



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ingeniería

Maestría en Ingeniería de la Calidad y Productividad

Parametrización del proceso de mezclado de un sistema de polvos en
la industria farmacéutica

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

Maestro en Ingeniería de la Calidad y Productividad

Presenta:

QFB. Luis Gabino Hernández Hernández

Dirigido por:

M.I. Javier García Pérez

M.I. Javier García Pérez
Presidente

Dra. Marcela Gaytán Martínez
Secretario

M.C. Luis Alfredo Lúcia Mendoza
Vocal

Dr. Eric Huerta Manzanilla
Suplente

M.I. Arturo Escoto García
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Diciembre 2019
México

RESUMEN

Dentro de la industria en general, existe una cantidad de operaciones unitarias importantes e interrelacionadas entre sí, las cuales, integran a los sistemas de manufactura. La operación de mezclado de polvos es una de las operaciones con mayor importancia en la industria farmacéutica. La calidad y las características deseadas de los medicamentos finales resultan del desempeño del proceso de mezclado y, a su vez, éste se encuentra afectado por las características fisicoquímicas de las partículas, las condiciones y los parámetros de operación. Hoy día existe una cantidad importante de industrias que hacen uso del proceso de mezclado de una manera artesanal o mediante el conocimiento basado en la experiencia. Por ello, es de suma importancia realizar estudios mediante una metodología sistemática que, basada en el estudio de los factores que influyen en el proceso de mezclado polvos, se determinen las mejores condiciones para mejorar la calidad y la productividad del proceso de mezclado.

Existen diversas metodologías de evaluar el desempeño y calidad de un proceso de mezclado de polvos, basadas en la determinación de la variabilidad de concentración de los componentes dentro del sistema. Así, mediante el monitoreo de uno varios componentes clave, conocidos como activos o rastreadores, se puede determinar el desempeño y la calidad del proceso de mezclado. De manera paralela, se pueden determinar los factores que influyen en la distribución del rastreador dentro del sistema. El objetivo de este trabajo fue identificar de manera sistemática y óptima, aquellos factores del proceso de mezclado que tuvieron un impacto significativo en la homogeneidad de una mezcla de una fórmula farmacéutica a través de la determinación coeficiente de variación de la concentración de un ingrediente farmacéutico activo (API) y coeficiente de variación de la concentración de un rastreador coloreado. Para determinar el efecto de los factores se utilizó el diseño óptimo de experimentos y el análisis de varianza (ANOVA).

Palabras clave: mezclado de polvos, tiempo de mezclado, colorimetría, calidad de mezclado, homogeneidad.

SUMMARY

Into the industry in general, there are a number of important and interrelated unit operations, which integrate the manufacturing systems. The powder mixing operation is one of the most important operation in the pharmaceutical industry. The quality and wished characteristics of the drugs or medicaments results from the mixing operation performance, and the same time, this is impacted by the physical and chemical particles properties, the conditions and parameters of the operation. Today there are a significant number of industries that carry out the mixing process in a traditional way or through knowledge based on experience. Therefore, it is very important to conduct studies through a systematic methodology that based on the study of the factors that influence the process mixing powders, the best process parameter can be determined in order to improve the quality and the productivity of powder mixing process.

There are different methodologies in order to evaluate the performance and quality of powder mixing process, based on the measurement of concentration variability of the ingredients or components into the system. Thus, by monitoring one of the several key components, known as assets or tracers, the performance and quality of the mixing process can be determined. In parallel way, the factors that make influence on the distribution of the tracer within the system can be determined. The main objective of this work was identify of systematic and optimal way, those mixing process factors that impacted of significant way on the homogeneity of a pharmaceutical formula blend through the coefficient variation (CoV) measurement of the active pharmaceutical ingredient (API) and the coefficient variation measurement of a colored tracer. In order to determine the factors effect was used the optimal design of experiments and the variance analysis (ANOVA).

Key words: powder mixing, mixing time, colorimetry, mixing quality and homogeneity.

A FarmaQro, por todo el apoyo y recursos brindados
A mi abuelo, abuela y a mi mamá, porque ellos me han enseñado el valor del
trabajo, del esfuerzo y el poder del amor incondicional.

A cada uno de los integrantes de mi familia, porque a la distancia su apoyo
siempre ha sido el mejor.

A cada uno de mis amigos y compañeros, su apoyo siempre ha sido
imprescindible en el logro de mis metas. A ti Pepe por todo tu valioso e
incondicional apoyo.

Agradecimientos

A FarmaQro, S.A. de C.V. por todo brindarme las facilidades para el desarrollo de éste trabajo de tesis. Especialmente al QFB. Sergio Ramírez Pacheco, por su interés en el desarrollo de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo brindado durante el tiempo de estancia en la maestría.

A mi director de tesis, Javier García Pérez, por todos sus consejos y atinados comentarios para el enriquecimiento de este proyecto; además de sus ánimos para continuar cuando las cosas se tornaron difíciles. ¡Mil Gracias!

A mis profesores de maestría; a la Dra. Aurora Femat por su interés y apoyo en el desarrollo de mi trabajo, a la Dra. Marcela Gaytán por el aporte de sus conocimientos y disciplina; al M.C. Luis Lucía, por el incondicional apoyo y por compartir con nosotros toda su experiencia en la industria.

Al Dr. Eric Huerta por compartir toda su experiencia con nosotros y aportar todo su conocimiento para el desarrollo del conocimiento.

A todos mis amigos y compañeros de maestría; la estancia en el programa fue más amena a su lado.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN / PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1. Introducción	1
1.2. Planteamiento del problema	4
1.3. Justificación	6
2. ANTECEDENTES	8
2.1. Operación de Mezclado	8
2.1.1. Definición	8
2.2. Operación de mezclado en la industria farmacéutica	10
2.3. Tecnología de mezclado	13
2.4. Propiedades de los polvos	16
2.4.1. Distribución del tamaño de partícula	17
2.4.2. Forma de partícula	19
2.4.3. Densidad	20
2.4.4. Fluidez y cohesividad	21
2.4.5. Humedad	23
2.4.6. Compresibilidad	24
2.5. Mezclado de polvos	26
2.5.1. Condiciones y parámetros de operación de mezclado	28
2.5.2. Velocidad de mezclado	29
2.5.3. Tiempo de mezclado	30
2.5.4. Proporción de los componentes y nivel de carga	31
2.6. Calidad de mezclado	32
2.7. Desempeño de Mezclado	33
2.8. Técnicas para determinar la calidad de mezclado	35
2.8.1. Colorimetría	35
2.8.2. Análisis de imágenes	39
2.8.3. Espectroscopia cercano al infrarrojo	42
2.8.4. Cromatografía de alta resolución	43
2.9. Caracterización de la calidad de mezclado	45
2.10. Fundamentos teóricos	50

2.10.1.	Control de procesos	50
2.10.2.	Diseño de experimentos.....	51
2.10.3.	Etapas del diseño de experimentos	52
2.10.4.	Diseño óptimo de experimentos	54
3.	Hipótesis	56
4.	Objetivo general	56
4.1.	Objetivos particulares	56
5.	Metodología	56
5.1.	Lugar.....	56
5.2.	Composición de la fórmula farmacéutica	57
5.3.	Equipo de mezclado	57
5.4.	Proceso de mezclado	57
5.5.	Métodos analíticos	58
5.5.1.	Determinación de la concentración de rastreador por espectrofotometría.	58
5.5.1.1.	Materiales y reactivos	58
5.5.1.2.	Preparación de soluciones.....	59
5.5.1.3.	Preparación de la muestra	59
5.5.1.4.	Determinación de la concentración de rastreador.....	59
5.5.2.	Determinación de la concentración de API	61
5.5.2.1.	Preparación de muestra.....	61
5.6.	Desarrollo del proyecto	62
5.6.1.	Definición de las variables del proceso	62
5.6.2.	Análisis del sistema de medición.....	63
5.6.2.1.	Estudio tipo I para el método espectrofotométrico del rastreador ...	64
5.6.2.2.	Estudio tipo I para el método espectrofotométrico del API.....	65
5.6.2.3.	Matriz del diseño de experimentos y niveles de operación de los factores. 66	
5.6.3.	Realización del diseño experimental	69
5.6.4.	Análisis de los resultados.....	72
6.	RESULTADOS	74
6.1.	Análisis de varianza	74

6.1.1. Análisis de varianza del coeficiente de variación de la concentración del API. 74	
6.1.2. Análisis de residuales y efectos del modelo para API	76
6.1.3. Análisis de varianza del coeficiente de variación del rastreador.	79
6.1.4. Análisis de residuales y efectos del modelo para Rastreador	81
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	84
7.1. Distribución del API en el sistema de mezclado.	84
7.2. Distribución del rastreador en el sistema de mezclado.....	85
8. CONCLUSIONES	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama del proceso de mezclado (Farmaqro, S.A de C.V)	12
Figura 2. Mezclador convectivo industrial. (Tomada de Basinskas and Sakai, 2016).....	14
Figura 3. Mezcladores típicos (Tomada de Bridgwater, 2012).....	15
Figura 4. Micrografías de silicón. Tomada de <i>Lumay et al.</i> , (2012).	20
Figura 5. Diferentes mecanismos de interacción entre partículas (Tomada de Shah <i>et al.</i> , 2017).....	23
Figura 6. Esquema de los dominios del mezclador. (a) Representa el dominio completo. (b) Representa los subdominios del mezclador (Tomada de Cho <i>et al.</i> , 2017).....	34
Figura 7. Dispersión del óxido de hierro (a-b) y desintegración de aglomerados (tomada de Barling <i>et al.</i> , 2015).....	38
Figura 8. CIE espacio de color de un sistema de coordenadas (tomada de Barling <i>et al.</i> , 2015).....	39
Figura 9. Sistema usado para transferir imágenes. (tomada de Ammarcha <i>et al.</i> , 2017).....	41
Figura 10. Descripción general de un proceso	54
Figura 11. Modelo de las variables en el proceso de mezclado	63
Figura 12. Estudio Tipo I del sistema de medición del Rastreador	65
Figura 13. Estudio Tipo I del sistema de medición del API	66
Figura 14. Diagrama de los puntos de muestreo	70
Figura 15. Primer modelo de ANOVA para el CoV de concentración de API	74
Figura 16. Segundo modelo de ANOVA para el CoV del API.....	75
Figura 17. Cuarto modelo de ANOVA para el CoV del API	75
Figura 18. Resultados del análisis de regresión del modelo ANOVA para el CoV del API	76
Figura 19. Primer modelo de ANOVA para el CoV del rastreador	79
Figura 20. Segundo modelo de ANOVA para el CoV del rastreador	79
Figura 21. Tercer modelo de ANOVA para el CoV de la concentración del rastreador.....	80

Figura 22. Resultados del análisis de regresión del ANOVA para el CoV del rastreador.....	80
---	----

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comprensibilidad de polvos evaluada por el índice de Carr para N = 500 (modificada de Traina <i>et al.</i> , 2013)	25
Tabla 2. Composición de la fórmula farmacéutica KSK001	57
Tabla 3. Tabla de datos para estudio tipo I sistema de medición para la determinación de la concentración de API y rastreador.....	64
Tabla 4. Parámetros de control y niveles de proceso de mezclado de la fórmula KSK001	67
Tabla 5. Diseño optimo experimental del proceso de mezclado de la formula KSK001 a partir del logaritmo de Fedorov (Fedorov, 2010).....	68
Tabla 6. Identificación de las muestras del mezclado.....	71
Tabla 7. Resultados de la realización del diseño experimental	73

1. INTRODUCCIÓN / PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Introducción

Los procesos de producción en la industria farmacéutica están constituidos por operaciones unitarias interrelacionadas de manera sistemática, que transforman las materias primas en medicamentos que deben cumplir especificaciones establecidas para garantizar su aptitud de uso, es decir su calidad. Dichas especificaciones se obtienen mediante el control de los procesos durante las diferentes etapas de producción, en dónde, están propensas a sufrir efectos negativos debido a las variaciones de los procesos, a las diferencias de las materias primas y a las condiciones ambientales. De manera que, la falta de control y comprensión de los procesos puede derivar en productos defectivos, desperdicios, reprocesos, retrabajos, aumento de gastos, retiro de producto del mercado e inclusive pérdida de confianza de los consumidores y el daño a la salud de los mismos.

En los últimos años la regulación farmacéutica ha dado mayor atención a la calidad de los productos, lo cual, resultó en el enfoque o iniciativa de calidad por diseño (QbD, Quality by Design). Este concepto se define por un enfoque sistemático basado en la comprensión y el conocimiento de los procesos y de los factores que afectan a éstos; con una perspectiva científica y con el control de los riesgos. De tal manera que, la calidad del producto sea resultado del diseño del control de las variables implícitas y explícitas de la formulación y el proceso de manufactura. Así, la operación de mezclado de polvos puede ser diseñada a través del estudio de las relaciones que existen entre los atributos de la calidad y los parámetros de procesos, además de otros factores; los ambientales y las características intrínsecas de las partículas.

El mezclado de polvos es una operación relevante para industrias como la alimenticia, cementera, metalurgia, plástica, metalúrgica, minera, entre otras; sin embargo, en la farmacéutica el mezclado es un paso crítico en relación con la

precisión entre la dosificación de los ingredientes activos (API, active pharmaceutical ingredient) y la eficacia y seguridad de los pacientes. Por ello, la homogeneidad o uniformidad de una mezcla es crítica cuando se debe asegurar la dosis de los medicamentos, siendo ésta su mayor atributo de calidad y desempeño de un proceso de mezclado.

La formulación de los productos farmacéuticos varía en su complejidad, así como el mismo proceso de mezclado de polvos. El mezclado se desarrolla a través del suministro de energía mecánica a un sistema de partículas, con el propósito de hacerlas interaccionar hasta que estén distribuidas en un sistema homogéneo de alta calidad. Sin embargo, se debe establecer un criterio de calidad de mezclado para cada tipo de producto debido a sus diferencias físicas, químicas y operacionales como: las características de las materias primas, los volúmenes de formulación, el diseño y la tecnología de los equipos, las condiciones de proceso, el personal y la metodología para realizar el mezclado.

Diversos son los factores que pueden tener un impacto en la homogeneidad de una mezcla final. Entre ellos, tenemos las propiedades de las partículas; los parámetros del proceso y condiciones ambientales. Así, estudiar y mejorar de la calidad de un sistema de mezclado, supone comprender los fenómenos físicos y químicos dados entre las partículas durante la operación y su relación con los factores de operación y las condiciones ambientales. Las principales propiedades de las partículas que son tomadas en cuenta son: su distribución de tamaño de partícula, la densidad, la forma, la porosidad, entre otras. Dentro de los factores de operación que son considerados son: la velocidad de mezclado, tiempo de mezclado, el nivel de carga, entre otros. Estos últimos, tienen la propiedad ser manipulables y controlables pero, cambian de acuerdo con la tecnología del proceso y el tipo de industria. Por lo tanto, concierne a cada industria; acorde con las características de sus productos y procesos, establecer los valores de los parámetros de operación del proceso de mezclado para alcanzar la homogeneidad deseada.

Existen distintas metodologías enfocadas a la evaluación de la homogeneidad. Aquellas dirigidas al estudio del comportamiento dinámico de las partículas en el sistema, tratando de predecir su distribución. Las metodologías orientadas a la determinación de la variación de la homogeneidad de los componentes mediante modelos estadísticos. Sin embargo, debido a las disimilitudes de las propiedades de los procesos, materias primas y tecnologías, las metodologías difieren unas de otra, pero con el mismo objetivo, determinar la homogeneidad del mezclado y a su vez, el desempeño del proceso.

En centros de investigación e industrias con acceso a tecnologías sofisticadas, los procesos de mezclado son evaluados con métodos que permiten el estudio de las propiedades físicas y químicas de las partículas, hasta la evaluación de la homogeneidad en tiempo real. A pesar de ello, en industrias con menor acceso a tecnología y recursos, los análisis para evaluar la homogeneidad se realizan de manera empírica, es decir, sin un enfoque científico-sistemático que ponga en evidencia el efecto de las propiedades de las partículas, los parámetros de operación y las condiciones ambientales. Así, la falta de comprensión de los fenómenos que gobiernan el proceso de mezclado y el carente conocimiento acerca de los factores implicados, pueden inhibir el desarrollo de formas innovadoras de técnicas de evaluación y métodos de optimización del proceso de mezclado de polvos.

En la actualidad, las técnicas de evaluación *in silico*¹ y aquellas de evaluación en tiempo real presentan amplias ventajas frente a técnicas tradicionales. Sin embargo, la introducción de éstas en la industria parece lejana ya que, representan un incremento en los costos de operación, debido a los costes de instrumentación y especialización de personal. Además, la aplicación de éste tipo de técnicas omite consideraciones propias de la industria como: los volúmenes de producción, el número de ingredientes, tampoco es factible seleccionar el tamaño de las partículas,

¹ “hecho por computadora o vía simulación computacional”

lo que generaría altos costos y bajos rendimientos de producción en procesos a gran escala.

Resaltando las propiedades de las partículas, en la industria se reciben diversos lotes de materias primas a partir de distintos proveedores, lo cual no es considerado en diferentes estudios de investigación. Durante los ciclos de fabricación, desde su origen hasta su uso en el proceso de mezclado, las materias primas pasan por etapas como el envasado, almacenaje, transporte, carga y descarga; además de factores como vibraciones, variaciones de humedad y cambios de temperatura. Estos factores modifican las propiedades intrínsecas de las partículas, aspecto no considerado en estudios del mezclado de polvos, ya que con frecuencia se selecciona el tamaño de las partículas y se estudia su morfología, densidad, porosidad y humedad. Sin embargo, durante las diferentes maniobras dentro de la industria, las singularidades de las partículas pueden ser modificadas al llegar al proceso de mezclado.

Diferentes factores están implícitos en el proceso de mezclado para alcanzar la homogeneidad deseada, esto hace que, su estudio deba ser realizado por análisis multivariable que proporcionen información del efecto de cada uno de los factores sobre el grado de homogeneidad. El diseño de experimentos (DoE, Design of Experiments) es la herramienta clave para la calidad por diseño en de la industria y en el campo de la investigación, ya que representa un planteamiento sistemático para desarrollo de procesos y la introducción del pensamiento científico.

1.2. Planteamiento del problema

Diversos trabajos se han desarrollado para establecer las mejores condiciones de la operación de mezclado, así como la optimización del mismo. Ejemplo de ello, son los trabajos desarrollados por algunos autores (Barling, Morton, & Hapgood, 2015; Kingston & Heindel, 2014; Osorio & Muzzio, 2016) quienes han desarrollado modelos multivariable para analizar el efecto de los parámetros de operación en el

mezclado de un sistema granular a nivel laboratorio. En general, sus conclusiones indican que la calidad u homogeneidad del sistema granular, o bien, su segregación se ve afectada de manera significativa por los parámetros de operación seleccionados. Sin embargo, cada una de las industrias tiene sus propios procesos, equipos, procedimientos, inclusive materias primas diferentes.

Estudios similares han sido realizados en la industria farmacéutica (Crouter & Briens, 2014; Mendez, de Carli, & Garcia, 2010) dónde, los parámetros de control y las condiciones suelen ser más estrictas; ya que se debe garantizar la calidad de los productos para seguridad de la salud de los consumidores; además, éste tipo de giro industrial suele innovar de manera continua (Rogers & Ierapetritou, 2015). Diversas metodologías han sido propuestas; el análisis de imágenes en procesos de mezclado continuo, el uso de espectroscopía cercana al infrarrojo (NIR), entre otras; sin embargo, la mayoría de las veces resulta costoso y las industrias prefieren no invertir en dichas metodologías; es decir, la industria busca invertir lo menos posible para incrementar los márgenes de utilidad, sin descuidar o comprometer la calidad de los productos.

Recientemente, las autoridades regulatorias de la industria farmacéutica han adoptado la perspectiva de calidad por diseño (QbD, Quality by Design) en conjunto con la tecnología analítica de proceso (PAT, process analytical technology) que han permitido el desarrollo de nuevas metodologías rápidas y confiables. Si bien QbD no es un concepto nuevo, éste fue propuesto en 1920 por Sir Ronald Fisher, en la industria farmacéutica y en sus regulaciones ha sido incluido en los últimos años. Por otro lado, el entorno de la tecnología analítica de proceso (PAT) fue expuesta por la FDA (Food and Drug Administration) in 2004 para la innovación, manufactura y aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica. Ésta tiene como objetivo el monitoreo de los atributos de la calidad durante el proceso para asegurar la calidad del producto.

La calidad, los costos, así como los tiempos de entrega de los productos son puntos clave para el desarrollo de un plan estratégico de negocio y competitividad para las industrias. La calidad por diseño (QbD) y la tecnología analítica de proceso (PAT) son ejes de dicha estrategia, poniendo en evidencia el efecto de las variables del proceso que impactan a la calidad y, de esta manera realizar el monitoreo y control para asegurar la calidad de los productos. Sin embargo, para llevar a cabo la optimización de los procesos es necesario establecer modelos estadísticos para descubrir las relaciones entre las diferentes variables y los parámetros óptimos del proceso.

El diseño óptimo es una de las principales herramientas en los procesos de manufactura, éste es utilizado para determinar los principales parámetros de operación, determinando los mejores niveles de operación de los controles de procesos, minimizando el efecto de otros factores que pudieran tener un impacto en la calidad de los productos, evitando la pérdida de calidad y el aumento de los costos. Sin embargo, el uso de diseños óptimos es escaso en estudios dentro del ámbito industrial (Politis, Colombo, Colombo, & Rekkas, 2017). Así, el interés de la industria es crear procesos menos sensibles a las variaciones de factores que son difíciles de controlar, a un menor costo posible.

1.3. Justificación

En la actualidad FarmaQro, S.A. de C.V., es una empresa 100 % maquiladora, por lo que resulta importante asegurar la calidad de los procesos y de productos que son fabricados para varias farmacéuticas a nivel nacional e internacional. La producción de polvos a granel ocupa aproximadamente el 70% de las operaciones de fabricación, el resto lo ocupan líquidos orales, ungüentos, productos dermatológicos, comprimidos, entre otros. Por ello, la calidad de los productos a base de polvos a granel es un aspecto de alta importancia para la empresa. Sin embargo, se han reportado productos en polvo fuera de especificación o que no cumplen con la calidad especificada por el cliente, especialmente problemas

relacionados con la falta de homogeneidad de las mezclas de polvos. Esto ha llevado a recibir reclamaciones por parte de los clientes, devolución de producto, aumento de reprocesos, aumento de inventario en los procesos de producción y en el área de almacén, además de pérdidas económicas.

El departamento de desarrollo ha investigado las causas más probables que pueden llevar a la falta de homogeneidad del mezclado de polvos. Éste problema se ha presentado especialmente en un producto y las causas más probables fueron identificadas; la proporción del llenado del mezclador, la velocidad de mezclado, el uso de las materias primas con un periodo largo de almacenamiento, falta de capacidad del personal e instrucciones de operación no adecuadas. Pero cabe mencionar que, el proceso es validado por el cliente, quien, a la vez emite las instrucciones de fabricación y acondicionamiento, por lo que no se pueden hacer modificaciones al proceso sin tener un sustento técnico-científico para llevar a cabo los cambios necesarios bajo el sistema de control de cambios de FarmaQro, S.A. de C.V. Sin embargo, los costos por la pérdida de la calidad son absorbidos por ésta última.

Debido a la problemática sobre la falta de homogeneidad del mezclado de polvos y tratándose de un producto farmacéutico, se analizaron datos históricos de 10 lotes fabricados durante el primer semestre del año 2019 y evaluados por el laboratorio de calidad, quien determina el coeficiente de variación (CoV) de concentración del ingrediente activo (API², por sus siglas en inglés) para realizar la liberación del producto. Los resultados arrojaron que al menos 7 lotes están fuera de la especificación requerida por el cliente. Esto lleva a que se levanten desviaciones internas (Sistema de desviaciones), así como, acciones de contención, acciones correctivas y acciones preventivas (Sistema CAPA).

² API, Active Pharmaceutical Ingredient

La presente investigación tiene como objetivo determinar los parámetros del proceso de mezclado de la fórmula farmacéutica KSK001, que tienen un efecto en la variación del CoV del API para asegurar el cumplimiento de la calidad al cliente y la seguridad de los pacientes, mediante un enfoque sistemático y el uso del diseño óptimo experimental para hacer un uso racional de los recursos y el tiempo de la organización, tomando en cuenta como factores la velocidad de mezclado, el porcentaje de carga o capacidad del mezclador, el tiempo de mezclado, la proporción de aglomerantes y el excipiente B; teniendo en cuenta disminuir los valores del CoV de la concentración del API.

El presente trabajo de investigación está dividido en 8 capítulos que proponen el desarrollo de una metodología para el estudio de los factores que afectan la homogeneidad del mezclado de polvos. En el capítulo 2 se define la operación de mezclado, analizando sus principales características y principios físicos, así como las principales características fisicoquímicas de los polvos, propuestas en diferentes investigaciones y su efecto en la homogeneidad de una mezcla. En el capítulo 3 se plantea la hipótesis a comprobar. En el capítulo 4 se define el objetivo del presente trabajo. El capítulo 5 describe la metodología que se siguió para alcanzar los objetivos y comprobar la hipótesis. Los capítulos 6 y el capítulo 7 plantean los resultados obtenidos y la discusión de los mismos, respectivamente. Al final, el capítulo 8 establece las conclusiones derivadas de esta tesis.

2. ANTECEDENTES

2.1. Operación de Mezclado

2.1.1. Definición

El mezclado define como el proceso de combinar materiales dentro de una misma especificación para producir un producto intermedio homogéneo (Venables & Wells, 2001). Dentro de la industria, se precisa como una operación unitaria, donde se hacen interactuar dos o más componentes a través de una fuerza mecánica hasta

obtener una distribución homogénea, con el objetivo de obtener las especificaciones deseadas de los productos finales. De acuerdo con Cullen *et al.*, (2017) la definición de una mezcla perfecta es aquella dónde la varianza de la concentración de sus componentes se aproxima a cero, en contexto con la calidad del mezclado de polvos. Desde un punto de vista físico y químico, el proceso de mezclado de polvos está descrito por los fenómenos de difusión-advección dados entre las partículas y el medio que las rodea (Bridgwater, 2012b; Sibik, Chalus, Maurer, Murthy, & Krimmer, 2017).

