

44
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores "CUAUTITLAN"



**Cristalización Esferica de Sulfametoxazol
y sus Efectos sobre la Velocidad de
Sedimentación en Suspensión**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P r e s e n t a:

MARIA GUADALUPE REBOLLAR BARRERA

Director de Tesis:

M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1 9 8 8



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	PAG.
I OBJETIVOS.	2
II INTRODUCCION.	3
III PARTE EXPERIMENTAL.	19
IV EQUIPO.	25
V REACTIVOS.	26
VI RESULTADOS.	
A) T A B L A S	28
B) G R A F I C A S	43
VII DISCUSION DE RESULTADOS.	61
VIII CONCLUSIONES.	72
IX REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	75

O B J E T I V O S

- I. Definir un sistema de trabajo para la obtención de aglomerados esféricos de Sulfametoxazol.
- II. Llevar a cabo la medición de parámetros micromeríticos, tanto en el polvo de Sulfametoxazol sin el tratamiento como en el aglomerado esférico.
- III. Medir los efectos de los parámetros micromeríticos sobre la velocidad de sedimentación de las partículas esféricas de Sulfametoxazol en Suspensión.

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

Definimos una suspensión como una dispersión de partículas sólidas insolubles en un medio líquido o semilíquido; los factores fisicoquímicos que la afectan son: Cristalización, Tamaño de partícula, Densidad del medio, Porosidad y Viscosidad.

Las propiedades físicas del estado sólido son de considerable interés en la producción de formas dosificadas que finalmente proporcionan un comportamiento biológico.

La naturaleza de la forma cristalina de una droga puede afectar su estabilidad en el estado sólido, cambiar sus propiedades de disponibilidad biológica y sobre todo afectar las propiedades del cristal directamente en su velocidad de disolución (1).

Muchas sustancias pueden existir en una o más formas cristalinas y esta variedad de formas que presentan se llama Polimorfismo, este fenómeno depende del modo de preparación del cristal teniendo u obteniéndose diferentes propiedades físicas; la forma cristalina depende de condiciones tales como el solvente usado, la temperatura, la concentración y la presencia de impurezas, afectando el crecimiento y adhesión de las propiedades de una suspensión (2).

Debido a las necesidades de crear formas cristalinas de una mayor biodisponibilidad Kawashima Y. en un estudio realizado en el año de 1984, desarrolló una nueva técnica para la formación de " CRISTALES ESFERICOS ".

Los cristales finos son preferentemente cristales largos y poco solubles y ello proporciona una mayor biodisponibilidad. Sin embargo, la micronización de cristales frecuentemente impide el procesamiento del polvo por su pobre compresibilidad, empaquetamiento y fluidización.

Para resolver este problema la droga micronizada es mezclada con otros polvos que le sirven de relleno y son aglomerados por una técnica de granulación. Puede ser más eficiente transformar la droga microcristalina en una forma de aglomerado durante su proceso de cristalización o en el último paso de su síntesis.

Una nueva técnica de aglomeración, puede transformar los cristales directamente en una forma esférica compacta durante el proceso de cristalización. Esta nueva técnica desarrollada se denomina " CRISTALIZACION ESFERICA " (3).

La cristalización esférica en sus primeros pasos de desarrollo, usó como droga modelo el ácido salicílico por sus características organolépticas, como son sus cristales en forma de agujas, su poca fluidificación y el impedimento directo en la compresión de sus cristales.

Las partículas fueron finamente dispersadas en un líquido al que le fueron agregadas pequeñas cantidades de un segundo líquido inmiscible, el cual preferentemente moja las partículas (4, 5). Por el uso de este método se hizo posible el aglomerado del ácido salicílico en agua y cloroformo. El tamaño del aglomerado es fácilmente controlado ajustando la velocidad de agitación, la temperatura del sistema, así como también el tiempo de exposición.

Mediante el uso de una técnica modificada de aglomeración esférica se ha desarrollado un proceso simple y menos caro para la preparación de matrices esféricas de drogas como un método alternativo. Este mecanismo consiste en una solución orgánica del material que será la matriz tal como cera o etylcelulosa la cual es vertida en un segundo líquido inmiscible llamado líquido colector (6, 7).

Esta técnica se lleva a cabo mediante dos procedimientos, llamados métodos de solución y de fusión, dependiendo del estado del material de la matriz (8).

El tamaño de las matrices obtenidas mediante el uso de esta técnica decrece conforme se incrementa la velocidad de agitación.

Los parámetros que se involucran en la formación de matrices de aglomerados esféricos, dieron lugar a la elucidación de los efectos de la composición del material de las matrices en las propiedades fisicoquímicas de los aglomerados resultantes, como por ejemplo: el cambio de solubilidad, la velocidad de disolución, la porosidad, la densidad y las propiedades micromeríticas que presentan inicialmente (9).

Los parámetros micromeríticos de las partículas se encuentran bien definidos para dispersiones coloidales, emulsiones y suspensiones (0.5 - 10 μ), polvos " finos " y finalmente las partículas cuyo tamaño corresponde al de los polvos más gruesos, como granulados para comprimidos y sales granuladas.

Los métodos más utilizados para determinar el tamaño de partícula, es el de Tamización, Microscópico, Sedimentación, Difusión y Adsorción (10).

Probablemente las expresiones más significativas en la tecnología de las pequeñas partículas son el número de partículas por unidad de peso (que es expresada en función del diámetro promedio) y la superficie específica que es expresada en función del diámetro-volumen-superficie.

El número de partículas por unidad de peso (N), se obtiene de la siguiente forma. Admitiendo que las partículas son esferas, el volumen de una de ellas será: $\frac{\pi d^3}{6}$ y la masa (volumen x densidad) será $\frac{\pi d^3 \rho}{6}$ por partícula. Entonces el número de partículas por gramo se obtiene de la siguiente forma:

$$\frac{\pi d^3 \rho / 6g}{1 \text{ partícula}} = \frac{1g}{N} \dots\dots\dots (1)$$

$$N = \frac{6}{\pi d^3 \rho} \dots\dots\dots (2)$$

DONDE: d = Diámetro medio de volumen expresado en cm.

ρ = Densidad expresada en g/cm³

La superficie específica o área superficial por unidad de peso S_w , se obtiene mediante el método por malla a partir de las siguientes consideraciones:

La superficie total de las partículas puede expresarse por:

$$\text{Superficie} = \pi \sum nd^2 \dots\dots\dots (3)$$

DONDE: n = Número de partículas.

d = Valor medio del tamaño del tamiz.

y el peso total de esta masa de partículas es:

$$\text{Peso} = \frac{\pi}{6} \rho \sum nd^3 \dots\dots\dots (4)$$

Estas ecuaciones, que se aplican solo a esferas, pueden emplearse también cuando la forma de las partículas no sea muy irregular. Dividiendo las ecuaciones 3 y 4, se obtiene la superficie específica S_w :

$$S_w = \frac{\text{Superficie de las partículas}}{\text{Peso de las partículas}} = \frac{\pi \sum nd^2}{(\pi/6) \sum nd^3} \dots\dots\dots (5)$$

y puesto que:

$$dvs = \frac{\sum nd^3}{\sum nd} \dots\dots\dots (6)$$

DONDE: dvs = Diámetro-volumen-superficie

$$\text{entonces: } Sw = \frac{b}{\rho dvs} \dots\dots\dots (7)$$

La superficie específica Sv expresada como superficie por unidad de volumen (cm³), será:

$$Sv = \frac{b}{dvs} \dots\dots\dots (8)$$

Al determinar la densidad: definida en forma general como la masa de la unidad de volumen, la mayor dificultad surge cuando se pretende medir el volumen de partículas en las que existen grietas microscópicas, poros internos y espacios capilares.

Se definen los tres tipos de densidades siguientes (11, 12);

- a) Densidad verdadera, es decir, sin intervenir los espacios vacíos y los poros de las partículas mayores que las dimensiones moleculares o atómicas en las redes cristalinas.
- b) Densidad granular, determinada mediante el desplazamiento de mercurio, el cual no penetra, a presiones ordinarias en el interior de los poros inferiores a 10μ .
- c) Densidad referida al volumen total (Bulk Density), que se determina a partir del volumen total, medido en una probeta graduada y de la masa del polvo seco.

Los métodos para determinar los diferentes tipos de densidad son:

La Densidad Verdadera: para sólidos no porosos, se hace por desplazamiento de líquidos en los que son insolubles, si el sólido es poroso, la densidad verdadera se determina empleando un densitómetro de helio del tipo del de Franklin (13).

La Densidad Granular, puede determinarse por un método similar al del desplazamiento líquido, empleándose mercurio, debido a que este puede llenar los espacios vacíos, pero no penetrar en los poros internos de las partículas. El volumen de las partículas junto con los espacios intrapartículas, constituyen el volumen granular y conociendo el peso del polvo fácilmente se obtiene la densidad granular.

Strickland, Busse e Higuchi (14), determinaron la densidad granular de los granulados para comprimidos, mediante el método de desplazamiento de mercurio, utilizando un picnómetro especialmente diseñado. La medida de la densidad verdadera la realizaron comprimiendo los polvos a alta compresión, pesando los comprimidos obtenidos y

después midiendo las dimensiones de éstos con un calibrador para calcular así sus volúmenes, con lo que el peso del comprimido dividido por el volumen dará la densidad "verdadera".

Nelson (15), ha demostrado que las sustancias cristalinas, comprimidas por una presión de 7,000 Kg/cm², pueden llegar a tener porosidades inferiores al 1%.

La porosidad intrapartículas se calcula a partir de la densidad verdadera ρ granular ρ_g y es expresada con la siguiente ecuación:

$$e_{\text{intrapartículas}} = 1 - \frac{\rho_g}{\rho} \dots\dots\dots (9)$$

DONDE: ρ_g = Densidad granular

ρ = Densidad verdadera

La Densidad referida al volumen total (Bulk Density), ρ_b , se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo. La densidad referida al volumen total de un polvo depende, en primer lugar, de la distribución del tamaño de las partículas, de la forma y de su tendencia a adherirse unas a otras.

Las partículas pueden empaquetarse, de tal manera que dejen grandes espacios vacíos entre sus superficies, formando así un polvo ligero de pequeña densidad. Por el contrario, también las partículas más pequeñas pueden introducirse entre los huecos que dejan las más

grandes, formando entonces un polvo pesado de gran densidad referida al volumen total.

La densidad referida al volumen total y la porosidad total de los comprimidos pueden determinarse experimentalmente por el método de Higuchi y Col (16).

CARACTERISTICAS DE LAS SUSPENSIONES

Para propósitos farmacéuticos, la estabilidad física de suspensiones se puede definir como la condición donde las partículas no se agreguen y donde permanecen uniformemente distribuidas a través de la dispersión. Como esta situación ideal es realizada al azar, es apropiado agregar la condición que si las partículas se orientan o sedimentan, se deberán resuspender fácilmente con una cantidad de agitación moderada.

Las partículas dispersas en medio líquido chocan con frecuencia entre si como consecuencia del movimiento browniano y la estabilidad de la dispersión viene determinada por las interacciones entre las partículas durante estos choques.

Los problemas e inconvenientes fundamentales que existen con casi todos los sistemas en suspensión es la separación en el reposo. El farmacéutico no debería tratar de eliminar la separación, sino que debe tratar de reducir la velocidad de sedimentación y lograr que se pueda suspender de nuevo cualquier producto sedimentado. Es preciso evitar fenómenos de cristalización, formación de cristales o aumento del tamaño de los mismos pues pueden originar el endurecimiento

to del sedimento. Tal cristalización puede tener lugar cuando las partículas en suspensión estén en contacto con una solución, cuya concentración del producto disuelto es mayor a la solubilidad del producto disuelto es mayor a la solubilidad del producto cristalizabile en cuestión. Tal estado, puede ser atribuido a variaciones de temperatura, polimorfismo, la presencia simultánea de materia cristalina y amorfa y a grandes diferencias del tamaño de los cristales. Se puede reducir la tendencia a esta cristalización empleando una gama granulométrica estrecha, escogiendo otra forma química del medicamento, empleando como fase externa una mezcla de líquidos, aumentando la viscosidad de la fase externa o reduciendo la tensión interfacial (para reducir la energía superficial libre de las partículas).

Poco se sabe acerca de las condiciones energéticas en la superficie de las partículas sólidas, pero sin embargo, es necesario conocer sus condiciones termodinámicas para el buen éxito de la estabilización en suspensión. La gran superficie de las partículas que surge como consecuencia de la pulverización de un sólido va asociada con una energía libre superficial que hace al sistema termodinámicamente inestable, es decir que las partículas, al disponer de una alta energía tenderán a reagruparse para que decrezca su área total y con ella, su energía libre superficial. Por tanto las partículas en suspensión en un líquido, tenderán a flocular, formando ligeros y esponjosos conglomerados, que se mantienen unidos gracias a fuerzas del tipo de Van Der Waals.

El objetivo principal de la formulación de una suspensión, es lograr el mayor volumen posible de sedimentación manteniendo una fluidez

aceptable. Respecto a la obtención de una suspensión adecuada, es poder controlar en el grado suficiente la velocidad de sedimentación, la facilidad de dispersión y evitar el apelmazamiento de las partículas sedimentadas a una masa compacta. Este problema puede ser resuelto logrando una floculación controlada de las partículas, formando estos unos flóculos de una estructura no compacta, fibrosa. Después de la sedimentación de tal suspensión, se forman dos capas claramente distintas, el líquido sobrenadante claro y el sedimento.

Las partículas se mantienen unidas por fuerzas del tipo de Van Der Waals. Las partículas floculadas se sedimentan rápidamente formando un conjunto de escasa adherencia y con notable espesor de la capa del sedimento. La tendencia a la floculación de las partículas, depende de las fuerzas de atracción y rechazo entre ellas. En el caso de floculación, predominan las fuerzas de atracción entre las partículas, con formación de agregados poco compactos. Pero si predominan las fuerzas de rechazo, se separan las partículas y se produce la defloculación.

Las dispersiones de partículas defloculadas, se sedimentan muy lentamente y por etapas, pero forman finalmente un sedimento denso, mucho más compacto y más difícil de resuspender de nuevo.

Para la estabilización de estos sistemas de floculados, es necesario añadir un agente de suspensión.

Dichos agentes retardan la sedimentación y aglomeración de las partículas actuando como barrera de las fuerzas de atracción entre partículas y de la floculación final.

Un incremento en el trabajo o de energía libre superficial ΔG ocasionado por la división del sólido en pequeñas partículas y, por tanto, acompañado de un aumento del área superficial total ΔA , viene dado por (17).

$$\Delta G = \gamma_{sl} \cdot \Delta A \quad \dots\dots\dots(10)$$

DONDE: γ_{sl} = Tensión interfacial entre el líquido y las partículas sólidas.

Cuando ΔG , es aproximadamente o igual a cero, al estar estable, el sistema tiende a reducir su energía libre superficial, o como se deduce de la ecuación 10, puede lograrse ese estado reduciendo la tensión interfacial como el área.

Con la finalidad de dar una estabilidad a un sistema disperso se utiliza la llamada barrera de energía o de un agente de suspensión, ya que éstos al ser adsorbidos en la superficie de las partículas, actúan como una pantalla mecánica o eléctrica disminuyendo la atracción de las partículas entre si.

