

CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO DE MEZCLADO UTILIZANDO UNA MEZCLADORA EN V: MEZCLAS DE PARACETAMOL Y LACTOSA

AUTOR: XIOMARA MORENO NARANJO

TUTOR: ALEXIS M. OLIVA MARTIN

COTUTOR: M. ISABEL SORIANO TORRES

ABSTRACT.....	3
RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCION.....	4
1.1 CARACTERIZACION DE LA MEZCLA.....	5
1.2 INDICE DE MEZCLADO.....	6
2. OBJETIVO.....	7
3. MATERIAL Y METODO.....	8
3.1 MATERIALES.....	8
3.2 METODO ANALITICO.....	8
3.3 EQUIPO Y CONDICIONES DEL MEZCLADO.....	8
4. RESULTADO Y DISCUSION.....	9
4.1 VALIDACION DEL METODO ANALITICO.....	9
4.2 CARACTERIZACION DEL PROCESO DE MEZCLADO.....	14
4.2.1 MEZCLA CON UNA PROPORCION 10:90 DE PARACETAMOL Y LACTOSA.....	14
4.2.2 MEZCLA CON UNA PROPORCION 1:99 DE PARACETAMOL Y LACTOSA.....	16
5. CONCLUSIONES.....	1 20
6. BIBLIOGRAFIA.....	21
APENDICE.....	2 23

Abstract

The assessment of the degree of homogeneity must be based on a three step procedure. First, to set up a suitable parameter to quantify the targeted degree of homogeneity (standard deviation of the random sample, σ_R); second, to select an index to measure the closeness to the target from the actual mixing (the maximum standard deviation allowable, σ_A); third, to select a statistical method to test if the targeted criteria has been reached.

The overall aim of this study was to prepare mixture with different weight ratio API/excipient (10:90 and 1:99, respectively) using a V-blender. Results from different blend-standard deviation and Lacey's index indicate that the blend homogeneity can be obtained in a straightforward way with a higher mass fraction of API after 15 minutes, but this is not reached for the 1% mixtures. The reason of this behavior seems to be related with process parameters (blend rate) and raw materials, specially particle size ratio API/excipients and cohesivity.

All these aspects were analyzed by using acetaminophen as API.

Resumen

La evaluación del grado de homogeneidad debe basarse en un procedimiento que consta de tres etapas. En primer lugar, establecer un parámetro adecuado que permita cuantificar el grado de homogeneidad de la mezcla (desviación estándar de la muestra aleatoria, σ_R); En segundo lugar, seleccionar un índice para determinar si la mezcla real se aproxima a la mezcla aleatoria (la desviación estándar máxima aceptable, σ_A); Tercero, seleccionar un método estadístico para probar si se ha alcanzado el grado de mezcla.

El objetivo general de este estudio fue preparar una mezcla con diferentes proporciones en peso de principio activo / excipiente (10:90 y 1:99, respectivamente) usando un mezclador en V. Los resultados de las diferentes desviaciones estándar de la mezcla y el índice de Lacey indican que la homogeneidad de la mezcla se puede obtener de una manera directa con una fracción de masa más alta de principio activo después de 15 minutos, pero no así para las mezclas con 1%. La razón de este comportamiento esta relacionada con los parámetros del proceso (velocidad del agitador) y con las materias primas, especialmente la relación de tamaño de partícula principio activo / excipiente y la cohesividad. Todos estos aspectos fueron analizados utilizando paracetamol como principio activo.

1. Introducción

El mezclado de sólidos pulverulentos es una de las operaciones básicas que se aplica con mayor frecuencia en el campo de la tecnología farmacéutica. Esto es debido a que, prácticamente todas las formas de dosificación sólidas están constituidas por dos o más componentes. Por otra parte, la importancia de esta operación es obvia en relación con determinados aspectos como: la uniformidad de contenido en principio activo que en numerosas formas orales sólidas depende, directamente, del proceso de mezclado de sus componente; la resistencia mecánica del comprimido y el tiempo de mezclado del lubricante; la biodisponibilidad del principio activo (digoxina e hidrocortisona) en comprimidos puede verse modificada según el proceso de mezcla utilizado [1].

Con el fin de promover la mezcla es necesario que se produzcan desplazamientos relativos entre las partículas de sus componentes [1]. El tipo de mezclado influye en el producto final. Los mezcladores móviles, caso del mezclador en V, la acción de mezclado es mayoritariamente de tipo difusivo y a velocidad muy baja; mientras que para romper los agregados de material cohesivo se recurre a mezcladores con un mecanismo convectivo por cizalladura dado que es necesario promover un deslizamiento importante de las partículas, y una mayor velocidad de agitación [2].

Las fuerzas que actúan sobre las partículas del sólido pulverulento se pueden dividir en dos grandes grupos: las que promueven el desplazamiento relativo entre partículas o grupos de partículas adyacentes y las que tienden a mantener las partículas en posiciones fijas. El primer grupo, son las fuerzas de aceleración producidas por los movimientos de rotación y traslación, inducidos por los equipos de mezclado, también denominadas fuerzas inerciales. Además la fuerza de la gravedad también actúa y ejerce su acción sobre todas las partículas en función de su masa. En el segundo grupo, se deben incluir aquellas fuerzas responsables de la cohesión, de ahí su nombre, fuerzas cohesivas que pueden ser de naturaleza electrostática o por absorción de agua. Los productos cohesivos tienden a formar aglomerados que dificultan su mezclado con otras sustancias [1,2].

La importancia relativa de la fuerza inercial y la fuerza gravitacional constituye uno de los criterios para clasificar los mezcladores. Con esta finalidad se utiliza el número de Froude,

$$N_{FR} = \frac{R\omega^2}{g}; \quad (1)$$

donde R es el radio característico del sistema (m); ω , la velocidad angular (s^{-1}); g, la constante de aceleración de la gravedad ($9,81 \text{ ms}^{-2}$). En los mezcladores en "V" el radio característico es la distancia entre el eje de giro y el extremo de la carcasa. Si el número de Froude es mayor de 0,2, predominan las fuerzas inerciales, en caso contrario, predominan las fuerzas gravitacionales [3].

