

22
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

LA IMPORTANCIA DE LAS OPERACIONES
UNITARIAS DE CRIBADO Y MOLIENDA EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA"

**TRABAJO MONOGRAFICO
DE ACTUALIZACION**
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
PATRICIA BAUTISTA FLORES



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE.

	pag
Introducción	1
Importancia del cribado y la molienda en la industria farmacéutica	2
Reducción del tamaño de partícula.....	6
Características del material	7
Clasificación del equipo	12
Reducción de tamaño por fractura.....	17
Leyes que rigen la molienda	17
Equipo y métodos de molienda.....	20
Molino de Rodillos.....	21
Molino de Martillos	21
Molinos Cortantes	23
Molino de Atrición.....	23
Molinos Segadores.....	23
Molino de Bolas.....	24
Molino de Energía Fluída	27
Pulverizadores de Impacto Centrifugo	29
Microatomizador.....	29
Molino Coloidal.....	31
Condiciones de Molienda	32
Molienda Húmeda y Seca	32
Adyuvantes o Intermediarios.....	32
Molienda y las GMP'S.....	33
Calidad del Medicamento.....	33
Díametro Estadístico de Partículas Irregulares.....	34

Métodos y Medición del Tamaño de Partícula	40
Actividad Fisiológica	46
Cribado Industrial	55
Medición y Clasificación del Tamaño de las Partículas	55
Propósitos de Cribado en la Industria	55
Rendimiento de las Cribas	56
Factores que afectan el rendimiento de las Cribas	59
Tipos de Cribas	61
Cribas Estacionarias	61
Cribas Móviles	63
Tamizado o Cribado Húmedo	68
Superficie de Cribado	68
Validación, Calibración y Certificación de Equipo	72
I. Generalidades	72
II Definiciones	73
III Componentes de Validación	77
IV Organización	82
V Valor de la Validación	83
VI Limitaciones	85
Conclusiones	86
Bibliografía	87

INTRODUCCION.

Algunas de las operaciones unitarias más utilizadas en la industria farmacéutica son el cribado y la molienda para una elaboración adecuada de la materia prima necesaria en la producción de diversas formas farmacéuticas.

El cribado y la molienda han tenido un gran desarrollo en la historia de la humanidad, y de acuerdo a sus necesidades el hombre desarrolló métodos y técnicas para realizar la reducción y selección del tamaño de partículas.

Actualmente en la industria farmacéutica, y en otras áreas como en metalurgia, la molienda y el cribado son ampliamente utilizadas, por lo que al cabo de unas cuantas décadas se han implementado una amplia gama de maquinarias eficientes y económicas para su utilización, como se describirá posteriormente.

El objetivo de esta tesis es dar una idea clara y concisa de la importancia del cribado y la molienda en la industria farmacéutica, específicamente analizar cómo influyen éstos dos factores en las características de los principios activos, materias primas y, principalmente en características como disolución, absorción, solubilidad, etc. en diversos productos farmacéuticos.

Se presenta un enfoque específico a la industria farmacéutica, porque se considera que la información existente al respecto es muy amplia pero dispersa y en algunos casos referida a otras áreas contrarias a los intereses de la industria farmacéutica.

IMPORTANCIA DEL CRIBADO Y LA MOLIENDA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, líquidas, semisólida, etc. todo donde se encuentre un sólido presente y sea parte fundamental de ésta, es necesario un tamaño de partícula determinado, para que la forma farmacéutica cumpla con las especificaciones físicas, químicas y terapéuticas que la hagan viable para su producción y venta al público.

La elaboración, por ejemplo, de tabletas por compresión directa requiere que el material que acompañe al principio activo sea fácilmente compresible y adhesivo, lubricante, aglutinante, etc., lo cual se logra al tener varios tamaños de partículas, como es el caso específico del Di-Pac (azúcar granulada) que tiene 3 diferentes tamaños de partículas.