Un agente de suspensión ideal debería producir un vehículo estructurado, tener una viscosidad elevada con una agitación insignificante durante el almacenaje y tener una baja viscosidad durante los procesos de agitación y vertido. Un vehículo estructurado sirve para suspender - por inclusión - partículas ya sean floculadas o defloculadas. Reológicamente los vehículos estructurados son:

- a) Plásticos o Pseudoplásticos.
- b) Tixotrópicos.
- c) Adquieren fluidez por agitación.

Debido a las características reológicas de estos vehículos al estar una suspensión en estado de reposo, las partículas tienden a sedimentar. Un excipiente de elevada viscosidad impide este proceso de sedimentación. Cuando se agita una suspensión antes de verterla se considera sometida a un esfuerzo de cizallamiento cuya magnitud depende de la fuerza empleada al agitar. Una baja viscosidad bajo estas condiciones facilita el vertido. De este modo es evidente que el excipiente de la suspensión, debe retardar el movimiento de las partículas en estado de reposo y que la resistencia a la tixotropía, debe superar las fuerzas de sedimentación de las partículas, pero debe ser lo suficientemente baja para no impedir el vertido del producto.

De la conducta de suspensiones de partículas idénticas puede llegarse a la explicación de la conducta de suspensiones de partículas de diferentes tamaños y densidades (18)

Las sustancias tensoactivas son bastante útiles para la preparación de una suspensión por reducir la tensión interfacial existente, entre las partículas sólidas y el vehículo, pues como consecuencia de este efecto se reduce el ángulo de contacto, el aire es desalojado de la superficie de las partículas y éstas se mojan y se sumergen. Mientras más pequeño es este ángulo, mayor es el mojado.

Es importante para la estabilidad de una suspensión, el estudio de la velocidad de sedimentación de acuerdo a todos los factores que

influyen para dicha estabilidad, porque este fenómeno fisicoquímico, nos va a proporcionar la información más representativa del sistema.

La velocidad de sedimentación se determina a partir de la Ley de Stokes. Sin embargo esta ley sólo es aplicable a aquellos sistemas ideales formados por esferas de tamaño uniforme que no presentan interacciones entre ellas mismas, ni con las paredes del recipiente y, además, que al sedimentarse lo hacen sin originar turbulencias. La ecuación de Stokes que implica la no uniformidad de forma y tamaño de partículas, puede escribirse de una forma general, así:

$$v = K \frac{d^2 (\rho - \rho_0)}{\eta_0} \dots\dots\dots (11)$$

- DONDE: K = Constante experimental.
 d = Diámetro medio de las partículas.
 ρ = Densidad de la partícula.
 ρ₀ = Densidad del medio.
 η₀ = Viscosidad del medio.

Aún no existe una fórmula satisfactoria que represente a la velocidad de sedimentación de partículas irregulares de suspensiones concentradas (19).

En una suspensión las partículas grandes se sedimentan bajo la acción de la gravedad, siguiendo la Ley de Stokes, pero las partículas de menor diámetro, alrededor de 5 μ suspendidas en agua, se ven afectadas por el movimiento browniano.

Partículas de diferentes especies y tamaños se asientan a diferentes velocidades. Consecuentemente, el final de sedimentación, consta de distintas capas de partículas de diferente composición. El volumen de sedimentación es un importante factor en la determinación de la redispersibilidad de una suspensión. Incrementando el volumen de sedimentación por floculación disminuye la tendencia de las partículas para formar un sedimento. La última altura, H_u , la cual provee una medida del volumen de sedimentación, esta en función de la concentración, el grado de floculación y el tamaño de la partícula. WARD y KAMMERMEYER (20), estudiaron la velocidad de sedimentación en el equilibrio en suspensiones acuosas. Ellos establecieron que existe una relación entre la concentración en peso y la relación H_u/H_o , siendo $\frac{H_u}{H_o}$ directamente proporcional a la concentración y estableciendo la siguiente relación.

$$\frac{H_u}{H_o} = bc^m$$

que en la forma logarítmica queda:

$$\text{Log } \frac{H_u}{H_o} = \log b + m \log C. \quad \dots\dots\dots (12)$$

- DONDE:** H_u = Altura final del sedimento.
 H_o = Altura inicial del sedimento.
 b = Intercepto.
 m = Pendiente de la recta.
 c = Concentración en peso de las partículas/100 ml.

Es de suma importancia establecer que se deben estudiar todos los parámetros tanto micromeríticos como reológicos para la preparación de un sistema disperso de partículas. Por lo que en el presente trabajo, hemos establecido las bases para llegar a una aproximación del comportamiento de una partícula, dadas sus características micromeríticas, las cuales han sido previamente evaluadas para observar la relación entre éstas y la velocidad de sedimentación en suspensión.

La problemática planteada en la resolución del comportamiento de fármacos a partir de los factores fisicoquímicos que los caracterizan, tales como densidad de la partícula, área superficial, tamaño, solubilidad y porosidad, llevó a los investigadores a plantearse la obtención de un sistema favorable de cristalización esférica mediante el uso de algunas sustancias como cera y Etylcelulosa. Sin embargo lo logrado hasta hoy, es solamente el inicio del control de todos los factores que se relacionan, para obtener una partícula hidrófoba, cuyas características micromeríticas puedan ser correlacionadas en su comportamiento en suspensión.

Los parámetros micromeríticos, así como el comportamiento de la liberación del fármaco obtenido de la cristalización esférica también ya han sido estudiados (21).

" P A R I E E X P E R I M E N T A L "

Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, es de suma importancia la interacción entre las propiedades físicas de las partículas y su comportamiento en suspensión.

Procedimos entonces a la evaluación de los parámetros más importantes para la caracterización mediante las diferentes mediciones y de acuerdo a los métodos explicados de la materia prima de sulfametoxazol como tal y posteriormente de la matriz de cera de sulfametoxazol obtenida.

Otro punto importante que cabe mencionar fue la selección mediante pruebas experimentales del sistema de trabajo idóneo para llevar a cabo todas nuestras mediciones.

1. Evaluación Micromerítica

Análisis Granulométrico. Se llevó a cabo tanto en el sulfametoxazol sin recubrir y en las matrices esféricas preparadas.

a) Determinación de diámetro promedio, diámetro-volumen-superficie y volumen por partícula.

Se lleva a cabo por el método de tamizado sobre 100 gr de muestra. Se agitó 20 minutos a 6 unidades erweka sobre malla 20, 30, 50, 60, 80, 100 y 200 hilos por pulgada de abertura.

b) Determinación de densidad verdadera sobre un cristal de dimensiones conocidas.

Para llevar a cabo esta determinación, fué necesario que los polvos se comprimieran a la máxima dureza, y se evaluó tanto el peso del comprimido como sus dimensiones.

2. Preparación de Matrices Esféricas.

a) Preparación de la Matriz.

Para su preparación inicialmente se evaluaron diferentes ensayos variando la concentración de dicha matriz, la velocidad de agitación y manteniendo el tiempo constante como lo indica el autor (8). Finalmente las mejores condiciones fueron seleccionadas y se realizó la preparación de la matriz adecuada. El método fué el siguiente:

Se pesan 10 gr de sulfametoxazol y se colocan en el aparato para cristalización esférica a 500 rpm (figura 1) conteniendo 300 ml de agua a 90 grados centígrados; se vierten 25 ml de una solución cera de abejas-benceno 15% P/V lentamente a través de un embudo de separación.

Concluido este paso se mantiene la agitación y la temperatura constante durante 10 min. Se enfría hasta temperatura ambiente con agitación constante durante 2 hrs para eliminar de esta forma el benceno restante de la solución.

La dispersión conteniendo las matrices se filtra a va--

cio y se lava con agua fría, posteriormente se secan a 40 grados centígrados durante 24 hrs.

- b) Evaluación espectrofotométrica de sulfametoxazol en la matriz de cera.

De cada una de las matrices de diferente malla, se pesaron 100 mg y se diluyeron en HCl 0.1 N calentado previamente, después se filtró y se hizo una dilución para llegar a una concentración de 100 mcg/ml. Se evaluaron a una longitud de onda de 250 nm en un espectrofotómetro y se comparó con una solución estándar de la misma concentración. Se utilizó como solución blanco HCl 0.1 N. Se realizó el ensayo 3 veces

3. Evaluación de la relación de sedimentación y de las alturas de sedimentación en sulfametoxazol sin recubrir y sulfametoxazol recubierto.

- a) Relación de sedimentación para cada tamaño de partícula tomando las siguientes concentraciones porcentuales P/V 4,6,8,10 y 12.

Método. En probetas de 25 ml con diámetro promedio de 1.0 cm, se coloca la muestra correspondiente, se adiciona 1.0 ml de solución de Lauril Sulfato de sodio 0.1% P/V, cantidad que fué suficiente para mover las partículas y dispersarlas en el medio, se ajusto el volumen a 25 ml con agua destilada. La misma determinación se hizo de igual forma usan-

do como medio de dispersión una solución de Carboximetilcelulosa sódica al 0.2% P/V.

En ambos casos se tomó la medida de altura inicial (H_0) y la altura final (H_u), determinándose la altura final cuando ya no hay variación del volumen de sedimentación.

b) Alturas de sedimentación en función del tiempo. La evaluación de este parámetro se hizo sobre las muestras obtenidas para la toma de relación de sedimentación.

Método. Cada una de las probetas conteniendo la suspensión de sulfametoxazol, fué resuspendida por agitación manual y evaluada a diferentes tiempos, los datos así obtenidos son el promedio de 5 lecturas.

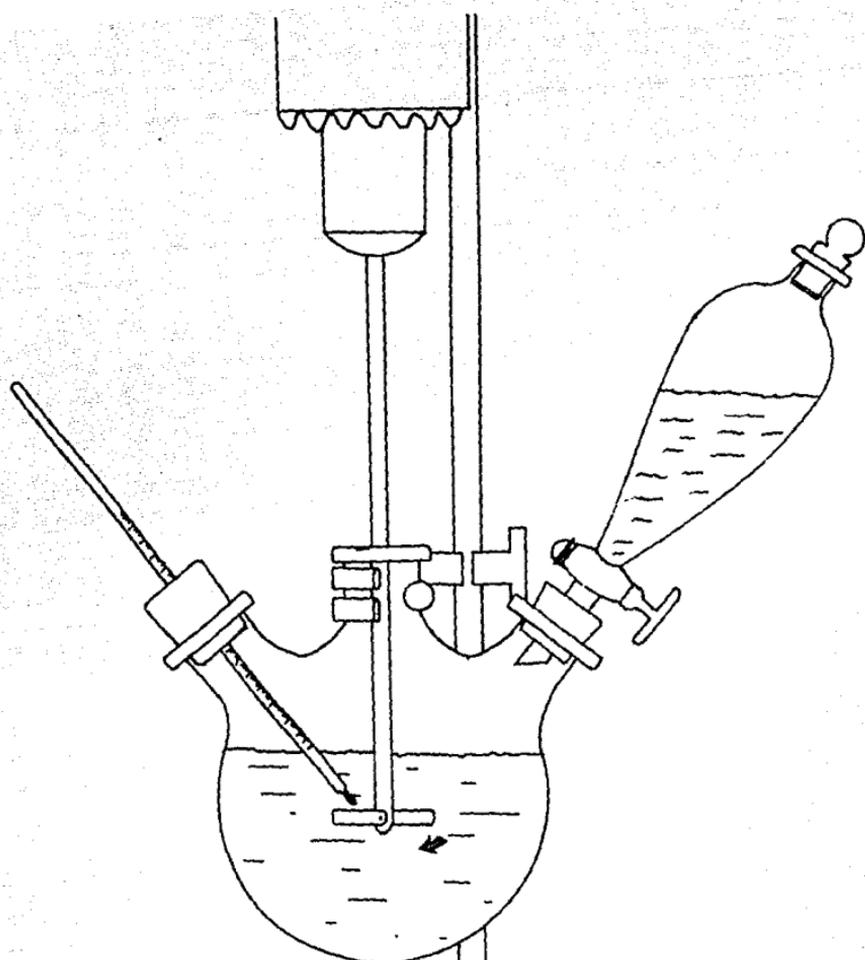
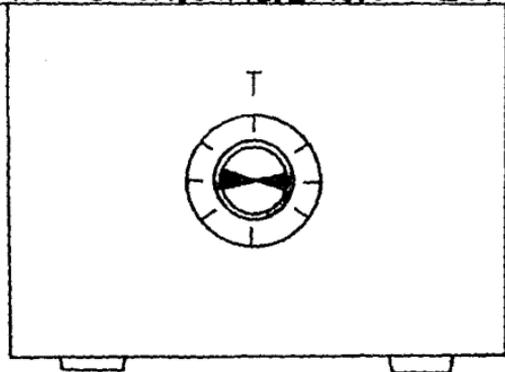


FIG. 1

APARATO: CRISTALIZACION ESF.



" E Q U I P O "

- 1 VISCOSIMETRO BROOKFIELD ENGINEERING MODELO RVT.
- 1 BALANZA GRANATARIA OHAUS HARVARD TRIP BALANCE.
- 1 MEZCLADOR ERWEKA G.m.b.H. TIPO CUBO.
- 1 JUEGO DE TAMICES ERWEKA TIPO AR 400.
- 1 TABLETEADORA YU LEE MODELO CY-RT-11
- 1 CALIBRADOR MAUSER A. I.
- 1 BALANZA ANALITICA BOSCH TIPO: S 2000/10V.
- 1 CRONOMETRO HANHART 1/10 SEC.
- 1 TACOMETRO ACME MODELO 43-6813
- 1 APARATO PARA CRISTALIZACION ESFERICA
- 1 TERMOMETRO -10^o A 250^o C TAYLOR 6332-C
- 1 ESTUFA ELECTRICA CORNING PC-351 HOT PLATE STIRRER.
- 1 COMPRESORA KOBLENZ MODELO DGP 13455
- 1 ESPECTROFOTOMETRO BAUSCH & LOMB SPECTRONIC 700.
- 1 PAR DE CELDAS DE SILICA PERKIN ELMER C030 - 0300
- 1 PROBETA DE 50 ml PYREX.
- 1 EMBUDO DE SEPARACION DE 250 ml PYREX.
- 10 MATRACES AFORADOS DE 100 ml PYREX.
- 10 PROBETAS DE 25 ml, DIAMETRO 1.0 cm PYREX.
- 10 PIPETAS VOLUMETRICAS DE 10 ml PYREX.
- 2 MATRACES AFORADOS DE 1000 ml PYREX.

" B E A C I I V O S "

SULFAMETOXAZOL G.F.

CERA DE ABEJAS G.F.

LAURIL SULFATO DE SODIO G.F.

CARBOXIMETILCELULOSA SODICA G.F.

BENCENO G.R.

ACIDO CLORHIDRICO G.R.

STD. DE SULFAMETOXAZOL.

" R E S U L T A D O S "

I A B L A S

En la Tabla I, se muestran los datos obtenidos para la determinación del diámetro promedio, diámetro-volumen-superficie y volumen por partícula de Sulfametoxazol sin recubrir, asimismo en la Tabla II, se encuentran caracterizados los mismos parámetros para la Matriz de Cera de Sulfametoxazol.

Para las mediciones anteriormente hechas, se utilizaron los métodos descritos en la parte experimental correspondiente.

En la Tabla III, se muestran los resultados obtenidos del incremento de masa de sulfametoxazol sin recubrir a matriz de cera de Sulfametoxazol.

La evaluación espectrofotométrica de la matriz de cera de sulfametoxazol, se encuentra en la Tabla IV para una matriz de cera de Sulfametoxazol (72.72 % de Principio Activo) y (57.14 % de Principio Activo); dados los resultados aquí vertidos, la matriz que se seleccionó, fué la recubierta con una solución al 15% de Cera de Abejas: Benceno (72.72 % de Principio Activo) tomando dicha matriz como la partícula para los estudios de velocidad de sedimentación.