La definición de mezclado engloba aspectos importantes que son aprovechados el desarrollo de metodologías para su estudio. Por un lado, se encuentran los aspectos dinámicos y mecánicos de las partículas de los polvos enfocados a predecir el comportamiento de las partículas a través del tiempo (Legoix, Gatamel, Milhé, Berthiaux, & Mizonov, 2017). El mezclado de materiales, ya sean gases, líquidos o sólidos, se da por un fenómeno de difusión-advección, el cual, depende de la interacción de las propiedades de los materiales, el espacio y el tipo de mezclador. Por otro lado, se encuentra la perspectiva estadística; dónde el proceso de mezclado se plantea como un proceso estadístico, en el cual, un grupo de partículas se divide y se recombina de manera repetida, de manera que la probabilidad, de que cada partícula se encuentre en cualquier punto dado de un sistema en un momento dado, se incrementa (Venables & Wells, 2001).

En diversas industrias, el proceso de mezclado es una operación central, por ejemplo: la alimenticia, cementera, minera, cerámica, metalúrgica, farmacéutica, fertilizantes, plásticas, químicas, entre otras (Halidan, Chandratilleke, Dong, & Yu, 2018; Harnby, 2000; Legoix *et al.*, 2017; Mendez *et al.*, 2010; Shenoy, Innings, Tammel, Fitzpatrick, & Ahrné, 2015; Xu *et al.*, 2017). La calidad y los atributos característicos de los productos de estas industrias, están en función del desempeño de la operación de mezclado. Sin embargo, en la industria farmacéutica la calidad está directamente relacionada con la seguridad y efectividad de las

formulas farmacéuticas dirigidas a la fabricación de medicamentos para la salud de los pacientes (Barling *et al.*, 2015; Osorio & Muzzio, 2016).

2.2. Operación de mezclado en la industria farmacéutica

De manera frecuente, las personas se encuentran consumiendo tabletas, píldoras, capsulas, grajeas y otro tipo de medicamentos, esperando que éstos contengan de manera exacta lo que se declara que contienen. Normalmente seguimos las indicaciones de nuestro médico; tomar una pastilla cada ocho horas por 7 días; así que antes de ir a la cama, abrimos el empaque y tomamos una pequeña píldora sabiendo que todo estará bien, tu salud mejorará al día siguiente. Sin embargo, no consideramos sí en verdad la píldora contiene la cantidad que aparece en el empaque o bien, sí ésta fue fabricada de manera correcta. La confiabilidad de los productos farmacéuticos usados para la salud humana dependen de la seguridad, efectividad y calidad (Muzzio, Shinbrot, & Glasser, 2002). De acuerdo con Barling *et al.*, (2015) para la farmacéutica, alcanzar un alto grado o calidad de homogeneidad es muy importante, debido a las pequeñas cantidades de polvos usadas en la dosificación de los ingredientes activos.

El mezclado de polvos ha sido estudiado por al menos 60 años y está presente en la mayoría de los procesos de producción de la industria farmacéutica, principalmente en la fabricación de formas sólidas (A. N. Huang & Kuo, 2014; Nagy *et al.*, 2017). Éstas están conformadas por polvos, capsulas, pellets, gránulos, píldoras; derivadas de procesos de mezclado, granulados, molidos, compresión, etc. Para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos se deben cumplir los requerimientos físicos, químicos y biológicos; además, todas las etapas de fabricación deben ser diseñadas, controladas y ejecutadas de manera científica (Yu, 2008).

En los últimos años, las instituciones regulatorias como FDA han enfatizado la importancia de la evaluación de la química, los controles de producción, así como

de la misma producción (Weissman & Anderson, 2015). Dicha evaluación es un sistema de aseguramiento de la calidad enfocado hacia los atributos críticos de calidad e integra los principios de QbD y tecnología analítica de proceso (PAT, process analytical technology) para mitigar los riesgos de producir productos de mala calidad (Engisch & Muzzio, 2016). De acuerdo con (Legoix *et al.*, 2017) la cuestión del mezclado se puede descomponer en la calificación de los componentes y la calificación de los parámetros de operación, lo cual es clave para el diseño, la formulación o la mejora y optimización del proceso de mezclado.

Actualmente, con el desarrollo de los avances tecnológicos se han planteado procesos de mezclado continuo. Sin embargo, en la mayoría de la industria farmacéutica aún predomina el desarrollo de procesos por lotes (*batches*) (Engisch & Muzzio, 2016). El batch, de acuerdo con el apartado 21 del código federal de regulación (CFR) de las buenas prácticas de manufactura de FDA, se define como la cantidad específica de un medicamento u otro material que se pretende tenga características y calidad uniforme, dentro de los límites de especificación y que se produce con un solo pedido de fabricación durante el mismo ciclo de éste.

Las etapas para llevar a cabo proceso de mezclado de polvos en *batches* dentro de la industria farmacéutica son comunes en otro tipo de industrias. El primer paso consiste en agregar los ingredientes a mezclar, la carga de los ingredientes varía en cantidad y tiempo de adición, ya que durante transcurso del mezclado se suelen adicionar otros ingredientes. El segundo paso, consiste en generar el movimiento de las partículas a través del suministro de energía mecánica en un intervalo de tiempo suficiente para distribuir a las partículas de polvo de manera homogénea (Bridgwater, 2012c). El cuarto paso consiste en tomar muestras del sistema para evaluar su homogeneidad, al final, si ésta cumple con las especificaciones la mezcla es descargada en contenedores individuales. El proceso de mezclado se describe en la figura 1.

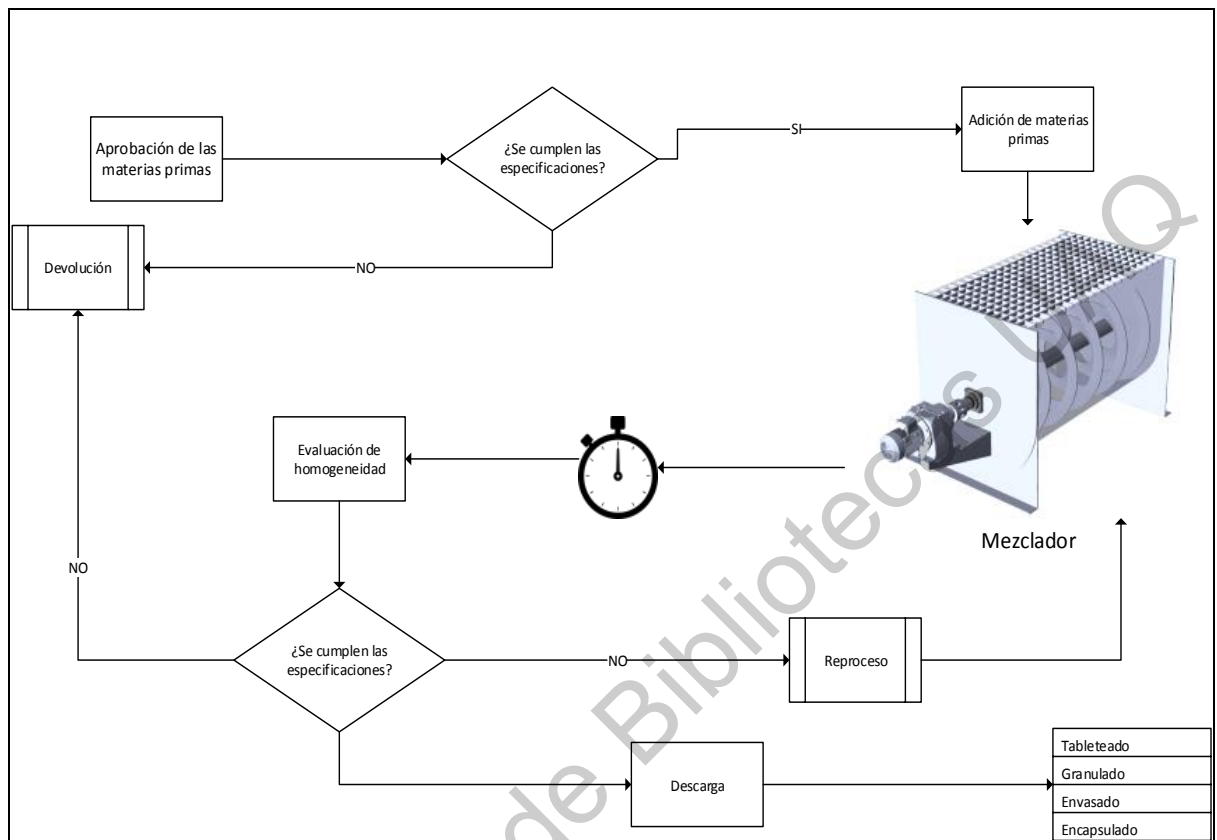


Figura 1. Diagrama del proceso de mezclado (Farmaqro, S.A de C.V)

Este trabajo realizado en Farmaqro, S.A. de C.V., pretende comprender y optimizar el proceso de mezclado de polvos de una formulación farmacéutica, es decir, se pretende definir los parámetros óptimos de la operación de mezclado a través de la determinación de la homogeneidad del producto final. Una definición de mezclado es fundamental para definir la metodología a desarrollar y estructurar un posible modelo de predicción con el objetivo de mejorar el mismo proceso de mezclado. Existen pocos estudios realizados en sistemas complejos de formulación de polvos en la industria. La mayoría de estos se desarrollan en mezclas sencillas de dos o tres ingredientes en centros de investigación y, con factores controlados. Sin embargo, en la industria existen factores que son difíciles de controlar, pero pueden

ser estudiados para establecer controles con el fin de reducir su impacto en la calidad y el desempeño del proceso de mezclado.

En los siguientes apartados describen las etapas y consideraciones que se deben tomar en cuenta para el diseño o mejora de en proceso de mezclado. El orden que se sigue es; analizar la tecnología, principalmente el mezclador con el cual se realiza el mezclado; evaluar las características de las materias primas o ingredientes en forma de polvos; establecer las condiciones de operación y establecer la manera de realizar la evaluación de la homogeneidad del sistema de mezclado.

2.3. Tecnología de mezclado

La operación de mezclado se puede dividir en dos categorías, el mezclado de fluidos y el mezclado granular, con base en el tipo de comportamiento de las partículas. El mezclado de fluidos se usa para integrar líquidos, líquidos-gases o líquidos-sólidos obteniendo siempre un sistema al final líquido. En cambio, en el mezclado granular se hacen interactuar partículas sólidas, sólidos-líquidos o sólidos-gases. Así, el mezclado granular está estrechamente relacionado con el mezclado partículas de polvos en la industria farmacéutica, el cual compete al desarrollo del presente estudio, sin embargo, otras industrias se encuentran inmersas en el proceso de mezclado granular.

En la actualidad, la industria farmacéutica ha adoptado innovadoras tecnologías de mezclado como por ejemplo, los mezcladores de alimentación continua o mezcladores continuos que permiten tener un mejor control de la operación y una optimización del tiempo de operación (Cullen *et al.*, 2017). Sin embargo, el mezclado por *batches* sigue siendo utilizado en la mayoría de las industrias, lo cual se puede deber a varias razones, por ejemplo: la falta de estudios sistemáticos, la comprensión de los sistemas, la falta de especialización del personal y la falta de inversión.

La elección de la tecnología para la operación de mezclado es un aspecto importante cuando se diseña o se quiere mejorar un proceso de mezclado (Bridgwater, 2012c; Siegmann *et al.*, 2017). De acuerdo con Halidan *et al.*, (2018) la elección del mezclador depende de factores como; el tamaño del lote, el tiempo de mezclado y la factibilidad del proceso de limpieza. De acuerdo con Huang & Kuo., (2014) el propósito del diseño del mezclador es producir un espacio de estado de homogeneidad. Existen dos principales tecnologías en el proceso de mezclado granular: los mezcladores convectivos y los mezcladores rotatorios. Los primeros se caracterizan por estar integrados de un contenedor con un agitador en su interior encargado del movimiento del sistema granular como los mezcladores de serpentín (*Ribbon mixers*)³ los cuales pueden ser verticales u horizontales. Los segundos, tienen la propiedad de girar en su propio eje, de este modo la fuerza de rotación del propio mezclador es la encargada del movimiento de las partículas del sistema granular (Legoix *et al.*, 2017). Por otro lado, se pueden encontrar variedades de estos dos tipos de mezcladores, los cuales han sido modificados en forma y ángulo de inclinación (Figura 2).

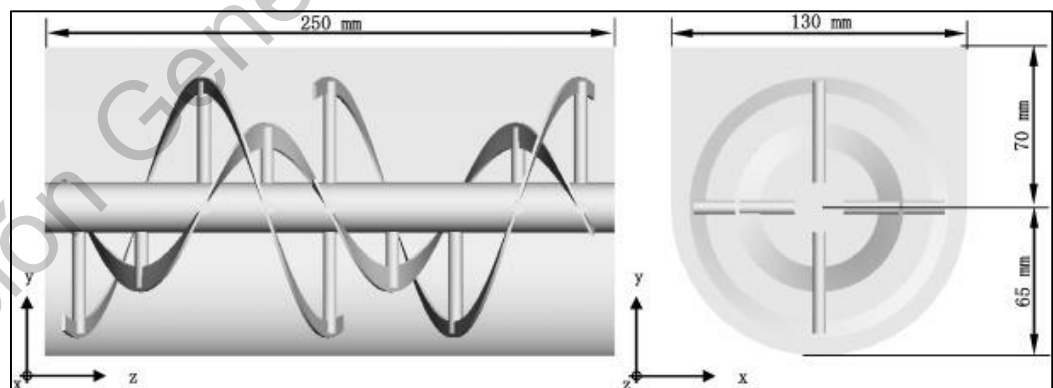


Figura 2. Mezclador convectivo industrial. (Tomada de Basinskas and Sakai, 2016).

³ Mezcladores convectivos de serpentín o listones.

Los dos tipos de mezcladores son adecuados para el mezclado de polvos, sin embargo, los convectivos son más apropiados para el mezclado de sistemas granulares y polvos, ya que introducen mayor energía al sistema incrementando la desaglomeración de las partículas de polvos (Halidan *et al.*, 2018; Harnby, 2000). Ver figura 3. Derivado de estudios en mezcladores convectivos se han identificado tres tipos de mecanismos al interior del sistemas: la convección, la difusión y el corte de cizalla; de éstos, es la fuerza convección la que realiza la mayor parte del mezclado (Chandratilleke, Zhou, Yu, & Bridgwater, 2010; Gijón-Arreortúa & Tecante, 2015; Legoix *et al.*, 2017).

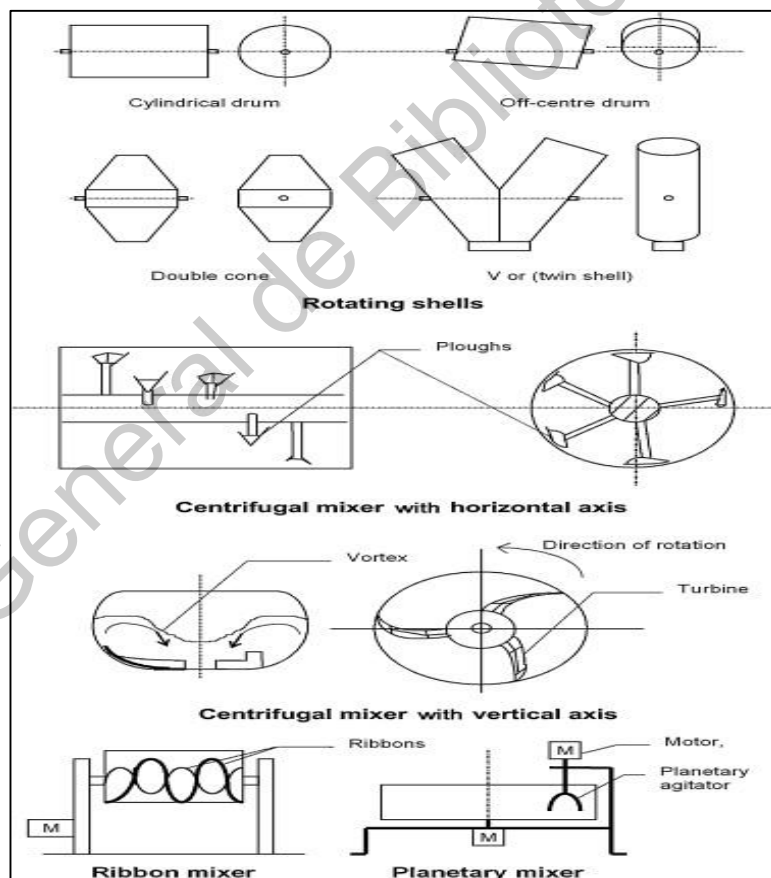


Figura 3. Mezcladores típicos (Tomada de Bridgwater, 2012)

Halidan *et al.*, (2018) analizaron el efecto de la velocidad de y el nivel de llenado sobre el comportamiento de mezclado de partículas cohesivas y no cohesivas,

utilizando dos mezcladores convectivos (*Ribbon mixers*) con diferente número de aspas. Sus resultados indican que estos son adecuados para el mezclado de polvos cohesivos y no cohesivos, siempre que se establezcan los parámetros adecuados de operación como la velocidad, el nivel de llenado y el tiempo de mezclado. De manera similar, Muzzio *et al.*, (2008) evaluaron el impacto de los parámetros de proceso y características de mezcladores *Ribbon*, reportando que la forma el número de las aspas y la velocidad de mezclado tienen efecto sobre la homogeneidad, además, estableció que a menor carga el mezclado de la partículas incrementa y las altas velocidades de mezclado ponen en riesgo la homogeneidad.

Elegir el tipo de mezclador es un paso clave en el diseño de un proceso de mezclado, considerando sus características como el diseño, la capacidad de volumen, el número y la geometría de las aspas (Bridgwater, 2012a). Sin embargo, el mezclado de polvos es un proceso multivariable y por ello, el equipo de mezclado debe ser retado a los parámetros de operación y características de las materias primas. De manera que, lo que se pretende es hacer interactuar a las partículas, independientemente de sus características hasta conseguir un sistema homogéneo. Debido a lo anterior, en el siguiente apartado se describen algunas de las principales características de las partículas de los polvos.

2.4. Propiedades de los polvos

Un polvo es el empaquetamiento consolidado de partículas sólidas heterogéneas dispersas en una fase gaseosa continua, donde múltiples interacciones son ejercidas (Traina *et al.*, 2013). Los polvos poseen propiedades físicas y químicas que definen el comportamiento del sistema de una mezcla, lo cual es un aspecto complicado para las industrias. Para establecer un proceso de mezclado de dos o más polvos es necesario conocer, comprender y estudiar sus propiedades fisicoquímicas. Las principales propiedades de los polvos que afectan al proceso de mezclado son la densidad, el tamaño (distribución del tamaño) la forma y la humedad de las partículas. Éstas últimas otorgan a los polvos un comportamiento

fluido o cohesivo en un sistema de mezclado. La fluidez y la cohesividad de los polvos son dos propiedades que están estrechamente relacionadas y regidas por la interacción de las partículas (Shah, Karde, Ghoroi, & Heng, 2017; Traina *et al.*, 2013).

2.4.1. Distribución del tamaño de partícula

En una cantidad de polvo o material granular, existe una gran variedad de partículas de diferentes tamaños y formas, características que están estrechamente relacionadas (Shenoy, Viau, *et al.*, 2015). La distribución del tamaño de las partículas es uno de los parámetros críticos en las operaciones de mezclado (Otto Scheibelhofer, Besenhard, Piller, & Khinast, 2016). En el área farmacéutica, la dosificación de los ingredientes activos, es el mayor reto del proceso y la distribución del tamaño de las partículas de los ingredientes activos es un factor esencial, de manera que la diferencia del tamaño de las partículas implica una dosificación muy variable. Desde una perspectiva operacional, cuando existen diferencias entre las poblaciones de los tamaños de polvos, la operación suele ser difícil de llevar a cabo (Basim & Khalili, 2015).

La distribución de tamaños también se ve influida por la forma de las partículas, de las cuales se pueden clasificar como esféricas, geométricas regulares e irregulares (Bridgwater, 2012c). La mayoría de las veces la distribución de las partículas se presenta en forma irregular, ya que las materias primas están expuestas a traslados, movimientos y vibraciones. De manera que, cuando se analiza el tamaño de partícula solamente se pueden cuantificar las proporciones de la población de las partículas contenidas en un volumen dado. La distribución de los tamaños de las partículas se comporta de manera normal y las distribuciones de los tamaños son agrupadas de acuerdo con su tamaño, este aspecto es llamado, diámetros equivalentes representados por histogramas (O. Scheibelhofer, Besenhard, Piller, & Khinast, 2016).

Los estudios sobre el efecto de la diferencia de tamaño de las partículas, realizados por Shenoy, Viau, *et al.*, (2015) demuestran que a mayor diferencia de tamaños entre las partículas, la homogeneidad disminuye debido a que las partículas de mayor tamaño generan espacios entre ellas, permitiendo que las partículas de menor tamaño se segreguen hacia el fondo. Sin embargo, también propuso que puede ocurrir un efecto de recubrimiento de las partículas pequeñas o finas en las partículas de mayor tamaño debido a fuerzas de atracción y al área específica de exposición de las partículas pequeñas. Doğan *et al.*, (2019) analizaron el efecto del tamaño de partículas de café sobre las propiedades fisicoquímicas, sensoriales y bioactivas. Sus conclusiones demostraron que el tamaño de las partículas afecta la fluidez y las características de las partículas.

De acuerdo con Hastie *et al.*, (2015) las propiedades de las partículas como la densidad, la forma y su tamaño contribuyen a la segregación de una mezcla, por mecanismos de percolación, efectos de trayectoria, efectos dinámicos y vibraciones. Además, a través del análisis con láser del tamaño de partículas de níquel y carbón, estableció que siempre habrá un porcentaje de partículas anómalas. Los sistemas granulares o sistemas de polvos pueden experimentar transiciones complejas entre estados estáticos, cuasi-estáticos y dinámicos. Éstos últimos generan fricción entre las partículas modificando su morfología y tamaño, resultando en la distribución de poblaciones diferentes (Lumay *et al.*, 2012).

Existen diversas metodologías para la determinación de distribución de tamaño de partícula. El tamizado es un método estándar en diversas industrias, donde se pueden analizar pequeñas cantidades de muestras dependiendo del tamaño de las partículas y se basa en un muestreo aleatorio y representativo (Zhang, Li, Teng, Ma, & Sheng, 2017). El desarrollo del método es sumamente sencillo y accesible a cualquier industria aportando resultados rápidos acerca de la distribución del tamaño de las partículas. Existen métodos más sofisticados a los cuales, las industrias no suelen acceder, ya sea por su alto costo, la falta de capacitación del

personal o bien, no se da importancia a las características de las partículas de polvo como materia prima.

2.4.2. Forma de partícula

Las partículas de polvo no pueden ser consideradas esféricas, en la mayoría de los casos estas presentan una forma irregular y tener infinidad de dimensiones, haciendo que una cantidad de polvo no tenga una población uniforme en tamaño de partículas (Lumay *et al.*, 2012). Ver figura 4. Existen diversas técnicas ópticas para el análisis de la forma de las partículas, basadas en la microscopía de alta resolución, escaneo laser, medición capilar, tomografías computarizadas y análisis de imágenes (Bagheri, Bonadonna, Manzella, & Vonlanthen, 2015).

Alizadeh *et al.* (2017) sugieren que averiguar la forma de las partículas de los polvos en un sistema de mezclado, puede ayudar comprender y evitar el fenómeno de segregación en el sistema, además concluyó que cuando las partículas son casi esféricas la fluidez de los polvos es mayor, pero disminuye cuando éstas son irregulares debido al aumento de ángulos de reposo. Igualmente, los estudios de Lumay *et al.*, (2012) demuestran que la forma de las partículas afecta a la densidad aparente y compactada de los polvos determinando el arreglo espacial de las partículas en un contenedor.

El estudio de la forma de las partículas en la industria suele ser limitado, ya que la mayoría de las veces no se cuentan con el acceso a los recursos, prueba de ello es la microscopía de alta resolución, la cual, solo es utilizada para la investigación (Shah *et al.*, 2017). A pesar de ello, algunas otras técnicas han sido desarrolladas. Para ilustrar de mejor manera, se pueden considerar los estudio y resultados de Boschetto *et al.*, (2012) quienes propusieron una metodología basada en el análisis de imágenes. Por otra parte, Shenoy *et al.*, (2015) realizaron la descripción gráfica de las partículas por medio de imágenes tomadas por microscopía electrónica.

Dentro de la industria, los altos volúmenes de materias primas, la variedad de éstas y la variedad de proveedores, hacen que la forma de las partículas sea poco estudiada, además de que no se suele contar con los recursos para ello. La mayoría de las veces la evaluación de las partículas se limita a la determinación de la distribución de su tamaño, sobre todo como un control de calidad cuando se reciben las materias primas en almacén y éstas son liberadas por control de calidad. Sin embargo, en investigaciones posteriores no se toma en consideración que materias primas están sujetas a movimientos de transporte, manipulación y vibraciones; durante su transporte, almacenamiento y surtido hasta que son proporcionadas a las áreas de producción. Paralelamente, las características morfológicas y la distribución del tamaño de algunas partículas pueden ser significativamente modificadas. De éste modo, el control de calidad que se realiza al inicio, puede ser no representativo durante el proceso de mezclado de los polvos.

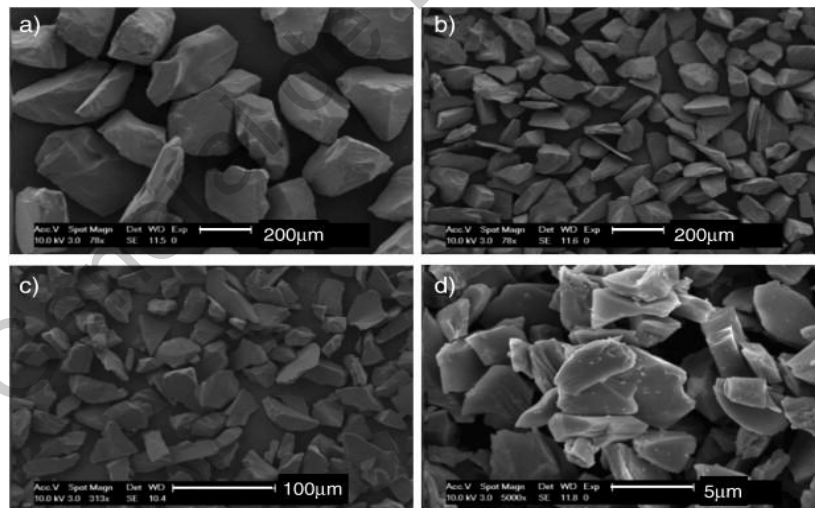


Figura 4. Micrografías de silicón. Tomada de *Lumay et al.*, (2012).