Algunas de las causas por la que el cribado y la molienda son tan importantes en la industria farmacéutica son:

a. Incremento del área de superficie, el cual puede mejorar la velocidad de disolución del principio activo y por consiguiente su biodisponibilidad. Esto es muy importante en compuestos de baja solubilidad, como la Fenacetina. El efecto de la velocidad de disolución y biodisponibilidad por el tamaño de partícula se observa en la figura 1.

b. Mejora el mezclado y la uniformidad de dosis, la repartición de los adyuvantes en los granulados y polvos a comprimir, así como el secado de las masas húmedas destinadas a la fabricación de comprimidos se ve facilitado por la división del granulado.

c. Modificar u obtener determinadas propiedades que dependen del tamaño de partícula, cuando los polvos son coloreados, el tamaño de partícula de polvo y pigmento tienen una influencia directa en el color. En los polvos en

general y cosméticos en particular, los gránulos de 35 a 40 μ dan una apariencia inaceptable, un buen poder cubriente y una impresión de impalpabilidad, requieren finuras inferiores a 20 μ .

d. Facilita el posterior mezclado, ya sea de polvos (formulaciones para comprimir), o polvos y líquidos (suspensiones, emulsiones, supositorios, etc). La disminución del tamaño supone mejorar la posibilidad de dispersión del sólido.

e. Dar a determinado producto su forma final, uniforme, de más fácil empaque y transporte, y de mejor presentación comercial.

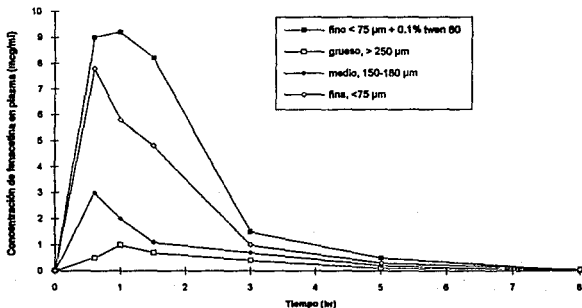


Fig. 1 Concentración de fenacetina en plasma en seis voluntarios adultos al administrarles 1.5g de Fenacetina con diferentes tamaños de partícula. [de Prescott, L.F., Steel, R.F., y Ferrier, W.R., The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 11:496-504 (1970).]

f. Mejora las propiedades de flujo. Como por ejemplo en las suspensiones, donde las fases muy dispersas dependen del tamaño de partícula y de su distribución granulométrica. En las dispersiones, a

concentración igual de fase dispersa, una fragmentación incrementa la viscosidad e inversamente, un aumento la hace disminuir.

g. La sedimentación de las partículas en un medio dado es función de su tamaño.

También hay que mencionar las desventajas que puede tener la disminución del tamaño de partícula, éstas son importantes en la elección de los polvos a utilizar y saber cuáles se van a moler y cuáles no. Se mencionarán solo las más importantes:

1. Puede producirse un cambio en la forma polimórfica del principio activo, produciéndose una forma menos o totalmente inactiva o inestable. Fig 2.

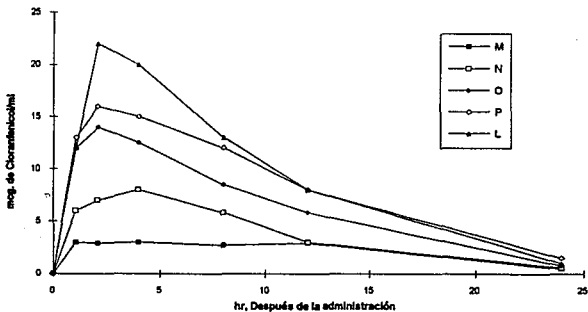


Fig. 2 Comparación de los niveles en sangre del palmitato de cloranfenicol en suspensión con varios porcentajes de las formas polimórficas A y B. Al administrar una dosis de 1.5g de cloranfenicol. (Porcentaje del polimorfo B en la suspensión: M,0%; N,25%; O,50%; P,75%; L,100%).

2. Posible degradación del principio activo como resultado del calor desprendido durante la molienda por oxidación o por absorción de humedad por el incremento del área de superficie.

3. Disminución de la densidad de volumen y segregación en la mezcla. Frecuentemente, una granulación húmeda o seca es utilizada en lugar de la compresión directa, puesto que la densidad de volumen es diferente entre los componentes de la fórmula.

4. Se pueden causar problemas al crear cargas estáticas, causando la aglomeración de las partículas más pequeñas, disminuyendo con esto el área de superficie.