Los resultados obtenidos de la medición de la relación de sedimentación a tiempo infinito, tanto en sulfametoxazol sin recubrir como en la matriz de cera utilizando diferentes vehiculos y a diferentes concentraciones porcentuales según se describió en la parte experimental correspondiente se encuentran anexados en las Tablas V, VI, VII y VIII.

En la determinación de Alturas de Sedimentación en función del tiempo, los datos obtenidos para diferentes cortes de malla a diferentes concentraciones y en los vehículos seleccionados (Agua y Carboximetilcelulosa sódica 0.2% F/V) tanto para sulfametoxazol sin recubrir como en la matriz de cera de Sulfametoxazol, son presentados en las Tablas IX, X, XI Y XII.

Cabe mencionar que en el estudio realizado fué descartado el corte de malla 30/50 tanto en la materia prima como tal, así como también en la matriz de cera de Sulfametoxazol debido a las dificultades técnicas para llevar a cabo dicha medición; también mencionaremos que la concentración omitida del 4% en los resultados vertidos en la Tabla XII, fué debida a las dificultades que presenta para la medición de dicho parámetro.

En la Tabla XIII se dan los resultados obtenidos a partir de la ecuación de Ward y Kammermeyer antes mencionada que relaciona la altura inicial y final del sedimento a tiempo infinito y su relación con la concentración para Sulfametoxazol sin recubrir y recubierto en los dos vehículos utilizados en este trabajo.

En la Tabla XIV, se muestran los resultados con respecto a cada uno de los dos vehículos utilizados para cada uno de los cortes de malla y concentración tomando los datos de las Tablas IX, X, XI y XII, haciendo el tratamiento necesario para la obtención de las pendientes de cada una de ellas.

Finalmente la Tabla XV nos da la información de la Fracción de volumen de cada concentración y el número de partículas totales para Sulfametoxazol sin recubrir y la matriz de cera de Sulfametoxazol.

TABLA I. EVALUACION MICROMERITICA DE SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR

CORTE DE MALLA	DIAMETRO PROMEDIO (MICRONES)	VOLUMEN POR PARTICULA	DENSIDAD VERDADERA (g/cm ³)	MASA POR PARTICULA (g)	GRAMOS RETENIDOS	No. PARTÍCULAS	DIAMETRO PROMEDIO (MICRONES)	avs
20/30	695.0	1.75774	1.0588	1.8600	7.7	4.1398	4	3
30/50	443.5	0.45675	0.9637	0.44000	12.0	27.2700	-15	-13
50/60	273.5	0.10712	1.0326	0.11000	2.3	20.9160	965870	1.38974
60/80	213.5	0.05095	0.9140	0.04700	5.6	119.1500	1055900	2.37884
80/100	163.0	0.02267	1.0239	0.02400	26.0	1083.3300	247563	1.15955
100/200	111.5	0.00726	1.0239	0.00717	46.4	6471.4000	764735	4.69163
							100023	8.97063
							4	3
							$\sum_{nd} \frac{nd}{3}$	$\sum_{nd} \frac{nd}{2}$
							\sum_{nd}	\sum_{nd}

TABLA II. EVALUACION MICROMERITICA EN MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL

CORTE DE MALLA	DIAMETRO PROMEDIO (MICRONES)	VOLUMEN POR PARTICULA	DENSIDAD VERDADERA (g/cm ³)	MASA POR PARTICULA (g)	GRAMOS RETENIDOS	No. PARTÍCULAS	DIAMETRO PROMEDIO (MICRONES)	avs
20/50	548.5	0.664031	1.1685	1.009	49.50	0.4905	4	3
50/60	273.5	0.107120	1.2020	0.128	15.45	1.2070	-15	-13
60/80	213.5	0.05090	1.0620	0.054	15.15	2.8000	44396	8.09411
80/100	163.5	0.022676	0.9257	0.020	17.00	8.5000	675362	2.46933
100/200	111.5				2.90		581768	2.72491
							4	3
							$\sum_{nd} \frac{nd}{3}$	$\sum_{nd} \frac{nd}{2}$
							\sum_{nd}	\sum_{nd}

TABLA IV

EVALUACION ESPECTROFOTOMETRICA DE LA MATRIZ DE CERA DE
SULFAMETOXAZOL

MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL (72.72 % de Principio Activo)		
CORTE DE MALLA	VALORACION EXPECTROFOTOMETRICA Z	
20/50	65.22	
50/60	68.70	X = 68.26
60/80	68.70	
80/100	70.43	

MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL (57.14 % de Principio Activo)		
CORTE DE MALLA	VALORACION EXPECTROFOTOMETRICA Z	
10/20	37.13	
20/50	52.43	X = 49.62
50/60	59.3	

TABLA V

DETERMINACION DE LA RELACION DE SEDIMENTACION A TIEMPO INFINITO DE
SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO AGUA. (Hu/Ho)

CORTE DE	C O N C E N T R A C I O N				
	4	6	8	10	12
50/60	0.2012	0.3080	0.3708	0.3880	0.3940
60/80	0.2120	0.2868	0.3668	0.3760	0.3860
80/100	0.2160	0.3320	0.3560	0.3720	0.4200

TABLA VI

DETERMINACION DE LA RELACION DE SEDIMENTACION A TIEMPO INFINITO DE
SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO C.M.C.S. 0.2 % P/V. (Hu/Ho)

CORTE DE	C O N C E N T R A C I O N				
	4	6	8	10	12
50/60	0.3480	0.4160	0.4480	0.4640	0.5280
60/80	0.2800	0.3560	0.3600	0.4240	0.4800
80/100	0.3360	0.4000	0.4560	0.5120	0.6240

NOTA: Las concentraciones de las suspensiones que se sometieron a prueba, estan expresadas en % P/V.

TABLA VII

DETERMINACION DE LA RELACION DE SEDIMENTACION A TIEMPO INFINITO EN
MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO AGUA. (Hu/Ho)

CORTE DE	C O N C E N T R A C I O N				
	4	6	8	10	12
50/60	0.096	0.144	0.192	0.232	0.284
60/80	0.088	0.136	0.184	0.240	0.288
80/100	0.088	0.132	0.176	0.244	0.288

TABLA VIII

DETERMINACION DE LA RELACION DE SEDIMENTACION A TIEMPO INFINITO
EN MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO C.M.C.S. 0.2 % P/V.
(Hu/Ho)

CORTE DE	C O N C E N T R A C I O N				
	4	6	8	10	12
50/60	0.240	0.316	0.412	0.412	0.4696
60/80	0.248	0.320	0.380	0.432	0.4800
80/100	0.248	0.280	0.440	0.440	0.4480

NOTA: Las concentraciones de las suspensiones que se sometieron a prueba, estan expresadas en % P/V.

TABLA IX

ALTURAS DE SEDIMENTACION, SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO AGUA

CONCENTRACION 4%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
15	10.26	10.65	10.88
30	8.11	8.50	9.07
60	4.37	4.97	5.95
90	3.36	3.70	4.40
120	2.82	3.13	3.63
150	2.56	2.70	3.20
180	2.45	2.56	2.92

CONCENTRACION 6%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
15	11.82	11.816	12.126
30	10.84	10.780	11.476
60	8.90	8.940	10.230
90	7.35	7.480	9.030
120	6.24	6.347	8.050
150	5.42	5.520	7.100
180	4.85	4.933	6.400

CONCENTRACION 8%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
15	12.2	—	12.39
30	11.7	—	12.07
60	10.7	10.73	11.40
90	9.8	9.70	10.73
120	8.9	8.68	10.06
150	8.0	7.74	9.44
180	7.2	6.97	8.80

CONCENTRACION 10%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
15	12.38	—	12.23
30	12.08	11.61	11.74
60	12.03	9.80	10.78
90	10.91	8.77	9.82
120	10.18	7.93	8.81
150	9.53	7.48	7.94
180	8.90	7.35	7.60

CONCENTRACION 12%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
15	12.70	12.10	12.07
30	12.54	11.45	12.43
60	12.06	10.32	12.13
90	11.64	9.13	11.87
120	11.30	8.08	11.56
150	10.91	7.18	11.25
180	10.60	6.46	11.00

TABLA X

ALTURAS DE SEDIMENTACION. SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR. VEHICULO C.M.C.S. 0.2%

P/V

CONCENTRACION 4%

TIEMPO: (SEG.)	CORTE DE MALLA : 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA : 60/80 (213 μ)	TIEMPO (MIN.)	CORTE DE MALLA : 80/100 (163 μ)
15	3.87	- 0 -	4	8.70
30	3.71	11.16	6	7.87
60	3.46	9.10	8	6.96
90	3.29	7.61	10	6.25
120	3.25	6.45	12	5.42
150	3.18	5.67	14	4.64
180	3.18	5.03	16	3.87

CONCENTRACION 6%

TIEMPO: (SEG.)	CORTE DE MALLA : 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA : 60/80 (213 μ)	TIEMPO (MIN.)	CORTE DE MALLA : 80/100 (163 μ)
15	5.48	- 0 -	4	11.67
30	5.30	12.00	6	11.03
60	4.90	9.80	8	10.40
90	4.62	8.27	10	9.74
120	4.60	6.84	12	9.16
150	4.30	5.84	14	8.45
180	4.26	5.16	16	7.87

CONCENTRACION 8%

TIEMPO: (SEG.)	CORTE DE MALLA : 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA : 60/80 (213 μ)	TIEMPO (MIN.)	CORTE DE MALLA : 80/100 (163 μ)
15	8.80	6.64	4	12.20
30	7.90	6.42	6	11.74
60	6.42	6.00	8	11.22
90	6.00	5.83	10	10.71
120	5.80	5.78	12	10.25
150	5.60	5.55	14	9.74
180	5.40	5.54	16	9.29

CONCENTRACION 10%

TIEMPO: (SEG.)	CORTE DE MALLA : 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA : 60/80 (213 μ)	TIEMPO (MIN.)	CORTE DE MALLA : 80/100 (163 μ)
15	12.12	12.64	4	12.51
30	10.47	12.13	6	11.54
60	8.36	11.22	8	10.71
90	7.40	10.38	10	10.06
120	6.90	9.62	12	9.55
150	6.63	8.96	14	9.16
180	6.38	8.34	16	8.84

CONCENTRACION 12%

TIEMPO: (SEG.)	CORTE DE MALLA : 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA : 60/80 (213 μ)	TIEMPO (MIN.)	CORTE DE MALLA : 80/100 (163 μ)
15	12.25	12.25	4	- 0 -
30	11.48	11.80	6	12.77
60	9.67	10.90	8	12.13
90	8.64	10.06	10	11.48
120	8.13	9.30	12	10.83
150	7.56	8.45	14	10.45
180	7.12	7.61	16	10.13

TABLA XI

ALTURAS DE SEDIMENTACION. MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL. VEHICULO AGUA

CONCENTRACION 4%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
10	10.51	12.57	- 0 -
20	6.71	9.30	10.7
30	3.10	6.00	8.2
40	1.42	3.42	6.1
50	0.84	1.87	4.2
60	0.52	1.16	2.7

CONCENTRACION 6%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
10	10.13	11.48	11.35
20	6.84	9.03	9.87
30	3.57	6.71	8.32
40	1.22	4.45	6.84
50	0.52	2.45	5.35
60	0.26	0.97	3.87

CONCENTRACION 8%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
10	9.50	10.90	12.25
20	7.03	9.16	10.84
30	4.71	7.35	9.42
40	2.26	5.61	8.00
50	2.26	3.87	6.64
60	2.26	2.13	5.22

CONCENTRACION 10%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
10	11.35	12.00	11.93
20	8.06	9.67	10.84
30	5.42	7.67	9.67
40	3.35	5.87	8.58
50	1.81	4.26	7.48
60	0.77	2.71	6.38

CONCENTRACION 12%			
TIEMPO (SEG)	CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)	CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)	CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)
10	10.12	11.22	11.80
20	7.48	9.67	10.96
30	5.29	8.20	10.20
40	3.61	6.64	9.35
50	2.26	5.10	8.51
60	1.16	3.61	7.74

TABLA XII

ALTURAS DE SEDIMENTACION. MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL EN C.M.C.S. 0.2%

P/V

C O N C E N T R A C I O N 6 %			
TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA
(SEG): 50/60(273.5 μ)	(MIN): 60/80(213 μ)	(MIN.): 80/100(163 μ)	
30 :	6.25	3 :	6.45
45 :	4.77	4 :	5.16
60 :	3.87	5 :	4.51
75 :	3.46	6 :	4.10
90 :	3.16	7 :	4.05
105 :	3.10	8 :	3.77
120 :	3.10	9 :	3.66
130 :	3.03	10 :	3.61
150 :	2.97	11 :	3.61
		12 :	3.74
		13 :	3.74
		14 :	3.74
		15 :	3.67

C O N C E N T R A C I O N 8 %			
TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA
(SEG): 50/60(273.5 μ)	(MIN): 60/80(213 μ)	(MIN.): 80/100(163 μ)	
30 :	8.20	3 :	8.06
45 :	6.71	4 :	6.71
60 :	5.50	5 :	5.78
75 :	4.60	6 :	5.11
90 :	4.20	7 :	4.80
105 :	3.74	8 :	4.60
120 :	3.61	9 :	4.50
130 :	3.55	10 :	4.44
150 :	3.48	11 :	4.44
		12 :	4.71
		13 :	4.58
		14 :	4.52
		15 :	4.51

C O N C E N T R A C I O N 10 %			
TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA
(SEG): 50/60(273.5 μ)	(MIN): 60/80(213 μ)	(MIN.): 80/100(163 μ)	
30 :	8.90	3 :	8.96
45 :	7.74	4 :	7.53
60 :	6.84	5 :	6.50
75 :	6.06	6 :	6.04
90 :	5.55	7 :	5.60
105 :	5.20	8 :	5.52
120 :	4.94	9 :	5.42
130 :	4.90	10 :	5.36
150 :	4.71	11 :	5.29
		12 :	6.43
		13 :	6.24
		14 :	6.07
		15 :	5.96

C O N C E N T R A C I O N 12 %			
TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA	TIEMPO: CORTE DE MALLA
(SEG): 50/60(273.5 μ)	(MIN): 60/80(213 μ)	(MIN.): 80/100(163 μ)	
30 :	10.45	3 :	9.93
45 :	9.03	4 :	8.60
60 :	8.00	5 :	7.43
75 :	7.22	6 :	6.76
90 :	6.71	7 :	6.40
105 :	6.16	8 :	6.22
120 :	5.80	9 :	6.12
130 :	5.55	10 :	6.07
150 :	5.30	11 :	6.06
		12 :	6.12
		13 :	5.96
		14 :	5.88
		15 :	5.88

TABLA IIII.- DETERMINACION DE PENDIENTES A PARTIR DE LA ECUACION DE KAMMERMEYER

$$\log. \text{Hu/Ho} = b + a \log \text{conc.}$$

SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR EN AGUA			
CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho a t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.2021	-0.6963
6	0.778	0.3080	-0.5114
8	0.900	0.3708	-0.4308
10	1.000	0.3880	-0.4111
12	1.079	0.3940	-0.4045
b = - 1.025			
a = 0.6131			
CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho a t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.2120	-0.6736
6	0.778	0.2868	-0.5424
8	0.900	0.3668	-0.4355
10	1.000	0.3760	-0.4248
12	1.079	0.3860	-0.4134
b = - 0.9894			
a = 0.5640			
CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho a t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.216	-0.6655
6	0.778	0.332	-0.4788
8	0.900	0.356	-0.4480
10	1.000	0.372	-0.4290
12	1.079	0.420	-0.3767
b = - 0.9624			
a = 0.5541			

SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR EN C.M.C.S. 0.2 % P/V			
CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho a t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.3480	-0.4584
6	0.778	0.4166	-0.3809
8	0.900	0.4480	-0.3487
10	1.000	0.4640	-0.3336
12	1.079	0.5260	-0.2773
b = - 0.6623			
a = 0.3474			
CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho a t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.280	-0.5530
6	0.778	0.356	-0.4500
8	0.900	0.360	-0.4437
10	1.000	0.424	-0.3726
12	1.079	0.480	-0.3187
b = - 0.8262			
a = 0.4575			
CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho a t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.336	-0.4736
6	0.778	0.400	-0.3979
8	0.900	0.456	-0.3410
10	1.000	0.512	-0.2907
12	1.079	0.624	-0.2048
b = - 0.8055			
a = 0.5324			

TABLA XIII.- DETERMINACION DE PENDIENTES A PARTIR DE LA ECUACION DE KAMMERMEYER

Continuacion

$$\log. \text{Hu}/\text{Ho} = b + n \log \text{conc.}$$

MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL EN AGUA			
CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.096	-1.0170
6	0.778	0.144	-0.8416
8	0.900	0.192	-0.7166
10	1.000	0.232	-0.6345
12	1.079	0.284	-0.5466
b = -1.5995			
n = 0.9735			
CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.088	-1.0550
6	0.778	0.136	-0.8664
8	0.900	0.184	-0.7351
10	1.000	0.240	-0.6197
12	1.079	0.288	-0.5400
b = -1.7053			
n = 1.08			
CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.068	-1.055
6	0.778	0.132	-0.8794
8	0.900	0.176	-0.7544
10	1.000	0.244	-0.6126
12	1.079	0.288	-0.5406
b = -1.7193			
n = 1.09			

MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL EN C.M.L.S. 0.2L			
CORTE DE MALLA 50/60 (273.5 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.240	-0.6197
6	0.778	0.316	-0.500
8	0.900	0.412	-0.385
10	1.000	0.412	-0.365
12	1.079	0.4696	-0.3282
b = -0.9696			
n = 0.6037			
CORTE DE MALLA 60/80 (213 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.248	-0.6055
6	0.778	0.320	-0.4948
8	0.900	0.380	-0.4200
10	1.000	0.432	-0.3645
12	1.079	0.480	-0.3187
b = -0.9627			
n = 0.5985			
CORTE DE MALLA 80/100 (163 μ)			
CONCENTRACION (% P/V)	LOG CONC.	Hu/Ho t = ∞	Log Hu/Ho t = ∞
4	0.600	0.246	-0.6055
6	0.778	0.280	-0.5530
8	0.900	0.440	-0.3565
10	1.000	0.440	-0.3565
12	1.079	0.448	-0.3487
b = -0.9781			
n = 0.6129			

TABLA IV
 EVALUACION DEL EFECTO DEL VEHICULO

VEHICULO AGUA

SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR

CONCENTRACION % P/V

CORTE DE	4	6	8	10	12
MALLA	■	■	■	■	■
50/60	-0.0037	-0.0024	-0.00126	-0.0008	-0.0005
60/80	-0.0038	-0.00234	-0.00156	-0.00132	-0.0015
80/100	-0.0035	-0.00170	-0.00099	-0.00132	-0.00035

MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL

CONCENTRACION % P/V

CORTE DE	4	6	8	10	12
MALLA	■	■	■	■	■
50/60	-0.0274	-0.0337	-0.0483	-0.023	-0.0183
60/80	-0.021	-0.0207	-0.0136	-0.0126	-0.0097
80/100	-0.0148	-0.0092	-0.00732	-0.0054	-0.0037

VEHICULO CARBOXIMETILCELULOSA SOBICA 0.2 %

SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR

CONCENTRACION % P/V

CORTE DE	4	6	8	10	12
MALLA	■	■	■	■	■
50/60	-0.000487	-0.00067	-0.0012	-0.00162	-0.00143
60/80	-0.0023	-0.00245	-0.000465	-0.00110	-0.00123
80/100	-0.0289	-0.0142	-0.01	-0.0126	-0.0103

MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL

CONCENTRACION % P/V

CORTE DE	4	6	8	10	12
MALLA	■	■	■	■	■
50/60	--	-0.0024	-0.0032	-0.00236	-0.00245
60/80	--	-0.028	-0.03	-0.0260	-0.0253
80/100	--	-0.0106	-0.021	-0.0226	-0.0310

■ = pendiente

TABLA IV. DETERMINACION DE LA FRACCION VOLUMEN EN SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR Y EN MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL

SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR

- 5										
No. DE PARTICULAS x 10 ⁵										
CORTE DE:	VOL. POR MALLA	DENSIDAD	MASA POR PARTICULA	CONC. 4	CONC. 6	CONC. 8	CONC. 10	CONC. 12		
50/60	3	5	5	5	5	5	5	5		
(g x 10 ¹⁰)	(g/cm ³)	(g x 10 ¹⁰)								
50/60	1.07	1.0326	1.10488	3.6063	5.4095	7.2126	9.01581	10.8189		
60/80	0.51	0.9140	0.4661	8.5811	12.8716	17.1622	21.4528	25.7433		
80/100	0.23	1.0239	0.2559	16.9853	25.4780	33.9707	42.4633	50.9580		

MATRIZ DE SULFAMETOXAZOL

-5										
No. DE PARTICULAS x 10 ⁵										
CORTE DE:	VOL. POR MALLA	DENSIDAD	MASA POR PARTICULA	CONC. 4	CONC. 6	CONC. 8	CONC. 10	CONC. 12		
50/60	3	5	5	5	5	5	5	5		
(g x 10 ¹⁰)	(g/cm ³)	(g x 10 ¹⁰)								
50/60	1.071	1.2020	1.287342	3.1072	4.6608	6.2143	7.7679	9.3215		
60/80	0.509	1.0620	0.54056	7.3997	11.0996	14.7995	18.4994	22.200		
80/100	0.2267	0.9257	0.20985	19.0607	28.5910	38.1213	47.6517	57.182		

FRACCION VOLUMEN

SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR					MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL					
CORTE DE:	CONC. 4	CONC. 6	CONC. 8	CONC. 10	CONC. 12	CONC. 4	CONC. 6	CONC. 8	CONC. 10	CONC. 12
50/60	0.5435	0.2315	0.3087	0.3860	0.463	0.1331	0.1996	0.2662	0.3327	0.3993
60/80	0.1750	0.2626	0.3501	0.4376	0.5251	0.1506	0.2554	0.3013	0.3766	0.4520
80/100	0.1562	0.2548	0.3125	0.3906	0.4688	0.1728	0.2592	0.3457	0.4321	0.5185

G R A F I C A S

Las figuras 2, 6 y 10, son las gráficas de los valores vertidos en la Tabla IX para cada una de las concentraciones trabajadas en la evaluación de Alturas de Sedimentación en función del tiempo para Sulfametoxazol sin recubrir, de cada corte de malla usando como vehículo agua.

Las mediciones de alturas de sedimentación dadas en la Tabla X, son representadas gráficamente en las figuras 3, 7 y 11 para cada corte de malla y concentración en función del tiempo de Sulfametoxazol, sin recubrir en CMC sódica 0.2% P/V.

Los datos graficados en las figuras 4, 8 y 12, son los resultados obtenidos en la Tabla XI para matriz de cera de Sulfametoxazol en agua.

De las mediciones de alturas de sedimentación en función del tiempo se obtienen las gráficas de las figuras 5, 9 y 13 de los datos plasmados en la Tabla XII para matriz de cera de Sulfametoxazol en CMC sódica 0.2% P/V.

Los datos graficados en las figuras 14, 15, 16 y 17 son los resultados de las Tablas V, VI, VII, VIII y XIII para Sulfametoxazol en agua y CMC sódica y matriz de cera de Sulfametoxazol en agua y CMC sódica, respectivamente.

Las gráficas de las figuras aquí mencionadas fueron realizadas de acuerdo al apartado de resultados correspondiente.

FIG. 2
SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO AGUA
(CORTE DE MALLA 50/60 (273,5 MICRONES))

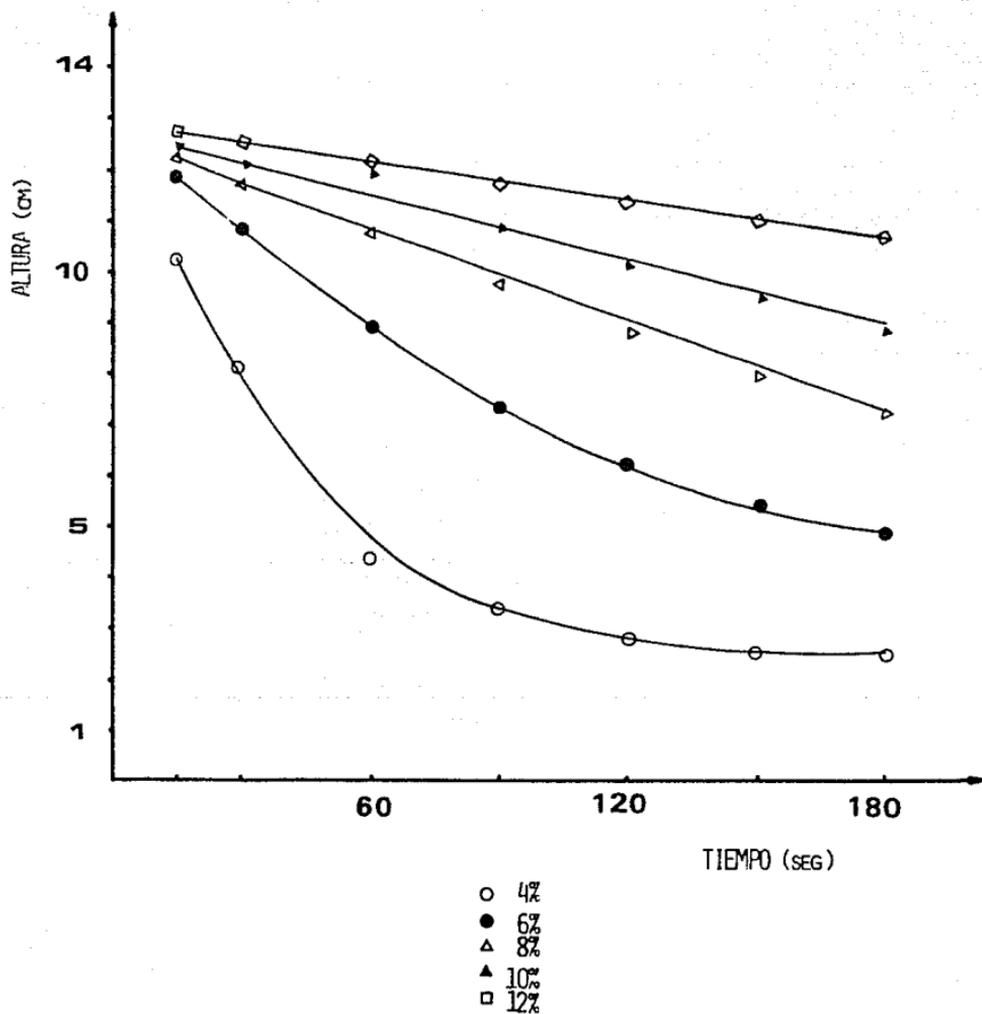


FIG. 3
SULFAMETOXAZOL SIN PECUBRIR, VEHICULO CMC SODICA 0,2%
CORTE DE MALLA 50/60 (273,5 MICRONES)

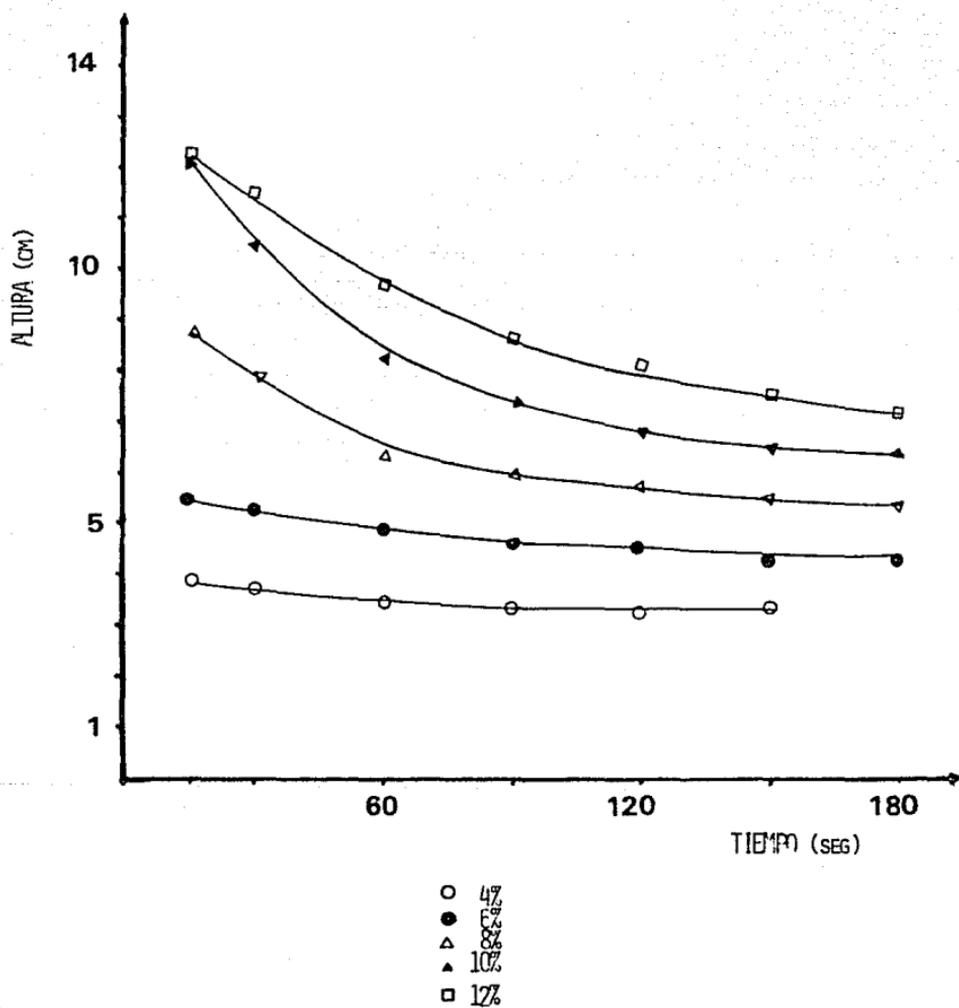


FIG. 4
MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO AGUA
CORTE DE MALLA 50/60 (273,5 MICRONES)

