente trabajo, los cuales fueron : densidad, velocidad de flujo, poro sidad, distribución de tamaño de partícula y ángulo de reposo.
2. Se debe considerar el perfil completo del tiempo de mezclado para la -- caracterización total del sistema y así determinar de una manera confiable- y absoluta cuando ya no hay un cambio considerable en la gráfica.
3. Que el comportamiento global, de acuerdo a la ecuación de Brothman ---

"et al" (25) para determinar la concentración óptima de lubricante se puede efectuar en función de esa constante contra la concentración de lubricante como puede observarse en las gráficas 9 y 10, donde podemos notar lo siguiente :

3.a) Para el mezclador de Listones existe una mayor correlación a una ---- concentración de lubricante de 1,5 % P/p significando, en consecuencia que para este tipo de equipo la influencia de los ingredientes de la mezcla y-- del mismo equipo es aparentemente igual a esta concentración de estearato-- de magnesio.

En este mismo orden de ideas, se puede observar esa misma correlación para los diferentes parámetros, presentandose en el mezclador Planetario pero a una concentración de lubricante de 1.0 % P/p significando, en consecuencia que la velocidad de mezclado y la forma helicoidal del mezclador de Listones tiene una influencia que podemos llamar "indirecta" a una concentración de 1.5 % P/p de estearato de magnesio, como puede observarse en la gráfica 9.

Es importante notar en las gráficas 1 - 8a que se decidió el tiempo óptimo de mezclado considerando que no existe una diferencia significativa entre-- los diferentes parámetros analizados para los dos tipos de mezcladores --- utilizados.

Por otro lado, es indudable que el principal problema que enfrenta el ---- mezclado es la segregación de los polvos dado que es un proceso dinámico-- tiene ciertos efectos cinéticos en los cuales dependerán las propiedades--- intrínsecas de los polvos a mezclar, como el tamaño de partícula, densidad-

y, sobre todo, velocidad de agitación, como lo han definido diversos autores (44), aunque sus sistemas son totalmente ideales, si notamos que de alguna manera el proceso va a depender de la intensidad de agitación, por lo que se decidió mantener constante la agitación (74 r.p.m.) de los dos diferentes equipos y para sistemas multicomponentes, a diferencia de los trabajos antes mencionados pudieramos pensar en una mayor influencia en el comportamiento cinético de la segregación, hecho que puede reflejarse en la uniformidad del contenido del principio activo en la tableta terminada que como puede observarse en las gráficas 11 y 12, también persiste el mismo comportamiento en relación al tiempo óptimo de mezclado.

Aparentemente la concentración de lubricante que estamos determinando en el presente estudio (1.0 % y 1.5 % P/p) pudiera considerarse relativamente alta, dado que estudios anteriores en relación al comportamiento del estearato de magnesio con respecto al lauril magnésico (6 - 7) demostraron que concentraciones más bajas del orden de 0.5 % P/p son adecuados para mantener un buen efecto de salida de las tabletas desde la matriz así como adecuada compresibilidad, sin embargo, en estos estudios no se especifica el tiempo más adecuado de mezclado, cuestión que definitivamente debe considerarse en primer término antes de decidir las concentraciones de lubricante óptima puesto que, como se mencionó anteriormente, podemos tener problemas en el mezclado.

Sin embargo, se pudo constatar durante el proceso de tableteado que tanto la fuerza de expulsión de la tableta así como la compresibilidad y el

flujo de la mezcla fueron factores determinantes para la evaluación de las mismas, hecho que se puede observar en las tablas 15-19 y las gráficas 3-4.

De acuerdo al trabajo de Shah y Miodozentec (8) y siguiendo con el mismo--orden de ideas en relación a la influencia de la Dureza y el Tiempo de ---Desintegración en función del tiempo de mezclado, como se observa en las--tablas 15-19, los resultados obtenidos para estos dos parámetros son disimbolos, en otras palabras, no siguen la tendencia marcada por los autores -antes mencionados, por lo que no podemos definir en función de estos para-metros y determinar conclusiones que pudieran parecer fuera de la realidad.