La industria farmacéutica emplea muchas materias primas de origen químico, vegetal, animal y microbiológico, cuyas características son muy diversas. Esto implica la utilización de equipos de molienda muy variadas, en función de las características de los productos. No obstante la industria farmacéutica, desde hace varios años ha reducido las operaciones de fragmentación en la preparación de sus productos, puesto que muchas materias primas, y principios activos le son suministrados con una consistencia granulométrica determinada, que la industria farmacéutica establece y exige a las empresas especializadas en esta rama.

GENERALIDADES

REDUCCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

La molienda de los cuerpos sólidos ha sido objeto de investigaciones teóricas en el transcurso de este siglo. Los estudios son numerosos y se refieren especialmente a fenómenos de ruptura de los sólidos, las condiciones de aparición de las fisuras y la resistencia de los materiales.

Los estudios más modernos muestran que la ruptura de un sólido no es un sólo proceso cinético, sino que también interviene en gran parte efectos moleculares físicos y químicos.

Con la molienda se pretende tener un producto que posea determinado tamaño granular comprendido entre límites preestablecidos. Este proceso abarca una amplia variedad de operaciones que comprenden cortado, picado, aplastamiento, abrasión, micronizado y trituración, (fig 3), que dependen en particular del tipo de equipo que se use. La elección del equipo depende de las características del material, el tamaño inicial de las partículas y del grado de reducción de tamaño que se desea. Tabla I.

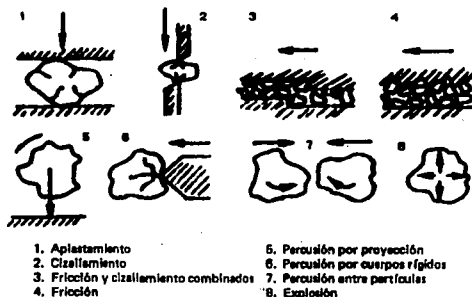


Fig. 3.

Tabla I

LA ELECCION DEL MOLINO SE BASA EN:

1. Especificaciones del producto (rango de tamaño, distribución de tamaño de partícula y propiedades físicas del material).
2. Capacidad del molino y requerimientos de velocidad de producción.
3. Versatilidad de la operación (seca o húmeda a cambios rápidos de velocidad y factores de seguridad de tamíz).
4. Control de polvo (riesgo de salud, contaminación de la planta).
5. Sanitización.
6. Equipo auxiliar (sistema de enfriamiento, colector de polvos, fuerza de alimentación, fase de reducción).
7. Operación continua.
8. Factores económicos (costo, espacio ocupado, consumo óptimo).

CARACTERISTICAS DEL MATERIAL.

Las características del material a procesar afectan en mucho a la operación y constituyen una guía insustituible en la elección del equipo a utilizar.

Algunas propiedades a considerar son:

- a. Propiedades abrasivas.
- b. Resistencia a la ruptura.
- c. Friabilidad.
- d. Estructura.
- e. Coeficiente de fricción.
- f. Contenido de humedad.
- g. Contenido de grasas y aceites.
- h. Tendencias a adherirse o empastarse.
- i. Toxicidad y carácter explosivo.
- j. Degradación.
- k. Propiedades corrosivas.

Se describirá brevemente cada una de estas propiedades.

PROPIEDADES ABRASIVAS.

El desgaste del equipo, además de contaminar el producto, es una parte sustancial del costo de la molienda. Ese desgaste está en relación directa con la dureza del material a procesar. Si la dureza es alta se eliminan ciertos equipos posibles. Para ésto se analiza la posición del material con respecto a la escala de dureza de Mhor. Tabla II.

ESCALA DE DUREZA DE MHOR

1º Talco	6º Feldespato
2º Yeso	7º Cuarzo
3º Calcita	8º Topacio
4º Fluorita	9º Cauborúndum
5º Apatita	10º Diamante

1º al 3º materiales blandos

4º al 6º materiales de dureza intermedia

7º al 10º materiales duros.

Tabla II

Materia primas farmacéuticas de diferentes durezas

MATERIAL	CLASIFICACION GENERAL DE DUREZA
Talco	Blando, abrasivo
Yeso	Blando a quebradizo
Acido Bórico	Blando
Celulosa	Blando pero plastico (elastico)
Aspirina	Moderadamente duro a quebradizo
Lactosa	Moderadamente duro a quebradizo
Cloruro de amonio	Moderadamente duro a quebradizo
Sacarosa	Moderadamente duro a quebradizo

Dextrina	Duro a quebradizo
Sorbitol	Duro
Caolin	Duro
Oxido de Magnesio	Duro, abrasivo
Lactato de calcio	Duro, abrasivo
Amosorbitan	Muy duro, abrasivo.