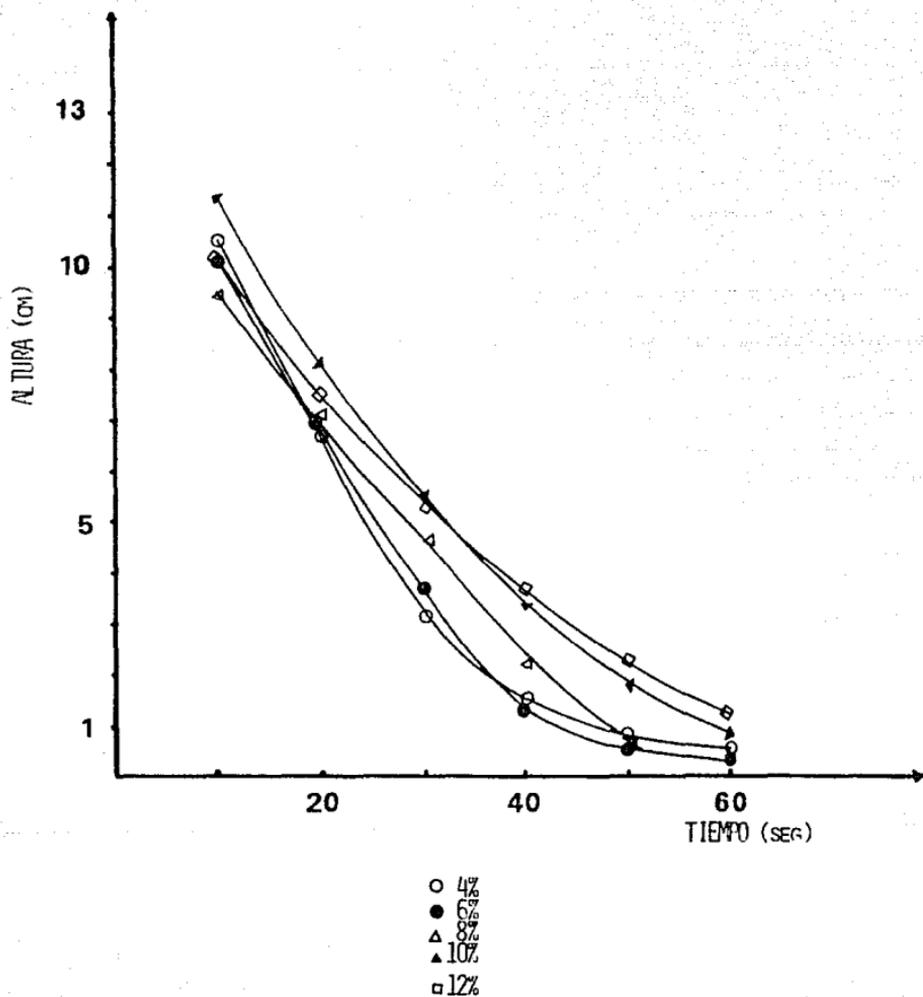


FIG. 5
MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO (MC SODICA 0,2%
CORTE DE MALLA 50/60 (273,5 MICRONES)

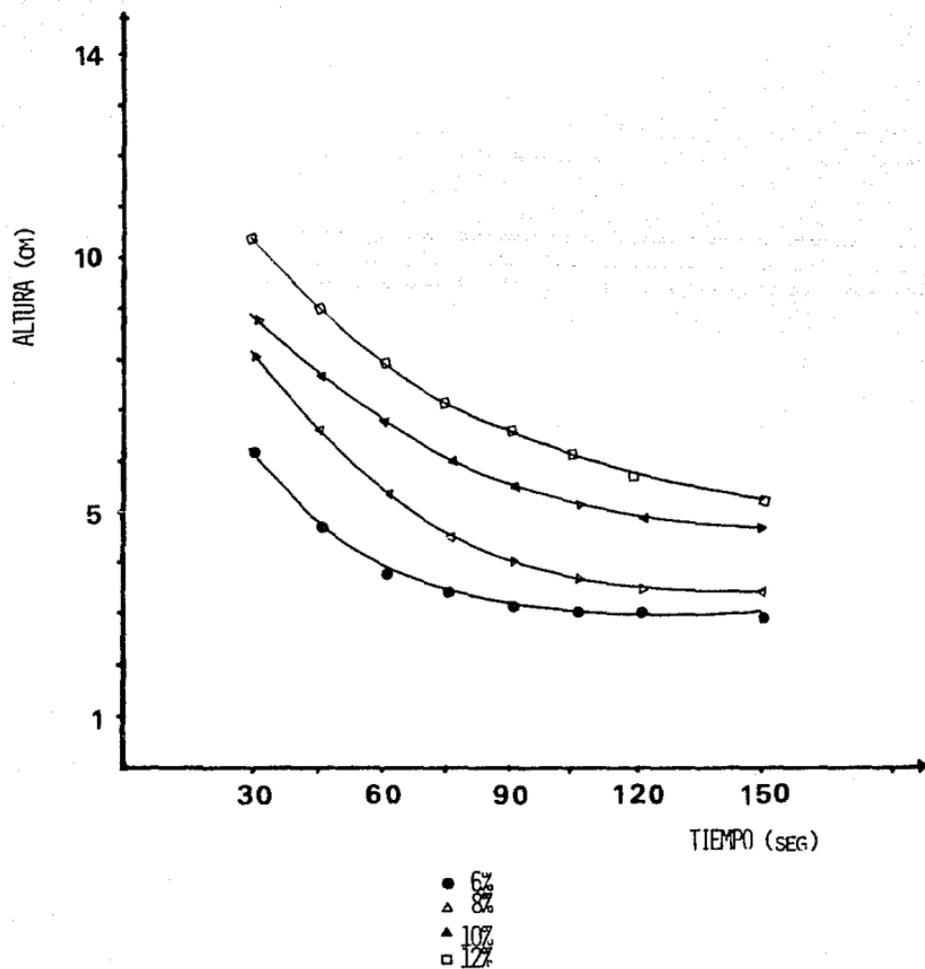


FIG. 6
SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO AGUA
CORTE DE MALLA 60/80 (213 MICRONES)

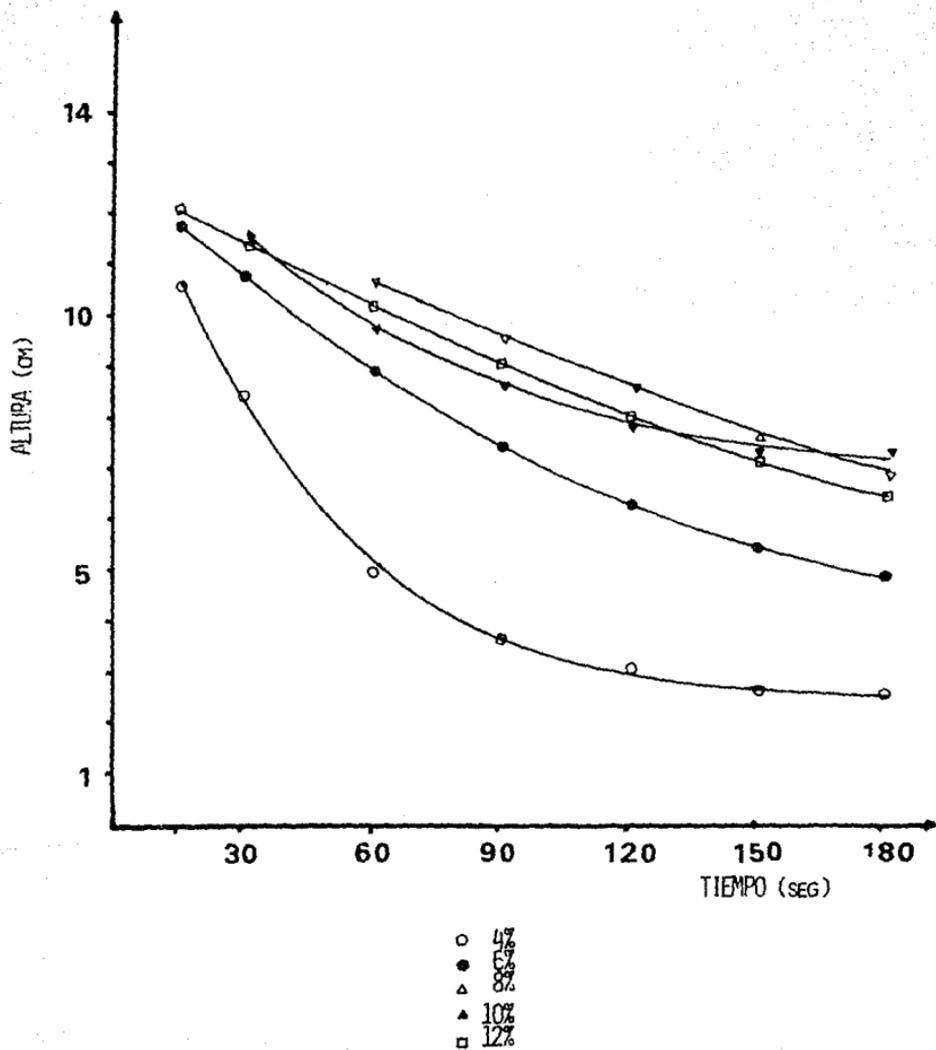


FIG. 7
 SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO CMC SODICA 0.2%
 CORTE DE MALLA EY80 (213 MICRONES)

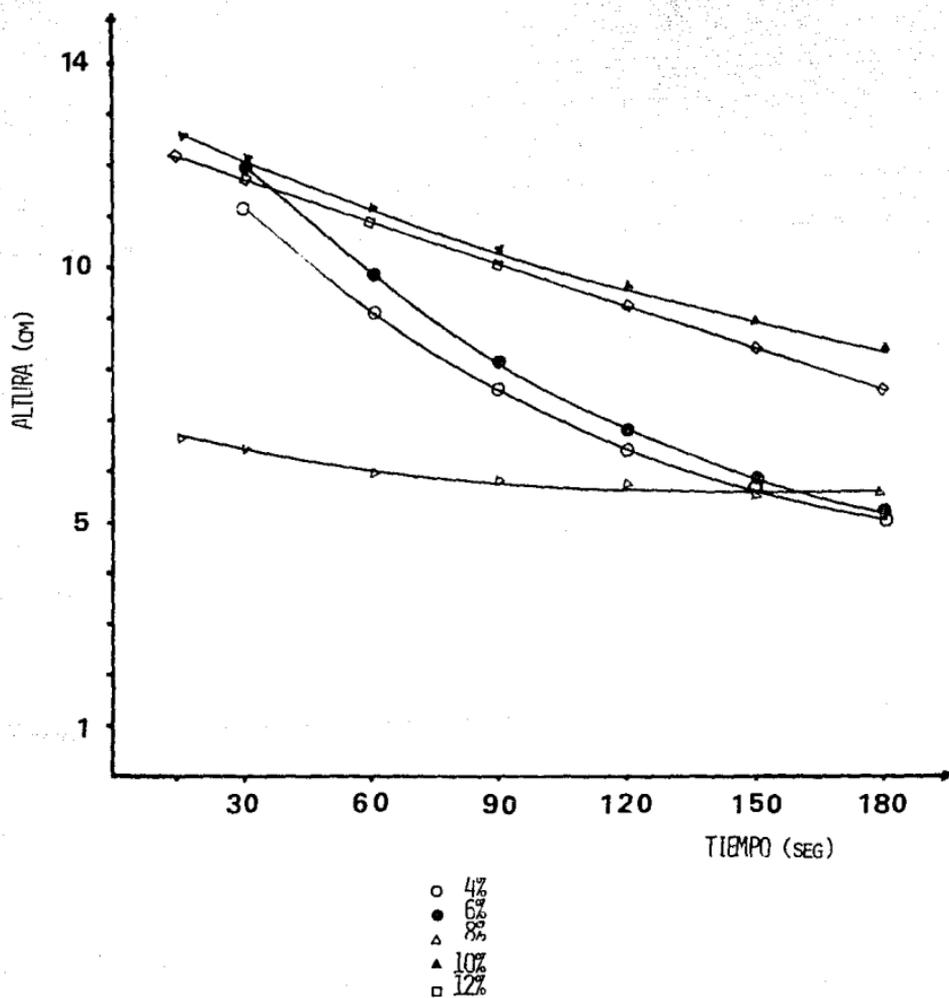
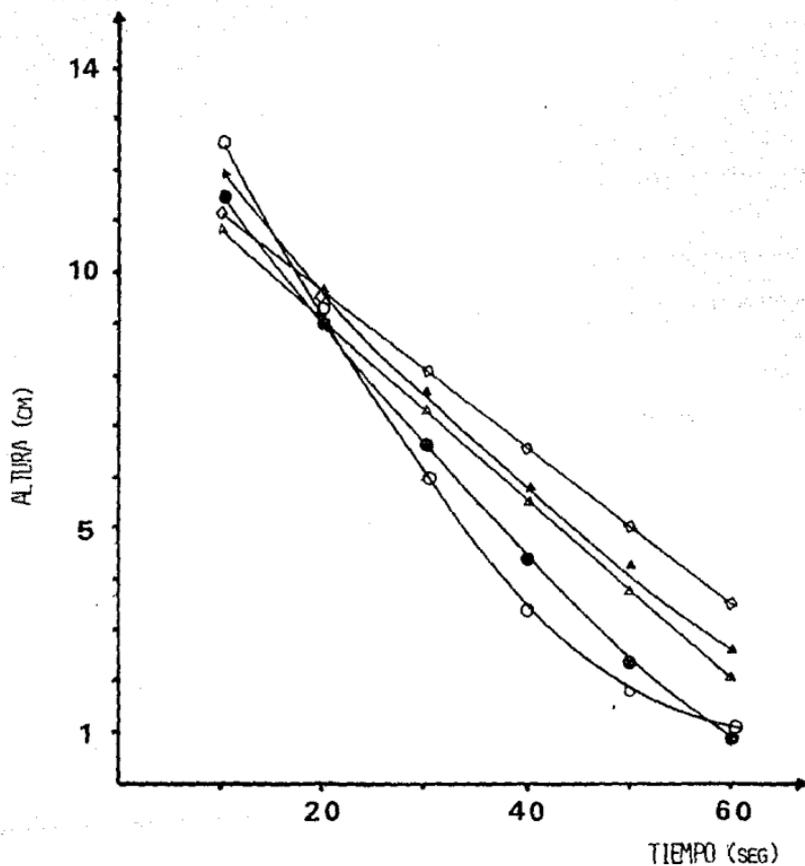


FIG. 8
 MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO AGUA
 CORTE DE MALLA EQ/80 (213 MICRONES)



- 4%
- 6%
- △ 8%
- ▲ 10%
- ◻ 12%

FIG. 9
MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO 0% SODICA 0,2%
CORTE DE MALLA 60/80 (213 MICRONES)