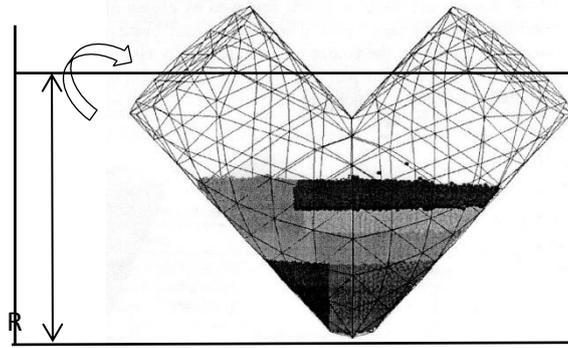


Figura 1.- Mezclador móvil en forma de V

2. Caracterización de la mezcla

El objetivo genérico de la muestra tenga la misma composición que la totalidad de la mezcla homogénea. Para ello, es necesario tomar una serie de muestras en distintos puntos de la mezcla y determinar la proporción de uno de los componentes utilizando un método analítico adecuado. El valor de la desviación estándar entre muestras, constituye una medida de la homogeneidad de la mezcla. En lo sucesivo nos centraremos en el caso más sencillo y que se aborda en este trabajo, la mezcla de un principio activo y un excipiente.

Sean $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ el contenido de principio activo en n muestras obtenidas mediante un plan de muestreo previamente establecido. La desviación estándar de la muestra viene dada por:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}; \quad (2)$$

donde x_i representa la proporción del principio activo en cada una de las muestras analizadas y \bar{x} representa el contenido medio de las muestras.

Lacey (1943) estableció los valores máximo, σ_0^2 , y mínimo, σ_R^2 , de la desviación estándar para una mezcla ideal de dos componentes. La primera se refiere cuando los dos componentes están completamente segregados, se denomina desviación estándar del producto y, es igual a:

$$\sigma_o = \sqrt{p(1-p)}; \quad (3)$$

siendo p la proporción o contenido teórico de principio activo en la muestra expresada en tanto por uno. Por el contrario, la desviación estándar mínima es aquella donde el principio activo se encuentra perfectamente mezclado en la muestra; se le denomina habitualmente desviación estándar de la mezcla perfecta σ_R y es igual a:

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}}; \quad (4)$$

siendo N el número de partículas presentes en la muestra.

Debido a que las mezclas de sólidos pulverulentos son sistemas heterogéneos, la desviación estándar perfecta depende del número de partículas que entran en una muestra, es decir, depende de las proporciones de principio activo y excipiente y de la granulometría de ambos. Si ambos componentes presentan la misma densidad y granulometría, es posible conocer el número de partículas que entran en la muestra (Stange 1954; Pool et al., 1964). Sin embargo, lo habitual es que ambos componentes presenten diferentes densidades y granulometrías. Para formas sólidas con un bajo contenido de principio activo, la desviación estándar de la mezcla perfecta puede calcularse mediante la ecuación propuesta por Huang y Ku (2010):

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{\pi \rho}{6 D} \sum_{i=1}^m f_i d_i^3} \quad (5)$$

Donde ρ es la densidad real del principio activo; D , la dosis; f_i , la fracción de volumen de las partículas con tamaño d_i y m , el número de clases utilizadas en el análisis granulométrico.

Sin embargo, las diferentes desviaciones estándar no es suficiente para saber el grado de homogeneidad, necesitamos la desviación estándar máxima.

$$\sigma_0 < \sigma < \sigma_R$$

A la vista de esto, es necesario establecer la máxima desviación típica aceptable en función del intervalo de tolerancia, definido para los valores mínimos y máximo de la especificación del producto con un nivel de probabilidad del 99,7% (Oyama & Ayaki, 1956).

$$\sigma_A = \frac{T_{\max} - T_{\min}}{2 \times 3}; \quad (6)$$

Con fines comparativos, las diferentes desviaciones estándar son normalizadas en términos de desviación estándar relativa (RSD) definida como la relación entre la desviación estándar correspondiente y la masa media (\bar{W}):

$$RSD(\%) = \frac{\sigma}{\bar{W}}; \quad (7)$$

2.1. Índices de mezclado

Los índices de mezclado son parámetros que permiten cuantificar el grado de homogeneidad. A partir de los valores de la desviación σ_0 , σ_R y σ , es posible obtener los distintos índices de mezclado. Esta dependerá del tipo de muestra. Para resolver este

problema, se han propuesto diversos índices de mezclado, que difieren en su dependencia del tamaño de la muestra (n) y del valor de la desviación típica de la muestra (S). Observando la Tabla 1 se encuentran recogidos algunos índices de mezclado correspondientes a la revisión crítica realizada por Schofield y Sutton en 1978.

AUTOR	INDICE MEZCLADO
Lacey (1945)	$M1 = (\sigma_0^2 - S^2) / (\sigma_0^2 - \sigma_R^2)$
Kramer (1988)	$M2 = (\sigma_0 - S) / (\sigma_0 - \sigma_R)$
Lacey, Weidendam and Bonilla (19)	$M3 = (\sigma_R / S)$
Ashton and Valentin (1996)	$M4 = (\log \sigma_0^2 - \log S) / (\log \sigma_0^2 - \log \sigma_R^2)$
Poole, Taylor and Wall (1964)	$M5 = (S / \sigma_R)$
Carely-Macauley and Donald (1930)	$M6 = (S^2 - \sigma_R^2) / (1 - (1-n))$

Tabla 1.- Principales índices de mezclado según Schofield y Sutton (1978).

Cómo se puede observar, el valor de estos índices aumenta con el $(\sigma = \sigma_R)$. En el caso de mezclas perfectamente ordenadas, el valor mínimo de desviación estándar entre muestras será, lógicamente, igual a cero.

Los índices deben cumplir:

- El número de muestras debe ser suficientemente elevado para que resulten representativas de la totalidad de la mezcla. Por ello, los puntos de muestreo deben cubrir las distintas zonas del mezclador. En general, el número de muestras no debe ser inferior a 10.
- El tamaño de las muestras debe ser igual al de la unidad de dosificación.
- En mezclas poco cohesivas, la toma de muestras no debe inducir la segregación de los componentes.

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es la caracterización del proceso de mezcla en función de la proporción de principio activo en la mezcla y del tiempo de mezclado y determinar cómo afectan a la calidad de la misma. La razón de seleccionar estos dos parámetros se debe a que el primero está relacionado con las características de los componentes mientras que el segundo depende de los parámetros del proceso de mezcla. Para ello se preparará una

mezcla de dos componentes: paracetamol, como principio activo y lactosa, como excipiente a dos proporciones diferentes: 1:99 y 10:90, respectivamente por cada 100 mg de muestra, utilizando una mezcladora en "V" como equipo de mezclado.

4. Material y Métodos

4.1. Materiales

En este trabajo se utilizaron los siguientes productos: Paracetamol de Acofarma (Lote 140953-P-2); lactosa de Acofarma (lote 093102) y Etanol absoluto de Panreac (Barcelona).