Pharmaceutical Dosage Forms Tables vol. 2; Liberman, H.A.; Lacman Leon, pag. 86; 1981.

En general, a mayor dureza mayor dificultad de molienda y necesidad de cubrir las partes móviles con materiales resistentes a la abrasión. Por diferentes métodos se calcula el "índice de abrasión" con el cual se tiene una idea del desgaste de las partes vitales de nuestro equipo. Y calcular la vida del equipo y costo de la operación. (fig 4)

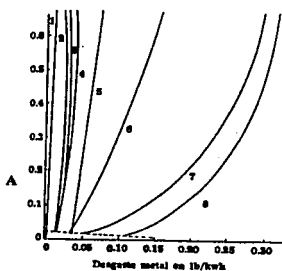


Fig. 4 Desgaste de partes metálicas de molinos en función del índice de abrasión:

1. Molino de bolas, molienda seca, desgaste de la superficie interna del tambor.
2. Idem anterior, molienda húmeda.
3. Idem anterior, desgaste de bolas.
4. molino de barras, molienda húmeda, desgaste de la superficie interna del tambor.
5. Molino giratorio, desgaste de carcaza;
6. Molino de rodillo y anillo, desgaste de anillo;
7. Molino bolas, molienda húmeda, desgaste de bolas;
8. Molino de barras, molienda húmeda, desgasté de barras.

RESISTENCIA A LA RUPTURA.

A mayor resistencia, mayor potencia necesaria para una cierta reducción de tamaño. Para molienda gruesa se prefieren métodos por impacto, que miden la reducción de tamaño lograda con la entrega de cierta cantidad de energía. Para molienda fina se utilizan molinos de bolas o barras, midiendo el número de revoluciones necesarias para obtener el tamaño deseado.

FRIABILIDAD.

La tendencia a la fractura según determinados planos de clivaje, característicos de cada material varía con la reducción de tamaño. En general, la potencia necesaria aumenta con la disminución de tamaño. La operación es mejor a bajas temperaturas.

ESTRUCTURA.

Los materiales fibrosos necesitan equipos con esfuerzo cortantes, en tanto que los cristales requieren equipos que actúen por impacto o compresión.

COEFICIENTE DE FRICCIÓN.

Bajos coeficientes de fricción dificultan la molienda, ya que el material se comporta como si estuviera "lubricado" y resiste la aplicación de presiones al deslizarse según determinados planos.

CONTENIDO DE HUMEDAD.

Los materiales granulares fluyen con gran dificultad y tienden a empastarse cuando tienen un contenido de humedad entre el 5 y 50%. Una molienda en tales condiciones es difícil, pero sí se puede realizar como veremos posteriormente. Si el material es higroscópico se deben tomar precauciones (atmósfera determinada). El agua de cristalización de ciertos materiales puede llegar a perderse si el calor desarrollado por la operación no es disipado adecuadamente.

CONTENIDO DE GRASAS Y ACEITES.

Los materiales que contienen grandes cantidades de grasas y aceites deben trabajarse a bajas temperaturas para tener un material altamente friable. De lo contrario se producirán empastamientos.

TENDENCIA A LA ADHERENCIA.

Cuando el material tiende a aglomerarse, se buscan equipos con fácil acceso a su interior para una limpieza periódica. La tendencia a aglomerarse puede anularse con bajas temperaturas de operación.

TOXICIDAD Y CARACTER EXPLOSIVO.

Productos como almidones, azúcares, harinas, etc., son peligrosos por su tendencia combustible.

Cuando se manipula un agente combustible y uno oxidante, es necesario tomar precauciones especiales y ver que en el equipo no se almacenen presiones (paredes no rígidas). Asimismo la alimentación deberá pasar antes de su ingreso al molino a un sistema de detección y eliminación de trozos de metal (trampas magnéticas). La electricidad estática también deberá controlarse y la lubricación se hará mediante siliconas no combustibles y en casos extremos se podrá elegir equipos herméticos y con atmósfera inerte.

PROCESOS CORROSIVOS.