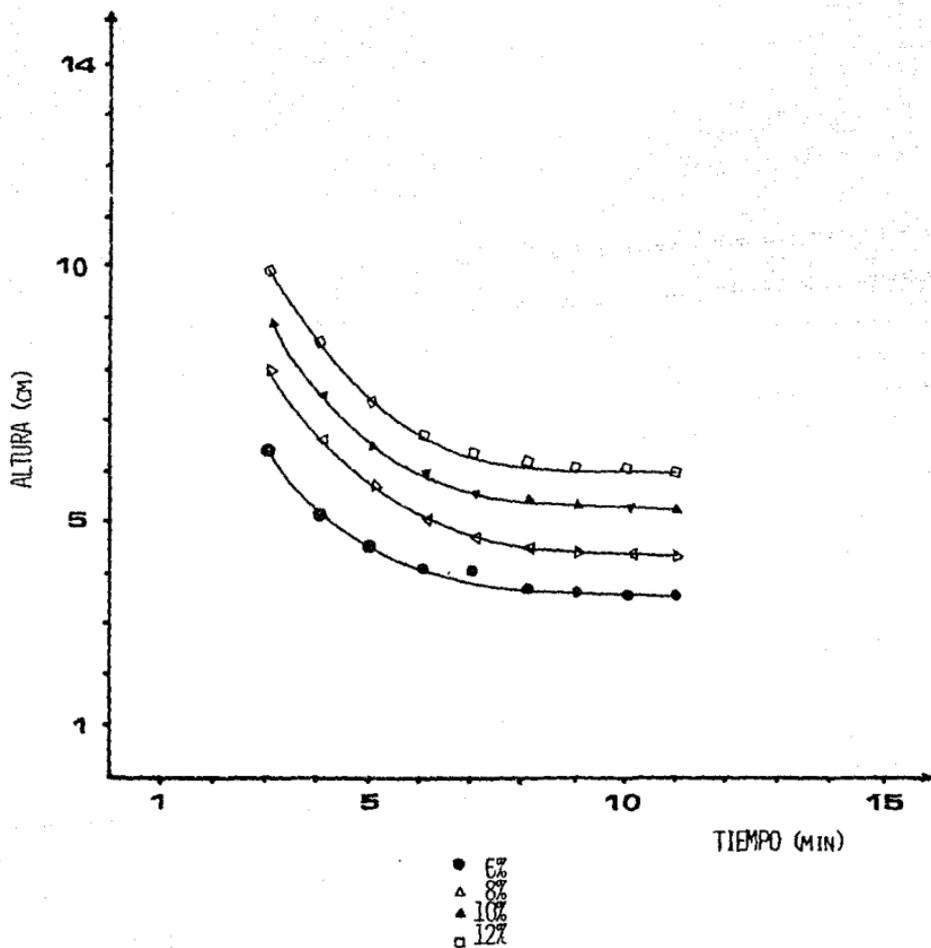


FIG. 10
 SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO AGUA
 CORTE DE MALLA 80/100 (163 MICRONES)

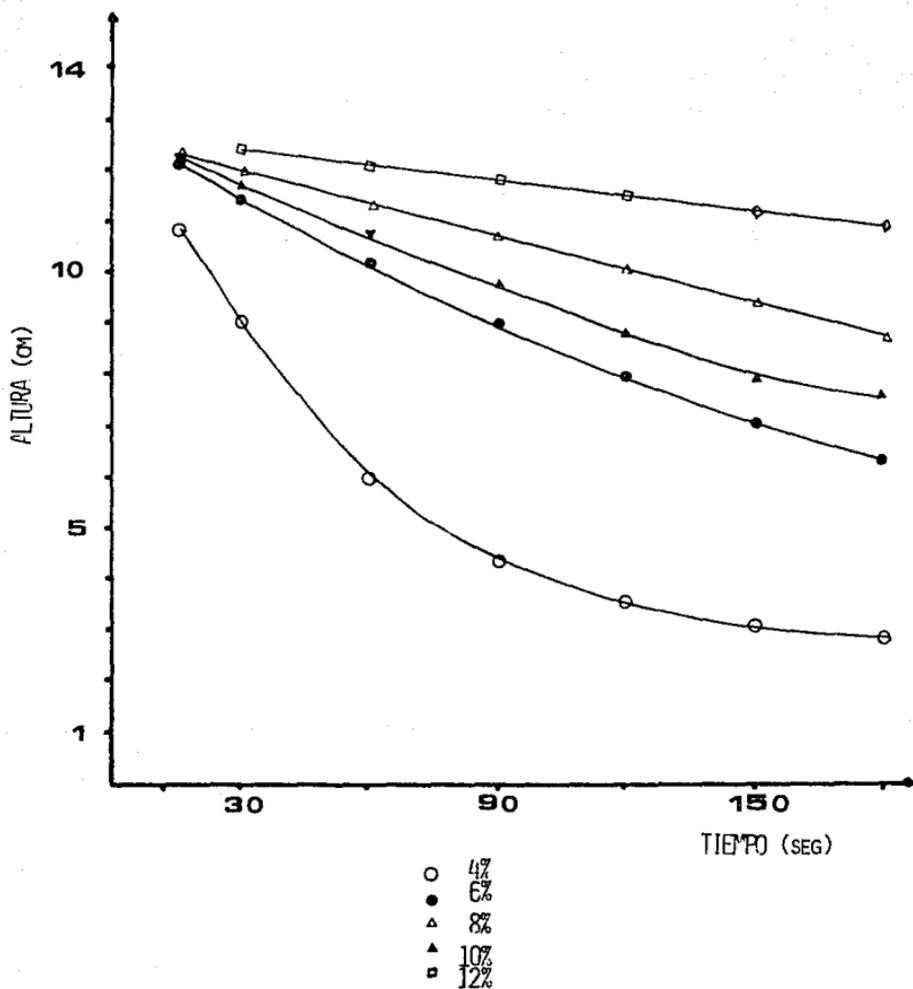


FIG. 11
 SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO CMC SODICA 0.2%
 CORTE DE MALLA 80/100 (163 MICRONES)

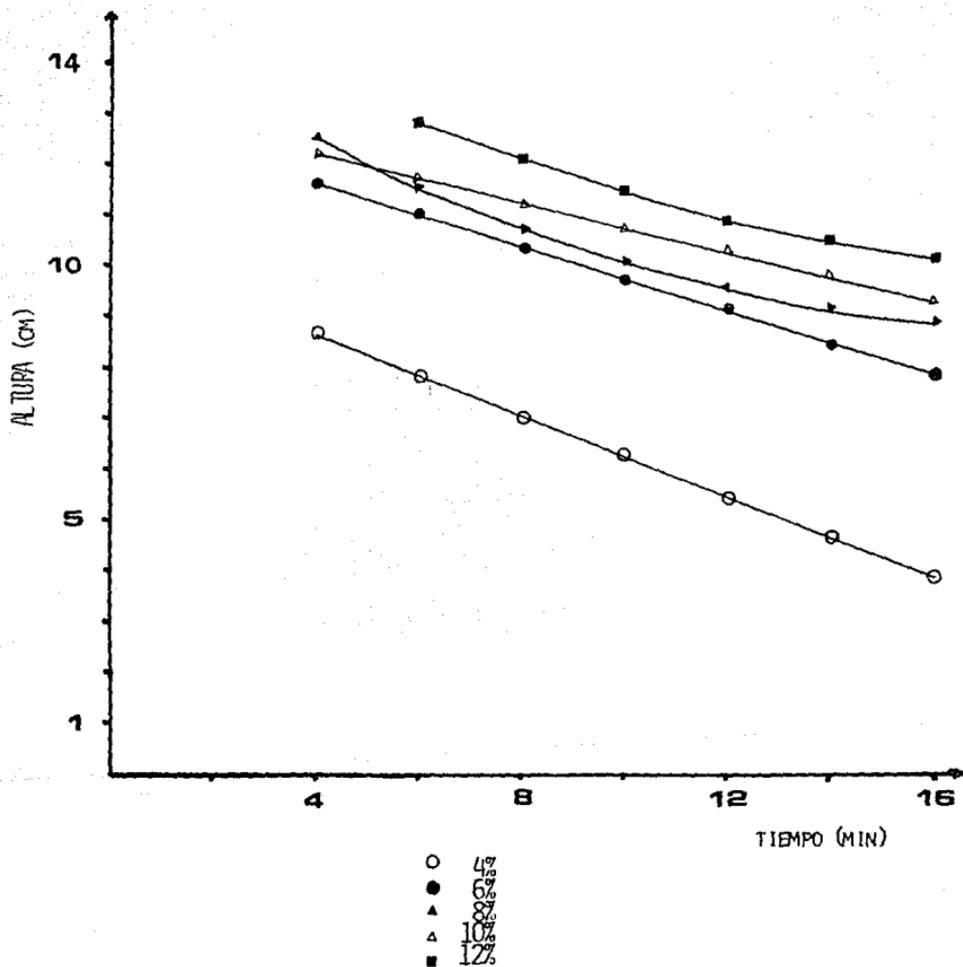


FIG. 12
 MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO AGUA
 CORTE DE MALLA 80/100 (123 MICRONES)

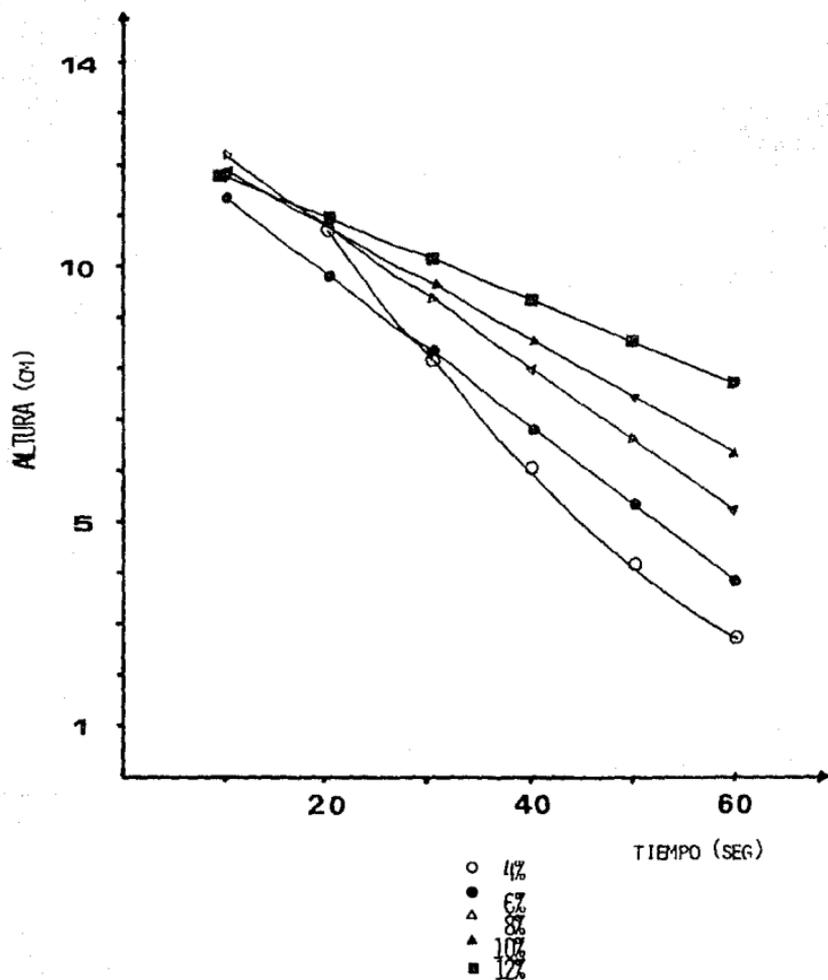


FIG. 13
 MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO GMC SODIO 0.2%
 CORTE DE MALLA 80/100 (163 MICRONES)