4.2. Método analítico

Se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis modelo Ultrospec 3300 pro (Amersham Pharmacia Boitech, UK) a una longitud de onda de 245 nm. Los patrones fueron preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento: Se pesó una cantidad de paracetamol de $25 \pm 0,1$ mg, se lleva a un matraz de 100mL, se le añaden 10 mL de Etanol, se añade una parte de agua destilada hasta su total disolución y, finalmente se enrasa con agua destilada. Posteriormente se diluirá, si procede, con agua destilada hasta alcanzar la concentración deseada.

4.3. Equipo y condiciones del Mezclado

En el proceso de mezclado se utilizó una mezcladora en V modelo FTLMW-182L (Fibra Vibración. S.L. Barcelona) con una capacidad máxima de carga de 1 kg, a una velocidad de 20 rpm y con un radio de giro sobre su eje de 11 cm. El proceso se realizó considerando una carga de 100 g de una mezcla de paracetamol y lactosa con una proporción del 1 y del 10% de paracetamol, respectivamente. En ambos ensayos, se tomaron muestras a diferentes tiempos de mezclado: 15, 30, 60, y 120 minutos.

Los diferentes tiempos de mezclado se tomaron 10 alícuotas de la mezcla al azar, a diferentes profundidades y lugares, con un peso de 100 ± 5 mg, se llevan a un matraz de 100 mL, se le añade 10 mL de etanol, se enrasa con agua destilada hasta el volumen final, obteniéndose una disolución con una concentración teórica de 1,0 mg/100mL. Posteriormente, se mide la absorbancia, previa filtración de la muestra.

5. Resultados y Discusión

5.1. Validación del método analítico

Para determinar la homogeneidad de la mezcla es necesario tomar muestras a diferentes puntos y determinar la proporción de uno de los componentes, en nuestro caso, el paracetamol, utilizando un método analítico adecuado. Por ello se procedió a la validación del mismo siguiendo las normas descritas en la norma ICH-Q2 (R1), en concreto, los parámetros de linealidad, precisión, exactitud, límite de detección y de cuantificación [12].

Linealidad

Para validar el método se prepararon 5 soluciones estándar de paracetamol de concentraciones comprendidas entre 0,65 mg/100mL y 1,35 mg/100mL. Cada muestra se analizó por quintuplicado en 3 días diferentes no consecutivos a lo largo de una semana. El análisis de la varianza (ANOVA) de la regresión lineal se recoge en la Tabla 2. El ANOVA confirmó la linealidad del método analítico por el rechazo de la hipótesis nula de la desviación de la linealidad con un nivel de significatividad de 0,05 ($\alpha=0,5$). El coeficiente de correlación (r) obtenido fue 0,995 (Figura 2).

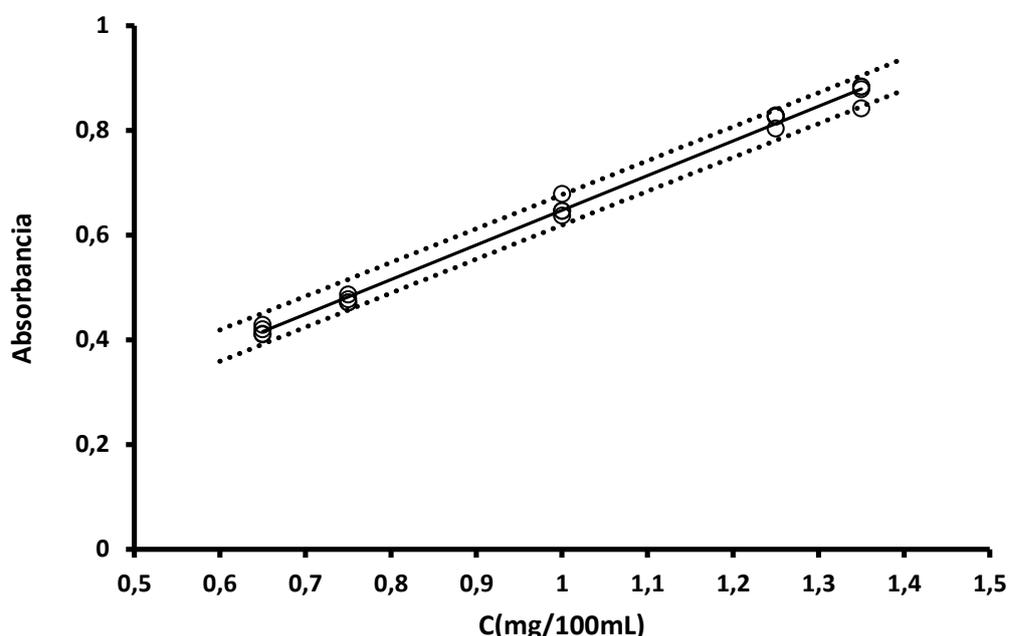


Figura 2.- Variación de la absorbancia frente a la concentración de paracetamol. Las líneas discontinuas representan los intervalos de confianza del 95% sobre la recta de regresión.

Además, un test t-student fue realizado para verificar si la ordenada en el origen estimada b_0 , es igual a cero. En este caso, los intervalos de confianza del 95% de b_0 contienen el cero y, por tanto la ordenada en el origen es estadísticamente igual a cero. Este resultado implica reestimar la pendiente (b_1), siendo la ecuación final de la recta de regresión:

$$\text{Absorbancia} = 0,648 \cdot C \text{ (mg/100mL)}$$

La desviación estándar del método (S_{yx}) fue 0,01373 siendo el coeficiente de variación (CV) del método analítico del 1,45%.

ORIGEN DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F. CALCULADAS
TOTAL	0,817804	24		
REGRESION	0,813467	1	0,813468	4314,8
RESIDUAL	0,004336	23	0,000189	
D.L. ^a	0,000642	3	0,000214	1,16*
ERROR	0,003694	20	0,000185	

Tabla 2.- Resultado del ANOVA de la regresión lineal. *No significativo

La ausencia de errores sistemáticos (sesgo) fue verificada utilizando la representación de la “concentración teórica frente a la concentración estimada “. La pendiente y la ordenada en el origen estimadas fueron $1,023 \pm 0,0156$ y $0,0248 \pm 0,0161$, respectivamente (Figura 3). Para comprobar la diferencia entre los valores estimados con respecto a aquellos considerando un ajuste ideal, es decir, uno y cero respectivamente, se realizaron dos test t-student con 23 grados de libertad y un nivel de confianza del 95%. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la ausencia de sesgo.