Lo anterior se debió fundamentalmente a la forma de trabajo y tipo de ---máquina utilizada (STOKES B-2) que fué extremadamente difícil mantener ---constante la fuerza de compresión debido, principalmente, a que los tama-ños de lote trabajados fueron muy pequeños, sin embargo, creemos que en un trabajo futuro pudiera seguir este patron t tabletear bajo condiciones ---constantes de fuerza de compresión para poder verificar la influencia del estearato de magnesio en función del tiempo de mezclado, bajo las condiciones de este experimento.

TABLA 16

RESULTADOS DE LA DUREZA Y TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LAS TABLETAS, PARA EL MEZCLADOR DE LISTONES.								
Tiempo de Mezclado. (min)	a Dureza (Kg/cm ²)				b Tiempo de Desintegración (seg).			
	c				c			
	0.5	1.0	1.5	2.0	0.5	1.0	1.5	2.0
5	11.0	9.0	10.0	8.0	90	798	753	720
10	10.0	9.0	9.5	7.5	128	989	813	734
15	10.5	9.5	9.0	7.5	161	1143	1228	887
20	11.0	9.0	9.0	7.0	250	1073	1243	840
25	11.0	9.5	9.0	7.0	313	1134	935	848
30	11.0	9.0	9.0	7.0	332	1195	1070	835
40	10.0	9.0	8.5	7.0	341	1296	1000	874
50	10.0	8.5	8.0	6.5	356	1382	1046	1001
60	10.0	8.0	7.5	6.0	374	1510	1215	1126
80	10.0	6.0	7.0	5.5	449	1523	1380	1388

a Promedio de 10 Determinaciones.

b Promedio de 3 Determinaciones.

c Concentración de Lubricante (% P/P).

TABLA 15

RESULTADOS DE LA DUREZA Y TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LAS
TABLETAS, PARA EL MEZCLADOR PLANETARIO.

Tiempo de Mezclado. (min)	a Dureza (Kg/cm ²)				b Tiempo de Desintegración (seg).			
	c				c			
	0.5	1.0	1.5	2.0	0.5	1.0	1.5	2.0
5	7.0	12.5	10.0	8.5	96	951	753	720
10	9.5	13.0	9.5	8.5	238	1068	813	734
15	10.0	12.0	9.0	6.5	290	1109	857	807
20	10.0	11.5	8.5	7.0	310	1073	868	840
25	9.0	11.0	7.5	6.5	277	1134	935	848
30	8.0	10.0	7.0	6.5	214	1195	1072	835
40	10.5	9.5	7.0	6.0	295	1296	1000	874
50	9.0	8.5	6.5	6.0	409	1382	1046	1001
60	8.5	7.5	6.5	5.5	421	1510	1215	1126
80	7.0	7.5	6.5	5.5	380	1523	1380	1388

a Promedio de 10 Determinaciones.

b Promedio de 3 Determinaciones.

c Concentración de Lubricante (% P/P).

TABLA 17

RESULTADOS DE LA CONCENTRACION DE PRINCIPIO ACTIVO EN EL POLVO Y LAS TABLETAS PARA CADA CONCENTRACION DE LUBRICANTE, MEZCLADOR UTILIZADO: PLANETARIO.

Tiempo de Mezclado. (min)	CONCENTRACION DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA.							
	En el POLVO (mg/g).				En las TABLETAS (mg/g).			
	^a 0.5	1.0	1.5	2.0	^a 0.5	1.0	1.5	2.0
5	26.60	26.40	26.24	26.11	26.30	26.16	26.23	26.18
10	25.77	26.60	26.00	26.80	26.01	26.54	26.24	26.56
15	26.13	26.34	26.00	26.80	26.00	26.41	25.84	26.00
20	25.63	26.14	26.00	25.60	25.60	26.11	25.85	26.11
25	26.13	26.17	25.30	26.04	26.04	25.86	25.30	25.60
30	25.33	26.14	26.00	25.90	25.70	26.00	25.62	26.30
40	26.00	26.24	25.14	26.11	25.74	26.10	25.07	26.01
50	26.00	26.14	25.52	25.40	25.60	25.86	25.12	25.34
60	25.72	26.13	25.61	25.85	25.41	25.80	25.40	25.85
80	25.70	26.13	25.63	25.77	25.45	25.85	25.50	25.43

53

^a Concentración de Lubricante (% P/P).