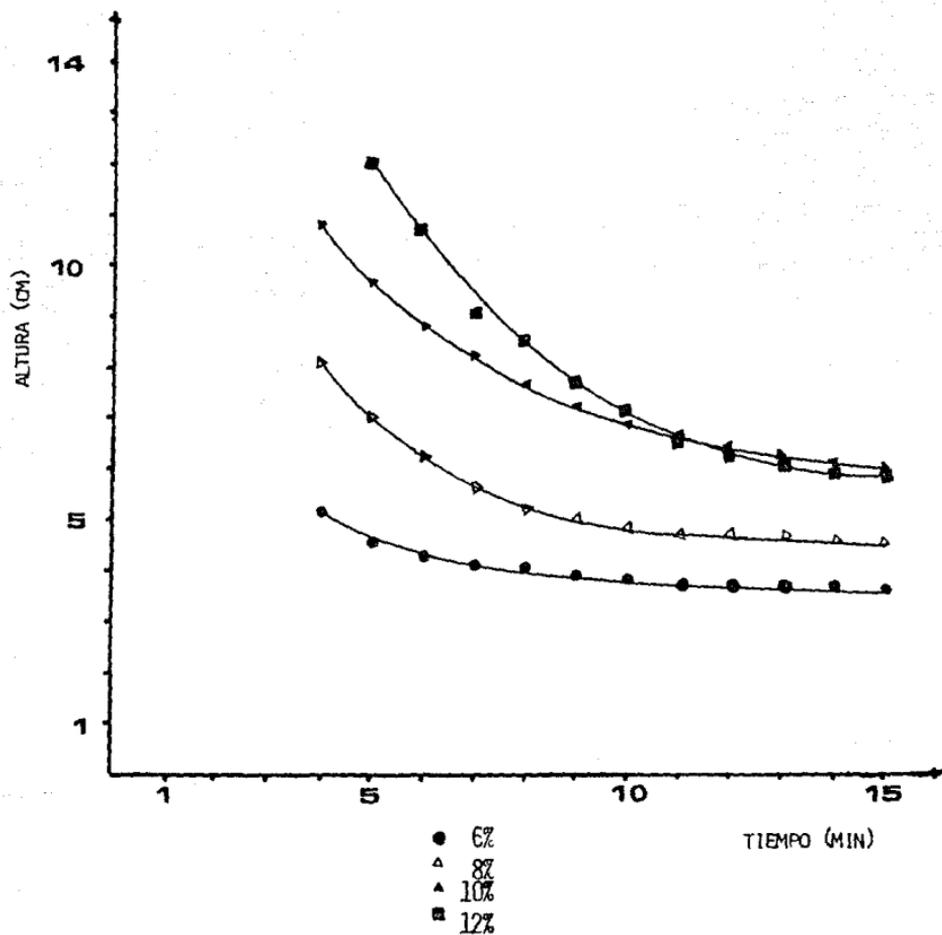


FIG. 14
SULFAMETOXAZOL SIN RECUPRIR, VEHICULO AGUA
DIFERENTES CORTES DE MALLA

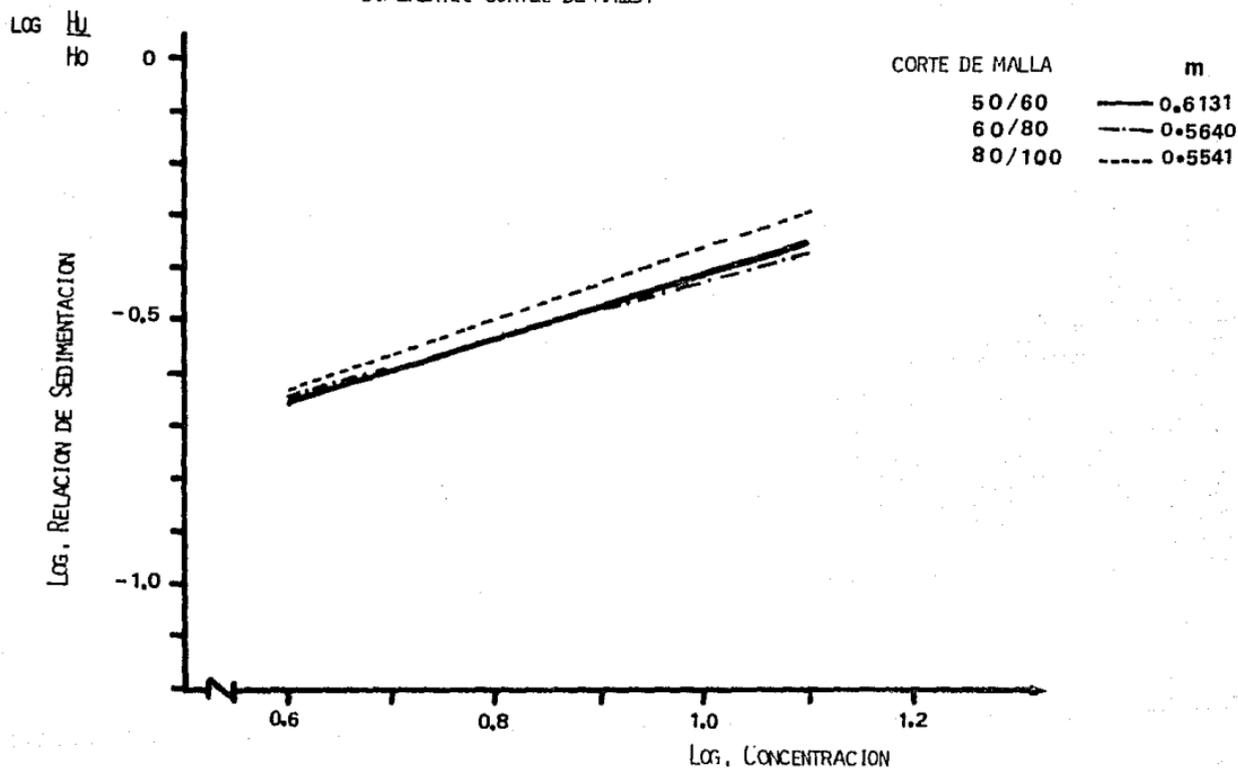


FIG. 15
 SULFAMETOXAZOL SIN RECUBRIR, VEHICULO CMC SODICA 0,2%
 DIFERENTES CORTES DE MALLA

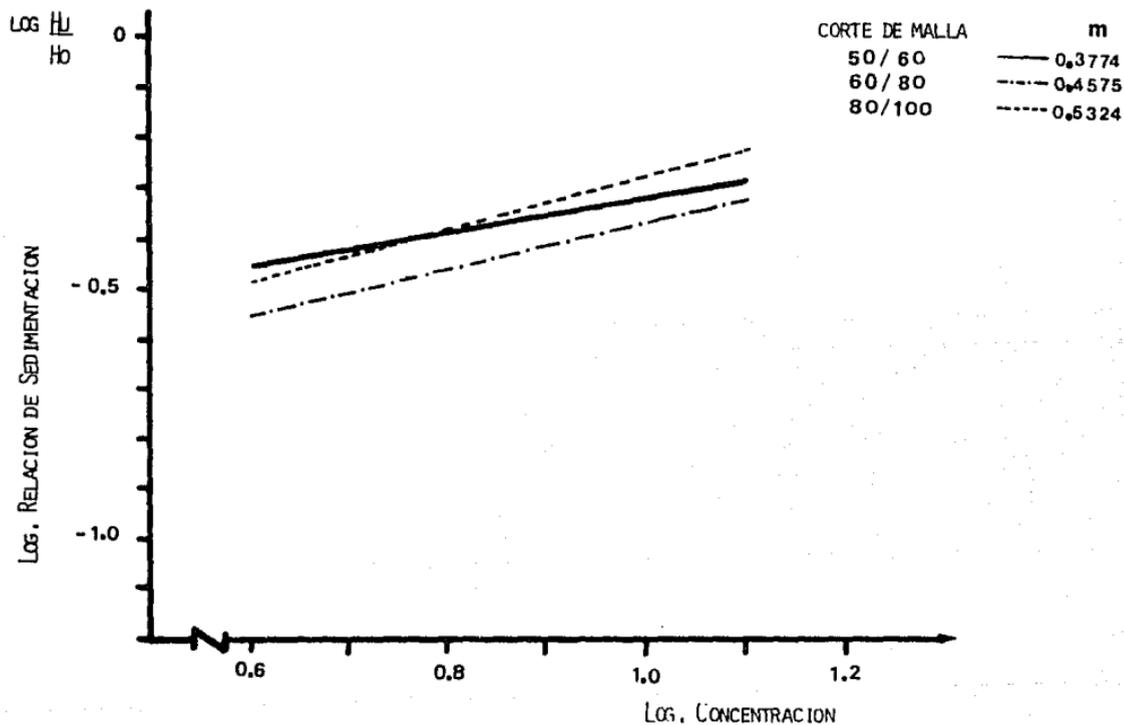


FIG. 16
 MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO AGUA
 DIFERENTES CORTES DE MALLA

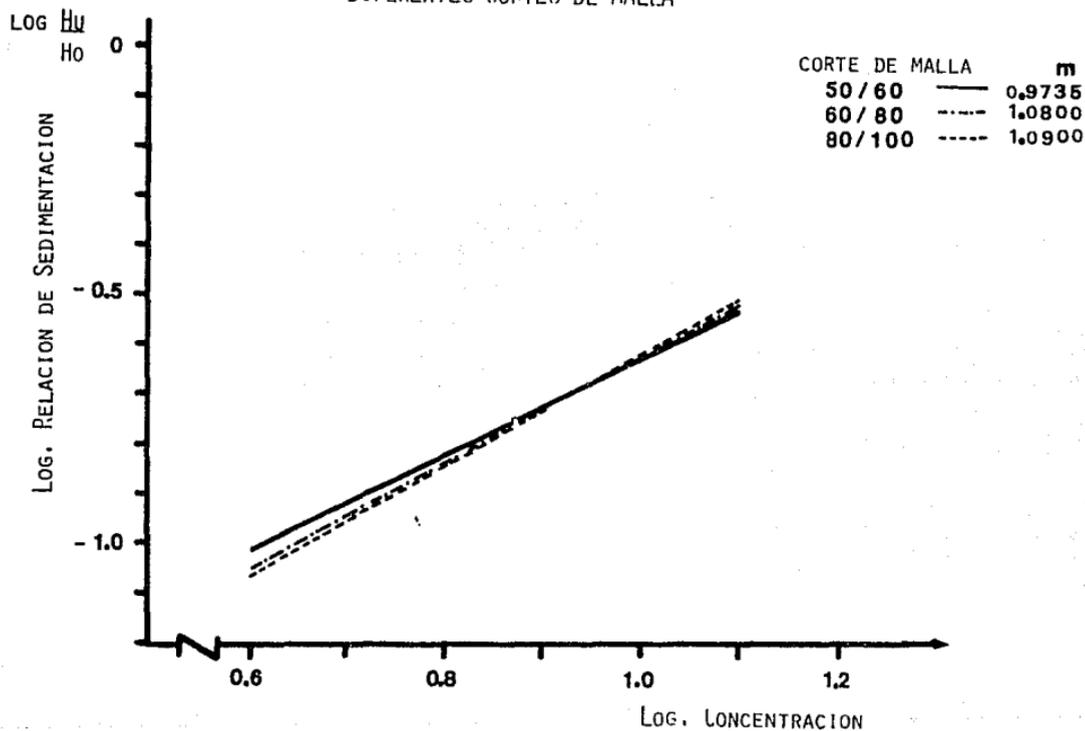


FIG. 17
 MATRIZ DE CERA DE SULFAMETOXAZOL, VEHICULO CMC SODICA 0.2%
 DIFERENTES CORTES DE MALLA

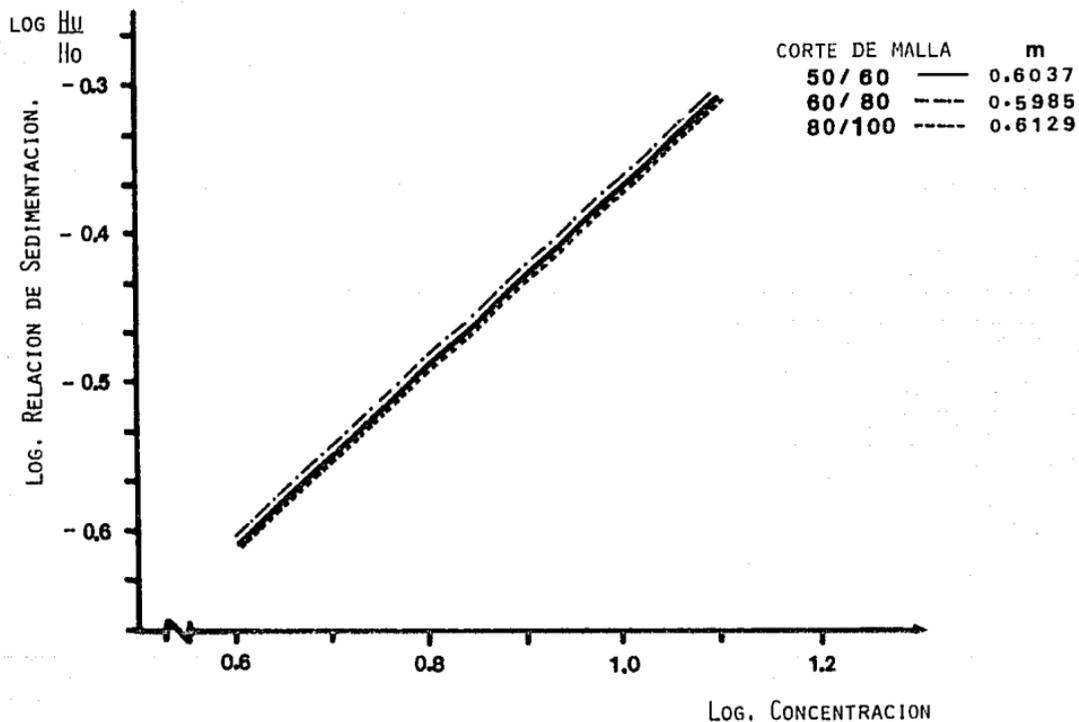
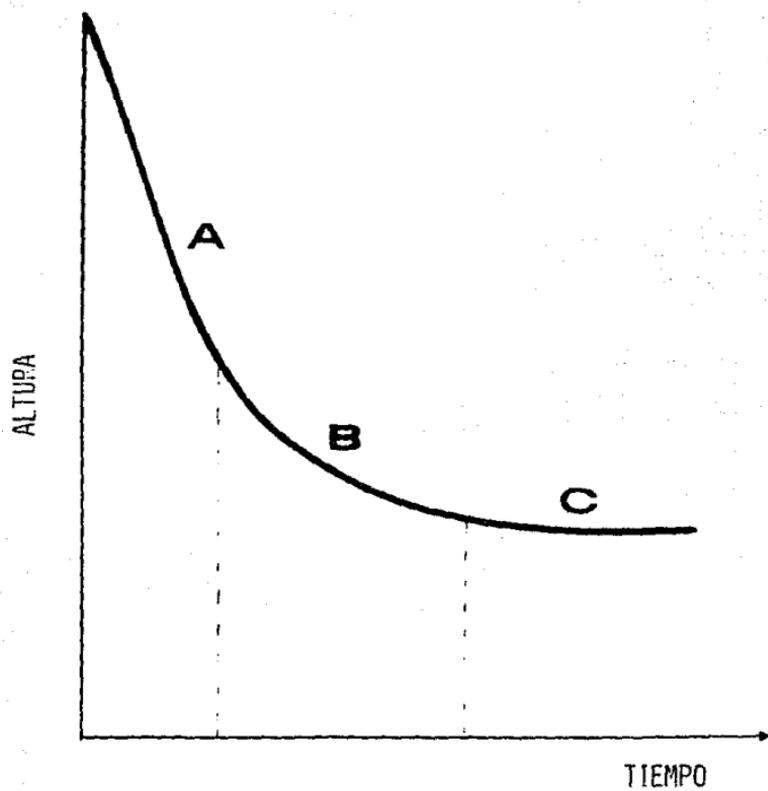


FIG. 18

DIAGRAMA DE FASES DE KYNCH



DISCUSION DE RESULTADOS

Existen diferentes parámetros micromeríticos a través de los cuales se pueden caracterizar las partículas, por ejemplo: densidad, porosidad, tamaño de la partícula en sus diferentes modalidades a través de los diferentes diámetros que pudieran obtenerse en función del método seguido, tendríamos diámetro--- volumen-superficie, diámetro promedio aritmético y diámetro por peso por citar algunos.

Dos elementos se pueden derivar de los diámetros obtenidos: a) la caracterización intrínseca a través de los diámetros y b) Determinación de la razón de los diámetros a través de un "Índice de caracterización" que para el presente trabajo fué de 1.41 para las partículas sin recubrir y 1.29 para las partículas cubiertas (Tablas I y II).

Se puede establecer en consecuencia que en términos generales la relación de diámetros será constante independientemente si la partícula esta recubierta o sin recubrir y se puede establecer además que de alguna manera la aglomeración que se está llevando a cabo se está recubriendo uniformemente.

El análisis anteriormente expuesto además de la caracterización nos permite de una manera cuantitativa conocer la cantidad de cera que recubre cada aglomerado persistiendo también una relación entre los diámetros a través de un "Índice de caracterización" de partículas sin recubrir y partículas

recubiertas, así tenemos para el diámetro promedio por peso un índice de 1.7 y para el diámetro-volumen-superficie 1.86.

Considerando estos índices y haciendo un análisis a través de volúmenes considerando las partículas esféricas se obtiene una cantidad de cera tomada por las partículas recubiertas de 30.07g (Tabla III), significando una eficiencia del sistema de 80.1%, que dadas las condiciones de trabajo de éste experimento es excelente. Previamente esto ha sido establecido por Kawashima, Y. Creemos que la eficiencia pueda ser mejorada a través de una menor agitación que pudiera ser causa de otro proceso de investigación.

Anteriormente se habló de una eficiencia de 80.1% significando que tenemos por cada 100 mg de aglomerado esférico 76.88 mg de sulfametoxazol. Sin embargo cuando se realiza el ensayo recomendado por la United States Pharmacopea se obtiene en promedio después de varias repeticiones 67.65% esta diferencia se adjudica a que durante la etapa de separación de la cera del aglomerado la filtración se hace en caliente y, debido al bajo punto de fusión de la cera no es posible separar todo el contenido de Sulfametoxazol del aglomerado.

Un parámetro fundamental utilizado en la caracterización de suspensiones es la sedimentación, el cual de acuerdo a la ecuación de Stokes (22) es directamente proporcional al tamaño de partícula, al diferencial de las densidades del medio y de la

partícula es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, en consecuencia en términos generales se podría decir que a mayor tamaño de partícula la velocidad de sedimentación sería mayor, sin embargo dos factores adicionales se han de considerar: la hidrofobicidad del fármaco y la relación entre la densidad aparente y la densidad verdadera. Para eliminar el primer factor se agregó 1.0 ml de solución de Lauril Sulfato de sodio 0.1% P/V; ésta cantidad fué suficiente para humectar el fármaco (Sin recubrir y cubierto) a las diferentes concentraciones trabajadas. Como podemos ver en la tabla XIV y gráficas de la 2-13, varios análisis nos pueden dar información sobre la caracterización de nuestro sistema. Si consideramos una función logarítmica la relación de alturas en función del tiempo, dada la caída exponencial del sistema, la pendiente de dicha relación nos refleja la actividad del sistema para los dos parámetros que estamos trabajando (la concentración y el tamaño de partícula) y desde el punto de vista físico dos conceptos adicionales en relación al vehículo utilizado, agua pura y un vehículo estructurado (Carboximetilcelulosa sódica).