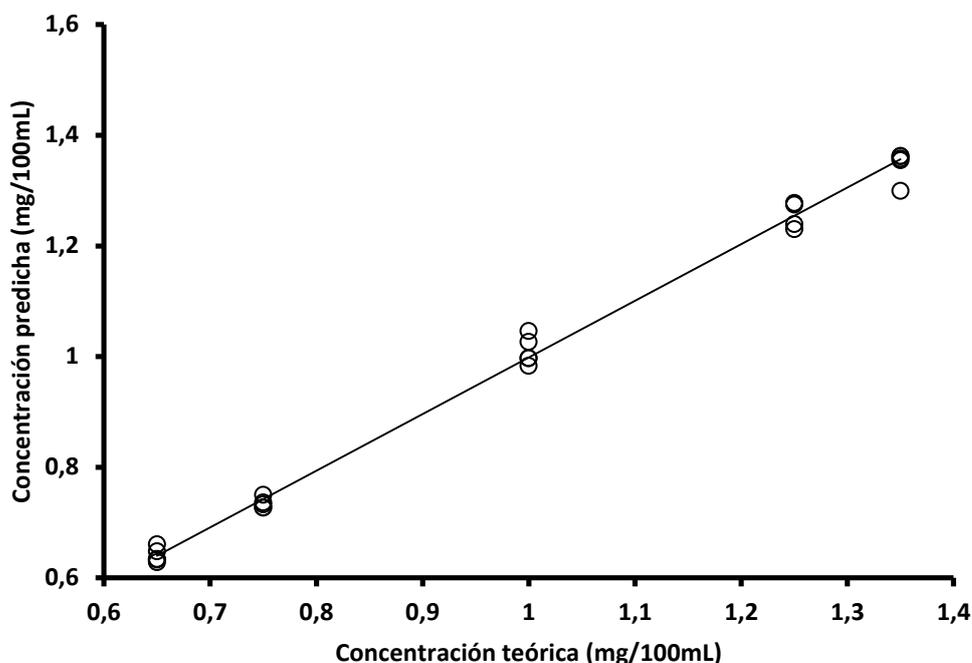


Figura 3.-- Ajuste ideal “concentración estimada vs concentración teórica” de paracetamol.

Límite de detección y de cuantificación

Los límites de detección (L.D.) y de cuantificación (L.C.) fueron calculados utilizando el método basado en la desviación estándar del método (S_{yx}) y la pendiente estimada (b_1).

$$L.D. = 3,3 \frac{S_{yx}}{b_1}; \quad (8)$$

$$L.C. = 10 \frac{S_{yx}}{b_1}; \quad (9)$$

Los valores obtenidos fueron 0,07 y 0,212 mg/100mL, respectivamente. El L.C. se encuentra muy por debajo de la concentración mínima del intervalo utilizado en la evaluación de la linealidad.

Exactitud

Este parámetro indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. Para su determinación se preparó tres concentraciones, la mínima, máxima y la intermedia del intervalo utilizado para evaluar la

linealidad; cada muestra se analiza por triplicado y durante tres días no consecutivos (Tabla 3). Los resultados se expresan como porcentaje de recuperación, es decir, la relación entre la concentración estimada y la teórica junto con el CV(%) o bien como la diferencia entre el valor medio y el valor verdadero, denominada sesgo ($\bar{x} - T$). La exactitud obtenida fue del $100,5 \pm 2,14\%$ ($n=9$) siendo del 0,52% expresada como sesgo.

CONCENTRACION TEORICA (mg/100ml)	ABSORBANCIA	CONCENTRACION ESTIMADA (mg/100ml)	% RECUPERACION
0,65	0,428	0,67	103,0
0,65	0,411	0,64	99,1
0,65	0,420	0,66	101,2
1,00	0,678	1,05	104,7
1,00	0,646	1,00	99,8
1,00	0,637	0,98	98,5
1,35	0,878	1,35	99,9
1,35	0,883	1,36	100,4
1,35	0,862	1,32	98,1

Tabla 3.- Resultados del ensayo de exactitud.

Precisión

La precisión del método, expresada como repetibilidad, fue calculada a partir del análisis de una muestra de 1,0 mg/ 100mL analizada seis veces ($n=6$). Bajo estas condiciones, la precisión fue del 0,13% ($\text{std}/\text{absorbancia media} \cdot 100$)

MUESTRA	#1	#2	#3	#4	#5	#6
ABSORBANCIA	0,620	0,621	0,622	0,622	0,621	0,622

Tabla 4 - Resultado del ensayo de precisión.

Precisión intermedia

La precisión intermedia fue analizada bajo las mismas condiciones, es decir, analista, aparato, mismos reactivos y durante periodos cortos de tiempo, pero realizando los análisis en diferentes días. En este caso, la precisión total corresponde a la precisión intermedia a diferentes tiempos, que se calcula a partir de la siguiente expresión [13]:

$$S^2_{\text{intermedia}} = S^2_{\text{medida}} + S^2_{\text{día}} \quad (10)$$

Donde s^2_{medida} corresponde a la varianza entre medidas, es decir, el error aleatorio en todas las muestras bajo condiciones de repetibilidad, mientras que $s^2_{\text{día}}$ corresponde a la varianza entre días (Tabla 5). Esta expresión nos permite conocer la capacidad del método analítico para repetir un resultado bajo condiciones de análisis definidas previamente. Para estimar ambas varianzas, cada día de trabajo se analizaron tres muestras independientes de una concentración de 1,0 mg/ 100mL, durante tres días [14]. Los resultados obtenidos fueron $1,52 \cdot 10^{-6}$ y $9,05 \cdot 10^{-4}$, para la varianza dentro medidas y entre días, respectivamente, siendo la precisión intermedia, expresada como desviación estándar relativa (RSD) del 2,97%, (Tabla 6) mientras que la diferencia entre días resulto no significativa de acuerdo con el test de Bartlett ($P < 0,05$).

	DIA 1	DIA 2	DIA 3
Muestra 1	1,023	0,974	1,048
Muestra 1	1,026	0,976	1,051
Muestra 1	1,027	0,974	1,048
Muestra 2	1,026	0,976	1,038
Muestra 2	1,027	0,974	1,036
Muestra 2	1,026	0,976	1,038
Muestra 3	1,024	0,976	1,039
Muestra 3	1,024	0,977	1,041
Muestra 3	1,023	0,976	1,039

Tabla 5. - Resultado del ensayo de precisión intermedia [7].

ORIGEN DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	VARIANZAS
Dentro-medidas	18	$2,7291 \cdot 10^{-5}$	$1,52 \cdot 10^{-5}$	$1,52 \cdot 10^{-6}$
Entre-días	8	0,021738	0,002717	$9,05 \cdot 10^{-4}$
Total	26	0,021765		

Tabla 6.- Resultado del análisis de la varianza de una vía para un modelo de efecto aleatorio correspondiente al ensayo de la precisión intermedia.