2.4.3. Densidad

La densidad de los polvos se define con base en la masa dividida entre el volumen que ocupan las partículas en el espacio. Debido a que las partículas de polvo no

presentan una forma regular existir una gran cantidad de aire entre las ellas, incrementando el volumen ocupado por las partículas de polvos, a esto se le conoce como densidad aparente (*bulk density*)⁴; V_B (Lumay *et al.*, 2012). Sin embargo, cuando se aplica una fuerza mecánica, las partículas tienen a reordenarse en el espacio reagrupándose de manera que el aire entre las partículas es extraído y el volumen decrece incrementando la densidad aparente, esta característica es llamada densidad aparente compactada (*tapped density*)⁵; V_T (Lumay *et al.*, 2012).

La porosidad de las partículas es uno de los factores intrínsecos que afecta a la densidad de las mismas. Cuando las partículas son altamente porosas retienen aire en su interior, exactamente dentro de los poros formados en su interior, lo cual incrementa su densidad aparente. Esto es un aspecto ampliamente estudiado por la industria farmacéutica ya que, una correcta dosificación está en función de la cantidad del ingrediente activo, la cual, a la vez se ve afectada por la densidad de las partículas (Lumay *et al.*, 2012; Zafar, Vivacqua, Calvert, Ghadiri, & Cleaver, 2017).

2.4.4. Fluidéz y cohesividad

La capacidad de fluidéz de un polvo está definido por la capacidad de este a fluir bajo ciertas condiciones establecidas, aunque es una característica compleja que depende de la combinación de diferentes factores como son las propiedades de las partículas: forma, tamaño, densidad y humedad, además, del diseño de los contenedores, envasadoras, mezcladores y el medio ambiente. De tal manera que, la fluidéz puede tener un impacto en los procesos de mezclado y otros procesos subsecuentes (Shenoy, Xanthakis, *et al.*, 2015a; Xu *et al.*, 2017).

De acuerdo con los patrones de fluidéz de un polvo éstos se pueden clasificar en dos grupos: polvos fluidos y polvos no fluidos o cohesivos. Los polvos fluidos son considerados aquellos que pueden moverse de manera independiente unos de

⁴ Densidad a granel del polvo en un contenedor de volumen conocido.

⁵ Densidad de un polvo después de aplicar fuerza mecánica.

otros. Por otro lado, los polvos cohesivos interactúan unos con otros mediante diferentes tipos de fuerzas atractivas, limitando los movimientos independientes entre las partículas (Legoix *et al.*, 2017). De acuerdo con Rao and Nott (2008) una partícula seca con tamaños por debajo de 100 μm tiene efectos cohesivos, de igual modo que lo establecieron Gijón-Arreortúa y Tecante.,(2015). Merece la pena subrayar aquellas industrias que manejan cantidades significantes de polvos, sus operaciones se facilitan cuando los polvos son de carácter fluido.

La fluidez de un polvo puede cambiar bajo la influencia de fuerzas de compresión o de estrés mecánico (Legoix *et al.*, 2017). Cuando el estrés mecánico disminuye el polvo cambia a un estado dinámico, comportándose como un líquido, de igual forma, cuando se incrementa la fuerza de agitación en el sistema granular, un estado de pulverización puede presentarse similar al comportamiento de un gas (Xu *et al.*, 2017). La fluidez de los polvos se rige por fuerzas de repulsión, que se ven influenciadas por la geometría de las partículas, fuerzas de fricción, entre otras (Lumay *et al.*, 2012).

La interacción entre ellas determina una propiedad de los polvos llamada cohesión o la aglomeración de partículas, la cual derivada de diversas fuerzas de atracción (Shah *et al.*, 2017). Ver figura 5. De manera que, estas fuerzas se presentan durante todos los procesos de manipulación de los polvos, fenómeno poco deseable, ocasionando una pérdida de homogeneidad. Las principales fuerzas de atracción que actúan en los sistemas de polvos son las fuerzas de van der Waals, electrostáticas, capilares y la naturaleza química de las partículas (Shah *et al.*, 2017; Traña *et al.*, 2013).

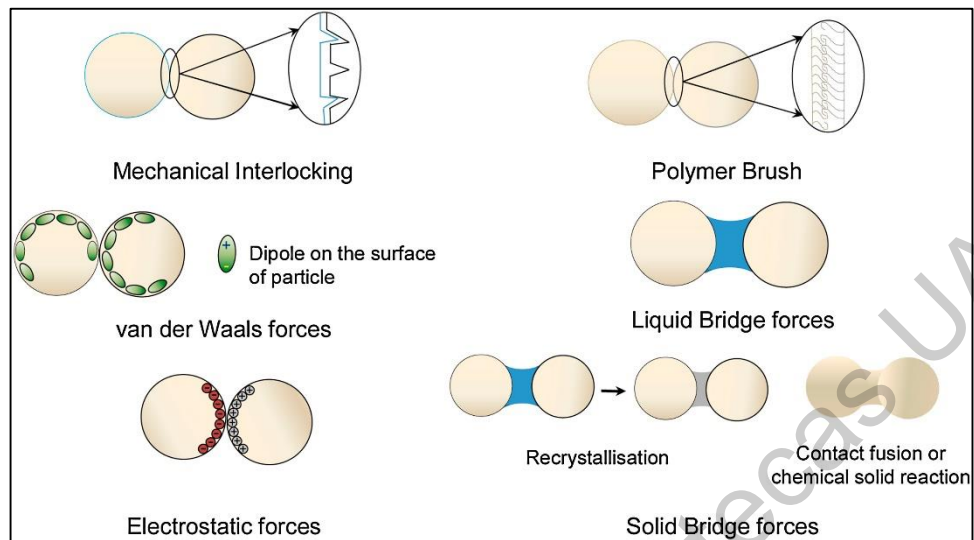


Figura 5. Diferentes mecanismos de interacción entre partículas (Tomada de Shah *et al.*, 2017).

Existe una relación inversa entre la fluidez y la cohesividad de los polvos, es decir, cuando aumentan las fuerzas de interacción entre los polvos, el fenómeno de cohesividad se ve incrementado por la formación de aglomerados de partículas y a su vez la fluidez disminuye. Por otro lado, cuando la fluidez aumenta, es decir, las fuerzas de atracción entre las partículas decrecen, la cohesividad o las interacciones entre las partículas disminuye (Shenoy, Xanthakis, *et al.*, 2015a).

En el proceso de mezclado de polvos, la mayoría de veces se hacen interactuar diversos tipos de partículas con propiedades de fluidez y de cohesión diferentes. Por esto, es difícil identificar el efecto de las propiedades individuales de las partículas en un sistema de mezclado (Legoix *et al.*, 2017; Shah *et al.*, 2017).

2.4.5. Humedad

Las partículas de polvos tienden a retener una proporción de humedad en su superficie, la cual puede ser captada del medio que las rodea, propiedad de las partículas higroscópicas (Juarez-Enriquez *et al.*, 2017). Derivado de los estudios de Murikipudi *et al.*, (2013) se propuso la clasificación de los polvos de acuerdo a su

nivel de captación de agua; poco higroscópicos (50% humedad relativa), moderados higroscópicos (60%) humedad relativa y altamente higroscópicos (90%). De este modo, el aumento de captación del agua en las superficies de las partículas puede modificar sus propiedades de fluidez. Esto se debe al incremento de interacciones capilares entre las moléculas de agua contenidas en la partículas (Shah *et al.*, 2017). Prueba de ello, Juárez-Enriquez *et al.*, (2017) demostraron que la disminución en la fluidez de las partículas está directamente relacionada con el aumento de la actividad de agua y la humedad relativa; en estudios realizados en polvos de pectinas, maltodextrinas y almidón.

En algunos procesos, el incremento de la humedad es inducido de manera deliberada ya que la humedad es conveniente para el desarrollo del proceso. Ejemplo de esto, es cuando se requiere incrementar la interacción entre las partículas aumentando la cohesividad entre éstas, sin embargo, el efecto podría ser reversible en algunos de los casos. El incremento de humedad es apropiado cuando existen grandes cantidades de partículas finas, dónde la agregación de humectantes puede evitar la segregación éstas (Shenoy, Xanthakis, *et al.*, 2015b; Traina *et al.*, 2013).

2.4.6. Compresibilidad

La compresibilidad, también llamada “tap density” se determina con la densidad aparente y compactada de los polvos. La compresibilidad es la medida de la reducción del volumen aparente de una masa de polvo, después de un reordenamiento de las partículas mediante la aplicación de fuerza mecánica (Ammarcha, Gatamel, Dirion, Cabassud, & Berthiaux, 2017; Lumay *et al.*, 2012). Se pueden obtener índices de compresibilidad del resultado de densidad aparente (V_B) y de la densidad compactada (V_T);

Índice de Haunser

$$H_R = V_B/V_T \quad \text{Ec. (2.1)}$$

Factor de compresibilidad de Carr

$$I_C = (V_B - V_T)/V_B \quad \text{Ec. (2.2)}$$

Ecuación de Relación del índice de Haunser y Carr

$$I_C = 1 - (1/H_R) \quad \text{Ec. (2.3)}$$

Ambos índices dependen del número de golpes (N) para comprimir el volumen del polvo, siendo útiles para comparar diferentes tipos de polvos en función del número de golpes, clasificando la fluidez de los polvos y el tipo de los mismos. (Tabla 1).

Tabla 1. Comprensibilidad de polvos evaluada por el índice de Carr para N = 500 (modificada de Traina *et al.*, 2013)

Índice Carr	Tipo de Fluidez	Tipos de polvo
0.05 < I _c < 0.15	Excelente	Gránulos, arenas
0.15 < I _c < 0.18	Bueno	Polvos sin partículas finas o fibras
0.18 < I _c < 0.22	Pobre	Polvos con pocas partículas finas y compresión
0.22 < I _c < 0.35	Malo	Fracción de partículas
0.35 < I _c < 0.40	Muy malo	Polvos con partículas finas
0.35 < I _c < 0.40	Severo	Polvos cohesivos
0.35 < I _c < 0.40	Severo	Polvos muy cohesivos

El factor de compresibilidad I_C proporciona la variación del volumen relativo en comparación con el volumen de la densidad aparente (V_B). El factor de Carr proporciona una clasificación de la fluidez de polvos, fácilmente determinada e importante para dar una idea rápida de los polvos (Traina *et al.*, 2013). Existen polvos ya caracterizados mediante dichos índices lo que facilita a las industrias

información suficiente para la caracterización de sus materias primas y el desarrollo de sus procesos de mezclado. Como puede verse en la Tabla 1, los polvos finos suelen tener valores altos de compresibilidad y los polvos de mayores dimensiones tienen valores bajos de compresibilidad. Además, se puede notar que existe una relación entre la fluidez y el índice de compresibilidad; las arenas suelen ser muy fluidas y muy poco compresibles; caso contrario, la lactosa suele ser un polvo muy fino, con características cohesivas y valores de compresibilidad altos (Juarez-Enriquez *et al.*, 2017).

2.5. Mezclado de polvos

La operación de mezclado de polvos es ampliamente usada por la industria alimenticia, farmacéutica, cementera, metalúrgica, minera, plásticos, etc. Su objetivo es obtener mezclas homogéneas para elaborar productos con las características deseadas por las industrias y los consumidores (Barling *et al.*, 2015; Bridgwater, 2012b; Osorio & Muzzio, 2016; Shenoy, Viau, *et al.*, 2015). El propósito del proceso de mezclado de polvos en la industria farmacéutica es obtener una mezcla homogénea de todos sus componentes y asegurar una dosificación segura y confiable, sin considerar las propiedades fisicoquímicas de las partículas (Coletto, Marchisio, & Barresi, 2016; Sibik *et al.*, 2017).

En la operación de mezclado de polvos se hace interactuar a las partículas y el medio que las rodea, regidas por diversas fuerzas de repulsión y atracción, mediante la aplicación de fuerza mecánica (Coletto *et al.*, 2016). Por lo tanto, la identificación de los factores que intervienen en el proceso de mezclado son clave para el diseño o la mejora de ésta operación. El estudio de los factores representa un reto para diversas industrias ya que, por mucho tiempo el mezclado de polvos se ha desarrollado bajo enfoques empíricos, lo que implica un aumento en los costos, el aumento de desperdicios y tiempo. Lo anterior deriva de la falta de

compresión sistemática del proceso de mezclado (Barling *et al.*, 2015; Shah *et al.*, 2017).

Desde un punto de vista físico, el mezclado de polvos se describe por los fenómenos de difusión-advención, los cuales dependen del tiempo, el espacio del sistema de mezclado, la concentración de los polvos y la velocidad de mezclado (Diler & Ipek, 2012; Gatumel & Berthiaux, 2014). En la mayoría de los mezcladores el fenómeno de difusión domina el proceso de mezclado de polvos; la difusión a su vez se encuentra bajo influencia de las diferencias de las propiedades de las materias, como la densidad o la concentración y, es activada por la energía cinética de las partículas (fluidez) y limitada por la pérdida de la misma (cohesividad). Sin embargo, la velocidad de las partículas varía en la mezcla completa y de ésta manera dependerá de la geometría del mezclador; además, cada tipo de polvo se caracteriza por tener un coeficiente diferente de difusión de acuerdo a su masa, tamaño y fluidez (Sibik *et al.*, 2017).

Los polvos son ampliamente utilizados como materias primas en diversas industrias en donde, son integrados para obtener una gran variedad de productos intermediarios y productos finales (Halidan *et al.*, 2018). Según la literatura existe dos tipos de mezclado de polvos: el mezclado por lote y el mezclado continuo, éste último ha ganado importancia en algunos sectores industriales (Ammarcha *et al.*, 2017). La elección de cada una de ellas está en función de las capacidades de producción, costos y las condiciones de operación de cada industria.

La calidad de mezclado es el grado de homogeneidad de todos los componentes de la mezcla final y para poder calcularla es necesario analizar la dispersión de los componentes en relación a la variabilidad de su concentración en el sistema (Bridgwater, 2012c; Legoix *et al.*, 2017; Park, Shin, Cho, & Park, 2017; Wu, Tawakkul, White, & Khan, 2009). La evaluación de la calidad y el control del proceso del mezclado son dos aspectos fundamentales para la industria porque el mezclado representa la base para producir productos finales de alta calidad (Cullen *et al.*, 2017).

La calidad de mezclado se encuentra bajo el dominio de diferentes factores como; el tipo de mezclador, el diseño de la tecnología, los parámetros de operación como; la velocidad y el tiempo de mezclado, además de las propiedades físicas y químicas de las partículas. De modo que, mejorar la calidad del proceso de mezclado se traduce en el estudio de los efectos de los parámetros y los factores que influyen en la homogenización durante el proceso de mezclado (Osorio & Muzzio, 2016; Paredes *et al.*, 2017).

Existen diversos estudios acerca de las propiedades fisicoquímicas de los polvos en el proceso de mezclado pero la mayoría son desarrollados en centros de investigación, de manera que, éstos son escasos en la industria ya sea por la falta de equipos o bien, por la falta de inversión y personal calificado. En la industria, más allá de estudiar las propiedades de los polvos como materias primas, el enfoque es dirigido hacia la optimización de los procesos a través del estudio y control de los principales factores de la operación de mezclado. Por consiguiente, a la industria le conviene desarrollar y mantener procesos robustos, capaces de ser insensibles a las variaciones de las características de las materias primas, las condiciones ambientales, el personal, entre otros. Ahora bien, en las siguientes secciones se analizarán se analizan los principales factores operacionales que ejercen un efecto en la calidad y el desempeño del proceso de mezclado.

2.5.1. Condiciones y parámetros de operación de mezclado

Existen factores controlables y no controlables que tienen efecto en el comportamiento del proceso de mezclado de polvos y en las características finales de las mezclas de polvos (Buttini, Rozou, Rossi, Zoumpliou, & Rekkas, 2018). Los factores controlables son aquellos que pertenecen a los parámetros o condiciones de operación del proceso y están relacionados a la tecnología usada. Resultan ser de gran interés para el diseño del proceso de mezclado de polvos en primera instancia. Los más importantes y estudiados son: el tiempo de mezclado, la velocidad, la cantidad de agentes humectantes, las proporciones de los

componentes y el porcentaje de carga o llenado. El estudio de los parámetros de mezclado de polvos debe determinar la magnitud del efecto de éstos sobre la calidad de mezclado. De manera que, mediante el estudio de los parámetros se puede definir una metodología óptima para obtener una mezcla homogénea o de alta calidad (Bridgwater, 2012c; Lahoti, Narang, Tan, & Yang, 2017; Sibik *et al.*, 2017).

2.5.2. Velocidad de mezclado

La velocidad de mezclado es uno de los parámetros con mayor importancia de acuerdo con los mecanismos de difusión, convección y otros que pueden presentarse (Bridgwater, 2012c). Sin embargo, es importante cuantificar su efecto en cada sistema de mezcla de polvos ya que, no se pueden establecer metodologías idénticas entre diferentes tipos de industrias, inclusive entre productos similares. La mayoría de las investigaciones realizan pruebas de mezclado en un intervalo establecido de velocidades de operación, analizando su efecto en función del tiempo con la finalidad de optimizar la homogeneidad (Hiremath & Yaragal, 2017).

Diferentes estudios han reportado que, al incrementar la velocidad en un sistema de partículas no cohesivas en un mezclador convectivo horizontal no influye de forma significativa en el comportamiento de la mezcla. Sin embargo, efecto es diferente cuando se utiliza un mezclador convectivo vertical. Prueba de ello, son los estudios realizados por Halidan *et al.*, (2018) en dos tipos de polvos; cohesivos y no cohesivos dónde la velocidad a 100 rpm incrementó la tasa de homogeneidad en ambos casos, sin embargo, a velocidades mayores la misma tasa disminuyó. De manera similar, Bao *et al.*, (2017) comprobaron que el incremento en la intensidad de mezclado mejora el índice de mezclado, sin embargo, cuando se exceden las velocidades óptimas, las partículas pueden sufrir daños mecánicos disminuyendo el índice de mezclado.

Las altas velocidades suelen mejorar el proceso de mezclado y disminuir los tiempos de operación, sin embargo, no siempre es así, cuando se trabaja con polvos el fenómeno de abrasión puede verse incrementado por la alta e intensa interacción entre las partículas y las paredes de los equipos, reduciendo el tamaño de las partículas o incluso, separar los componentes de manera parcial, lo cual no es deseado (Halidan *et al.*, 2018). Las velocidades bajas hacen dominar el fenómeno de dispersión, el cual no tiene una alta influencia en la homogenización de los polvos. Por ello es importante valorar la velocidad de mezclado óptima, a la cual se alcanza la mayor homogeneidad de las partículas de polvos en los sistemas bajo estudio (Barling *et al.*, 2015).

2.5.3. Tiempo de mezclado

El tiempo de mezclado se define con la diferencia entre el tiempo final del proceso y el tiempo cero del proceso (Bridgwater, 2012b). De acuerdo a los resultados de Liu *et al.*, (2015) para los diseñadores de procesos de mezclado la velocidad es un parámetro clave. Además, su investigación establece que el proceso de mezclado puede ser estudiado a partir de modelos cinéticos de primer y segundo orden, del mismo modo que lo estableció Sibik *et al.*, (2017). Sin embargo, los tiempos prolongados de mezclado tienen efectos negativos en la homogeneiza. En un sistema de partículas con alta fluidez puede causar la segregación del sistema y cuando se trabaja con polvos cohesivos se puede dar la formación de aglomeraciones (Mendez *et al.*, 2010; Slettengren, Heunemann, Knuchel, & Windhab, 2015).

La reducción del tiempo en que se realizan los procesos es un aspecto de interés para las industrias. El tiempo de mezclado es un parámetro que puede ser reducido, es decir, se puede alcanzar la homogeneidad en un periodo corto de tiempo. La optimización de los tiempos de mezclado presupone estudiar las condiciones del proceso y las características de los materiales ya que están estrechamente relacionados. El trabajo desarrollado por Osorio y Muzzio., (2016) en modelos

experimentales de mezclado continuo, demostró que a mayores velocidades o intensidades de mezclado el tiempo disminuye.

2.5.4. Proporción de los componentes y nivel de carga

Un aspecto importante en el proceso de mezclado es la proporción de cada uno de los componentes o ingredientes en la mezcla. En la industria farmacéutica, los ingredientes suelen tener características físicas y químicas diferentes (Bakri, Weimer, Hauck, & Reich, 2015). Asimismo, las diferencias entre las cantidades de los ingredientes suelen ser considerables, por ejemplo, el ingrediente activo suele estar presente en una proporción del 1 % al 5 %; el resto está constituido por excipientes o vehículos (Barling *et al.*, 2015; Crouter & Briens, 2014; Yu, 2008). De esta manera, se considera lo que planteó Xu *et al.*, (2017) a partir de sus estudio de fluidez en diferentes polvos; que existen componentes clave que modifican el comportamiento del sistema de mezclado cuando éstos se agregan en menor o mayor proporción.

Un mezclado eficiente en la industria farmacéutica debe ser capaz de integrar a los ingredientes activos a los excipientes garantizando su concentración en un volumen dado (Rocha, Montanhini, Dilkin, Tamiosso, & Mallmann, 2015). Un aspecto importante de los ingredientes activos es que suelen tener las siguientes características: distribuciones de partícula homogéneas, reducido tamaño de partícula, alto grado de cohesividad y baja densidad aparente (Rocha *et al.*, 2015; Shenoy, Viau, *et al.*, 2015).

La capacidad del mezclador y nivel de llenado a los que se opera, son factores que también tiene efecto en proceso de mezclado. Cuando el mezclador se trabaja a su máxima capacidad o ésta se sobrepasa, el punto final de mezclado difícilmente se alcanza (Bao *et al.*, 2017). Por ello, en algunos estudios se han investigado diferentes niveles de llenado con un sistema de polvos cohesivos y no cohesivos. Una de las razones por las cuales la homogeneidad del mezclado se ve disminuida a niveles altos, es por la inhibición de la dispersión axial de las partículas, es decir,

el mecanismo de convección y difusión se ven inhibidos limitando el movimiento de las partículas a través del sistema (Halidan *et al.*, 2018).

Para resumir, determinar la capacidad o el nivel óptimo de llenado de un mezclador es clave para el desarrollo o mejora de un proceso de mezclado. Por lo tanto, éstas deben ser sometidas a estudios para cuantificar su influencia en la calidad u homogeneidad de la mezcla de polvos. La industria no suele tomar en cuenta éste factor ya que, su objetivo es trabajar los equipos a su mayor capacidad, olvidando que otros factores pueden afectar el desempeño de éstos.

2.6. Calidad de mezclado

La calidad de mezclado de polvos se define como el grado de homogeneidad de los componentes del sistema y se alcanza cuando la proporción de los componentes es igual en cualquier parte del sistema. Por su puesto, es necesario establecer la forma de evaluar el grado de calidad de las mezclas. En algunos casos se definen índices de mezclado que están correlacionados con características específicas de la mezcla final, las cuales suelen ser independientes del proceso de mezclado y fáciles de estimar (Seyed-Meysam Seyed-Alian, 2011).

En el enfoque técnico-práctico, la variación de la concentración de las partículas se usa para la caracterización de la calidad u homogeneidad de las mezclas. De acuerdo con Shenoy *et al.*, (2015) la homogeneidad de la mezcla de polvos es un parámetro que determina la calidad, el desempeño del proceso, la funcionalidad y el uso final del producto. La calidad puede ser estudiada de diferentes maneras, sin embargo, la mejor forma de hacerlo es determinando la dispersión o concentración de los componentes en un cierto volumen. Algunas investigaciones tienen un enfoque de modelo cinético, es decir, se monitorea la dispersión de los componentes en función del tiempo, a través de la valoración del coeficiente de variación (CoV) (Shenoy, Innings, *et al.*, 2015).

La calidad u homogeneidad de la mezcla define las características deseadas de los productos para los cuales una gran cantidad de partículas son integradas en un mismo sistema. En la producción de productos farmacéuticos, la efectividad, la seguridad y la confiabilidad de la dosificación del principio activo en el paciente, resultan de un buen desempeño del proceso y del grado de calidad de mezclado (J. Huang *et al.*, 2009; Sibik *et al.*, 2017). En los siguientes apartados se describen los fundamentos de algunas de las técnicas para el desarrollo de los criterios de calidad en sistemas de mezclado de polvos.

2.7. Desempeño de Mezclado

La evaluación de la calidad y el desempeño de la operación de mezclado deben ser basados en la comprensión del mecanismo de mezclado (Ahmed and Rahman, 2012). La calidad se basa en el grado de homogeneidad de los componentes; el desempeño de la puede ser evaluado desde elementos como el tiempo de mezclado, el ahorro de energía, la robustez y flexibilidad del proceso, los cuales, representan una perspectiva económica para las industria. La calidad y el desempeño se relacionan cuando se pretende optimizar la operación y se encuentran correlacionadas a través de factores como las dimensiones del sistema, las condiciones de operación y las características de los componentes.

Existen dos tipos de evaluación de la calidad, desde la el punto de vista del muestreo del sistema o la obtención de los datos experimentales: la evaluación invasiva y la evaluación no invasiva. La primera de ellas consiste en extraer muestras directamente de la mezcla. La segunda, es cualificar el comportamiento dinámico o concentración de los componentes directamente en el mezclador sin extracción de muestras. La primera técnica tiene una desventaja, al extraer muestras se puede modificar la integridad del sistema pudiendo alterar las mediciones de alguno de los componentes (Bridgwater, 2012c).

Nadeem and Heindel., (2018) estudiaron la habilidad y efectividad de diferentes técnicas no invasivas para la evaluación de procesos de mezclado de sistemas

granulares; desde técnicas de análisis de imágenes, rayos X, hasta técnicas de espectrometría. Los autores concluyeron que cada una de las técnicas debe ser elegida de acuerdo con el tipo de polvo y los datos que quieran ser obtenidos, sin embargo, la disponibilidad y el costo de las técnicas son factores que influyen en la elección en el sector industrial.