Muchos materiales pueden producir corrosión, a veces por desarrollar efectos electrolíticos con el metal que constituye el molino, produciéndose gran deterioro de éste y contaminaciones indeseables. Por lo que se recurre al revestimiento de las partes en contacto con el material a moler con gomas resistentes a la corrosión, aleaciones especiales (aceros al manganeso; 11% a 13% al cromo; 2% al molibdeno; 2% con níquel) y sometidas a tratamiento térmico, y presentan una alta tenacidad y resistencia a la compresión. O bien, ser de acero inoxidable.

Las sustancias químicas que se usan en productos farmacéuticos no necesitan someterse a operaciones de aplastado o cortado antes de la reducción al tamaño de partícula, pero estos materiales difieren mucho en cuanto a punto de fusión, friabilidad, dureza, y contenido de humedad, todo lo cual influye sobre la facilidad de la reducción del tamaño de las partículas y dicta la elección del equipo (tabla I). El calor generado por la molienda mecánica plantea problemas con los materiales que tienden a licuarse o apelmazarse y con los productos termolábiles que pueden degradarse si no se disipa el calor con una corriente de agua o aire. En la elección de equipo de molienda se debe considerar el tamaño, forma y distribución de tamaño de las partículas que se desean obtener, así como propiedades físicas del material, tamaño de la alimentación, tamaño del producto a obtener, cantidad que se debe moler.

CLASIFICACION DE EQUIPOS.

De acuerdo con el tamaño de la alimentación y del producto, la maquinaria puede dividirse en:

- a) Reducción primaria del tamaño; con alimentación de piezas de 5 a 25 cm o más.
- b) Reducción intermedia o secundaria de tamaño, con alimentación de 2 a 8 cm y productos que pasen a través de malla 10
- c) Reducción fina de tamaño, con alimentación de 0.5 a 1.5 cm y producto que pase a través de malla 200.
- d) Reducción superfina de tamaño, con alimentación de partículas de malla 80 y con producto fino de hasta media micra. Tabla III.

Dependiendo del tipo de fuerza que se aplica para reducir las partículas pueden clasificarse la maquinaria como sigue:

1. Entre dos superficies, como en la trituración y cortado.
2. En una superficie sólida, como en el impacto.

3. La acción del medio circundante como en los molinos.

Ejemplos:

1) Las que quiebran por aplicación de presión continua, por ejemplo, quebrantadores de mandíbulas, de disco, giratorios y percusión.

2) Las que desintegran por impacto o golpe, como el molino de bolas, y de martillos.

3) Las que desintegran por abrasión o que muelen por fuerza cortante, ejemplo: molino de dientes y de disco.

TABLA III
CARACTERISTICAS GENERALES DE EQUIPO DE MOLIENDA UTILIZADO EN LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS Y EL PROCESAMIENTO DE MATERIAS PRIMAS EN POLVO.

MOLINO ACCION Y SISTEMA.	USO	TIPO Y TAMAÑO DE ALIMENTACIÓN	RESULTADOS ESPERADOS	MATERIAL NO RECOMENDADO PARA EL MOLINO.
1. Molino de energía Fluida. Atricción e impacto (compresión de gases a 800-1500 psig)	Molienda Ultrafina	Malla de 20 a 200. Para materiales moderadamente duros.	De 30 a 5 nm o menos con un estrecho rango de tamaños.	Blando, viscoso, fibroso.
2. Molino de Bolsas o Barras. Atricción e impacto.				
a. Húmeda	Molienda fina en sistema cerrado	Malla de 4 a 100, para materiales moderadamente duros y abrasivos.	De 200 a 5 nm o menos.	Blando, viscoso, fibroso.
b. Seco.	Molienda fina, sistema cerrado.	Malla de 4 a 100, para materiales moderadamente duros y abrasivos.	De 200 a 10 nm o menos.	Blando, viscoso, fibroso.
3. Molino de Martillos. Impacto y algo de atricción				
a. Alta velocidad. Velocidad periférica a 2000 ft/min.	Molienda fina dependiendo del tamaño de malla.	Para materiales no abrasivos o moderadamente abrasivos, quebradizo y seco.	Malla 200 - 325 dependiendo del material una distribución de tamaño estrecho.	Material fibroso, de bajo punto de fusión.
(1) Tamiz pequeño. (2) Tamiz grueso.	Molienda moderada.	Para materiales no abrasivos o moderadamente abrasivos, blando y seco.	Malla 200 - 325, dependiendo del material; una distribución de tamaño amplia.	Material fibroso, bajo punto de fusión, duro y abrasivo.