5.2. Caracterización del proceso de mezclado

Como paso previo a la caracterización del proceso de mezclado, se calculó el número adimensional de Froude para determinar el tipo de fuerzas que predomina en el proceso de mezclado propuesto. De acuerdo con la condiciones de trabajo utilizadas y los parámetros del proceso, el número de Froude obtenido fue 0,05, inferior a 0,2, valor límite establecido para determinar la naturaleza de la fuerza predominante, en nuestro caso, fuerzas gravitacionales por lo que se requieren mayores tiempos de mezclado para poder caracterizar adecuadamente el proceso de mezclado.

5.2.1. Mezcla con una proporción 10:90 de paracetamol y lactosa.

La desviación estándar segregada (σ_0) obtenida para esta proporción fue de 0,3. Para calcular σ_R debemos conocer previamente la granulometría de ambos componentes. En este caso, el paracetamol presenta una densidad de 1,3 g/mL, determinada con un picnómetro de helio y un tamaño medio de partícula de 34,6 μm (Figura 4). La lactosa presenta una densidad de 1,4 g/mL y un tamaño medio de 50 μm , datos suministrados por el fabricante. A la vista de estos datos no podemos utilizar la ecuación (4) para estimar σ_R y por tanto debemos utilizar la ecuación (5). Con los datos obtenidos en la granulometría del principio activo y para una dosis de 10 mg, se obtuvo un valor de $\sigma_R = 0,001398$, que expresada como RSD (%) es 1,40%, aproximadamente.

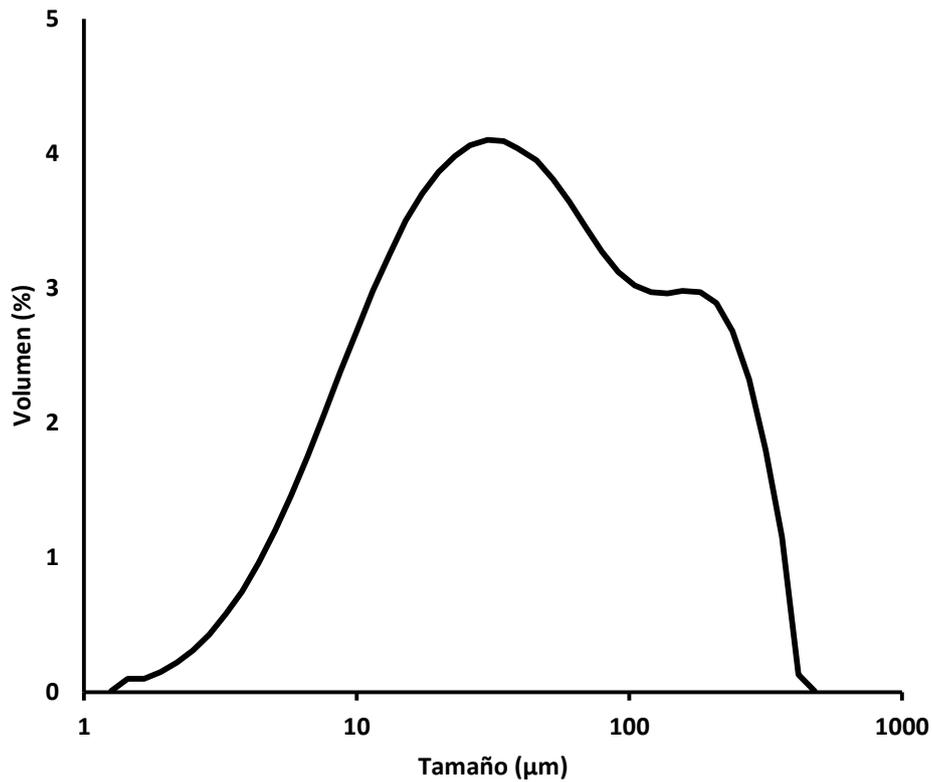


Figura 4.- Distribución de tamaños obtenidos para una muestra de paracetamol.

En la figura 5 se recoge la evolución del índice de mezclado “M3” (ver Tabla 1) para ambas mezclas. En el caso de la mezcla con una proporción 10:90, podemos observar que a partir de los 30 minutos se alcanza un valor próximo a 0,8 para llegar a un valor de 0,96 tras dos horas de mezclado. Sin embargo, de esta representación no podemos concluir si se ha alcanzado la homogeneidad de la mezcla. Solo sabemos que a medida que M3 se aproxime a 1, mayor será el grado de homogeneidad de la mezcla, lográndose ésta cuándo $\sigma = \sigma_R$ y, por tanto $M3 = 1$.

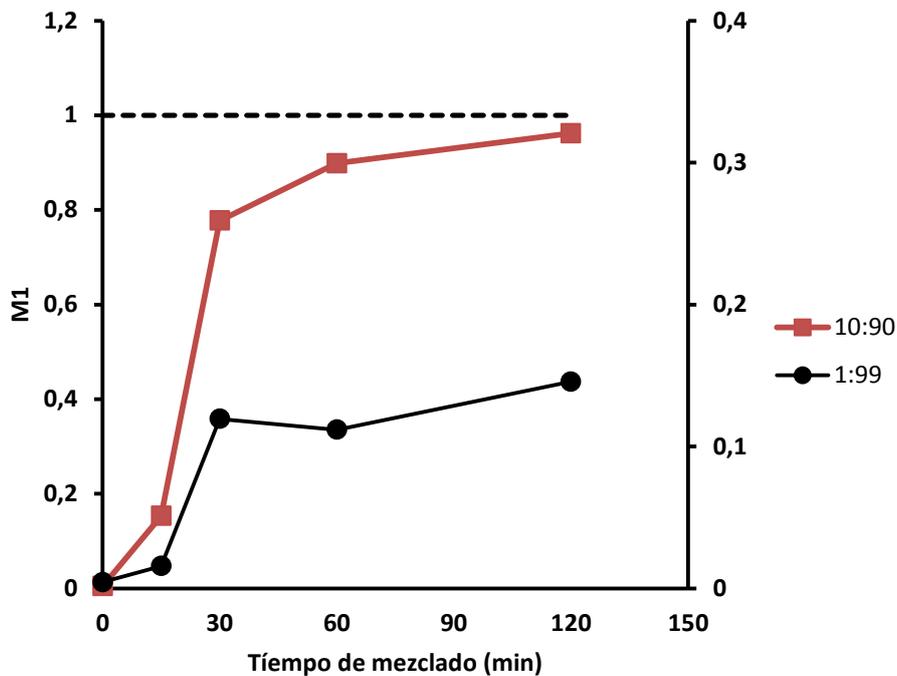
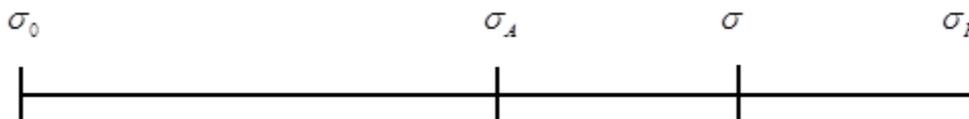


Figura 5.- Evolución del índice de Mezclado “M3” para ambas mezclas.