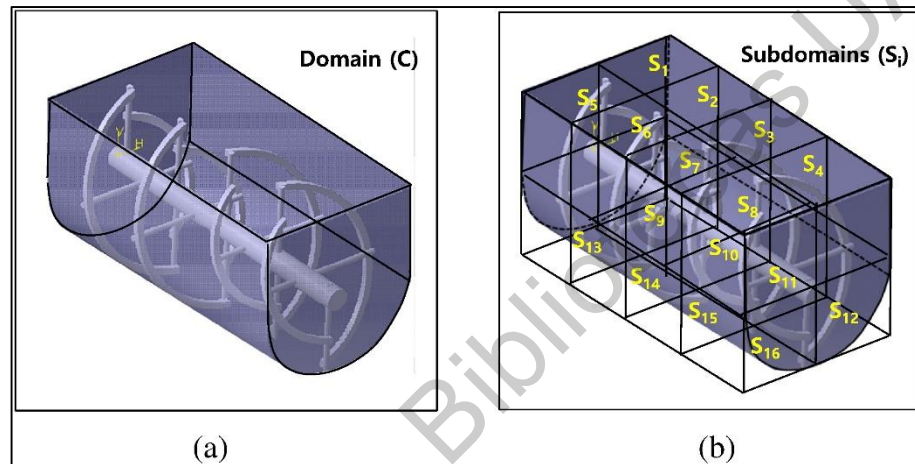


Figura 6. Esquema de los dominios del mezclador. (a) Representa el dominio completo. (b) Representa los subdominios del mezclador (Tomada de Cho *et al.*, 2017).

Cho *et al.* (2017) analizaron el comportamiento la cinética de homogenización del mezclado de partículas, con diferentes flujos en un mezclador convectivo vertical, dividieron de manera virtual el mezclador en zonas clave, con la finalidad de crear un índice de mezclado sin la necesidad de tomar muestras directas del sistema de mezclado (Figura 6). Su análisis se basó en la técnica numérica de elemento discreto, la cual establece la locación de las partículas a través del sistema. Esta metodología se encuentra entre las desarrolladas por simulaciones computacionales.

Existen diferentes técnicas y metodologías para determinar la homogeneidad de las mezclas, y aunque suelen ser diferentes, todas éstas analizan la variación de la

concentración de los componentes en el sistema mediante técnicas y modelos estadísticos.

2.8. Técnicas para determinar la calidad de mezclado

Medir la distribución de los componentes en un sistema de mezclado, es el paso donde se verifica el desempeño del proceso de mezclado, de tal manera que una distribución homogénea de los polvos se traduce en un correcto manejo de los factores de control del proceso. Existen diversas técnicas de medir la dispersión de los componentes, desde el análisis de imágenes, uso de rayos-X, colorimetría, espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR⁶, por sus siglas en inglés), determinaciones volumétricas, espectrofotometría, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC⁷, por sus siglas en inglés) y conductividad son de las más comunes (Ammarcha *et al.*, 2017; Daumann, Fath, Anlauf, & Nirschl, 2009; Emady *et al.*, 2015; Shenoy, Innings, *et al.*, 2015).

La finalidad de cada una de las técnicas es dimensionar la composición del sistema mediante el análisis de muestras extraídas o un análisis directo del sistema de mezclado. Sin embargo, valorar todos los componentes puede ser una tarea difícil, por ello diferentes metodologías se basan en la determinación de un solo componente clave, un ejemplo es el que se utiliza en la industria farmacéutica, donde el objetivo es homogenizar el ingrediente farmacéutico activo (API⁸, por sus siglas en inglés) en una cantidad mayor de excipientes, así, por medio de la dispersión del API se puede inferir en el estado de la calidad de mezclado (Elia *et al.*, 2016).

2.8.1. Colorimetría

La técnica de colorimetría puede ser utilizada en el estudio de la calidad de mezclado de polvos. Se fundamenta en la respuesta de percepción mental al

⁶ NIR; near infrared spectroscopy

⁷ HPLC; High performance liquid chromatography

⁸⁸ API; active pharmaceutical ingredient

espectro de la luz visible, la cual, se emite o refleja de algún objeto. En diferentes alimentos, el color es una propiedad de aceptación, o bien, un criterio de calidad. Por lo tanto, diferentes sectores industriales, además de la alimenticia, han adoptado metodologías automáticas, precisas y confiables para medir el color, evitando la subjetividad del ojo humano, este último es capaz de detectar a través de tres grupos de células especializadas, llamadas fotorreceptores, por ello la percepción del color se puede estudiar mediante tres componentes, llamados valores triestímulos, los cuales, están asociados a representaciones matemáticas de cada color, conocidos como espacios de color.

Existen instrumentos capaces de cuantificar pequeñas variaciones de color, los cuales están estandarizados por el CIE (Commission Internationale d'Eclairage), el espacio XYZ fue uno de los primeros definidos, sin embargo, presentaba algunos inconvenientes, por lo cual, en 1976 se creó el CIELAB ($L^*a^*b^*$) con una distribución más uniforme del color. El colorímetro es un instrumento basado en los espacios de color y proporciona una cuantificación del color simulando el principio del ojo humano. La manipulación matemática de estos espacios es capaz de estimar las diferencias en las intensidades de color en sistema de mezclado de polvos. En el espacio de las coordenadas XYZ se establecieron tres funciones adecuadas a los colores amarillo, rojo, verde y azul (Barling *et al.*, 2015; Slettengren *et al.*, 2015).

El propósito de metodología por la técnica de colorimetría es medir la concentración del compuesto coloreado en cualquier momento del proceso de mezclado de polvos, para poder estudiar las características del mismo proceso, como: tiempo de distribución, los patrones de flujo y dispersión de los componentes (Emady *et al.*, 2015). Una de las ventajas que ofrece el método de colorimetría, que cualquier ingrediente puede ser teñido, o bien, se agrega un color ajeno al sistema pero que no afecta el comportamiento normal del sistema.

De lo anterior, un compuesto coloreado puede ser una buena alternativa, es decir, agregarlo de manera que, pueda ser cuantificado durante el proceso de mezclado o al finalizar el proceso, evaluando su homogenización. En la industria alimenticia

se ocupa una gran variedad de colores en la formulación de diferentes productos; por lo tanto, los métodos colorimétricos son una buena opción de estimar la calidad de mezclado, sin tener que agregar de manera intencional un compuesto coloreado, el cual no pertenece a la fórmula original. La concentración de color puede ser medida por técnicas como, análisis de imágenes y la espectrofotometría.

Barling *et al.* (2015) agregaron 1% de óxido de hierro (rojo oscuro) a polvo de lactosa, de este modo la lactosa coloreada funcionó como un rastreador (*tracer*), con el objetivo de evaluar el desempeño de tres tipos de mezcladores. En cada intervalo de tiempo establecido se midió la intensidad del color mediante un colorímetro (ColorFlex EZ 45/0, HuneterLab Inc., U.S.A.) en función del tiempo; encontrando que la intensidad del tracer incrementa cuando existen aglomeraciones (rojo intenso) del mismo y la intensidad disminuye con la desintegración de las aglomeraciones (color naranja). Así, el uso de un “tracer” coloreado, puede ser utilizado para estimar los parámetros óptimos de operación en un escalamiento a la optimización de la operación (Figura 7).

Mcguire *et al.* (2017) evaluaron los tiempos de residencia de un sistema granular mediante el análisis colorimétrico de imágenes. Una de las razones del uso de esta técnica, es su accesibilidad y bajo costo. Su metodología se basa en el principio del cambio de concentración del color dependiente del tiempo, además permite evaluar los patrones de flujo en el sistema. Sus resultados fueron validados por medio de simulaciones DEM (discrete element method), asegurando los resultados por colorimetría y la evidencia del mezclado radial en un mezclador horizontal (ribbon mixer).

La metodología por colorimetría ofrece ventajas a las industrias como, la accesibilidad a los equipos para medir concentraciones de color, por su bajo costo y facilidad en el manejo de los equipos, además, muchos polvos para alimentos son coloreados de manera intencional, lo que puede ser una ventaja cuando se quiere establecer la calidad de mezclado mediante el estudio de la homogenización, por medio de la homogenización de la concentración de color.

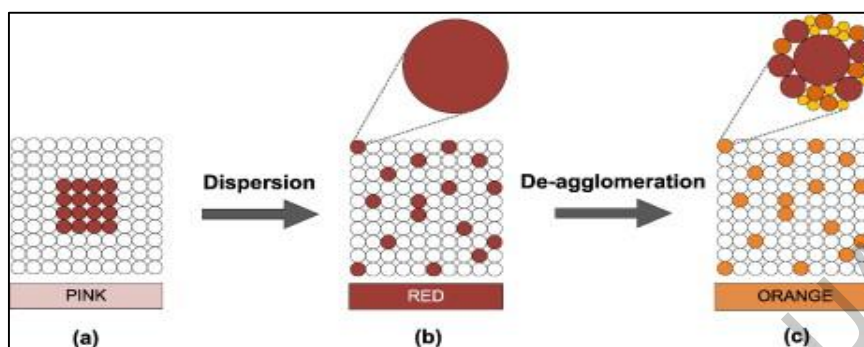


Figura 7. Dispersión del óxido de hierro (a-b) y desintegración de aglomerados (tomada de Barling *et al.*, 2015).

La metodología con óxido de hierro como rastreador ha sido aplicada en otros estudios y se basa en la caracterización de la homogeneidad por colorimetría. Es importante identificar el compuesto clave que se requiere medir y conocer sus propiedades de estabilidad con la finalidad de que los cambios en éste se deban únicamente al efecto de los parámetros de operación. Las partículas pueden sufrir variaciones de color debido a la disminución del tamaño de las partículas durante el proceso de mezclado, incrementando su superficie donde el rastreador puede ser absorbido modificando las bandas de intensidad de color (Barling *et al.*, 2015; Legoix *et al.*, 2017). Por lo tanto, antes de desarrollar una metodología por colorimetría, es muy importante definir el compuesto coloreado que se va a utilizar.

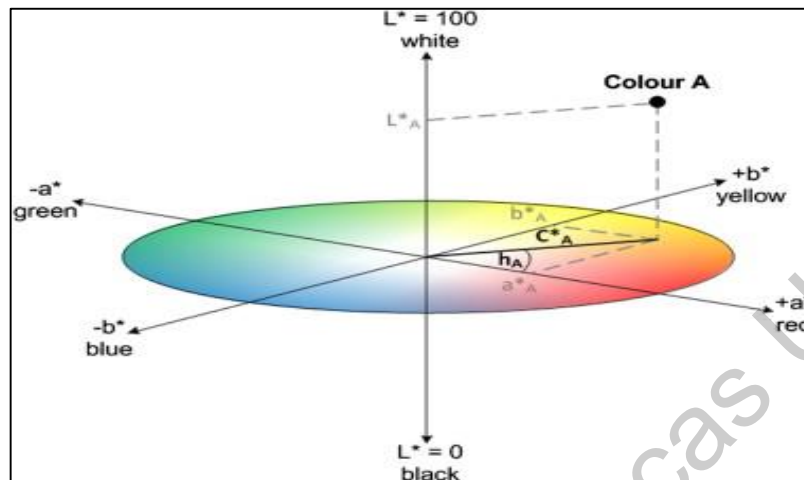


Figura 8. CIE espacio de color de un sistema de coordenadas (tomada de Barling *et al.*, 2015).

Las intensidades de color varían de acuerdo con el diseño del proceso de mezclado y las condiciones de operación; por la tanto, la variabilidad de la intensidad de color el sistema de mezclado se atribuye al desempeño de la combinación de parámetros del proceso de mezclado; basada en la evaluación del color (Figura 8). La ventaja de esta metodología es la rapidez y la manera sencilla de cuantificar la variabilidad de color en el sistema.

2.8.2. Análisis de imágenes

Otra metodología ampliamente utilizada, es el análisis de imágenes, la cual se comenzó a utilizar en la década de los noventa (Berthiaux, Mosorov, Tomczak, Gatumel, & Demeyre, 2006). El análisis de imágenes se caracteriza por ser una metodología no invasiva en los sistemas de mezclado, de alta rapidez en el análisis de resultados, además, de realizar análisis del sistema en tiempo real. Muerza *et al.* (2002) desarrollaron una metodología general para la definición y la caracterización de la homogeneidad de un sistema continuo de mezclado, mediante una técnica no invasiva para estudiar el comportamiento de la evolución del sistema de mezclado mediante el análisis de imágenes. Ya en el análisis preliminar de su investigación predecía la dispersión del uso del mezclado continuo, lo que hoy en día es una realidad de acuerdo con los avances en la tecnología de mezclado.

El análisis con imágenes de color proporciona más información que las imágenes en escala de grises. El análisis de imágenes en color se basa en el espacio de color RGB, el cual, puede ser tratado con diferentes transformaciones matemáticas; los datos de la imagen son almacenados para cada pixel en un espacio de coordenadas (x, y) (Aït Aissa, Duchesne, & Rodrigue, 2010). Una característica de este método es la relación reproducible entre una propiedad medida experimental y el parámetro deseado en el sistema; es decir, las señales examinadas en las imágenes analizadas deberán corresponder a valores de una variable de interés.

De sus resultados es importante resaltar que cuando se quiere realizar un estudio por análisis de imágenes, es fundamental revisar la sensibilidad del rastreador en el sistema de mezclado, el cual debe de ser fácil diferenciar del sistema completo de polvos.

Ammarcha *et al.* (2017) desarrollaron una metodología a través de la captura y análisis de imágenes en tiempo real, con la finalidad de estudiar la homogeneidad de dos mezclas de diferente composición y al mismo tiempo les permitió inferir en el régimen de fluidez de mezclado en un equipo de mezclado continuo (Ver figura 9). El flujo del polvo sobre la banda transportadora permite construir una capa en segunda dimensión de la mezcla final, lo que permite capturar imágenes para ser analizadas posteriormente. La metodología se llevó a cabo colocando una cámara sobre el mezclador para la obtención de imágenes mediante un software, la cámara es capaz de tomar 14 imágenes por segundo, las imágenes son analizadas en softwares, lo que permite darle a cada pixel un valor entre el negro y el blanco; es decir se elimina el color de las imágenes, analizando la variación de los valores entre el blanco (225) y el negro (0); y estimar el coeficiente de variación en los sistemas bajo estudio.

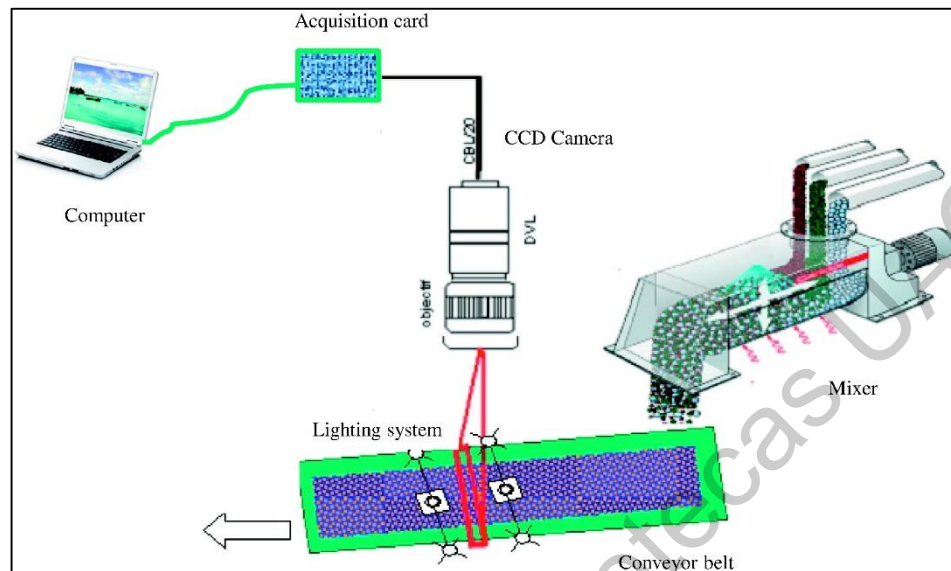


Figura 9. Sistema usado para transferir imágenes. (tomada de Ammarcha *et al.*, 2017).

Una de las mayores ventajas del análisis de imágenes, es que estas pueden ser tomadas directamente del sistema de mezclado durante la operación, es decir, se puede evitar extraer y alterar el sistema homogéneo en las zonas de extracción de muestreo. Daumann *et al.* (2009) de manera similar utilizaron la metodología de análisis de imágenes en la caracterización de un sistema de mezclado rastreando un compuesto coloreado, adaptaron una videocámara con una resolución de 720 pixeles x 576 pixeles, capaz de grabar el proceso entero, al final se pueden analizar los puntos deseados en un amplio rango de tiempo mediante el análisis de imágenes.

Antes de proceder a los análisis de las imágenes, estas deben de ser seleccionadas, ya que pueden resultar en gran cantidad, pero sin la resolución necesaria, es fundamental trabajar con imágenes de alta calidad en resolución. Así, en el análisis de imágenes, el valor del umbral define la diferencia entre el tracer y el modelo de mezclado, separando el “tracer” durante el análisis de imágenes. La metodología por análisis de imágenes ofrece ventajas de operación, no invade al sistema de

mezclado, no se requieren equipos de alta tecnología para el análisis y los resultados suelen dar resultados confiables.

2.8.3. Espectroscopia cercano al infrarrojo

La espectroscopia del infrarrojo cercano (NIR) es una de las tecnologías más sensibles y confiables para el análisis de la calidad de mezclado, la cual pertenece a la tecnología de procesos analíticos (PAT⁹, por sus siglas en inglés). NIR se extiende desde las longitudes más altas del espectro visibles 700 nm hasta los 2500 nm pudiendo detectar grupos funcionales tales como C-H, N-H y O-H. Esta técnica es ampliamente utilizada en medicina por ser no invasiva, sin embargo, en los últimos años otras áreas de la tecnología la han adaptado a sus metodologías de análisis, principalmente la industria farmacéutica y últimamente la industria alimenticia, entre otras, en la determinación de humedad, identificación de ingrediente activos y homogeneidad de partículas granulares (Cullen *et al.*, 2017; Grassi & Alamprese, 2018) especialmente en la industria farmacéutica, donde el control de proceso de mezclado es sumamente importante, en la medición correcta de la concentración de los principios activos.

Sibik *et al.* (2017) adaptaron NIR para el monitoreo de un proceso de mezclado de un API, creando un modelo de cinética de primer orden para la determinación del comportamiento del proceso de mezclado, lo que les permitió conocer la concentración química de cada componente y al mismo tiempo evaluar el estado de la homogeneidad en tiempo real. Un requisito muy importante para el desarrollo la metodología por NIR es que el compuesto clave sea sensible a la radiación de NIR para poder ser diferenciado en la matriz del sistema de mezclado. Los datos de los espectros obtenidos fueron analizados y correlacionados con resultados de HPLC, con la finalidad de valorar la dosificación correcta del API, cabe mencionar que

⁹ PAT; process analytical technology, enfoque introducido por FDA para las industrias farmacéuticas, para el diseño, análisis y control de manufactura a través de mediciones oportunas (Grassi & Alamprese, 2018).

HPLC es la técnica estándar en el estudio de mezclas farmacéuticas gracias a su sensibilidad para una gran variedad de compuestos.

La metodología de NIR tiene grandes ventajas frente a otros métodos, una de ellas es la evaluación del comportamiento individual dinámico para cada componente en el sistema de mezclado, además de ello, es una metodología no invasiva pudiendo valorar los sistemas de mezclado de manera directa y en tiempo real. Sin embargo, es poco accesible para todas las industrias y se necesita personal especializado en el desarrollo de la técnica. La mayoría de los estudios realizados en mezclas de polvos, se han hecho a nivel de laboratorios de investigación, en la industria los estudios con NIR son muy escasos (Grassi & Alamprese, 2018). No cabe duda de que en años posteriores la técnica NIR podría volverse más versátil y accesible, siendo implementada por más industrias alimenticias.

2.8.4. Cromatografía de alta resolución

La cromatografía de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) es una técnica ampliamente usada, por diversos tipos de industrias, principalmente en la industria farmacéutica, sin embargo, en la industria alimenticia ha sido bien adaptada. Es una técnica de separación química de cada compuesto a partir de una mezcla compleja, mediante las diferencias de afinidad de los compuestos por un material adsorbente. (Kumar *et al.*, 2018).

La técnica de HPLC también ha sido utilizada en la evaluación de la calidad de mezclado de polvos, además de ser una de las pruebas estándares de comparación, verificación y validación del desarrollo de otras técnicas. Bakri *et al.*, (2015) llevaron a cabo la determinación del desempeño del proceso de mezclado del naproxeno (API) en la formulación de tabletas farmacéuticas, mediante el monitoreo en tiempo real por NIR; y los resultados fueron comprobados mediante HPLC de muestras extraídas del sistema. La adaptación de ambas técnicas permite asegurar el análisis del desempeño del proceso de mezclado y definir la calidad de homogeneidad del naproxeno, aspectos de gran importancia para la seguridad de

los pacientes cuando se formulan medicamentos con drogas altamente potentes. (Bakri *et al.*, 2015).

La cromatografía es una técnica invasiva, es necesario extraer muestras del sistema de mezclado para su análisis, sin embargo, es una de las técnicas que da muy buenos resultados, el hecho de separar e identificar cada compuesto, aporta una gran ventaja cuando se requiere apreciar la calidad del mezclado de polvos. Como el HPLC existen otras técnicas para la evaluación de los sistemas de mezclado; como la espectrofotometría, la cual también es una técnica considerada invasiva, ya que lo mismo que HPLC se deben de extraer muestras y deben de ser tratadas para su análisis.

Existen técnicas menos sofisticadas que son adaptadas a los recursos disponibles y a los requerimientos de los procesos industriales. La mayoría de las técnicas sofisticadas son aplicadas al campo de la investigación donde se cuenta con los recursos y el personal especializado. Un ejemplo de una metodología menos sofisticada, es el método de conductividad de la sal, el cual resulta tener un buen desempeño pero se debe tener en cuenta que en sistemas complejos como los alimentos, esta técnica no dará resultados confiables. Más sin embargo, el procedimiento de la conductividad de la sal aporta las ideas nuevas y accesibles. (Shenoy, Innings, *et al.*, 2015)

A manera de resumen, es necesario analizar las técnicas de evaluación de la calidad existentes y aquellas que aportan ventajas en función del sistema a evaluar, los objetivos de la investigación, los recursos y los equipos disponibles, con la finalidad de adaptar o modificar una de ellas para el análisis de mezclado de polvos. La revisión de las técnicas para la evaluación del proceso de mezclado ha dejado en claro que la determinación de la calidad debe ser definida bajo el estudio de un componente clave, la mayoría de las veces aquellos de alto interés, como los ingredientes activos en medicamentos, así, la metodología propuesta se establece en función de las características físicas y químicas del compuesto de interés que

permitan su identificación, aún a concentraciones mínimas dentro sistema de mezclado.

2.9. Caracterización de la calidad de mezclado

La mayoría de los sistemas de mezclado son evaluados de acuerdo con la dispersión de sus componentes, mediante técnicas que permiten la identificación y cuantificación de los mismos. En la sección anterior, se revisaron algunas técnicas analíticas utilizadas para la determinación del comportamiento del sistema de mezclado a través de la medición de la concentración de sus componentes, o bien, de un componente clave, comúnmente llamado rastreador (tracer) (Hernández, Pérez, & Gaytán-Martínez, 2018).

La cuantificación de la calidad de mezclado se basa en análisis estadísticos. La dispersión de los componentes se expresa mediante la varianza de la concentración en zonas del sistema (σ^2). En otras palabras, la eficiencia del proceso de mezclado, así como el efecto de los factores que influyen en este, pueden ser expresados mediante la cuantificación de la variación de concentración de los componentes en el sistema de mezclado completo (Coletto *et al.*, 2016). Cuando se obtienen valores de variabilidad de la concentración d cercanos a cero se deduce que el sistema es homogéneo. De manera que, la concentración de cada uno de los componentes será la misma en cualquier punto del sistema (Rocha *et al.*, 2015).

Desde un enfoque de pensamiento estadístico e ingeniería de procesos, la calidad debe ser establecida en la fase de diseño y desarrollo de los productos. La estrategia de la calidad por diseño (QbD, quality by design) definida como un desarrollo sistemático con objetivos predefinidos, una comprensión y control del proceso basados en el conocimiento científico y el análisis de riesgos (Buttini *et al.*, 2018). Los parámetros críticos de proceso (CPP, critical process parameters) y los atributos críticos de los materiales (CMAs, critical materials attributes) definen las variables independientes de entrada de un proceso, los CCPs y los CMAs están representados en el punto 1.3 y 1.4., descritos por los parámetros de la operación

de mezclado y las propiedades de los polvos como materia prima, respectivamente. A este enfoque se designa como espacio de diseño, donde, existe una estrecha relación, matemática, entre las variables de entrada y los resultados deseados, designados como perfil del producto objetivo de la calidad (QTPP, quality target product profile); sin embargo, no solo se necesita más allá del pensamiento estadístico, el diseño de experimentos proporciona una buena herramienta para determinar el efecto de los factores y variables sobre el resultado de la calidad de mezclado (Politis *et al.*, 2017).

Las técnicas descritas en el punto 1.5.2., pertenecen a tecnologías analíticas de proceso (PAT, process analytical technology) desarrolladas para monitorear los puntos críticos del proceso y asegurar la calidad, además de ofrecer otras ventajas, como el ahorro de tiempo, identificación de las causas raíz de las fallas, etc. La aplicación de estas técnicas a los procesos de mezclado tiene el objetivo de poner en evidencia la distribución de los componentes.

De acuerdo con Bridgwater., (2012) en el estado de un sistema binario no mezclado pueden distinguirse dos zonas A y B, de tal forma que la probabilidad de extraer una porción del componente A es (x) la porción adicionada del componente A al sistema de mezclado. Por lo tanto, la varianza de un sistema no mezclado se puede definir como (σ_0^2);

$$\sigma_0^2 = x(1 - x) \quad \text{Ec. (2.4)}$$

Después de que los componentes son mezclados, cada uno de ellos se distribuyen de manera aleatoria a través del sistema, es decir, cada muestra que se extraiga del sistema contendrá un total de N partículas o bien, una concentración de estas; de esta manera la varianza puede ser calculada a partir de una distribución binomial;

$$\sigma_r^2 = \frac{x(1-x)}{N} \quad \text{Ec. (2.5)}$$

Suponiendo que las muestras son tomadas cuando la mezcla se encuentra totalmente homogénea, lo cual es casi imposible, por lo tanto, solo se obtendrán valores de varianza que se acercan a valores de cero. En la industria se suele evaluar la eficiencia de mezclado en función de la dispersión de los componentes o de un componente clave, así una buena eficiencia del proceso de mezclado puede ser caracterizada por valores mínimos del coeficiente de variación.