TABLA 18

RESULTADOS DE LA CONCENTRACION DE PRINCIPIO ACTIVO EN EL POLVO Y LAS TABLETAS PARA CADA CONCENTRACION DE LUBRICANTE, MEZCLADOR UTILIZADO: LISTONES.								
Tiempo de Mezclado, (min)	CONCENTRACION DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA.							
	En el POLVO (mg/g).				En las TABLETAS (mg/g).			
	^a 0.5	1.0	1.5	2.0	^a 0.5	1.0	1.5	2.0
5	26.80	27.12	26.93	26.51	27.00	26.84	26.65	26.50
10	25.90	26.60	25.90	26.14	25.92	26.24	25.75	26.04
15	26.11	26.26	25.91	26.23	25.90	25.92	25.96	25.27
20	26.64	26.05	26.27	26.30	26.41	26.04	25.97	25.94
25	26.64	26.15	25.52	25.90	26.10	25.91	25.21	25.75
30	26.71	25.82	26.24	25.43	26.25	26.31	25.95	25.63
40	26.56	26.07	26.00	25.44	26.40	26.12	25.27	25.36
50	26.13	25.74	25.42	25.82	25.82	26.13	25.24	25.27
60	26.23	26.10	25.66	25.10	26.11	26.00	25.47	24.95
80	26.24	25.73	25.66	25.31	26.15	25.67	25.45	25.07

^a Concentración de Lubricante (% P/P).

TABLA 19

RESULTADOS DEL PESO DE LAS TABLETAS PARA CADA CONCENTRACION DE LUBRICANTE Y AMBOS MEZCLADORES, PLANETARIO Y DE LISTONES.								
Tiempo de Mezclado (min)	a PESO DE LAS TABLETAS (mg).				b PESO DE LAS TABLETAS (mg).			
	c							
	0.5	1.0	1.5	2.0	0.5	1.0	1.5	2.0
5	154.24	147.90	154.81	147.00	148.84	149.81	146.80	146.74
10	154.00	149.61	147.00	149.20	149.82	146.55	145.85	147.14
15	153.63	150.92	151.63	152.85	152.71	145.63	144.90	145.62
20	155.26	154.21	153.03	154.05	155.12	147.08	147.60	146.42
25	150.42	153.14	153.40	153.00	154.32	147.80	144.77	144.54
30	151.20	154.70	150.40	152.00	156.00	145.55	146.86	144.66
40	150.86	154.15	154.70	154.00	152.43	146.75	149.46	146.90
50	153.84	155.64	153.11	154.44	155.30	144.85	151.76	149.00
60	153.50	149.10	154.16	154.86	155.50	146.08	152.51	149.60
80	147.63	150.20	153.62	152.70	156.70	145.08	155.44	152.82

a Mezclador PLANETARIO.

b Mezclador de LISTONES.

c Concentración de Lubricante (% P/P).

C O R O L A R I O .

Cuando tratamos de establecer de una manera congruente la caracterización de una mezcla, lo debemos de hacer en función de la cantidad de parámetros y de teorías susceptibles de poder manejarse, entre estos tenemos el concepto de mezcla ordenada la cuál fué definida de acuerdo a Hersey J.A. (15)- y sobre todo para sistemas multicomponentes se adecúa este al proceso de mezclado cohesivo, es decir, que sigue de un desorden a un orden y Hersey lo define como mezcla ordenada además, conceptualmente, las mezclas ordenadas frecuentemente muestran una mayor homogeneidad que las mezclas al azar hecho que puede constatare con cualquiera de los parámetros establecidos- tanto densidad, velocidad de flujo, porosidad como concentración de principio activo, donde la homogeneidad se visualiza después de los 30 minutos-- (gráficas 1-8) y este comportamiento es independiente del tipo de mezclador utilizado, confirmandose el hecho de que la concentración de estearato de magnesio casi no tiene influencia en el tiempo de mezclado estrictamente-- hablando en términos de Hersey J.A. (15), en función de un mezclado cohesivo.