En principio, sabemos que la RSD de las muestras experimentales (σ) se encuentra entre los valores máximo y mínimo, de ahí la necesidad de establecer un criterio para determinar si se ha alcanzado o no la homogeneidad de la mezcla, la desviación estándar aceptable σ_A .



Si $\sigma < \sigma_A$, la mezcla es viable, en caso contrario no es factible en las condiciones propuestas.

Para calcular σ_A debemos fijar los límites de especificación del producto, en este caso un error del 5% con respecto al contenido teórico de principio activo. Esto implica que, al menos el 99,7% de las muestras analizadas, presentan un contenido teórico de principio activo del 10% con un error del $\pm 5\%$. De acuerdo con estos datos, σ_A es igual a 0,167, que se corresponde con una (RSD) _{Acceptable} del 1,67%. En principio y dado que $\sigma_R < \sigma_A$, podemos considerar factible alcanzar un grado de mezcla satisfactorio y, por tanto, el tipo de mezclador y las condiciones de trabajo son adecuadas.

En la tabla 1 del apéndice se recogen los datos obtenidos para las 10 muestras tomadas al azar para los diferentes tiempos de mezclado. La figura 6 recoge la evolución de la RSD de las diferentes muestras analizadas en función del tiempo de mezclado. Como se

puede observar, la RSD desciende rápidamente durante los primeros 15 minutos de mezclado, y alcanza un valor asintótico por debajo del límite del 1,67%, manteniéndose en esta situación durante el resto del proceso. Estos resultados nos indican que solo necesitamos 15 minutos de mezclado para obtener una mezcla con una proporción de paracetamol del 10% con un error del $\pm 5\%$ y una probabilidad del 99,7%. Estos datos nos permiten garantizar la homogeneidad de la mezcla. En resumen, dado que $\sigma < \sigma_A$ a partir de los 15 minutos, podemos afirmar que el proceso de mezcla, tal como se ha llevado a cabo, es adecuado para satisfacer el intervalo de tolerancia fijado previamente.

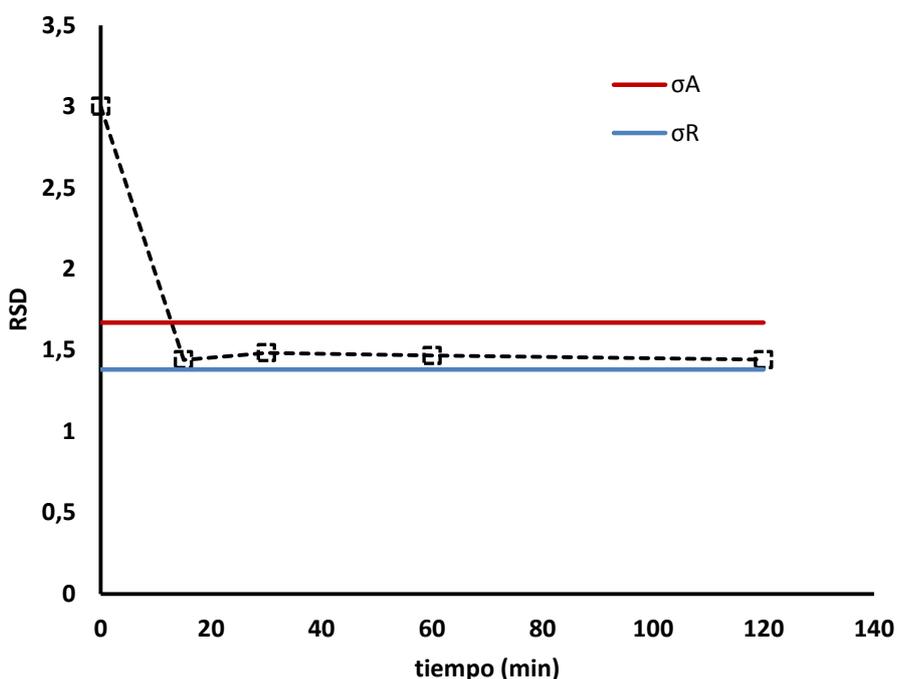


Figura 6.- Evolución de la RSD de la muestra en función del tiempo de mezclado para una mezcla 10:90.

5.2.2. Mezcla con una proporción 1:99 de paracetamol y lactosa.

La desviación estándar segregada obtenida para esta proporción fue de 0,1. La desviación estándar perfecta fue $4,42 \cdot 10^{-4}$, considerando una dosis de 1,0 mg, y del 0,44% expresada como RSD (%). Este resultado es lógico dado que σ_R es inversamente proporcional a la dosis.

Para calcular la máxima desviación estándar aceptable, se establecieron los límites de especificación en el 5% con respecto al contenido teórico de principio activo. Esto implica que, al menos el 99,7% de las muestras analizadas, presentan un contenido teórico de

principio activo del 1% con un error del $\pm 5\%$. De acuerdo con los resultados obtenidos, σ_A es igual a 0,167, que se corresponde con una $(RSD)_{\text{Aceptable}}$ del 1,67%.

En la tabla 2 del apéndice se recogen los datos obtenidos para las 10 muestras tomadas al azar a los diferentes tiempos de mezclado para una mezcla con una proporción 1:99. La figura 7 recoge la evolución de la RSD de las diferentes muestras analizadas en función del tiempo de mezclado. Como se puede observar la RSD de la mezcla se encuentra por encima del límite del 1,67%, valor correspondiente a la RSD aceptable, y por tanto, no podemos garantizar la homogeneidad de la mezcla dado que en ningún momento del proceso de mezclado podemos obtener una mezcla con una proporción de paracetamol del 1% con un error del $\pm 5\%$ y una probabilidad del 99,7%, es decir, $\sigma > \sigma_A$ y por tanto el proceso de mezclado tal como se ha realizado (tipo de mezclador y tiempo de mezclado) no es adecuado para satisfacer los límites de especificación del producto fijados en el 5%.