Shenoy *et al.* (2015) cuantificaron la conductividad de la sal con el objetivo de evaluar la calidad de un sistema de mezclado de polvos compuesto por paprika, orégano, pimienta negra, polvo de ajo y por supuesto sal; los componentes fueron adicionados en diferentes proporciones para evaluar el efecto de este factor. Se establecieron puntos clave para ser muestreados en un mezclador prototipo, en intervalos establecidos en un periodo total de 150 s. Para la determinación de homogeneidad por conductividad de la sal, la concentración en cada muestra fue determinada por curvas de calibración previamente realizadas. La calidad de la mezcla se evaluó por la determinación del coeficiente de variación (CoV) definido como;

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^9 (C_i - C_{media})^2}{N} \quad \text{Ec. (2.6)}$$

Donde;

C_i	Concentración de sal en la muestra i
C_{media}	Concentración media de sal.
N	Número de muestras analizadas.

$$CoV = \frac{S}{\mu} \quad \text{Ec. (2.7)}$$

Donde;	S	Desviación estándar de la muestra.
	u	Composición blanco de la sal.

Existen diversos métodos para la manipulación de los datos obtenidos de la concentración de los componentes o ingredientes, uno de ellos es la desviación estándar del bloque móvil (MBSD¹⁰, por sus siglas en inglés) donde, la desviación estándar del bloque en análisis se compara con la desviación estándar del bloque anterior, de tal manera se evalúa la varianza total en el sistema (Sibik *et al.*, 2017). Otro método es el análisis de componentes principales (PCA¹¹, por sus siglas en inglés) como método estadístico, este consiste en una función de autocorrelación que es capaz de describir la segregación de un sistema de mezclado. La función de autocorrelación R determina la interdependencia de la composición de una serie de muestras, las cuales están separadas por un vector r . De manera que, cuando hay una homogeneidad completa, los valores de correlación $R(r)$ serán cercanos a cero (Berthiaux *et al.*, 2006).

Un ejemplo del tratamiento de los datos por este método es el análisis de imágenes, los pixeles son convertidos en datos numéricos de esta manera representan la concentración de las partículas en las mezclas, los pixeles pueden ser agrupados en vectores, así se puede suponer que existen N vectores. El brillo en cada vector puede variar de una manera probabilística pudiendo aplicar un modelo matemático estocástico por cada vector $X = [X_n(m)]$, $n = 0, \dots, N - 1$, donde M es el número de pixeles por cada vector y n es el número de vectores, de esta manera cada uno de los vectores se conoce como proceso elemental. Al final se analiza la relación que existe entre los elementos y la matriz de covarianza (C_x) con una dimensión de $N \times N$; de un término C_{ij} ;

¹⁰MBSD; moving block standard deviation

¹¹ PCA, principal component analysis

$$C_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{m=0}^{M-1} (X_i[m] \cdot X_j[m]) \quad \text{Ec. (2.8)}$$

Donde $X_i[m]$, $X_j[m]$ representan los procesos elementales EP_i , EP_j . Bajo estas condiciones los datos se tratan por medio del análisis del PCA, el método detecta la proporción de correlación entre los procesos de elementales de la matriz de pixeles de las imágenes, correlacionando los datos de manera lineal haciendo una normalización de las variables con medio cero y una desviación igual a uno.

El método de PCA puede ser aplicado a cualquier técnica aplicada a la evaluación de la calidad de mezclado como NIR, espectrofotometría y HPLC, no necesariamente en análisis de imágenes. La metodología de PCA está basada en modelos estocásticos, por lo que proporciona la variación del sistema en tres dimensiones, para maximizar la información de los datos. Además, permite la deducción de índices de homogenización de los sistemas de mezclado, lo cual es una ventaja para el desarrollo de las metodologías en las industrias.

Existen otros métodos con los cuales resulta conveniente el tratamiento de los datos, uno de ellos el de mínimos cuadrados parciales (PLS¹², por sus siglas en inglés) el cual se encuentra fundamentado en regresiones lineales, con la finalidad de estimar las variabilidades del sistema de mezclado (Kim, Kano, Nakagawa, & Hasebe, 2011). PLS permite analizar la distribución de un rastreador dentro del sistema de mezclado a través de los fundamentos de la metodología del componente principal. Algunos otros métodos están estrechamente relacionados con la simulación por computadora, con los cuales se puede analizar el comportamiento del sistema de manera gráfica y en tiempo real; uno de ellos es el método de elemento discreto (DEM¹³, por sus siglas en inglés) aplicado a sistemas de mezclado de polvos en diversos estudios de investigación.

¹² PLS; partial least square.

¹³ DEM, discret element method

Es importante señalar que los métodos descritos anteriormente estudian la calidad u homogeneidad de las mezclas de polvos mediante el análisis de la variabilidad de la concentración de los componentes del sistema, o bien, mediante la variación de concentración un componente de interés, es decir, un rastreador. Las determinaciones pueden hacerse de manera parcialmente en determinados tiempos establecidos durante la operación de mezclado, creando un marco de datos que pueden ser tratados con diferentes metodologías, con la finalidad de determinar la correlación de los factores del sistema y su desempeño en la homogeneidad de los componentes estableciendo un criterio de calidad de mezclado.

2.10. Fundamentos teóricos

2.10.1. Control de procesos

Los procesos en la industria farmacéutica representan desafíos para cumplir con los requerimientos regulatorios, complejidades operacionales y limitaciones económicas para cumplir con la calidad y la seguridad de los medicamentos (Moradiya *et al.*, 2016). En efecto, el control de los procesos mediante el uso de mecanismos estadísticos tiene como objetivo cumplir y mejorar los aspectos de la calidad mediante la reducción de las variaciones de aquellas características clave para el producto.

El control de los procesos de manufactura está orientado a la prevención de la pérdida de las características de calidad de los productos. La producción por lotes (*batch*) en la industria farmacéutica presenta desventajas como: la definición del tamaño del *batch*, los múltiples pasos secuenciales, interrupciones, periodos de espera, desperdicio de materias primas y largos procesos de validación (Moradiya *et al.*, 2016; Yan & Qu, 2013). En consecuencia, la implantación de un control de procesos robusto representa una oportunidad de negocio para la industria farmacéutica.

Una aplicación práctica para mejorar los procesos requiere de métodos y herramientas de gestión de la calidad e ingeniería de calidad. De acuerdo con

Skotnicka-Zasadzien *et al.*, (2017) un enfoque para definir la calidad, desde una perspectiva de ingeniería, es dividirla en tres componentes: calidad del proyecto, calidad de ejecución y calidad operacional. En la etapa de la manufactura del producto el rol del aseguramiento de la calidad resulta en la el monitoreo y ajuste del proceso. El objetivo es obtener la más alta conformidad entre la calidad del proyecto y la calidad de ejecución (Skotnicka-Zasadzien *et al.*, 2017).

El control de la calidad requiere de estudios observacionales y experimentales para determinar las relaciones entre uno o más factores de los procesos. Para el estudio de dichas relaciones se hace uso de la estadística, la cual se define como la ciencia que recolecta datos, los analiza y describe conclusiones a partir de éstos (Sharma, Patel, & Mehta, 2016). Parafraseando a W. Edwards Deming, el valor de los métodos estadísticos es realizar predicciones para tomar acciones y, realizar una correcta predicción de lo que podría ocurrir cuando el medio es controlado, asumiendo las relaciones entre causas y efectos.

2.10.2. Diseño de experimentos

El concepto de diseño de experimentos (DoE¹⁴, por sus siglas en inglés) no es nuevo, éste se remonta a los años 1920 y las aportaciones del famoso estadístico Sir Ronald Fisher en el campo de la estadística moderna, a partir de sus trabajos en la agricultura. Sus ideas sobre la planeación y el análisis de experimentos se han utilizado como base para la validación y predicción en varios campos de aplicación (Politis *et al.*, 2017). Fisher fue el primero en publicar sus ideas sobre la planeación de experimentos y nueve años después publicaría su libro “Diseño de experimentos” en 1935 (Yates, 1964). Los retos a los que se enfrentó Fisher fueron; la gran variación en experimentos biológicos y de agricultura, además del tiempo y costo que consumían éstos, causas que lo motivaron a establecer sus técnicas experimentales que podrían: a) eliminar variaciones como fuera posible, b) prevenir variación no eliminada confunda los efectos y b) detectar las causas y los efectos

¹⁴ DoE, Design of Experiments

con el menor número de experimentos (FISHER, 1938). Prueba de ello, Moreira *et al.*, (2016) menciona que el incremento en la demanda del diseño de experimentos se debe a que se reducen costos y se pueden optimizar propiedades de diferentes procesos y productos.

El diseño de experimentos es clave en la investigación y el establecimiento de procesos de manufactura. En la industria farmacéutica se ha adoptado el enfoque de calidad por diseño (Quality by Design) siendo el diseño de experimentos el proceso clave para adoptar dicho enfoque (Politis *et al.*, 2017). Desde la entrada del guía CH8, la cual favorece la introducción del diseño de experimentos en la industria químico-biológica, se ha observado un incremento en el uso del diseño de experimentos.

2.10.3. Etapas del diseño de experimentos

Para realizar un diseño de experimentos se deben seguir los siguientes pasos, de acuerdo con Montgomery (2004) y Weissman *et al.*, (2015);

- a) Definir el objetivo. El objetivo debe basarse en los requerimientos deseados, así como en el conocimiento derivado de la literatura científica y la experiencia técnica bajo criterios de gestión de riesgos.
- b) Seleccionar las variables de proceso (factores) y las respuestas. El establecimiento de los factores depende de los recursos; mayor número de variables representa mayores tiempos, costos y materiales. Los niveles de los factores se establecen mediante el conocimiento sobre el proceso pero se debe tomar en cuenta que éstos deben ser relevantes, alcanzables y prácticos.
- c) Definir las respuestas. Medir las respuestas del proceso derivadas de la conversiones de las variables del proceso y están directamente relacionadas con el objetivo.
- d) Seleccionar el diseño experimental. La elección del diseño está en función de número de factores y los recursos disponibles. Los más comunes son los

diseños de *screening* los cuales aportan información cuantitativa a cerca de los factores relevantes. Además, tienen la propiedad de eliminar los factores menos relevantes y enfocarse en los factores relevantes, esto se conoce como diseño óptimos.

- e) Ejecución del diseño. Realizar la matriz de experimentos, asegurando que todos los factores no incluidos en el sistema permanezcan constantes.
- f) Recolección de los datos. Asegurar que los datos corresponden con el diseño de experimentos.
- g) Análisis de los resultados. El ANOVA y las herramientas gráficas son de ayuda para identificar los principales efectos de los factores significantes y sus interacciones. Los resultados son evaluados no solo estadísticamente, si no que pueden ser evaluados contra teorías propuestas llevando al establecimiento de conocimiento.
- h) Interpretación de los resultados. En este último paso, los resultados del diseño experimental pueden ser soportados científicamente ejecutando corridas de confirmación o procediendo a realizar nuevos diseños experimentales.

El objetivo del DoE es doble y comprende la caracterización y optimización del proceso llevada a cabo de manera secuencial (Montgomery, 2004). La caracterización de los procesos se enfoca a la discriminación de los factores no relevantes. Una vez que estos son establecidos, se pueden llevar a cabo procesos de optimización usan la comprensión de los resultados para proponer mejores diseños de experimentos.

Plantear un diseño de experimentos requiere de la comprensión del proceso que está bajo estudio. Un proceso es un actividad de agregación de valor que transforma una serie de entradas en salidas, bajo en efecto de diferentes factores (Politis *et al.*, 2017). Éstos últimos se categorizan en controlables y no controlables (factores de ruido) como se muestra en la figura 10. Los factores de ruido tienen un efecto mínimo comparado con el efecto de los factores de control.

El impacto de los factores de control sobre las características de calidad de los productos finales varía de acuerdo con el principio de Pareto, el cual indica que, un número reducido de factores (20%) son responsables del 80 % del efecto en la calidad final.

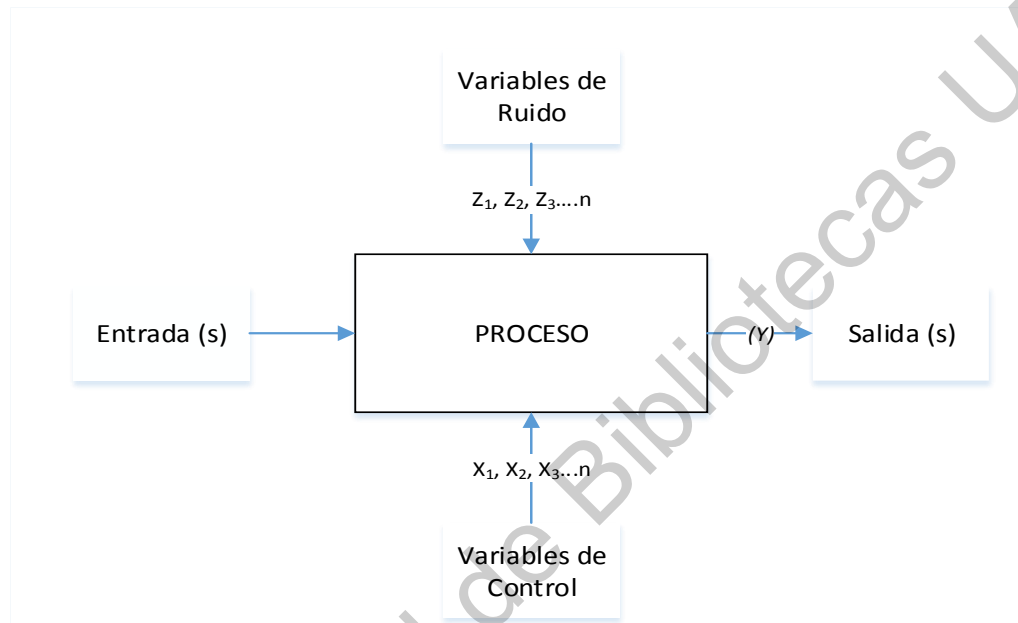


Figura 10. Descripción general de un proceso

El diseño de experimentos es un enfoque donde los factores de entrada de un proceso son manipulados de manera sistemática variados en orden para determinar los efectos en las respuestas (J. Huang *et al.*, 2009; Politis *et al.*, 2017). El alcance del DoE es la conexión que existe entre los factores de entrada ($x_1, x_2, x_3 \dots n$) y la respuesta del proceso (y_1) a través de funciones matemáticas ($y = f(x)$) descrito en la imagen.

2.10.4. Diseño óptimo de experimentos

El desarrollo y los avances en el diseño óptimo de experimentos comenzaron con Smith (Smith, 1918). Éste último exploró la adaptación de polinomios univariados de orden hasta seis y obtuvo aquellos diseños que minimizan la máxima varianza de predicción, lo que más tarde se conoció como diseños óptimos G. El diseño

óptimo de experimentos resulta útil para crear diseños en situaciones difíciles, por ejemplo, cuando las condiciones experimentales imponen tamaños de bloques inconvenientes; o bien, cuando las corridas experimentales representan altos costos y un tiempo prolongado para realizarlos (Fallis, 2013). Sin embargo, se puede seleccionar un grupo de corridas experimentales que contengan suficiente información acerca del dominio que permita predecir la respuesta del sistema (Bourguignon, Khots, Massart, & Phan-than-luu, 1995).

El objetivo del diseño óptimo es encontrar un subconjunto de n corridas que maximicen la determinación a partir de una matriz $N \times K$ que contenga N puntos de diseño o posibles candidatos (Bourguignon *et al.*, 1995; Fallis, 2013). Para realizar la selección de las posibles corridas existen algunos criterios matemáticos, pero antes se definirán algunas terminologías;

- a) Matriz de puntos candidatos. La matriz contiene los puntos candidatos, cada fila de la matriz representa un experimento y cada columna representa una variable. De ésta matriz un grupo de experimentos será seleccionado.
- b) Matriz modelo. La matriz modelo es $(n \times p)$ donde p representa el número de coeficientes en el modelo.
- c) Matriz de diseño óptimo. Son los experimentos seleccionados para ser realizados, para ser seleccionados se utilizan criterios, por ejemplo el criterio D. La mejor combinación de estos puntos es llamado óptimo y su matriz correspondiente es llamada matriz de diseño óptimo.

Los criterios más importantes son el criterio D y el criterio de eficiencia G. El criterio D fue propuesto por Smith (Smith, 1918) estableciendo que casi todas las matrices pueden ser seleccionadas de los puntos candidatos resultando en la matriz de modelo que minimiza la determinante de dispersión matriz o óptima de matriz (Bourguignon *et al.*, 1995).

3. Hipótesis

La homogeneidad de la formula KSK001 puede ser incrementada a través de la parametrización de velocidad de mezclado, tiempo de mezclado, proporción de aglomerantes, porcentaje de carga y excipiente B con base a un diseño óptimo de experimentos.

4. Objetivo general

Determinar el efecto de los parámetros de velocidad de mezclado, tiempo de mezclado, proporción de aglomerantes, porcentaje de carga y excipiente B en el proceso de mezclado de la formula KSK001.

4.1. Objetivos particulares

- a) Establecer un modelo matemático para predecir la homogeneidad la formula KSK001.
- b) Evaluar la homogeneidad de la formula KSK001 a través de un colorante como rastreador.
- c) Conocer la metodología para evaluar la calidad del proceso de mezclado de la formula KSK001.

5. Metodología

En éste capítulo se describen los pasos para llevar acabo el desarrollo del proyecto dónde se detallan los elementos clave utilizados durante la experimentación con la finalidad de alcanzar los objetivos de la tesis y poner a prueba la hipótesis propuesta en el capítulo III.

5.1. Lugar

El proyecto se realizó en las instalaciones de la planta farmacéutica Farmaqro, S.A. de C.V., en el área de polvos, ubicada en el parque industrial Benito Juárez acceso 3, Querétaro, Qro.

5.2. Composición de la fórmula farmacéutica

El desarrollo y la aplicación del diseño experimental se realizó en una formulación piloto en desarrollo del área de nuevas aplicaciones de Farmaqro, S.A. de C.V. (Tabla 2). Debido a políticas de confidencialidad los nombres de los componentes del sistema de mezclado no pueden ser mencionados, por ésta razón fueron codificados de la siguiente manera:

Tabla 2. Composición de la fórmula farmacéutica KSK001

Componente	Función	Porcentaje en 100 g
A	Excipiente	10.0 %
B	Excipiente	86.5 %
C	API	2.5 %
D	Aglomerantes	1.0 %
E	Rastreador	0.022%

5.3. Equipo de mezclado

Para realizar el proceso de mezclado se utilizó un mezclador piloto horizontal convectivo de listones (ribbon mixer) fabricado en acero inoxidable con una capacidad de 2000g. El mezclador se acopló a un motor trifásico de 1.0 hp de 220 V, éste fue controlado con un convertidor de frecuencia marca ABC; modelo: ACS310; con 1 Hp de fuerza con entrada de 208-204 Volts.

5.4. Proceso de mezclado

El proceso de mezclado se realizó con base en las instrucciones de operación emitidas por el cliente de Farmaqro, S.A. de C.V., el cual se describe a continuación de manera general:

1. Encender el mezclado ajustando a una velocidad de 30 rpm.
2. Agregar la mitad de la cantidad del componente B
3. Transcurridos 2 minutos, agregar el componente A junto con el API
4. Después de 2 minutos, se agregan la mitad faltante del componente B.
5. Esperar 2 minutos y agregar los aglomerantes sobre la mezcla de polvos, esparciéndolo a lo largo del mezclador.
6. Mezclar por 12 minutos y detener el mezclador.

5.5. Métodos analíticos

5.5.1. Determinación de la concentración de rastreador por espectrofotometría.

Mediante esta técnica validada en el Laboratorio de Farmaqro, S.A. de C.V. se valoró la concentración del API y la concentración de color en la formulación.

5.5.1.1. Materiales y reactivos

- Matraces Erlenmeyer de 125 y 250 mL
- Espectrofotómetro UV/Vis
- Matraces volumétricos de 100 mL
- Balanza analítica
- Espátulas
- Vidrios de reloj
- Pipetas graduadas de 10 mL
- Pipetas Pasteur
- Agua destilada
- Acetato de cobre (II) monohidratado. Cas 6046-93-1
- Ácido acético glacial

- Acetato de calcio anhidro

5.5.1.2. Preparación de soluciones

- Solución de acetato de calcio (0.1 M). Se disolvieron 17.60 g de acetato de calcio anhidro en 200 ml de agua destilada y se aforó a 1 L en un matraz volumétrico.
- Solución de ácido acético (0.1 M). Se disolvieron 6.00 ml de ácido acético glacial al 99.9% de pureza en 100 ml de agua destilada en un matraz volumétrico de 100 ml.
- Solución de acetato de cobre 10 mg ml⁻¹. Se disolvieron 10 mg de acetato de cobre (II) anhidro en 50 ml de agua destilada.
- Solución buffer de acetato de calcio 0.1 M (pH 6.0). Se tomaron 100 ml de la solución de calcio 0.1 M y se ajustó el pH a 6.0 con la solución de ácido acético 0.1 M.

5.5.1.3. Preparación de la muestra

- Se pesan 10 ± 0.05 g de muestra del mezclado por triplicado en la balanza analítica.
- Las muestras se traspasaron a un matraces Erlenmeyer de 250 ml y se agregan 50 ml de agua a 70 °C agitando de manera constante hasta disolver por completo la formula.
- Las muestras se atemperaron a 30 °C a temperatura ambiente.

5.5.1.4. Determinación de la concentración de rastreador

De las muestras disueltas en el paso 5.5.1.3 se tomaron alícuotas de 3 ml por triplicado y se depositaron directamente a la celda para ser leídas en el espectrofotómetro a 500 nm de longitud de onda.

- El espectrofotómetro se calibró con un blanco de agua a 500 nm de longitud de onda.
- Se colocó la celdilla con la muestra y se leyó la absorbancia en el espectrofotómetro, los datos de absorbancia fueron registrados para cada una de las muestras.
- Los datos de absorbancia se utilizaron para calcular la concentración de las muestras mediante la siguiente curva de regresión lineal obtenida en la validación del método analítico (Ver gráfico 1);

$$\text{Rastreador}(mg) = 0.03938 + 3.967 (\text{Abs}) \quad \text{Ec. (5.1)}$$

Dónde;

Rastreador (mg) = miligramos de rastreador en la solución

(Abs) = Absorbancia de la solución

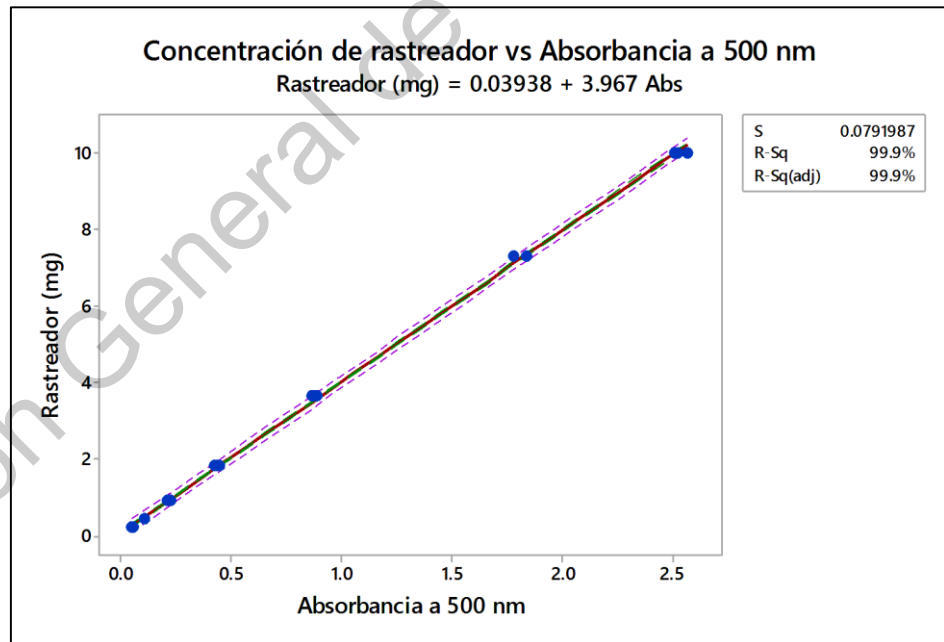


Gráfico 1. Curva estándar para determinar la concentración de rastreador en las muestras analizadas.

5.5.2. Determinación de la concentración de API

5.5.2.1. Preparación de muestra

- Se tomaron 12 ml de la muestra disuelta en el punto 5.5.1.3 por triplicado y se colocaron en matraces Erlenmeyer de 125 ml.
- Se agregaron 6 ml de solución de acetato de cobre (II) y se agitó de manera constante por 1 minuto.
- Se adicionaron 35 ± 5 ml de solución buffer de acetato de calcio para ajustar el pH en un rango de 5.5 – 6.0 y las muestras se agitaron de manera constante.
- Se tomaron alícuotas de 3 ml y se leyeron en el espectrofotómetro a 730 nm de longitud de onda, los datos de absorbancia fueron registrados y almacenados.
- Los datos de absorbancia se utilizaron para calcular la concentración de las muestras mediante la siguiente curva estándar de regresión obtenida en la validación del método analítico (Ver gráfico 2);

$$API(mg) = 2.546 + 59.83 (Abs) \quad Ec. (5.2)$$

Dónde;

API (mg) = miligramos de API en la solución

(Abs) = Absorbancia de la solución

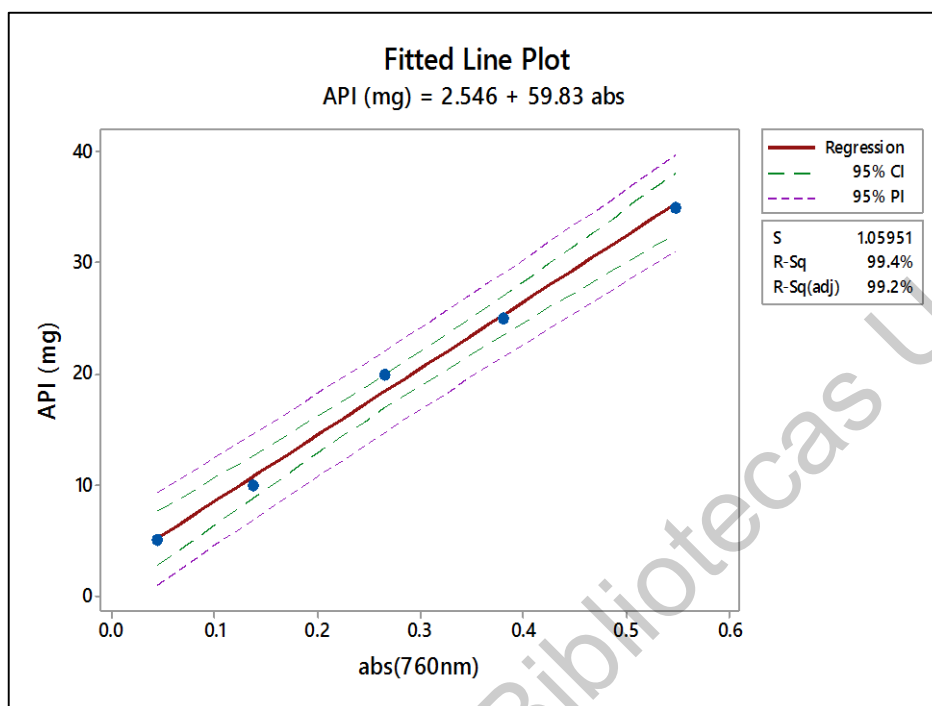


Gráfico 2. Curva estándar para determinar la concentración de rastreador en las muestras analizadas.