VI. CONCLUSIONES.

1. El tiempo de mezclado óptimo que se determinó a través de los diferentes parámetros fisicoquímicos fué de 30 minutos para los dos tipos de mezcladores utilizados.
2. La concentración óptima de lubricante obtenida fué de 1.5 % P/p para el mezclador planetario y de 1.0 % P/p para el mezclador de listones para este tipo de mezcla y esta formulación, bajo las condiciones --- experimentales trabajadas.
3. Se determinó que para el mezclador planetario, la velocidad de flujos es el mejor parámetro a utilizar para la caracterización de la mezcla considerando una concentración de lubricante de 1.5 % P/p .
4. Para el caso del mezclador de listones, para esta misma concentración de lubricante, se puede utilizar cualquier parámetro para la caracterización de la mezcla.
5. Para tener una adecuada caracterización de cualquier mezcla, se deberán considerar la mayor cantidad de parámetros fisicoquímicos.
6. Se estableció que es posible utilizar la ecuación de Brothman para la caracterización de mezclas manejando adecuadamente los parámetros --- fisicoquímicos analizados.
7. Los valores de la constante k obtenidos a partir de la ecuación de Brothman nos indicaron de una manera precisa la influencia de equipo-

y excipientes, siendo mayor en el mezclador planetario y menor en el mezclador de listones.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Cooper, J., y Rees, J.E., *Journal of Pharmaceutical Science*, 61 , --
1511 - 1555 (1972).
2. Staniforth, J.N., *Introduction Journal Pharmaceutical Technology and
Products Manufactured* , 3 , 1-12 (1982).
3. Strickland, W. A., Higuchi Takeru y Busse L. W., *Journal of the Ame-
rican Pharmaceutical Association* , 49 , 35-40 (1960).
4. Germant, A., *Chemical Publishing Co.* , Brooklyn N. Y. , (1950).
5. Wolff, J. e. , Dekay, H. G. , y Jenkins, G. L. , *Journal of the ---
American Pharmaceutical Association* , 36 , 107 (1947).
6. Caldwell, H. C. , y Westlake, W. J., *Journal of Pharmaceutical ----
Sciences* , 61 , 984-985 (1972).
7. Salpekar, A. M., y Augsburg, L. L. , *Journal of Pharmaceutical ---
Sciences* , 63 , 289-292 (1974).
8. Shah, A. C., y Miodozeniec, A. R., *Journal of Pharmaceutical Sciences*
66 , 1377-1382 (1977).
9. Johansson, M. E., *Journal Pharmacy and Pharmacology* , 37 , 681-685 --
(1985).

10. Lewis, C. J., y Train, D., *Journal of Pharmacy and Pharmacology* , -
17 , 577-583 (1965).
11. Hammerness, J. F. C., y Thompson, H. O., *Journal of the American --
Pharmaceutical Association* , 47 , 58-61 (1958).
12. Billany, M. R., y Richard, J. H., *Drug Development Industrial ----
Pharmaceutical* , 8 , 497-511 (1982).
13. Miller, T. A., York, P., y Jones, T. M., *Journal of Pharmaceutical--
Pharmacology* , 35 , 43P (1983).
14. Steffens, K. J., *Inaugural Disertation* , University of Marbig (1978).
15. Hersey, J. A., *Powder Technology* , 11 , 41-44 (1975).
16. Williams, J. C., *Powder Technology* , 2 . 13-20 (1968-69).
17. Lacey, P. M. C., *Institute Chemistry Engineering* , 21 , 53-59 (1943).
18. Stange, K., *Chemistry Engineering Technology* , 26 , 331-337 (1954).
19. Poole, K. R., Taylor, R. F., y Wall, G. P., *Institute Chemistry ---
Engineering* , 42 , T305-T315 (1964).
20. Johnson, M. C. R., *Pharmaceutica Acta Helvetiae* , 47 , 546-559 --
(1972).
21. Manning, A. B., *Journal Institute Fuel* , 11 , 153-158 (1937).