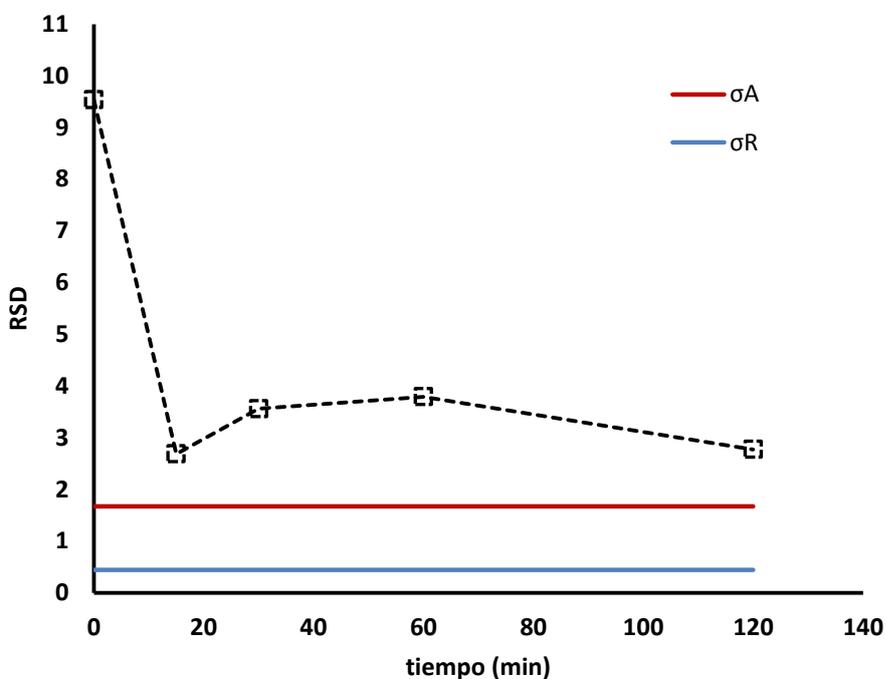


Figura 7:- Evolución de la RSD de la muestra en función del tiempo de mezclado para una mezcla 1:99.

Las razones de este comportamiento pueden ser varias, posiblemente relacionadas con los parámetros del proceso y las características de los componentes. En la figura 8 se recoge el diagrama causa-efecto o también llamado diagrama de Ishikawa donde se recogen los diferentes factores que condicionan el proceso de homogeneidad de la mezcla. Como se puede observar, podemos hablar de cuatro grandes factores: (1) aquellos relacionados con el equipo (tipo de mezclador, carga); (2) propiedades de los componentes (tamaño y forma, densidad, proporción de principio activo, etc); (3) condiciones ambientales (temperatura y humedad) y (4) factores relacionados con el

proceso de mezcla (orden de adición de los componentes en la mezcla, velocidad y tiempo de mezclado, etc).

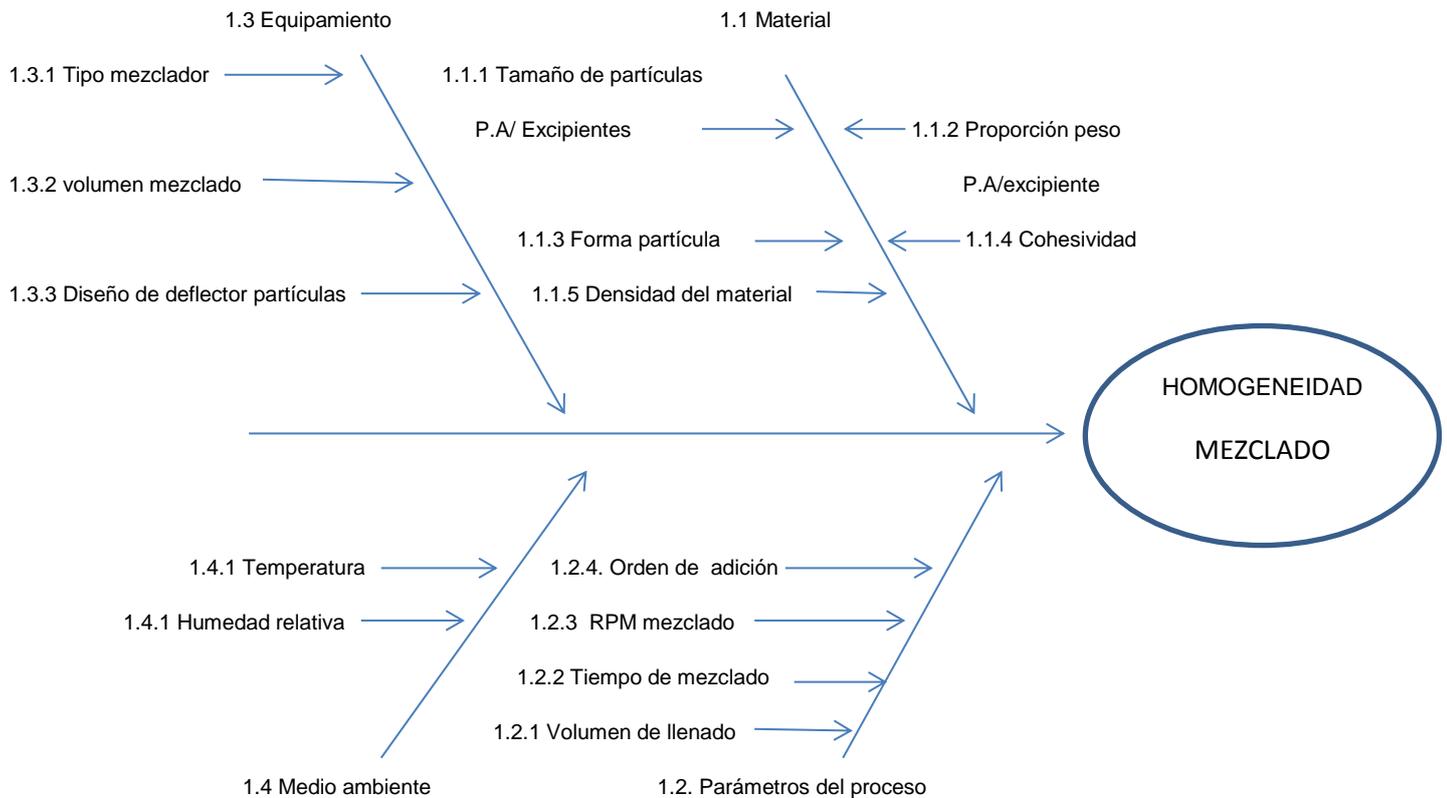


Figura 8- Diagrama de Ishikawa o causa - efecto para asegurar la homogeneidad de la mezcla (tomado de Adams y Cols., 2011, [15])

Entre los parámetros, el factor fundamental es la velocidad del proceso que, a su vez, está relacionada con el número de Froude. Los datos indican el predominio de las fuerzas gravitacionales ($N_{Fr} < 0,2$), mientras que para mezclas con bajo contenido de principio activo se recomiendan equipos con N_{FR} elevados [10]. Por tanto, para aumentar este número necesitaríamos incrementar la velocidad, pero nos encontramos con una limitación técnica, la velocidad de 20 rpm es la máxima que proporciona el mezclador. En el caso de los factores relacionados con los componentes, la variable analizada fue la proporción de principio activo/excipientes, observándose diferencias en función de esta relación. Ante esta situación, la alternativa sería modificar las características granulométricas de los componentes y analizar la incidencia de la cohesividad de los mismos.