5.6. Desarrollo del proyecto

5.6.1. Definición de las variables del proceso

Con base la revisión de la literatura y la experiencia en los procesos por parte del personal de desarrollo de la empresa Farmaqro, S.A. de C.V., se definieron las variables para determinar su efecto en la respuesta del proceso u homogeneidad de la mezcla final; la velocidad de mezclado (rpm), el proveedor del componente B, porcentaje de carga del mezclador, proporción de aglomerantes y tiempo de mezclado. Tomando en cuenta el objetivo del proyecto, aumentar la homogeneidad de la mezcla final de una formulación farmacéutica en desarrollo. La humedad se identificó como un factor de ruido ya que el laboratorio cuenta con ambiente controlado a una temperatura de 20 ± 3 °C. La variable de respuesta se determinó como el coeficiente de variación de la concentración del rastreador y el API en la

mezcla final. El modelo de las variables de proceso, así como la clasificación de éstas se describe en la figura 11.

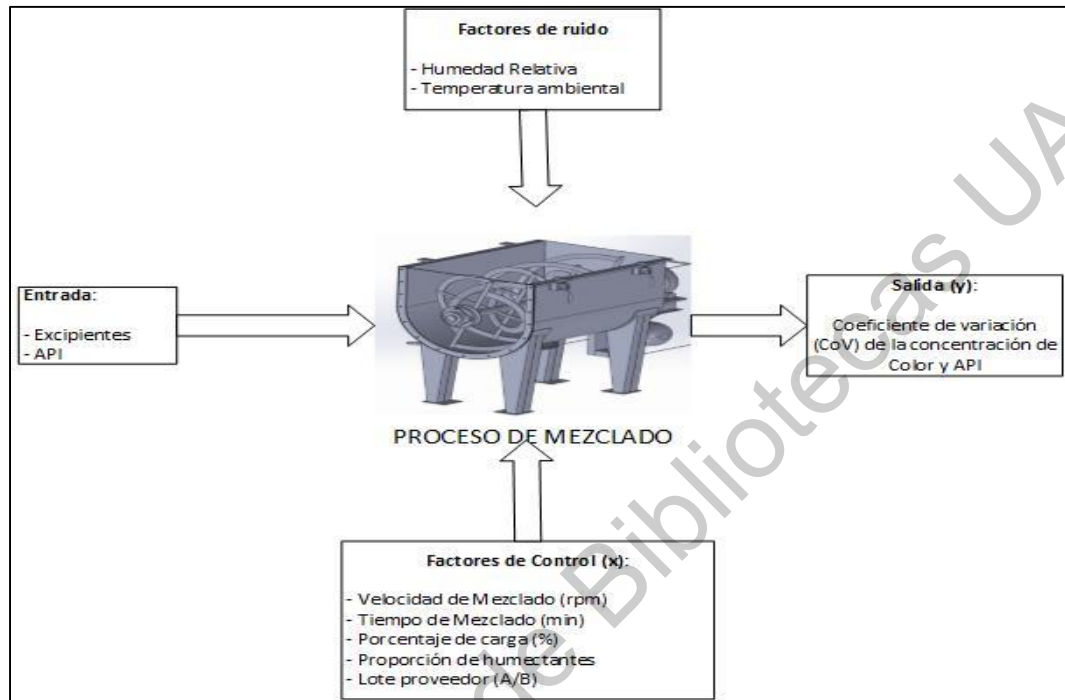


Figura 11. Modelo de las variables en el proceso de mezclado

Establecidas las variables del proceso se planteó el siguiente modelo matemático aditivo:

$$y \sim \text{Velocidad de mezclado (rpm)} * \text{tiempo de mezclado (min)} + \text{carga de mezclador (\%)} + \text{aglomerante (A:B)} + \text{ExcB (A,B)} \quad (\text{Ec. 5.3})$$

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 * \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \varepsilon \quad (\text{Ec. 5.4})$$

Con base al diagrama de proceso (Figura 11) y el modelo matemático (Ecuación) se pretende evaluar la hipótesis y cumplir con los objetivos planteados en esta tesis.

5.6.2. Análisis del sistema de medición.

Se realizó el estudio del sistema de medición con el objetivo es conocer sí la variabilidad del método era aceptable para determinar la concentración del color y del API.

5.6.2.1. Estudio tipo I para el método espectrofotométrico del rastreador

Se analizaron 30 muestras para determinar la concentración del rastreador y la concentración API por triplicado, mediante los métodos previamente validados. Los datos del análisis se muestran en la tabla 3 y éstos se analizaron con el software Minitab 17.

Tabla 3. Tabla de datos para estudio tipo I sistema de medición para la determinación de la concentración de API y rastreador.

Muestra	Concentración rastreador (mg)	Concentración API(mg)
1	10.36	30.35
2	10.38	30.37
3	10.34	30.32
4	10.35	30.33
5	10.36	30.36
6	10.34	30.35
7	10.37	30.34
8	10.36	30.33
9	10.41	30.33
10	10.37	30.37
11	10.33	30.36
12	10.3	30.35
13	10.36	30.31
14	10.36	30.35
15	10.37	30.36
16	10.34	30.37
17	10.33	30.35
18	10.29	30.35
19	10.37	30.33
20	10.36	30.35
21	10.32	30.36
22	10.36	30.37
23	10.37	30.35
24	10.36	30.36
25	10.31	30.33
26	10.36	30.35
27	10.38	30.36
28	10.35	30.37
29	10.37	30.35
30	10.37	30.34

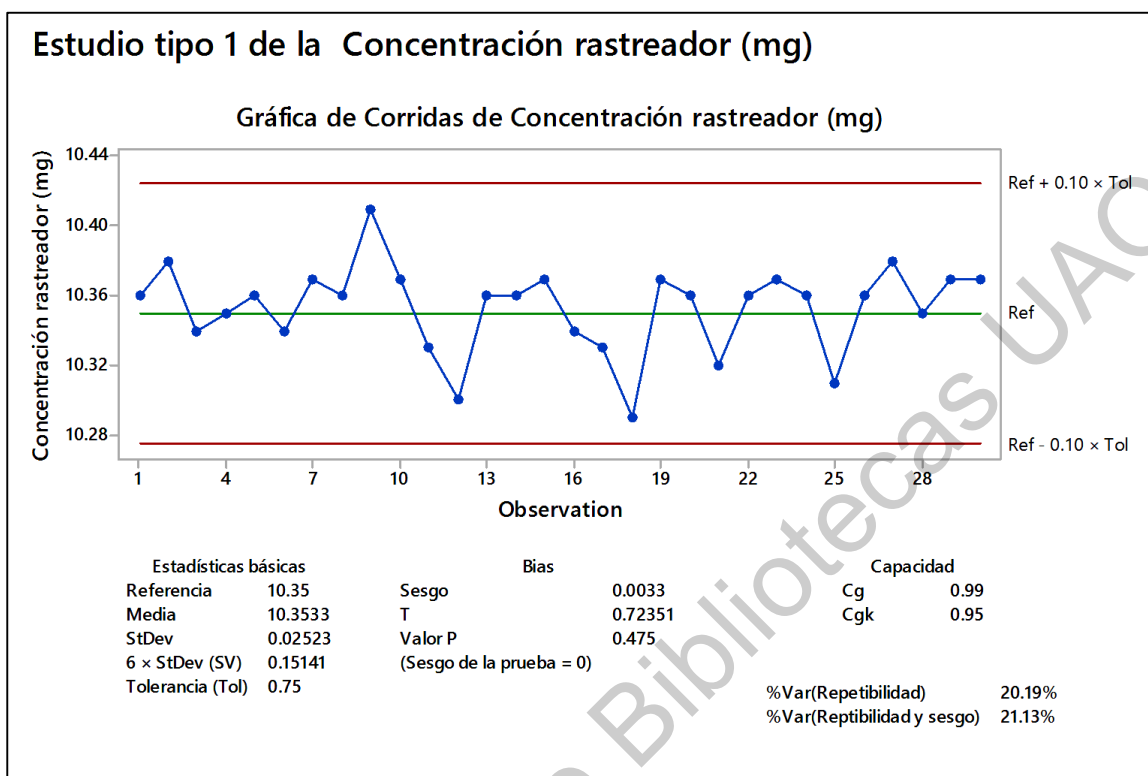


Figura 12. Estudio Tipo I del sistema de medición del Rastreador

La figura 12 muestra que las lecturas se encuentran dentro del rango de tolerancia ± 0.10 . El valor medio de las mediciones es de 10.35 mg de rastreador. La desviación estándar fue de 0.02523. El valor de P del sesgo fue de 0.475, por lo que la hipótesis de sesgo de la prueba $=0$ se acepta. Por lo tanto, se puede concluir que el sistema de medición no presenta un sesgo estadísticamente significativo. Los valores de capacidad del sistema no alcanzan el estándar 1.33, sin embargo, son aceptables; así como los valores de repetibilidad y reproducibilidad, los cuales se encuentran por debajo del 30%. Por lo que, el sistema de medición fue reproducible y repetible en la determinación de la concentración del rastreador.

5.6.2.2. Estudio tipo I para el método espectrofotométrico del API

Para realizar el estudio tipo del sistema de medición para la determinación del API se utilizaron los datos de las tabla 3. Los resultados se muestran a continuación.

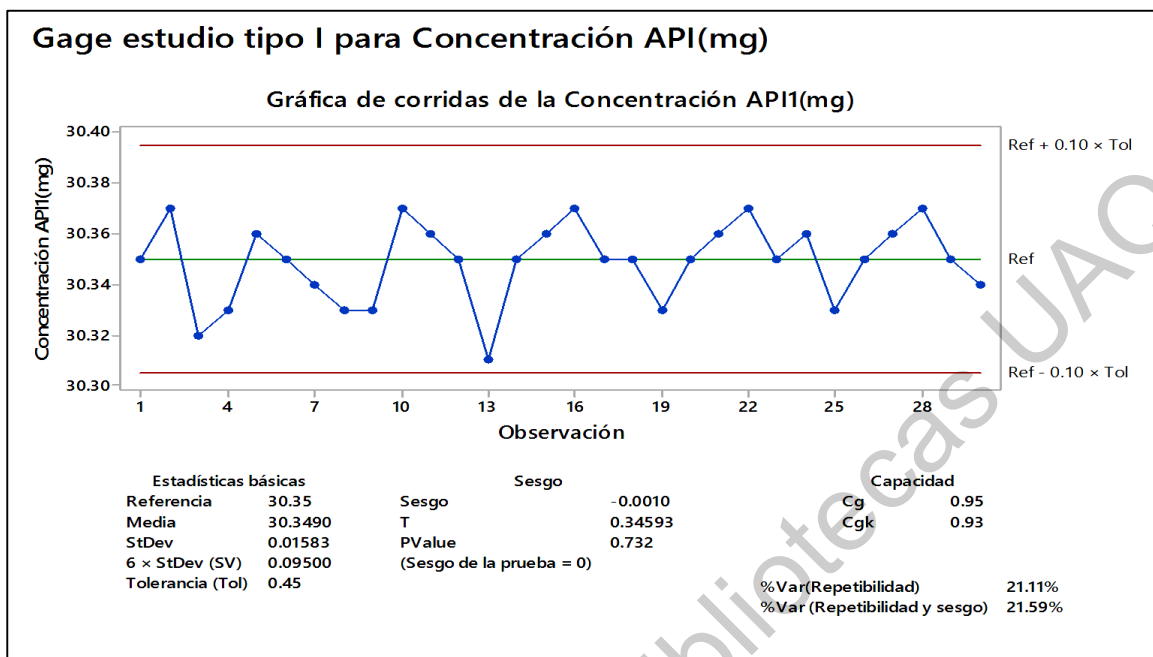


Figura 13. Estudio Tipo I del sistema de medición del API

La figura 13 muestra que las lecturas se encontraron dentro del rango de tolerancia ± 0.10 . El valor medio de las mediciones es de 30.35 mg de API. La desviación estándar es de 0.01583. El valor de P del sesgo fue de 0.732, por lo que la hipótesis de sesgo de la prueba = 0 se acepta. Por lo tanto, se puede concluir que el sistema de medición no presenta un sesgo estadísticamente significativo. Los valores de capacidad del sistema no alcanzan el estándar 1.33, sin embargo se aceptan; así como los valores de repetibilidad y reproducibilidad, los cuales se encuentran por debajo del 30%. Por lo que, el sistema de medición fue reproducible y repetible en la determinación de la concentración del rastreador. De manera que, se asume que la variación se debe a la concentración de las muestras analizadas.

5.6.2.3. Matriz del diseño de experimentos y niveles de operación de los factores.

Se realizó una matriz de diseño óptimo experimental con 5 variables a dos niveles de operación a mediante el algoritmo de Fedorov (1972). Cada uno de los factores se plantearon a dos niveles, alto y bajo (Ver tabla 4). El objetivo del algoritmo fue maximizar la información acerca de los parámetros propuestos.

Los niveles de los factores fueron determinados a partir del desarrollo de pruebas piloto, la revisión de la literatura y las características de los polvos que conforman a la formulación. Además, se consideraron las instrucciones del proceso implementadas por el departamento de desarrollo e investigación y las recomendaciones del cliente.

Los niveles del excipiente-B consideran el tiempo de almacenamiento de éste, es decir, el nivel bajo (P-A) es el excipiente B que no fue almacenado; se utilizó a recibirse del proveedor y el nivel alto (P-B) es el excipiente B con un tiempo de 3 meses de almacenamiento. El factor de velocidad y sus niveles se establecieron a partir de las pruebas piloto hechas con anterioridad. El factor de porcentaje de carga se estableció a partir de lo reportado en la literatura, donde se recomienda trabajar los mezcladores a niveles menores al 80 % para obtener una mejor homogeneidad.

Tabla 4:

Tabla 4. Parámetros de control y niveles de proceso de mezclado de la fórmula KSK001

Condiciones del sistema de mezclado		
Parámetro de control	Niveles	
	Bajo (-1)	Alto (1)
Excipiente B	A	B
Velocidad de mezclado (rpm)	26	36
Porcentaje de carga (%)	60 %	80 %
Proporción de aglomerantes (a:b)	(1:3)	(3:1)
Tiempo de mezclado (min)	10	15

La matriz experimental se realizó con el software de programación estadística R; por medio de las siguientes paqueterías y códigos:

DoE.base-package {DoE.base}

qualityTools-package {qualityTools}

AIDesign package {AIDesign}

El siguiente código será usado para generar el espacio experimental óptimo:

```
1) Di_op <- fac.design(factor.names=list(excB=c("a","b"),  
rpm=c(26,36), carga=c(.6,.8),  
aglo=c("0.25:0.75","0.75:0.25"),  
tiem=c(10,15)), replications = 5,  
randomize = T)
```

El primer código generó el diseño factorial completo, generándose 125 corridas experimentales con 3 réplicas.

```
2) optFederov(frml=~excB+carga+aglo+rpm*tiem, data = Di_op)
```

El segundo código corresponde la aplicación del algoritmo de Fedorov al modelo inicial. El resultado fue el diseño óptimo experimental con 12 corridas, de las cuales fueron seleccionadas 8, ya que solo se autorizaron materias primas suficientes para 8 corridas experimentales (Tabla 5).

Tabla 5. Diseño óptimo experimental del proceso de mezclado de la formula KSK001 a partir del logaritmo de Fedorov (Fedorov, 2010).

Corrida Experimental	Factores de Control				
	Excipiente B	Velocidad mezclado (rpm)	Porcentaje de carga (%)	Proporción humectantes	Tiempo Mezclado (min)
4	b	36	80	25:75	15
6	a	26	60	25:75	10
12	a	36	80	75:25	10
17	b	26	80	25:75	10
27	b	26	60	75:25	15
42	a	26	80	25:75	10
58	a	36	60	75:25	15
80	b	26	60	75:25	15

5.6.3. Realización del diseño experimental

Se realizó el pesado de los componentes de acuerdo a cada corrida experimental y se establecieron las condiciones experimentales de operación en el variador de frecuencia. Se siguieron las siguientes instrucciones del proceso de mezclado:

1. Se ajustaron las condiciones de velocidad de mezclado, de acuerdo a las corridas experimentales, en el variador de frecuencia. Este paso se repitió para cada una de las corridas experimentales.
2. Se encendió el mezclador a la velocidad programada.
3. Se adicionó la mitad de la cantidad pesada del excipiente B, la otra mitad se resguardó para ser agregada después.
4. En seguida se agregó el componente A junto con el API.
5. Posteriormente, se agregó la mitad faltante del componente B al mezclador.
6. Después de 2 minutos de haber agregado el componente B, se vertieron la mezcla de aglomerantes.
7. Se detuvo el mezclador al cumplir con el tiempo de mezclado de acuerdo a la corrida experimental.
8. Se procedió a extraer muestras de 35 g del mezclador con un muestreador cilíndrico de polvos, de las zonas establecidas para el muestreo, como se muestra en la figura 14. Del muestreo se obtuvieron 80 muestras en total.
9. Las muestras fueron trazadas y llevadas al laboratorio para su análisis por espectrofotometría.

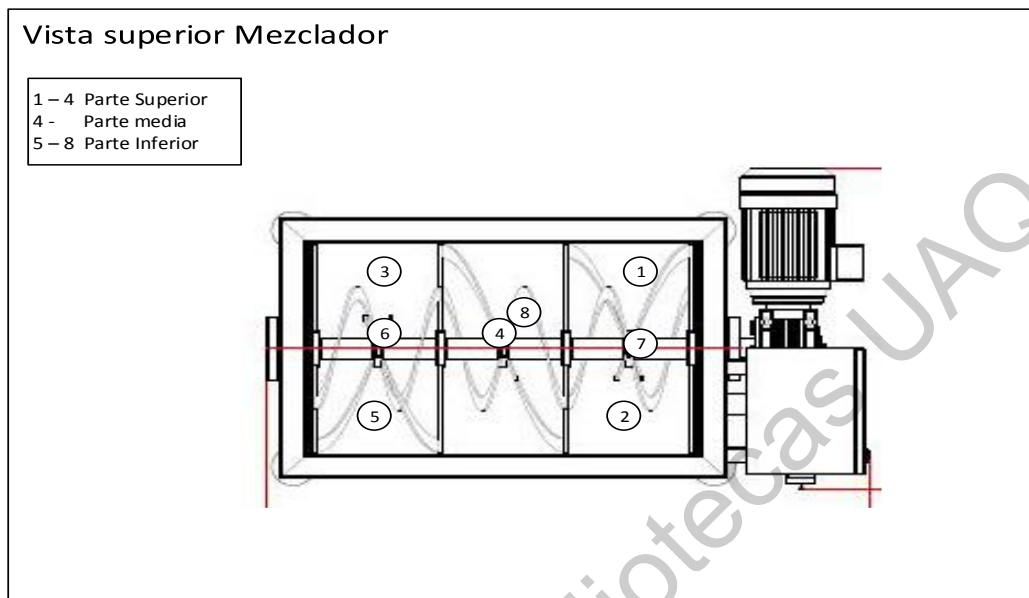


Figura 14. Diagrama de los puntos de muestreo

Este proceso se siguió para cada una de las corridas experimentales, considerando los diferentes parámetros del diseño experimental. Las muestras fueron identificadas para asegurar su trazabilidad como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Identificación de las muestras del mezclado.

Corrida	Muestra	Identificación	Corrida	Muestra	Identificación
4	1	C-4-1	27	1	C-27-1
	2	C-4-2		2	C-27-2
	3	C-4-3		3	C-27-3
	4	C-4-4		4	C-27-4
	5	C-4-5		5	C-27-5
	6	C-4-6		6	C-27-6
	7	C-4-7		7	C-27-7
	8	C-4-8		8	C-27-8
6	1	C-6-1	42	1	C-24-1
	2	C-6-2		2	C-24-2
	3	C-6-3		3	C-24-3
	4	C-6-4		4	C-24-4
	5	C-6-5		5	C-24-5
	6	C-6-6		6	C-24-6
	7	C-6-7		7	C-24-7
	8	C-6-8		8	C-24-8
12	1	C-12-1	58	1	C-58-1
	2	C-12-2		2	C-58-2
	3	C-12-3		3	C-58-3
	4	C-12-4		4	C-58-4
	5	C-12-5		5	C-58-5
	6	C-12-6		6	C-58-6
	7	C-12-7		7	C-58-7
	8	C-12-8		8	C-58-8
17	1	C-17-1	59	1	C-59-1
	2	C-17-2		2	C-59-2
	3	C-17-3		3	C-59-3
	4	C-17-4		4	C-59-4
	5	C-17-5		5	C-59-5
	6	C-17-6		6	C-59-6
	7	C-17-7		7	C-59-7
	8	C-17-8		8	C-59-8

5.6.4. Análisis de los resultados

Después de realizar las pruebas analíticas y obtener los datos, estos últimos se almacenaron en una base de datos para determinar el coeficiente de variación de la concentración de API y la concentración del rastreador para cada una de las corridas experimentales.

- a) Para minimizar el error, las muestras se analizaron por triplicado, por lo que se obtuvo la media de la concentración de API y de la concentración de rastreador por cada muestra;

$$\bar{x}_{muestra} = \frac{\Sigma([API]_1[API]_2[API]_3)}{n} \quad Ec. (5.5)$$

- b) Se obtuvieron los coeficientes de variación para cada una de las corridas experimentales mediante los resultados de la media de cada una de las muestras, a través de las siguientes formulas;

$$S^2 = \frac{\Sigma_{i=1}^n ([API]_i - [API]_{promedio})^2}{n} \quad Ec. (5.6)$$

Donde:

$[API]_i$ = Concentración de API en la muestra i

$[API]_{promedio}$ = Promedio de API en una corrida experimental

$$CoV = \frac{S}{\mu} \quad Ec.(5.7)$$

Donde:

S = Desviación estándar de la corrida experimental

μ = Valor medio de la concentración en la corrida experimental

Por lo tanto, se determinó el coeficiente de variación de la concentración de API y rastreado por cada una de las corridas experimentales, como se detalla en la tabla 7:

Tabla 7. Resultados de la realización del diseño experimental

Corrida Experimental	Factores de Control					CoV	
	Excipiente B	Velocidad mezcla do (rpm)	Porcentaje de carga (%)	Proporción humectantes	Tiempo Mezclado (min)	CoV [API]	CoV [Rastreador]
4	b	36	80	25:75	15	8.402	9.251
6	a	26	60	25:75	10	8.540	11.251
12	a	36	80	75:25	10	9.320	13.064
17	b	26	80	25:75	10	6.860	9.563
27	b	26	60	75:25	15	11.980	14.076
42	a	26	80	25:75	10	13.670	15.633
58	a	36	60	75:25	15	4.763	6.210
80	b	26	60	75:25	15	9.231	12.450

Después de obtener los valores del coeficiente de variación de cada una de las corridas experimentales, es decir, la respuesta (y) del modelo experimental, se realizaron los análisis de varianza (ANOVA) en el software de programación estadística R. La finalidad fue determinar aquellos factores que aportaran una variación significativa en la respuesta del modelo experimental, para realizar determinar los factores control o de proceso, así como su nivel de operación para mejorar la homogeneidad de la fórmula KSK0001.

A través de los modelos derivados del análisis de resultados, se plantearon conclusiones con base en los valores de los coeficientes de correlación, así como los su valores p . También se analizaron los valores R^2 y R^2 ajustada y el valor p de los modelos obtenidos, de manera que, se eligió el modelo que mejor prediga la

variación del coeficiente de variación de la concentración de API y rastreador. Por lo tanto, se parametrizó el proceso de mezclado eligiendo los niveles de aquellos factores que hayan tenido un efecto negativo en el valor del coeficiente de variación de la concentración del API y del rastreador.

6. RESULTADOS

6.1. Análisis de varianza

Mediante el análisis de varianza se definieron los factores que tuvieron un efecto significativo sobre el valor del coeficiente de variación de la concentración de API y la concentración del rastreador. De éste modo, en primera instancia se realizó un primer modelo, dónde se consideraron los cinco factores preestablecidos en los diseños experimentales. A través del análisis y verificación de los modelos, se fueron eliminando los términos que no tuvieron significancia y, al mismo tiempo se evaluó la significancia del modelo, a través del valor p y los valores R^2 y $R - ajustada$ para evaluar el poder de predicción de los modelos resultantes.

6.1.1. Análisis de varianza del coeficiente de variación de la concentración del API.

El primer modelo que resultó se muestra en la figura 15. A partir de éste, se verificó y se modificó de manera manual para eliminar aquellos términos o factores no significativos, o bien, aquellos que no tuvieron un impacto significativo en los valores del coeficiente de variación de la concentración de API.

```

> moAPI01 <- lm(API$CovAPI~ExcB+Velocidad+Carga+aglo+Tiempo, data=API)
> summary(aov(moAPI01))

```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
ExcB	1	0.006	0.006	0.007	0.9401
Velocidad	1	20.231	20.231	23.679	0.0397 *
Carga	1	27.751	27.751	32.481	0.0294 *
aglo	1	0.879	0.879	1.029	0.4172
Tiempo	1	1.900	1.900	2.224	0.2744
Residuals	2	1.709	0.854		

```

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Figura 15. Primer modelo de ANOVA para el CoV de concentración de API

Al analizar el primero modelo se observaron factores no significativos como: el factor “ExcB”, “aglo” y “tiempo”. Por lo tanto, se procedió a eliminar el factor “ExcB” para recalcular el modelo. Figura 16.