A concentraciones de sulfametoxazol sin recubrir hasta el 6% no se presenta influencia del tamaño de partícula en el medio acuoso mientras que a concentraciones mayores hay una disminución en la velocidad de sedimentación conforme disminuye el tamaño de partícula, estos resultados son congruentes con la Ley de Stokes, sin embargo cuando se utiliza un vehículo

estructurado la velocidad de sedimentación aumenta a una misma concentración conforme disminuye el tamaño de partícula y esta actividad es independiente de la concentración del fármaco implicando aparentemente una interacción polímero fármaco: cuando agregamos el agente activo de superficie para mojar el fármaco creamos un microambiente negativo alrededor de la partícula, si consideramos la adición de CMC sódica y una posible ionización dejando la cadena de CMC sola, habrá un rechazo implícito entre la partícula y las moléculas de CMC aumentando la fuerza impulsora para que exista una mayor difusibilidad de la partícula en el medio.

En términos generales la utilización de un vehículo estructurado en una suspensión implica la creación de una red en el medio que sostenga el fármaco y en consecuencia disminuya la velocidad de caída y esto debería ser constante para un tamaño de partícula dado e independiente de la concentración. Es indudable también que la concentración de vehículo estructurado juega un papel importante en el concepto anteriormente expuesto.

En el presente trabajo se mantuvo constante la concentración de vehículo estructurado y en consecuencia a una mayor concentración del fármaco una mayor interacción partícula-partícula que para la optimización de una formulación se debe adecuar aumentando la cantidad de vehículo estructurado o creando un ambiente adecuado para la partícula por medio del uso de un agente de superficie.

Como se mencionó anteriormente el objetivo de la cristalización esférica es la creación de una capa con una carga definida (lipofílica) que nos permita controlar la sedimentación del principio activo de una manera cuantitativa independientemente del medio estructural que conforme la suspensión. Un primer análisis se puede hacer a través de la tabla XV, y definir que al aumentar la densidad, y en consecuencia la fracción volumen del fármaco, aumentamos la velocidad de caída de la partícula y esta caída comparativamente es independiente del tamaño de partícula y del medio estructural. Es importante en este punto mencionar que la concentración del vehículo estructurado juega un papel muy importante. Kellaway y Najib (23) en 1981, quienes trabajaron también con carboximetilcelulosa, muestran que por encima de una concentración de 0.1% es impredecible la velocidad de sedimentación.

Tadros (24), en su revisión acerca de la estabilidad física de suspensiones concentradas, establece que un incremento en la concentración en una suspensión produce un considerable aumento en la complejidad de la dependencia de la velocidad de sedimentación del tamaño de partícula.

Básicamente esto se debe a que existe una disminución de la distancia entre las partículas de la fase dispersa, existiendo en consecuencia mayor interacción partícula-partícula;

Implicitamente este aumento de concentración produce un aumento de la densidad y viscosidad de todo el sistema.

Una manera de ver la interacción de las partículas en función de la concentración es el conocimiento de la fracción volumen (tabla XV) de la fase sólida. De acuerdo a Tadros a valores mayores de 0.05 ocurre un desplazamiento del medio de dispersión existiendo un mayor asentamiento de partículas grandes que de partículas pequeñas. A valores mayores de 0.4 las partículas tienden a sedimentarse en lo que se denomina sedimentación "simulada" donde todas las partículas sedimentan a la misma velocidad independientemente de su tamaño; sin embargo, con éste tipo de cristalización esférica el sistema se comporta de una manera diferente al predicho (tabla XIII).

A concentraciones altas (10 y 12%) la sedimentación es independiente de los tamaños de partícula cuyas fracciones de volumen están en un intervalo de 0.3 a 0.5, implicando probablemente una mayor interacción estérica estabilizando el sistema. Esto produce que la velocidad de sedimentación sea independiente tanto de la concentración como del tamaño de partícula.

Se puede efectuar un análisis adicional de los dos parámetros involucrados en nuestro sistema, tamaño de partícula y

concentración. De acuerdo a Kynch (25) existe una curva característica de alturas de sedimentación contra tiempo, desde un valor finito hasta donde el flujo de partículas en el seno de la suspensión es constante (figura 18), la curva se caracteriza en tres partes: a) Donde la concentración no cambia en relación a la concentración inicial, b) Donde tenemos una concentración máxima y c) Donde existe un aumento extremo de concentración. Es indudable que éste comportamiento es función de la densidad del medio y de la partícula de tal manera que de acuerdo a la curva de Kynch nosotros esperaríamos que para suspensiones no floculadas la sedimentación fuera constante con el tiempo en la primera etapa, logarítmica en la tercera y en la segunda etapa habrá un estado de transición entre las dos.

Analizando nuestros perfiles podemos ver (figuras de la 2-13), que un perfil de sedimentación es función de la concentración, de aquí que el análisis de Kynch sólo se cumple para concentraciones bajas independientemente del tamaño de partícula (figuras 2.6 y 10).

Sin embargo son similares en función de concentración a los trabajos de Michaels y Borger (26) quienes usando diferentes modelos describen una sedimentación de kaolin a diferentes concentraciones de manera similar a las del presente trabajo en función de la concentración. De acuerdo a lo dicho anteriormente con respecto a las fases de Kynch, cuando usamos un vehículo

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

estructurado y sulfametoxazol sin recubrir producimos perfiles totalmente impredecibles (figuras 3,7 y 11).

Los sistemas de sulfametoxazol en matriz de cera nos produce ya perfiles definidos del comportamiento de la caída de las partículas en el seno de la solución acuosa (figuras 4,8 y 12), siendo éste comportamiento en términos generales independiente de la concentración e independiente del tamaño de partícula. El análisis de los sistemas en medio estructurado (figuras 5,9 y 13) nos produce:

1. Que la altura de sedimentación es independiente del tamaño de partícula en términos generales.
- 2) Que se pueden definir de una manera precisa los perfiles de sedimentación de acuerdo a la concentración.
- 3) Que estos perfiles se pueden analizar cuantitativamente con funciones logarítmicas (tabla XIV).
- 4) El tiempo al cual se alcanza un volumen de sedimentación constante es independiente de la concentración pero diferente para cada tamaño de partícula (12 min para 163 micrones, 8 min para 213.0 micrones y 2 min para 273.5 micrones).

Los puntos anteriormente expuestos pueden indicar que se conjuntan en nuestro sistema, 2 efectos: uno de tipo energético y otro de tipo estérico.

El energético es función de la producción de una superficie perfectamente bien definida desde el punto de vista eléctrico y

el efecto estérico en donde se conjunta el agente activo de superficie, el vehículo estructurado, la superficie hidrofóbica y la forma esférica de la partícula.

La sedimentación de sulfametoxazol es independiente de la concentración en relación al tamaño de partícula considerando al agua como solvente. Esto se refleja a través de los valores de las pendientes obtenidas con la ecuación de Ward y Hammermeyer (27), tabla XIII.

En función de los resultados de las pendientes esperaríamos que la redispersabilidad de una suspensión que siga este mismo patrón debe ser la misma independientemente del tamaño de partícula; lógicamente mientras siga esta relación hasta una concentración que los propios autores mencionan en su trabajo (28) del 2%; sin embargo como pudo comprobarse esta actividad sigue más allá de la concentración mencionada en el trabajo anterior.

Si vemos esta actividad como un fenómeno eléctrico sólido-sólido y medio dispersante podemos decir que éste permanece constante, no afectando una mayor agregación partícula-partícula (figura 14). En la figura 15 tenemos la misma relación en donde agregamos 0.2% P/V de carboximetilcelulosa sódica en agua.

Como se mencionó anteriormente estructuralmente hablando sabemos que un polímero va a formar una red estructural que dependiendo de la viscosidad y concentración disminuirá la velocidad de sedimentación; sin embargo, como puede deducirse del valor de la

pendiente, mientras más grande es el tamaño de la partícula menor es el efecto de tipo estructural; en otras palabras existe muy poca interacción solvente-polímero a esta concentración, significando en consecuencia que tenemos una solución o que la cadena del polímero esta totalmente extendida en el seno de la solución.

Como ya se mencionó en la introducción de este trabajo, uno de los objetivos de hacer cristalización esférica, es crear un sistema tal que nos permita introducir el fármaco en diferentes formas farmacéuticas donde la actividad interpartícula tenga un efecto fundamental en la estabilidad de dicha forma, como ejemplo una suspensión.

Si consideráramos el recubrimiento ceroso del sulfametoxazol dado su carácter hidrófobo, el cual forma una barrera aislante, disminuye las interacciones eléctricas que tendría la materia prima sin recubrir.

En la figura 16 podemos observar que el tamaño del cristal obtenido a través del proceso descrito no tiene ningún efecto; si consideramos que la pendiente es igual a la unidad consecuentemente la relación $\log H_u/H_o$ vs \log concentración no interactúan, por lo que podríamos concluir en una primera instancia que con este tipo de cristalización no hay efecto ni del tamaño de partícula, ni de la concentración en la formación del sedimento de la suspensión en agua.

Como se describió anteriormente la carboximetilcelulosa utilizada

como vehículo estructurado a la concentración de 0.2% presenta una consistencia de la red muy baja.

Esperaríamos teóricamente que la actividad en función del tamaño de partícula fuera la misma que para el sulfametoxazol sin recubrir, sin embargo como podemos ver en la figura 17 la pendiente es la misma para los tres diferentes tamaños de partícula trabajados, significando entonces que la forma esférica del cristal obtenido después del recubrimiento ceroso no solo influye en la interacción sólido-sólido mencionada anteriormente, sino que aparentemente hay muy poca influencia hacia la partícula esférica.

CONCLUSIONES

1. Se determinó la relación de los diámetros a través de un "Índice de Caracterización", que para el presente trabajo fue de 1.4 para las partículas sin recubrir y de 1.29 para las partículas recubiertas.
2. Se establece que, en términos generales, la relación de diámetros será constante, independientemente de si la partícula está recubierta o sin recubrir.
3. La eficiencia del sistema es de 80.1% y puede ser mejorada mediante una menor agitación. Esto puede ser causa de otro proceso de investigación.
4. A bajas concentraciones, el Sulfametoxazol sin recubrir hasta 6% no presenta influencia del tamaño de partícula en medio acuoso; esto es, a mayor concentración va a haber una disminución en la velocidad de sedimentación conforme disminuye el tamaño de partícula.
5. Cuando se utiliza un vehículo estructurado, la velocidad de sedimentación para una misma concentración aumenta conforme disminuye el tamaño de partícula.
6. A mayor concentración del fármaco, habrá mayor interacción partícula-partícula para una concentración constante de vehículo estructurado.
7. Al aumentar la densidad y, como consecuencia, la fracción volumen de la fase dispersa, la velocidad de caída de la partícula aumenta y esta caída es independiente del tamaño de partícula y del medio.

- 8.El análisis de los sistemas de Matriz de cera de Sulfametoxazol, produce perfiles definidos de la caída de las partículas en el seno de la solución (Agua), siendo en términos generales, independiente de la concentración y del tamaño de partícula.
- 9.Los sistemas Matriz de cera de Sulfametoxazol en CMC sódica 0.2% para diferentes cortes de malla producen:
- a) La altura de sedimentación es independiente del tamaño de partícula.
 - b) Se alcanza una sedimentación constante en función del tamaño de partícula e independiente de la concentración, de 12 min para 163 micrones, 8 min para 213 micrones y 2 min para 273.5 micrones.
- 10.La sedimentación del Sulfametoxazol, es independiente de la concentración en relación al tamaño de partícula, considerando al agua como solvente.
- 11.Existe poca interacción solvente-polímero a esta concentración del polímero, significando que mientras más grande es el tamaño de partícula, menor es el efecto de tipo estructural. lo que significa que se tiene una solución o que la cadena del polímero está totalmente extendida.
- 12.Con este tipo de cristalización y con el tamaño de cristal obtenido a través del proceso descrito, no hay efecto del tamaño de partícula, ni de la concentración en la formación del sedimento de la suspensión en agua.
- 13.La forma esférica del cristal obtenido después del recubrimiento ceroso, no solo influye en la interacción sólido-sólido sino que, hay muy poca influencia estructural hacia la partícula esférica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. FLORENCE, A. T., D. ATTWOOD. PHYSICOCHEMICAL PRINCIPLES OF PHARMACY. ED. THE MACMILLAN PRESS LTD, p. 13,251 (1982)
2. BYON, S. R. J. PHARM. SCI. 65, 1 (1976)
3. KAWASHIMA, Y. PHARMACY INTERNATIONAL p. 40-43 FEBRUARY (1984)
4. KAWASHIMA, Y. AND CAPES, C. E. IND. ENG. CHEM FUNDAM 19-312-314 (1980)
5. KAWASHIMA, Y., OHNO, H. AND TAKENAKA, H. J. PHARM. SCI. 70 913-916 (1981)
6. ROBINSON, I. C. AND BECKER, C.H. J. PHARM. SCI. 57 49 - (1963)
7. CUSIMANO, A. G. AND BECKER, C. H. J. PHARM. SCI. 57 1104- (1968)
8. HAMID, I. S. AND BECKER, C.H. J. PHARM. SCI. 59 511 (1970)
9. KAWASHIMA, Y., OHNO, H. AND TAKENAKA, H. J. PHARM SCI. 70 913 - 916 (1981)
10. KAWASHIMA, Y., OKUMURA, M., TAKENAKA, H. AND A. KOJIMA J. PHARM. SCI. 73 1535 - 1538 (1984)
11. NELSON, E. TESIS DOCTORAL, UNIV. DE WISCONSIN. (1954)
12. GREGG, S. J. THE SURFACE CHEMISTRY OF SOLIDS, REINHOLD PUBLISHING CORP. NEW YORK. P.235 (1951)
13. KIPLING, J. J. QUART. REV. 10 1 (1956)
14. FRANKLIN, R. E. TRANS. FARADAY SOC. 45 274 (1949)
15. STRICKLAND, JR., W. A. BUSSE, L. W., AND. T. HIGUCHI. J. AM. PHARM. ASSOC. SCI. ED. 45 482 (1956)
16. HIGUCHI, T., ARNOLD, R. D., TOCKER, S. J. AND BUSSE, L. W. J. AM. PHARM. ASSOC. ED. 41 92 (1952)
17. MARTIN A. N., SWORBRIETZ J. AND CAMMARATA, A. " PHYSICAL PHARMACY " LEA & FEBIGER PHILADELPHIA, USA. P. 439, 659 (1983)
18. PATWARDHAN, V. S. AND CHI TIEN, CHEMICAL ENGINEERING SCIENCE. 40 7,1051 - 1060 (1983)
19. HIGUCHI, T. J. PHARM. ASSOC. 47 657 (1958)
20. WARD, H. T. AND KAMMERMEYER, K. IND. ENG. CHEM 32 622 (1940)
21. KAWASHIMA, Y., OHNO, H. AND TAKENAKA, H. J. PHARM. SCIE. 70 913-916 (1981)
22. MARTIN, A. N., SWORBRIETZ, S. AND CAMMARATRA, A. "PHYSICAL PHARMACY " LEA & FEBIGER PHILADELPHIA, USA P. 583 (1983)
23. KELLAWAY, W. AND NAJIB, M. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS. 9 59 . 66 (1981)
24. TADROS, F. TH., ADVANCED IN COLLOID AND INTERFACE SCIENCE. 12 141 - 261 (1980)
25. KYNCH, G. J. TRANS. FARADAY SOC. 48 166 (1952)
26. MICHAELS, A. S. AND BOLGER, J. C. IND. ENG. CHEM. 1 24 - (1962)
27. WARD, H. T. AND KAMMERMEYER, K. IND. ENG. CHEM. 32 622 (1940)
28. BERNARD, A. H. AND MARTIN, A. JOURNAL OF PHARM. SCI. 50 228 - 232 (1961)