22. Buslik, D., ASTM Bull , 165 , 66-73 (1950).
23. Lacey, P. M. C. Journal Application Chemistry , 4 , 257 (1954).
24. Wang, R. H., y Fan, L. T., Chemistry Engineering , 81 , 88 (1974).
25. Brothman, A., Wollan, G. N., y Feldman, S. M., Chemistry Metalurgic-Engineering , 52 , 102 (1945).
26. Lacey, P. M. C., Journal Application Chemistry , 4 , 257-268 (1954).
27. Scott, A. M., y Bridgwater, J., Industrial Engineering Chemistry -- Fundamental , 14 , 22-27 (1975).
28. Hogg, R., Cahn, D. S., Healy, T. W., y Fuerstenau, D. W., Chemistry-Engineering Sciences , 21 , 1025-1038 (1966).
29. Williams, J. C., Powder Technology , 3 , 189-194 (1970).
30. Kristensen, H. G., Powder Technology , 7 , 249-257 (1973).
31. Jones, T. M., y Pilpel, N., Journal Pharmaceutical Pharmacology , 17 440-448 (1965).
32. Travers, D. N., y White, R. C., Journal Pharmaceutical Pharmacology Suppl. 23 , 260 S - 261 S (1971).
33. Crooks, M. J., y Ho, R., Powder Technology , 14 , 161-167 (1976).
34. Rees, J. E., y Staniforth, J. N., Powder Technology , 23 , 135-138 - (1979).

35. Yip, C. W., y Hersey, J. A., *Nature* , 262 , 282-283 (1976).
36. Yeung, C. C., y Hersey, J. A., *Powder Technology* , 22 , 127-131 - (1979).
37. Chowhan, Z. T., y Chi, Li-Hua., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70 , 247-251 (1981).
38. Johnson, M. C. R., *Journal Pharmacol and Pharmacology* , 31 , 273--276 (1979).
39. Hersey, J. A., Thiel, W. J., y Yeung, C. C., *Powder Technology* , 24 251-256 (1979).
40. Staniforth, J. N., *Ph. D. Thesis* , University of Aston in Birmingham Birmingham, U. K. (1980).
41. Staniforth, J. N., *Powder Technology* , 33 , 147-159 (1982).
42. Williams, J. C., y Khan, M. I., *Chemistry Engineering* , 269 , 19--25 (1973).
43. Olsen, J. L., y Rippie, E. G., *Journal of Pharmaceutical Sciences* -- 53 , 147-150 (1964).
44. Rippie, E. G., Olsen, J. L., y Forman, M. D., *Journal of Pharmaceu--tical Sciences* , 53 , 1360-1363 (1964).
45. Rippie, E. G., Farman, M. D., y Pramoda, M. K., *Journal of Pharma--ceutical Sciences* , 56 , 1523-1525 (1967).

46. Farman, M. D., y Rippie, E. G., Journal of Pharmaceutical Sciences 54 , 719-722 (1965).
47. Yip, C. W., y Hersey, J. A., Powder Technology , 16 , 149-150 --- (1977).
48. Clerke, E. G. C., " Isolation and Identification of Drugs " , ---- Pharmaceutical Society of Great Britain., London , 254-256 (1969).
49. Carstensen, J. Thor, " Theory of Pharmaceutical Systems " , ---- Academic Press , Inc. London , Chapter 3 , 165-291 (1973).
50. Lantz y Schwartz., " Pharmaceutical Dosage Forms " , H. A. Lieberman y Lachman., Marcel Dekker N. J., Chapter 2 , Vol. 3 , 1-53 (1980).