```

> moAPI02 <- lm(API$CovAPI~Velocidad+Carga+aglo+Tiempo, data=API)
> summary(aov(moAPI02))

          Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
Velocidad  1  20.231   20.231   24.790 0.0156 *
aglo       1   0.879    0.879    1.077 0.3756
Carga     1  27.751   27.751   34.004 0.0100 *
Tiempo    1   1.167    1.167    1.430 0.3177
Residuales 3   2.448    0.816
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Figura 16. Segundo modelo de ANOVA para el CoV del API

Después de haber eliminado el factor “ExcB” se analizó el modelo “moAPI02” pudiendo observar que el factor “aglo” y el factor tiempo no tuvieron un impacto significativo sobre el coeficiente de variación de la concentración del API, por lo tanto, fueron excluidos uno a uno del modelo hasta obtener un cuarto modelo (Figura 17). Éste último (moAPI04) resultó tener dos factores con un impacto significativo sobre el coeficiente de variación de la concentración del API: el factor “Velocidad” con un valor $p = 0.000513$ y el factor “Cargar” con un valor $p = 0.00260$. De manera que, a partir de éste modelo se realizó la regresión para calcular los coeficientes.

```

> moAPI04 <- lm(CovAPI ~ Velocidad+Carga, data=API)
> summary(aov(moAPI04))

          Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
Velocidad  1  20.231   20.231   22.51 0.00513 **
Carga     1  27.751   27.751   30.87 0.00260 **
Residuales 5   4.494    0.899
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Figura 17. Cuarto modelo de ANOVA para el CoV del API

```

> moAPI04 <- lm(CovAPI ~ Velocidad+Carga, data=API)
> summary(moAPI04)

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    8.9387     0.5806  15.396  2.1e-05 ***
Velocidad36rpm -3.1805     0.6704  -4.744  0.00513 **
CargaC80       3.7250     0.6704   5.556  0.00260 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.9481 on 5 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9144, Adjusted R-squared:  0.8801
F-statistic: 26.69 on 2 and 5 DF, p-value: 0.002147

```

Figura 18. Resultados del análisis de regresión del modelo ANOVA para el CoV del API

Analizando el modelo “moAPI04” se obtuvo un valor $p - value$ de 0.002141 y un valor de R^2 igual a 0.9144 y un valor de $R^2_{ajustada}$ de 0.8801 del modelo (Figura 18). Por lo que, el modelo resultó ser predictivo sobre la variación del coeficiente de variación de la concentración del API. La diferencia entre los valores de R^2 y $R^2_{ajustada}$ fue menor, lo que indicó que el modelo no resultó ser complejo, ajustándose de manera correcta a los datos obtenidos. Además, los factores “Velocidad36rpm” y “Carga80” resultaron tener un efecto estadísticamente significativo sobre la respuesta, por lo que, con sus coeficientes obtenidos se estableció el modelo final:

$$CoV_{API} = 8.9387 - 3.1805(rpm) + 3.7250(Carga) \quad Ec.(6.1)$$

6.1.2. Análisis de residuales y efectos del modelo para API

Se realizó el análisis de los residuales del modelo “moAPI04”; en primera instancia se analizó la normalidad de los residuales, lo cuales se encontraron ajustados a la línea de normalidad (Gráfico 3). Por lo cual, se consideró que el modelo de regresión se ajustó a los datos experimentales cumpliéndose los supuestos de predicción de los factores.

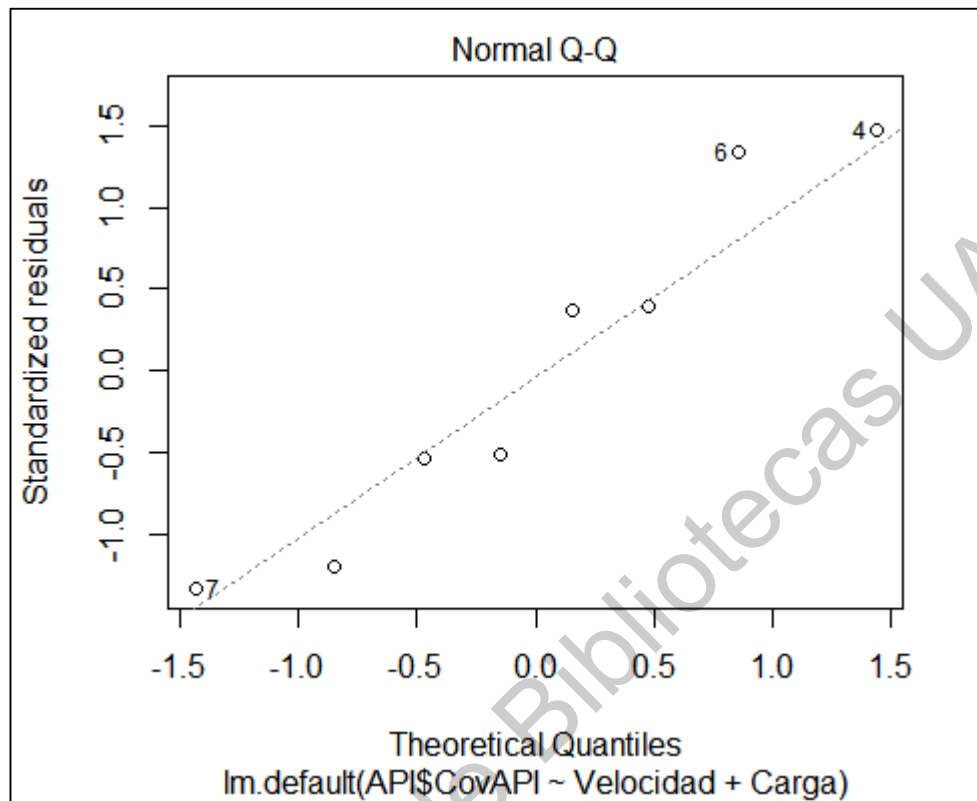


Gráfico 3. Verificación de la normalidad de los residuales del modelo para API

Se realizó la gráfica de efectos del modelo “moAPI04” para visualizar el impacto de los efectos de los factores “Velocidad” y “Carga” sobre el coeficiente de variación (CoV) de la concentración de API en el mezclado de la formula farmacéutica.

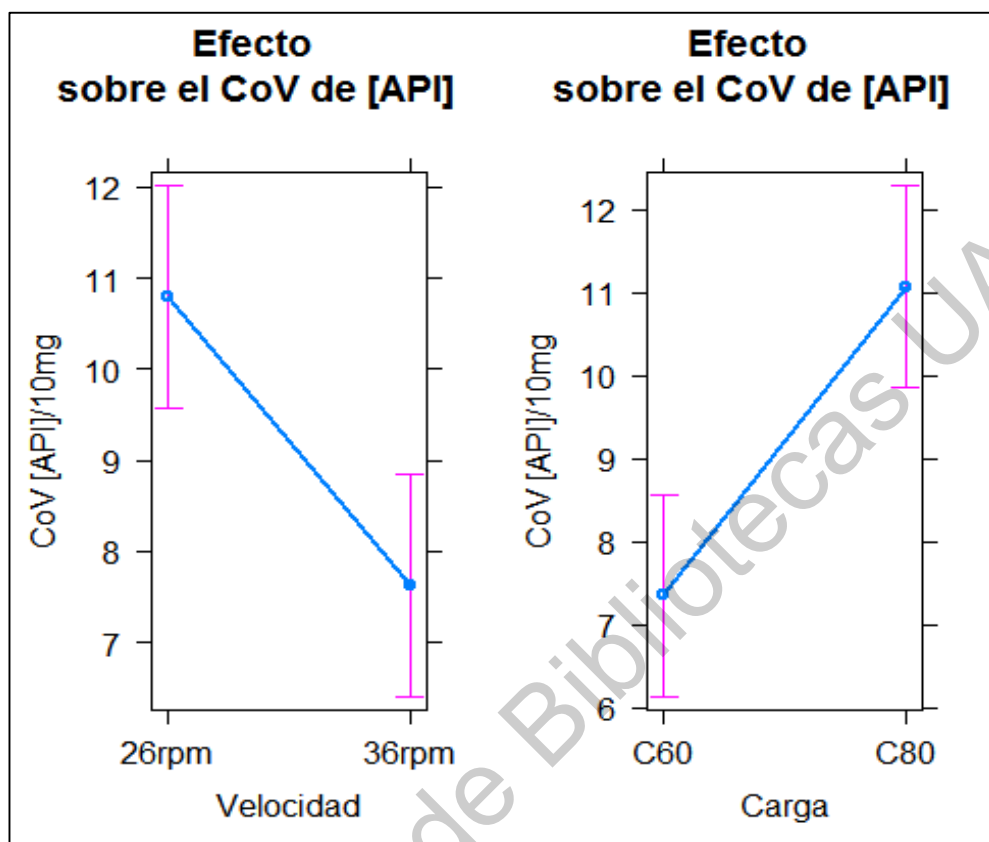


Gráfico 4. Verificación del efecto de los factores significativos sobre el CoV de la concentración del API.

En el gráfico 4 se observa que el efecto de la velocidad de mezclado a 26 rpm tuvo un efecto positivo estadísticamente significativo sobre el *CoV* de la concentración del API, por ello se puede deducir que a bajas velocidades la homogeneidad o calidad de la fórmula KSK001 disminuyó. Por el contrario, al incrementarse las velocidades de mezclado a 36 rpm, se dio un incremento en el valor del *CoV* del API, es decir, la homogeneidad o calidad de la fórmula KSK001 aumentó. El gráfico 4 también muestra que, el efecto de la carga al 80% de la capacidad del mezclador fue positivo sobre el valor del *CoV* de la concentración del API, decir, la homogeneidad o calidad de la fórmula KSK001 disminuyó; por otro lado, una capacidad del 60% tuvo un efecto fue negativo sobre el *CoV* de la concentración del API; por lo que se deduce que, al disminuir la carga o capacidad de mezclador, la homogeneidad o calidad de mezclado aumenta.

6.1.3. Análisis de varianza del coeficiente de variación del rastreador.

Para el análisis de la varianza se realizó un primer modelo donde se consideraron los cinco factores establecidos en el diseño experimental (Figura 19). Se analizó la significancia del modelo obtenido, así como su habilidad para predecir la variación de la respuesta. Además, mediante el modelo se verificó la significancia de los factores. Se procedió a eliminar a aquellos que no tuvieron un impacto sobre la respuesta o el coeficiente de variación de la concentración del rastreador.

```
> moCOL01 <- lm(COVCOL2~ExcB+Velocidad+Carga+aglo+Tiempo,
data = COL)
> summary(aov(moCOL01))
```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
ExcB	1	0.39	0.39	0.711	0.4879
Velocidad	1	17.81	17.81	32.077	0.0298 *
Carga	1	32.79	32.79	59.076	0.0165 *
aglo	1	7.02	7.02	12.650	0.0708 .
Tiempo	1	1.74	1.74	3.137	0.2186
Residuals	2	1.11	0.56		

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Figura 19. Primer modelo de ANOVA para el CoV del rastreador

En modelo “moCOL01” el factor “ExcB” resultó ser no significativo, así como el factor “Tiempo” por lo que en primera instancia se procedió a eliminar el factor

```
> moCOL02 <- lm(COVCOL2~ExcB+Velocidad+Carga+aglo, data = COL)
> summary(moCOL02)
> summary(aov(moCOL02))
```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Velocidad	1	17.81	17.81	19.529	0.02151 *
Carga	1	32.79	32.79	35.967	0.00928 **
aglo	1	7.02	7.02	7.701	0.06927 .
Tiempo	1	0.51	0.51	0.560	0.50854
residuales	3	2.74	0.91		

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Figura 20. Segundo modelo de ANOVA para el CoV del rastreador

En el segundo modelo obtenido (moCOL02) se pudo deducir que el factor “Tiempo” no resultó ser significativo. Por ello, se decidió eliminarlo del modelo para producir un nuevo modelo con los factores: Velocidad, Carga y aglomerantes (Figura 21)

```
> moCOL03 <- lm(CovCOL2~Velocidad+Carga+aglo, data = COL)
> summary(aov(moCOL03))
```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)	
Velocidad	1	17.81	17.81	21.942	0.00942	**
Carga	1	32.79	32.79	40.410	0.00314	**
aglo	1	7.02	7.02	8.653	0.04232	*
residuales	4	3.25	0.81			

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Figura 21. Tercer modelo de ANOVA para el CoV de la concentración del rastreador.

Del tercer modelo obtenido (moCOL03) demostró que los factores: Velocidad, Carga y er sobre la respuesta, se procedió a realizar la regresión para determinar los coeficientes del modelo (Figura 22).

```
> moCOL03 <- lm(CovCOL2~Velocidad+Carga+aglo, data = COL)
> summary(moCOL03)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercepto)	8.533	0.637	13.395	0.00018	***
Velocidad36rpm	-2.984	0.637	-4.684	0.00942	**
CargaC80	4.049	0.637	6.357	0.00314	**
aglob	1.874	0.637	2.942	0.04232	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.9008 on 4 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.9467, Adjusted R-squared: 0.9067
F-statistic: 23.67 on 3 and 4 DF, p-value: 0.005237

Figura 22. Resultados del análisis de regresión del ANOVA para el CoV del rastreador.

En el modelo de regresión se obtuvo un valor de $R^2 = 0.9467$ y un valor de $R^2_{ajustada} = .9067$. Por lo tanto, se observó que el modelo tuvo la habilidad de predecir el coeficiente de variación de la concentración del rastreador. El valor p del modelo fue igual a 0.005237 lo que hizo al modelo significativo, de manera que, éste fue representativo de la variación del coeficiente de variación (CoV) de la concentración del rastreador. Modelo de regresión del CoV del rastreador

$$CoV_{Ras} = 8.533 - 2.984(rpm) + 4.049(Carga) + 1.847(aglo) \quad Ec. (6.2)$$

6.1.4. Análisis de residuales y efectos del modelo para Rastreador

Se realizó el análisis de los residuales del modelo “moCOL03” con la finalidad de verificar la normalidad de los residuales, encontrándose ajustados a la línea de normalidad, por lo que se consideraron normales y se pudo establecer que, el modelo de regresión se ajustó a los datos experimentales cumpliéndose los supuestos de predicción de los factores (Gráfico 5).

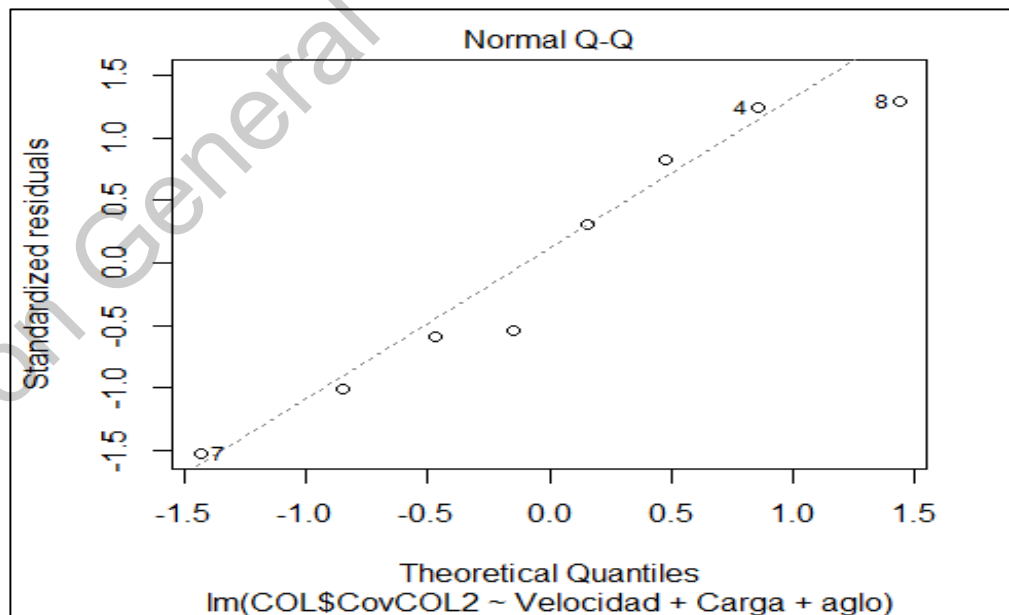


Gráfico 5. Verificación de la normalidad de los residuales del modelo para API

Mediante el diagrama de Pareto (Gráfico 6) se observó la magnitud de los efectos sobre el coeficiente de variación de la concentración del rastreador. Se pudo observar que, el factor que tuvo un impacto positivo mayor sobre el CoV de la concentración del rastreador, fue la carga del mezclador al 80% de su capacidad. Además, el factor “aglomerante b”, el cual corresponde a una solución de aglomerantes en una proporción (3:1) tuvo un efecto positivo sobre el CoV de la concentración del rastreador. Por otro lado, el factor velocidad a 36 rpm proporcionó un efecto negativo sobre el CoV de la concentración del rastreador con una magnitud considerable.

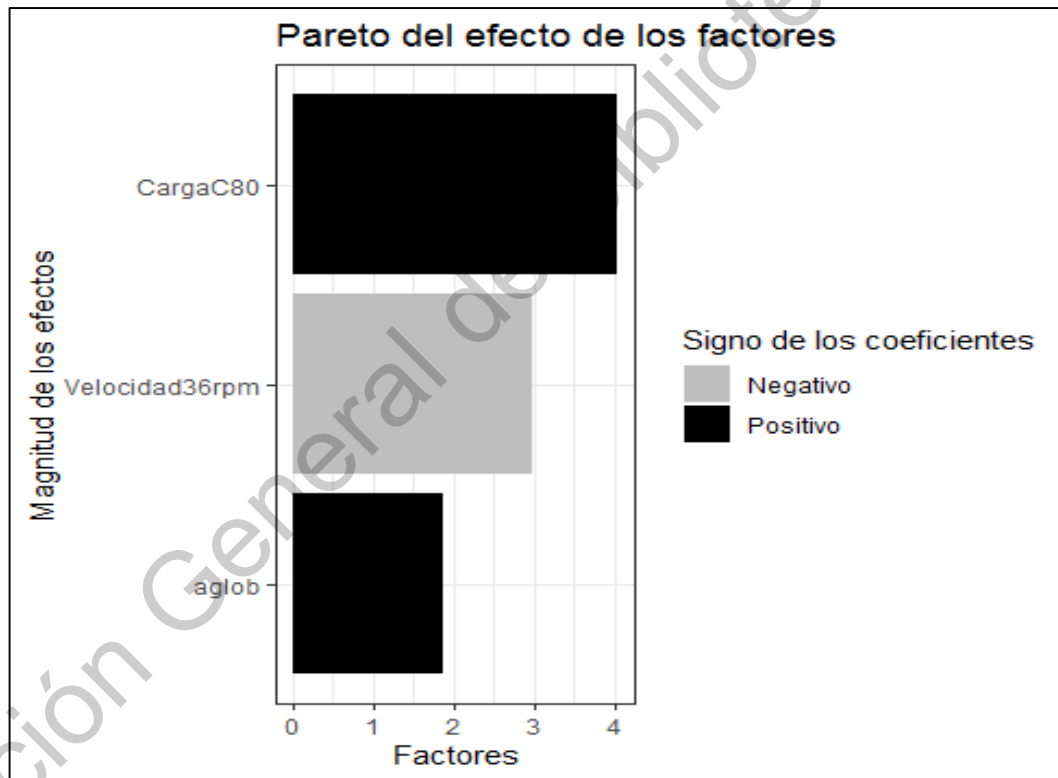


Gráfico 6. Diagrama de Pareto de la magnitud de los coeficientes sobre el CoV de concentración del rastreador

Se construyó la gráfica de efectos del modelo “moCOL03” para visualizar el impacto de los efectos de los factores “Velocidad”, “Carga” y “aglomerantes” así como sus niveles, sobre el coeficiente de variación (CoV) de la concentración del rastreador

(Gráfico 7). La velocidad de mezclado a 36 rpm disminuye significativamente los valores de CoV de la concentración del rastreador, es decir, aumentó la homogeneidad; del mismo modo, el porcentaje de carga del 60 % tuvo un efecto negativo en los valores del CoV de la concentración del rastreador, lo que se reflejó en un aumento en la homogeneidad del rastreador. Por otro lado, la mezcla de aglomerantes “a” tiene un efecto negativo en los valores del CoV del rastreador, por lo que resulta conveniente cuando se quiere mejorar la homogeneidad del rastreador, a diferencia de la mezcla de aglomerantes “b” el cual tiene incrementó los valores del CoV de la concentración del rastreador.

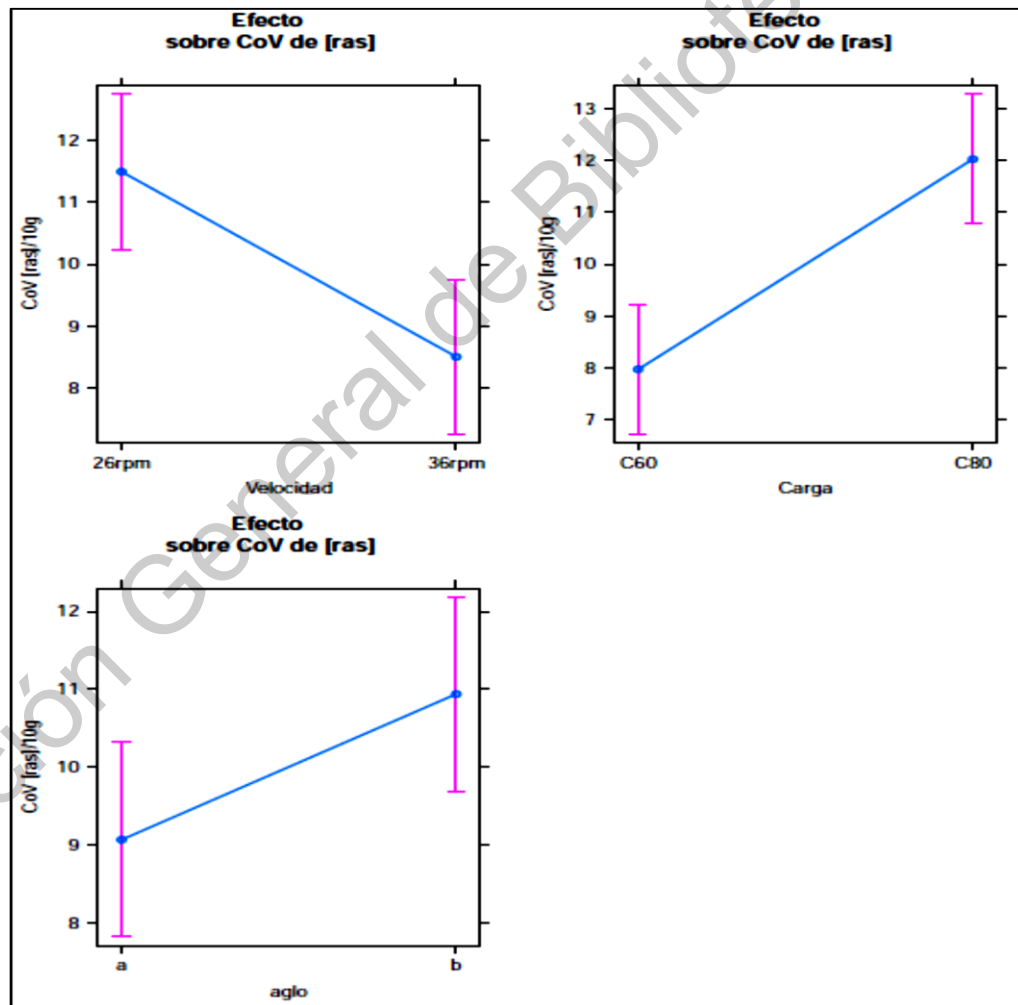


Gráfico 7. Verificación del efecto de los factores significativos sobre el CoV de la concentración del rastreador.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1. Distribución del API en el sistema de mezclado.

La distribución del API (2.5 %) en el sistema de mezclado mejora cuando la velocidad de mezclado se incrementa a 36 rpm en combinación de una carga del mezclador del 60 % de su capacidad. De acuerdo a estudios expuestos en el marco teórico de ésta investigación, la homogeneidad se suele mejorar al incrementar la velocidad de mezclado, ya que al aumentar el espacio del sistema los fenómenos de convección y advección incrementan, permitiendo un aumento de las interacciones entre las partículas dentro del sistema. Sin embargo, muchas ocasiones dentro de la industria los equipos son utilizados a su mayor capacidad con el fin de aumentar la productividad. En este caso, un aumento del tamaño del lote mezclado de la fórmula KSK001 compromete su calidad u homogeneidad.

La velocidad a 36 rpm tuvo un efecto positivo en la homogeneidad del API en combinación de una carga del mezclador del 60%; de manera que, al aumentar la velocidad y al existir un aumento del espacio en el sistema de partículas, la probabilidad de interacción entre las partículas se incrementa, resultando en una mayor homogeneidad o calidad de la fórmula KSK001 de acuerdo con los estudios de Hiremath & Yaragal, (2017) y Legoix et al., (2017);

En el presente estudio, el tiempo mínimo de mezclado fue de 10 minutos, el cual, no tuvo un efecto significativo en la homogeneidad del sistema, de igual manera, el tiempo de 15 minutos de mezclado no presentó un efecto significativo. Por lo que, para mejorar la productividad es conveniente mezclar la fórmula KSK001 durante 10 minutos.

El excipiente B no representó un factor significativo en el modelo de regresión de la concentración del CoV del API. Cuando el excipiente B es almacenado por periodos prolongados en el almacén, se suelen formar gránulos de éste mayores al tamaño de sus partículas promedio; debido a las variaciones de temperatura y humedad. Es

muy probable que los gránulos del excipiente B sean desintegrados durante el proceso de mezclado, debido a las velocidades de mezclado, así como el tiempo prolongados de mezclado, como en los resultados reportados por Barling *et al.*, 2015.

El tiempo de mezclado no tuvo un efecto significativo en la homogeneidad del API dentro del sistema, lo cual, resulta de interés para estudios posteriores o proyectos de mejora para la organización, ya que sí se logra disminuir aún más el tiempo del proceso, el ahorro de los recursos y el aumento de la productividad aún serían mayores. Es decir, se debería encontrar el mínimo tiempo óptimo de mezclado de la formula KSK001.

Dentro de las industrias se suele pretender aumentar los índices de productividad de los procesos, a través del uso de las máquinas y equipos a su mayor capacidad, lo cual suena bastante lógico. En Farmaqro, S.A. de C.V. se tiene un enfoque similar; trabajar el mezclador a su máxima capacidad a velocidades elevadas para aumentar la cantidad de producto o lotes destinados a clientes, disminuyendo el tiempo del proceso, con la finalidad de ahorrar costos por mano de obra y otros recursos.

Este estudio comprobó que la homogeneidad del API o bien, el coeficiente de variación del API se mantienen dentro de las especificaciones requeridas por el cliente, cuando el proceso se opera a una capacidad del 60% a una velocidad de 36 rpm, durante un mezclado de 10 minutos; agregando una mezcla de aglomerantes en una proporción (1:3); además se puede utilizar el excipiente que presenta aglomeraciones, sin embargo, esto último debería ser considerado de acuerdo al sistema de primeras entradas y primeras salidas (PEPS) para no comprometer la calidad de la formula KSK001.