6. Conclusiones

De los resultados presentados en esta memoria experimental se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Tras la validación del método analítico de acuerdo con las normas ICH, se puede afirmar que el método propuesto es lineal, preciso, exacto y fiable.
2. El tipo de mezclador y condiciones de trabajo son adecuadas para alcanzar la homogeneidad de la mezcla con una proporción del 10% de paracetamol con un margen de tolerancia del 5%, pero no así para una proporción del 1%.
3. En este último caso, las razones de este comportamiento pueden estar relacionadas con los parámetros del proceso (velocidad del proceso) y las características de los componentes (granulometría del principio activo/excipiente y cohesividad de los mismos).

7. BIBLIOGRAFIA:

- [1] M^a del Carmen Lozano, Damián Córdoba, Manuel Córdoba, Manual de Tecnología Farmacéutica .Tema 4 Editor: Elsevier B.V., 2010.
- [2] Consuelo Souto Pardo, Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Tema2 Mezclado de Sólidos.Editor: Ramón Martínez Pacheco, Editorial Síntesis, Madrid, 2016.
- [3] Brone, D., Alexander, A., Muzzio, FJ. Quantitative characterization of mixing of dry powders in V-blenders. AIChEJ. 44, 271-278, 1998.
- [4] Guidance for Industry: Powder Blends and Finished Dosage Units- Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment, October, 2003 (www.fda.gov)
- [5] P.M.C. Lacey. Mixing of solid particles. Trans. Inst. Chem. Eng. 21, 53-59, 1943.
- [6] Muzzio, FJ, Coodridge, CL, Alexander, L.Arratia, P., Yang, H., Sudah, O., Mergen, G., Sampling and characterization of Pharmaceutical powders and granular blends. Int. J. Pharm. 250, 51-64, 2003.
- [7] Lemieux, M., Léonard, G., Coucet, J., Leclaire, LA., Viens, F., Chaouki, J., Bertrand, F., Large-scale numerical investigation of solids mixing in a V-blender using the discrete element method. Powder Technol. 181, 205-216, 2008.
- [8] Rhodes, M. Introduction to Particle Technology, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New-York. 2008.
- [9] Poole, KR., Taylor, RF., Wali, GP., Mixing powders to fine-scale homogeneity: studies of batch mixing. Trans. Inst. Chem. Eng. 24, 305-315, 1964.
- [10] Huang, C-Y., Ku, M.S. Asymmetry effect of particle size distribution on content uniformity and over-potency risk in low-dose solid drugs. J. Pharm. Sci. 99, 4351-4362, 2010.
- [11] Schofield, C.Sutton, H. M. Mixing fundamentals in Powder Europa, Seminar A, Powder mixing systems, Rhein-Main-Halle,Wiesbaden, Warren Spring Laboratory, Stevnage, UK, and International Powder Institute, Chicago ILLINOIS 60690, USA, 1978.

[12] International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use Guideline. Validation of Analytical Procedures: text and methodology (ICH-Q2-R1), November, 2005.

[13] Maroto, A., Boqué, R., Riu, J., Rius, FX. Estimation of measurement uncertainty by using regression techniques and spiked samples. *Anal. Chim. Acta* 446, 131-143, 2001.

[14] Hoffman, D, Kringle, R. A total error approach for the validation of quantitative analytical methods. *Pharm. Res.* 24, 1157-1164, 2007

[15] S. Adam, Suzzi, D., Radeke, C., Khinast, G. An integrated quality by design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by discrete element method (DEM) simulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 42, 106-115, 2011.

APENDICE

Tabla 1.- Resultados del ensayo de la mezcla con una proporción 10:90 en función del tiempo de mezclado.

15 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,103	0,675	10,11
0,102	0,678	10,26
0,101	0,676	10,33
0,103	0,673	10,38
0,101	0,669	10,22
0,100	0,668	10,31
0,100	0,670	10,34
0,100	0,678	10,46
0,104	0,667	10,19
0,100	0,672	10,37

30 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,101	0,656	10,02
0,102	0,665	9,91
0,100	0,661	10,20
0,101	0,647	9,88
0,102	0,641	9,70
0,100	0,657	10,14
0,100	0,645	9,95
0,101	0,650	9,93
0,102	0,650	9,83
0,100	0,667	10,29

60 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad(mg)
0,102	0,689	10,42
0,100	0,707	10,91
0,102	0,709	10,73
0,101	0,703	10,74

0,102	0,687	10,39
0,102	0,702	10,62
0,101	0,689	10,53
0,101	0,689	10,53
0,100	0,690	10,65
0,102	0,700	10,59

120 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,103	0,658	9,86
0,101	0,669	10,22
0,100	0,659	10,17
0,100	0,665	10,26
0,102	0,658	9,95
0,100	0,660	10,18
0,102	0,666	10,07
0,102	0,657	9,94
0,101	0,669	10,22
0,101	0,665	9,96

Tabla 2.- Resultados del ensayo de la mezcla con una proporción 1:99 en función del tiempo de mezclado.

15 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,102	0,674	1,020
0,101	0,684	1,045
0,103	0,676	1,013
0,097	0,672	1,069
0,099	0,672	1,047
0,105	0,681	1,001
0,101	0,673	1,028
0,097	0,673	1,071
0,101	0,689	1,053

0,095	0,670	1,088
-------	-------	-------

30 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,101	0,661	1,010
0,099	0,657	1,024
0,101	0,662	1,011
0,100	0,663	1,023
0,099	0,660	1,029
0,105	0,713	1,048
0,094	0,680	1,116
0,096	0,676	1,086
0,105	0,715	1,051
0,105	0,679	0,998

60 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,099	0,675	1,052
0,105	0,676	0,993
0,102	0,673	1,018
0,096	0,670	1,077
0,104	0,676	1,003
0,101	0,676	1,033
0,095	0,673	1,093
0,097	0,689	1,096
0,098	0,674	1,061
0,104	0,670	0,994

120 minutos		
Peso (g)	Absorbancia	Cantidad (mg)
0,102	0,711	1,076
0,096	0,694	1,115
0,103	0,701	1,050
0,097	0,702	1,117
0,098	0,693	1,091
0,095	0,705	1,145
0,097	0,705	1,121
0,100	0,710	1,095
0,102	0,699	1,057
0,099	0,690	1,075