7.2. Distribución del rastreador en el sistema de mezclado.

La distribución del rastreador mejora cuando la velocidad de mezclado es de 36 rpm y la carga de capacidad del mezclador fue de 60 %. A comparación de la distribución

del API, la mezcla de aglomerantes tuvo un efecto en la distribución del rastreador, de manera que, el aumento de agua en combinación de 36 rpm y el 60 % de capacidad del mezclador mejora la distribución del rastreador. Éste último, se caracteriza por tener propiedades hidrosolubles, por lo tanto, es probable que su disolución y distribución en el sistema mejore debido al contenido de agua en la mezcla de aglomerantes; además, de acuerdo con Shah *et al.*, (2017) las partículas de polvo suelen retener agua en sus poros, lo cual, podría ayudar a disolver a las partículas de rastreador en las superficies de las partículas aumentando su distribución dentro del sistema de partículas.

El rastreador tiene menos propiedades cohesivas frente a las partículas de API, las cuales, suelen aglomerarse con mayor regularidad, y de acuerdo con Traina *et al.*, (2013) las partículas menos cohesivas suelen distribuirse de mejor manera en el sistema de mezclado. Al inicio del proceso se agregan todos los componentes, permitiendo que éstos se distribuyan en seco, después de 4 minutos se agregan los agentes aglomerantes; de ésta manera se intuye que el rastreador y el API se distribuyen de manera libre antes de la adición de los aglomerante. Sin embargo, el comportamiento de los mismos cambia cuando los aglomerantes son adicionados; la distribución del rastreador aumentó cuando con una proporción de aglomerante de (1:3); sin embargo, la distribución del API no se vio afectada por las proporciones de aglomerantes.

La propiedad de color del rastreador permite a simple vista intuir sobre el comportamiento del sistema y la homogeneidad del mismo. De acuerdo con Barling *et al.*, (2015) esta propiedad puede ser utilizada para realizar estudios y metodologías basadas en el análisis de imágenes.

Es importante señalar que el tiempo de mezclado no tuvo efecto alguno en los valores del coeficiente de variación de la concentración del rastreador y del API, lo cual, resulta ser una ventaja para reducir el tiempo del proceso de mezclado, al menos en 3 – 4 minutos de operación. Pero, se pueden realizar posteriores estudios

reduciendo aún más el tiempo de mezclado, con el objetivo de determinar el tiempo mínimo de mezclado.

Se puede establecer que la variación de concentración del rastreador fue sensible a más factores del sistema, inclusive a una menor concentración a diferencia del API. Sin embargo, no se puede dejar de pasar de lado la determinación del API. Bajo estos resultados, se pueden proponer estudios de correlación entre la distribución del API y la distribución de rastreador, con el objetivo de crear un índice que determine la distribución del API y del rastreador con la finalidad de validar el proceso de manera sencilla y rápida; ya que, el análisis del API suele evaluarse por otras técnicas más sofisticadas, las cuales, representan un gasto para las industrias.

8. CONCLUSIONES

Con la realización de este trabajo de investigación se consiguió identificar a los factores que tiene un efecto significativo sobre la variación del CoV de la concentración del mezclado de la fórmula farmacéutica KSK001 para incrementar la homogeneidad del API y cumplir con las especificaciones requeridas por el cliente de FarmaQro, S.A. de C.V.

Mediante el uso de un diseño óptimo experimental se lograron ahorros de los recursos como: materias primas, reactivos de laboratorio y tiempo, aspectos que son de alta importancia para la empresa FarmaQro, S.A. de C.V., a través de los resultados obtenidos del diseño de experimentos se parametrizó el proceso de mezclado de la fórmula farmacéutica KSK001.

Los mejores valores de los parámetros de operación del proceso de mezclado para mejorar la homogeneidad o calidad de la concentración del API en la fórmula KSK001:

- Velocidad de mezclado a 36 rpm
- Porcentaje de carga del mezclador a 60%
- Proporción de aglomerantes (1:3)

- Tiempo de mezclado de 10 minutos
- Excipiente B de primera entrada al almacén de Farmaqro, S.A. de C.V.

Es importante mencionar que, aquellos factores que no tuvieron un efecto significativo sobre los resultados de homogeneidad de la formula KSK001 pueden ser utilizados en los niveles de conveniencia para el desarrollo del proceso. Es decir, será conveniente utilizar el excipiente B cuando recién es recibido en almacén, en lugar de utilizar excipiente B con un tiempo prolongado de almacenamiento, aumentando el riesgo de afectar a la calidad del producto. Además, se estarían violando los procesos de primeras entrada y primeras salidas.

Por otro lado, se identificaron los factores clave, así como sus niveles de operación para mejorar la distribución de la concentración de la distribución del rastreador en la formula KSK001:

- Velocidad de mezclado a 36 rpm
- Porcentaje de carga del mezclador a 60%
- Mezcla de aglomerantes en una proporción de 1:3.

A partir de los coeficientes de la regresión del modelo se identificaron los coeficientes para establecer el modelo matemático que mejora la homogeneidad del mezclado de la formula farmacéutica KSK001. Se concluye que la operación de mezclado a una velocidad de 36 rpm y una carga del mezclador a un 60% de su capacidad, mejoran el CoV de la concentración del API, llevando al sistema a estar dentro de las especificaciones requeridas por el cliente, es decir, en un CoV menor al 10.

A través de la correlación entre los valores del CoV de la concentración del rastreador y del API, se concluye que la evaluación de la homogeneidad o calidad del mezclado puede ser evaluada a través de un rastreador. El uso y la medición del rastreador en esta tesis tuvo una ventaja importante; su cuantificación no requirió del uso de reactivos adicionales a diferencia de la determinación del API, lo cual

representó el uso de más recursos económicos. De igual manera, tomando en cuenta el principio de química verde (Green Chemistry) establecido por Anastas y Warner (1998), que se define como el uso de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, la manufactura y la aplicación de productos químicos (Anastas & Warner, 1998); el uso de un rastreador se apegó a dicho principio.

La evaluación de la homogeneidad por medio de un rastreador coloreado de un sistema de mezclado, representa ciertas ventajas como: el bajo costo, no se requiere de personal altamente capacitado y no se requiere de la inversión en equipos sofisticados, además, los colores o pigmentos suelen estar presentes formulaciones de polvo farmacéuticas, alimenticias, entre otras. Por otro lado, el incremento en el uso de las tecnologías y el aumento en el conocimiento del análisis de imágenes en el área de *machine learning*; los rastreadores coloreados son propositivos en el estudio de la homogeneidad de sistemas de mezclado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, J., & Rahman, M. S. (2012). Handbook of Food Process Design. In *Handbook of Food Process Design*. <https://doi.org/10.1002/9781444398274>
- Aït Aissa, A., Duchesne, C., & Rodrigue, D. (2010). Polymer powders mixing part II: Multi-component mixing dynamics using RGB color analysis. *Chemical Engineering Science*, 65(12), 3729–3738. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.03.007>
- Alizadeh, M., Hassanpour, A., Pasha, M., Ghadiri, M., & Bayly, A. (2017). The effect of particle shape on predicted segregation in binary powder mixtures. *Powder Technology*, 319, 313–322. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.06.059>
- Ammarcha, C., Gatumel, C., Dirion, J. L., Cabassud, M., & Berthiaux, H. (2017). Continuous powder mixing of segregating mixtures under steady and unsteady state regimes: Homogeneity assessment by real-time on-line image analysis. *Powder Technology*, 315, 39–52. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.02.010>
- Anastas, P. T., & Warner, J. C. (1998). Green Chemistry: Theory and Practice. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York.
- Bagheri, G. H., Bonadonna, C., Manzella, I., & Vonlanthen, P. (2015). On the characterization of size and shape of irregular particles. *Powder Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.10.015>
- Bakri, B., Weimer, M., Hauck, G., & Reich, G. (2015). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Assessment of powder blend uniformity: Comparison of real-time NIR blend monitoring with stratified sampling in combination with HPLC and at-line NIR Chemical Imaging*. 97(25), 78–89.
- Bao, Y., Lu, Y., Cai, Z., & Gao, Z. (2017). Effects of rotational speed and fill level on particles mixing in a stirred tank with different impellers. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2017.11.010>
- Barling, D., Morton, D. A. V., & Hapgood, K. (2015). Pharmaceutical dry powder blending and scale-up: Maintaining equivalent mixing conditions using a coloured tracer powder. *Powder Technology*, 270(PB), 461–469. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.04.069>
- Basim, G. B., & Khalili, M. (2015). *Particle size analysis on wide size distribution powders; effect of sampling and characterization technique*. 26, 200–207.
- Basinskas, G., & Sakai, M. (2016). Numerical study of the mixing efficiency of a ribbon mixer using the discrete element method. *Powder Technology*, 287, 380–394. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.10.017>
- Berthiaux, H., Mosorov, V., Tomczak, L., Gatumel, C., & Demeyre, J. F. (2006).

- Principal component analysis for characterising homogeneity in powder mixing using image processing techniques. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 45(5), 397–403.
<https://doi.org/10.1016/j.cep.2005.10.005>
- Boschetto, A., & Giordano, V. (2012). Powder sampling and characterization by digital image analysis. *Measurement: Journal of the International Measurement Confederation*, 45(5), 1023–1038.
<https://doi.org/10.1016/j.measurement.2012.01.041>
- Bourguignon, B., Khots, M. S., Massart, D. L., & Phan-than-luu, R. (1995). Tutorial: D-optimal designs. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 30, 199–210.
- Bridgwater, J. (2012a). Mixing of powders and granular materials by mechanical means—A perspective. *Particuology*, 10(4), 397–427.
<https://doi.org/10.1016/J.PARTIC.2012.06.002>
- Bridgwater, J. (2012b). Mixing of powders and granular materials by mechanical means - A perspective. *Particuology*, Vol. 10, pp. 397–427.
<https://doi.org/10.1016/j.partic.2012.06.002>
- Bridgwater, J. (2012c). Mixing of powders and granular materials by mechanical means - A perspective. *Particuology*, 10(4), 397–427.
<https://doi.org/10.1016/j.partic.2012.06.002>
- Buttini, F., Rozou, S., Rossi, A., Zoumpliou, V., & Rekkas, D. M. (2018). The application of Quality by Design framework in the pharmaceutical development of dry powder inhalers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113(October 2017), 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.042>
- Chandratilleke, G. R., Zhou, Y. C., Yu, A. B., & Bridgwater, J. (2010). Effect of Blade Speed on Granular Flow and Mixing in a Cylindrical Mixer. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 49(11), 5467–5478.
<https://doi.org/10.1021/ie901581t>
- Cho, M., Dutta, P., & Shim, J. (2017). A non-sampling mixing index for multicomponent mixtures. *Powder Technology*, 319, 434–444.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.07.011>
- Coletto, M. M., Marchisio, D. L., & Barresi, A. A. (2016). A new segregation index for solid multicomponent mixtures. *Powder Technology*, 299, 77–86.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.05.021>
- Crouter, A., & Briens, L. (2014). The Effect of Moisture on the Flowability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 65–74.
<https://doi.org/10.1208/s12249-013-0036-0>
- Cullen, P., Bakalis, S., & Sullivan, C. (2017). Advances in control of food mixing

- operations. *Current Opinion in Food Science*, 17, 89–93.
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.11.002>
- Daumann, B., Fath, A., Anlauf, H., & Nirschl, H. (2009). Determination of the mixing time in a discontinuous powder mixer by using image analysis. *Chemical Engineering Science*, 64(10), 2320–2331.
<https://doi.org/10.1016/j.ces.2009.01.032>
- Diler, E. A., & Ipek, R. (2012). An experimental and statistical study of interaction effects of matrix particle size, reinforcement particle size and volume fraction on the flexural strength of Al-SiC p composites by P/M using central composite design. *Materials Science and Engineering A*, 548, 43–55.
<https://doi.org/10.1016/j.msea.2012.03.066>
- Doğan, M., Aslan, D., Gürmeriç, V., Özgür, A., & Göksel Saraç, M. (2019). Powder caking and cohesion behaviours of coffee powders as affected by roasting and particle sizes: Principal component analyses (PCA) for flow and bioactive properties. *Powder Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.12.030>
- Elia, A., Cocchi, M., Cottini, C., Riolo, D., Cafiero, C., Bosi, R., & Lutero, E. (2016). Multivariate data analysis to assess dry powder inhalers performance from powder properties. *Powder Technology*, 301, 830–838.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.07.002>
- Emady, H. N., Wittman, M., Koynov, S., Borghard, W. G., Muzzio, F. J., Glasser, B. J., & Cuitino, A. M. (2015). A simple color concentration measurement technique for powders. *Powder Technology*, 286, 392–400.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.07.050>
- Engisch, W., & Muzzio, F. (2016). Using Residence Time Distributions (RTDs) to Address the Traceability of Raw Materials in Continuous Pharmaceutical Manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 11(1), 64–81.
<https://doi.org/10.1007/s12247-015-9238-1>
- Fallis, A. . (2013). 濟無No Title No Title. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Fedorov, V. (2010). Optimal Experimental Design: {{Optimal}} Experimental Design. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2(5), 581–589.
<https://doi.org/10.1002/wics.100>
- FISHER, R. A. (1938). The Design and Analysis of Factorial Experiments. *Nature*.
<https://doi.org/10.1038/142090a0>
- Gatumel, C., & Berthiaux, H. (2014). Chemical Engineering Research and Design Mixing dynamics for easy flowing powders in a lab scale Turbula ® mixer. *Chemical Engineering Research and Design*, 95, 248–261.
<https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.11.003>

- Gijón-Arreortúa, I., & Tecante, A. (2015). Mixing Performance of a Curved-Ribbon Impeller during Blending of Food Powders. *Chemical Engineering and Technology*, 38(4), 734–740. <https://doi.org/10.1002/ceat.201400682>
- Grassi, S., & Alamprese, C. (2018). Advances in NIR spectroscopy applied to process analytical technology in food industries. *Current Opinion in Food Science*, 22, 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.12.008>
- Halidan, M., Chandratilleke, G. R., Dong, K. J., & Yu, A. B. (2018). Mixing performance of ribbon mixers: Effects of operational parameters. *Powder Technology*, 325, 92–106. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.11.009>
- Harnby, N. (2000). An engineering view of pharmaceutical powder mixing. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3(9), 303–309. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(00\)00283-2](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(00)00283-2)
- Hastie, D. B. (2015). On the difficulties of sampling bulk powder blends in determining segregation propensity - A case study. *Powder Technology*, 286, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.08.013>
- Hernández, L. G., Pérez, J. G., & Gaytán-Martínez, M. (2018). Tracers used in granular systems: Review. *Powder Technology*, 340, 274–289. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.09.025>
- Hiremath, P. N., & Yaragal, S. C. (2017). Influence of mixing method, speed and duration on the fresh and hardened properties of Reactive Powder Concrete. *Construction and Building Materials*, 141, 271–288. <https://doi.org/10.1016/j.conbuildmat.2017.03.009>
- Huang, A. N., & Kuo, H. P. (2014). Developments in the tools for the investigation of mixing in particulate systems - A review. *Advanced Powder Technology*, 25(1), 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2013.10.007>
- Huang, J., Kaul, G., Cai, C., Chatlapalli, R., Hernandez-Abad, P., Ghosh, K., & Nagi, A. (2009). Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *International Journal of Pharmaceutics*, 382(1–2), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.031>
- Juarez-Enriquez, E., Olivas, G. I., Zamudio-Flores, P. B., Ortega-Rivas, E., Perez-Vega, S., & Sepulveda, D. R. (2017). Effect of water content on the flowability of hygroscopic powders. *Journal of Food Engineering*, 205, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.02.024>
- Kim, S., Kano, M., Nakagawa, H., & Hasebe, S. (2011). Estimation of active pharmaceutical ingredients content using locally weighted partial least squares and statistical wavelength selection. *International Journal of Pharmaceutics*, 421(2), 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.10.007>
- Kingston, T. A., & Heindel, T. J. (2014). Granular mixing optimization and the

- influence of operating conditions in a double screw mixer. *Powder Technology*, 266, 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.06.016>
- Kumar, P., Rao, N., Cecchi, T., Swain, S., Sekhar, C., & Panda, J. (2018). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis An overview of experimental designs in HPLC method development and validation*. 147, 590–611.
- Lahoti, M., Narang, P., Tan, K. H., & Yang, E. H. (2017). Mix design factors and strength prediction of metakaolin-based geopolymer. *Ceramics International*, 43(14), 11433–11441. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.06.006>
- Legoix, L., Gatumel, C., Milhé, M., Berthiaux, H., & Mizonov, V. (2017). Powder flow dynamics in a horizontal convective blender: Tracer experiments. *Chemical Engineering Research and Design*, 121, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2017.03.002>
- Liu, X., Zhang, C., & Zhan, J. (2015). Quantitative comparison of image analysis methods for particle mixing in rotary drums. *Powder Technology*, 282, 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.08.076>
- Lumay, G., Boschini, F., Traina, K., Bontempi, S., Remy, J. C., Cloots, R., & Vandewalle, N. (2012). Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technology*, 224, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.02.015>
- Mcguire, A. D., Foong, K., Dosta, M., Mosbach, S., Rosenboom, J., Heinrich, S., & Kraft, M. (2017). Compartmental residence time estimation in batch granulators using a colourimetric image analysis algorithm and Discrete Element Modelling. *Advanced Powder Technology*, 28(9), 2239–2255. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2017.06.005>
- Mendez, A. S. L., de Carli, G., & Garcia, C. V. (2010). Evaluation of powder mixing operation during batch production: Application to operational qualification procedure in the pharmaceutical industry. *Powder Technology*, 198(2), 310–313. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2009.11.027>
- Montgomery, D. (2004). Diseño y análisis de experimentos. *Limusa Wiley*.
- Moradiya, H. G., Islam, M. T., Scoutaris, N., Halsey, S. A., Chowdhry, B. Z., & Douroumis, D. (2016). Continuous Manufacturing of High Quality Pharmaceutical Cocrystals Integrated with Process Analytical Tools for In-Line Process Control. *Crystal Growth and Design*, 16(6), 3425–3434. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00402>
- Moreira, M. H., Luz, A. P., Christoforo, A. L., Parr, C., & Pandolfelli, V. C. (2016). Design of Experiments (DOE) applied to high-alumina calcium aluminate cement-bonded castables. *Ceramics International*. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.08.079>
- Muerza, S., Berthiaux, H., Massol-Chaudeur, S., & Thomas, G. (2002). A dynamic

- study of static mixing using on-line image analysis. *Powder Technol.*, 128, 195–204.
- Murikipudi, V., Gupta, P., & Sihorkar, V. (2013). Efficient throughput method for hygroscopicity classification of active and inactive pharmaceutical ingredients by water vapor sorption analysis. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(2), 348–358. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.618947>
- Muzzio, F. J., Llusa, M., Goodridge, C. L., Duong, N. H., & Shen, E. (2008). Evaluating the mixing performance of a ribbon blender. *Powder Technology*, 186(3), 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.12.013>
- Muzzio, F. J., Shinbrot, T., & Glasser, B. J. (2002). Powder technology in the pharmaceutical industry: The need to catch up fast. *Powder Technology*, 124(1–2), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00482-X](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00482-X)
- Nadeem, H., & Heindel, T. J. (2018). Review of noninvasive methods to characterize granular mixing. *Powder Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.03.035>
- Nagy, B., Farkas, A., Gyürkés, M., Komaromy-Hiller, S., Démuth, B., Szabó, B., ... Nagy, Z. K. (2017). In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process. *International Journal of Pharmaceutics*, 530(1–2), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.041>
- Osorio, J. G., & Muzzio, F. J. (2016). Effects of processing parameters and blade patterns on continuous pharmaceutical powder mixing. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 109, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2016.07.012>
- Paredes, I. J., Yohannes, B., Emady, H., Glasser, B. J., Borghard, W. G., Muzzio, F., ... Baumgartner, J. (2017). The effect of operating conditions on the residence time distribution and axial dispersion coefficient of a cohesive powder in a rotary kiln. *Chemical Engineering Science*, 158(May 2016), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2016.09.028>
- Park, D. Y., Shin, D. S., Cho, H., & Park, S. J. (2017). Effects of material and processing conditions on powder-binder separation using the Taguchi method. *Powder Technology*, 321, 369–379. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.07.091>
- Politis, S. N., Colombo, P., Colombo, G., & Rekkas, D. M. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 43, pp. 889–901. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>
- Rao, K. K., & Nott, P. R. (2008). An introduction to granular flow. In *An Introduction to Granular Flow* (Vol. 9780521571).

<https://doi.org/10.1017/CBO9780511611513>

- Rocha, A. G., Montanhini, R. N., Dilkin, P., Tamosso, C. D., & Mallmann, C. A. (2015). Comparison of different indicators for the evaluation of feed mixing efficiency. *Animal Feed Science and Technology*, 209, 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2015.09.005>
- Rogers, A., & Ierapetritou, M. (2015). Challenges and opportunities in modeling pharmaceutical manufacturing processes. *Computers and Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2015.03.018>
- Scheibelhofer, O., Besenhard, M. O., Piller, M., & Khinast, J. G. (2016). Comparing particle size distributions of an arbitrary shape. *Powder Technology*, 294, 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.02.028>
- Scheibelhofer, Otto, Besenhard, M. O., Piller, M., & Khinast, J. G. (2016). Comparing particle size distributions of an arbitrary shape. *Powder Technology*, 294, 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.02.028>
- Seyed-Meysam Seyed-Alian. (2011). *Analysis of the Mixing of Solid Particles in the Slant Cone and Ploughshare Mixers via Discrete Element Method (DEM)*. 274, 77–87.
- Shah, U. V., Karde, V., Ghoroi, C., & Heng, J. Y. Y. (2017). Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability. *International Journal of Pharmaceutics*, 518(1–2), 138–154. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.045>
- Sharma, O. P., Patel, V., & Mehta, T. (2016). Design of experiment approach in development of febuxostat nanocrystal: Application of Soluplus® as stabilizer. *Powder Technology*, 302, 396–405. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.09.004>
- Shenoy, P., Innings, F., Tammel, K., Fitzpatrick, J., & Ahrné, L. (2015). Evaluation of a digital colour imaging system for assessing the mixture quality of spice powder mixes by comparison with a salt conductivity method. *Powder Technology*, 286, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.07.034>
- Shenoy, P., Viau, M., Tammel, K., Innings, F., Fitzpatrick, J., & Ahrné, L. (2015). Effect of powder densities, particle size and shape on mixture quality of binary food powder mixtures. *Powder Technology*, 272, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.11.023>
- Shenoy, P., Xanthakis, E., Innings, F., Jonsson, C., Fitzpatrick, J., & Ahrné, L. (2015a). *Dry mixing of food powders: Effect of water content and composition on mixture quality of binary mixtures*. 149, 229–236.
- Shenoy, P., Xanthakis, E., Innings, F., Jonsson, C., Fitzpatrick, J., & Ahrné, L. (2015b). *Dry mixing of food powders: Effect of water content and composition*

- on mixture quality of binary mixtures. *Journal of Food Engineering*, 149, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2014.10.019>
- Sibik, J., Chalus, P., Maurer, L., Murthy, A., & Krimmer, S. (2017). Mechanistic approach in powder blending PAT: Bi-layer mixing and asymptotic end point prediction. *Powder Technology*, 308, 306–317. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.038>
- Siegmann, E., Jajcevic, D., Radeke, C., Strube, D., Friedrich, K., & Khinast, J. G. (2017). Efficient Discrete Element Method Simulation Strategy for Analyzing Large-Scale Agitated Powder Mixers. *Chemie-Ingenieur-Technik*, 89(8), 995–1005. <https://doi.org/10.1002/cite.201700004>
- Skotnicka-Zasadzien, B., Wolniak, R., & Zasadzien, M. ien. (2017). *Use of quality engineering tools and methods for the analysis of production processes - case study*. 33(Febm), 240–245. <https://doi.org/10.2991/feb-17.2017.31>
- Slettengren, K., Heunemann, P., Knuchel, O., & Windhab, E. J. (2015). Mixing quality of powder-liquid mixtures studied by near infrared spectroscopy and colorimetry. *Powder Technology*, 278, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.03.020>
- Smith, K. (1918). On the Standard Deviations of Adjusted and Interpolated Values of an Observed Polynomial Function and its Constants and the Guidance they give Towards a Proper Choice of the Distribution of Observations. *Biometrika*. <https://doi.org/10.2307/2331929>
- Traina, K., Cloots, R., Bontempi, S., Lumay, G., Vandewalle, N., & Boschini, F. (2013). Flow abilities of powders and granular materials evidenced from dynamical tap density measurement. *Powder Technology*, 235, 842–852. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.11.039>
- Venables, H. J., & Wells, J. I. (2001). Powder mixing. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(7), 599–612. <https://doi.org/10.1081/DDC-100107316>
- Weissman, S., & Anderson, N. G. (2015). Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. *Organic Process Research & Development*, 19, 1605–1633. <https://doi.org/10.1021/op500169m>
- Wu, H., Tawakkul, M., White, M., & Khan, M. A. (2009). Quality-by-Design (QbD): An integrated multivariate approach for the component quantification in powder blendsWu, H. et al. (2009) 'Quality-by-Design (QbD): An integrated multivariate approach for the component quantification in powder blends', *International Journal of Pharmaceutics*, 372(1–2), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.01.002>
- Xu, G., Lu, P., Li, M., Liang, C., Xu, P., Liu, D., & Chen, X. (2017). Investigation on characterization of powder flowability using different testing methods. *Experimental Thermal and Fluid Science*, 92(April 2017), 390–401.

<https://doi.org/10.1016/j.expthermflusci.2017.11.008>

- Yan, B., & Qu, H. (2013). An approach to optimize the batch mixing process for improving the quality consistency of the products made from traditional Chinese medicines. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 14(11), 1041–1048. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1300059>
- Yates, F. (1964). Sir Ronald Fisher and the Design of Experiments. *Biometrics*. <https://doi.org/10.2307/2528399>
- Yu, L. X. (2008). Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*, 25(4), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9511-1>
- Zafar, U., Vivacqua, V., Calvert, G., Ghadiri, M., & Cleaver, J. A. S. (2017). A review of bulk powder caking. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.02.024>
- Zhang, S., Li, X., Teng, J., Ma, X., & Sheng, D. (2017). A theoretical method for determining sample mass in a sieving test. *Computers and Geotechnics*, 91, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.compgeo.2017.06.004>