(CONTINUA)

MOLINO ACCION Y SISTEMA.	USO	TIPO Y TAMAÑO DE ALIMENTACIÓN	RESULTADOS ESPERADOS	MATERIAL NO RECOMENDADO PARA EL MOLINO.
(3) Sin tamiz. b. Baja velocidad. Velocidad periférica a 1500 - 300 ft/min.	Dispersión de mezclas de polvo seco, alguna reducción de tamaño de granulos blandos.	Menos mezcla de polvo que el tamaño de malla usado: ós 10 a 40.	Dispersión de granulos de polvo de malla 80 a 100.	Materiales fibrosos, duros y abrasivos.
(1) Tamiz chico. (2) Tamiz Grueso. (3) Sin tamiz.	Dispersión ordinaria de mezcla de polvos y reducción de tamaño de granulaciones húmedas.	Mezcla de polvos de malla 100 y granulaciones húmedas.	Dispersión de granulos húmedos de malla 10 a 40.	Materiales fibrosos, duros y abrasivos.
4. Molino de cuchillos o navajas. atricción a. Baja velocidad: Velocidad periférica a 2000 ft/min. (1) Tamiz chico.	Usualmente no se usan estas condiciones en el molino.			

(CONTINUA)

MOLINO ACCION Y SISTEMA.	USO	TIPO Y TAMAÑO DE ALIMENTACIÓN	RESULTADOS ESPERADOS	MATERIAL NO RECOMENDADO PARA EL MOLINO.
(2) Tamiz grueso. (3) Sin tamiz.	Dispersión común de polvos y reducción de tamaño de granulación húmeda.	Polvos secos, materiales fibrosos, granulaciones húmedas.	Dispersión de polvos secos, desmenuza materiales fibrosos y reduce tamaño de gránulos húmedos.	Materiales duros y abrasivos.
b. Baja velocidad: Velocidad periférica a 1500 a 300 ft/min.				
(1) Tamiz chico.	Usualmente no se utilizan estas condiciones en el molino.			
(2) Tamiz grueso. (3) Sin tamiz.	Reducción de tamaño de material grueso y granulaciones húmedas.	Granulaciones húmedas y secas.	Polvo de mallas de 4 a 80.	Materiales duros y abrasivos.

Lechman, Leon, H.A. Lieberman. Pharmaceutical Dosage Forms. Vol. 2; cap. 3; pag 83.

REDUCCION DE TAMAÑO POR FRACTURA.

Para reducir el tamaño de las partículas mediante fractura se debe aplicar un esfuerzo mecánico sobre el material que se ha de aplastar o moler. Los materiales responden al esfuerzo cediendo la tensión generada.

Como ya se mencionó, se puede clasificar a los materiales de acuerdo a su comportamiento en un espectro ininterrumpido que abarca desde la friabilidad hasta la plasticidad. En el caso de una sustancia totalmente friable ocurrirá un rebote completo al cesar el esfuerzo aplicado cuando éste llega al punto de claudicación, en el que ocurre la fractura. Un material que cede totalmente no rebotará ni se fracturará. La gran mayoría de los sólidos farmacéuticos están entre estos dos extremos, por ende, poseen propiedades elásticas y viscosas al mismo tiempo. La energía consumida mediante comminución aparece como una nueva energía superficial asociada con las nuevas superficies creadas en las partículas, energía libre interna asociada con alteraciones de su retículo y como calor. Se han postulado 3 leyes fundamentales para el proceso de molienda en las máquinas.

LEYES QUE RIGEN LA MOLIENDA

1. **Ley de Kick.** el trabajo necesario para reducir el tamaño de una cantidad dada de material es constante para la misma relación de reducción cualquiera que sea el tamaño original del material inicial.

D_i : diámetro inicial.

$$E = K_c \ln \frac{D_i}{D_f}$$

D_f : diámetro final específico de cada sustancia.

K_c : constante de Kick

2. Ley de Rittinger. El trabajo utilizado para la reducción del tamaño de partícula es directamente proporcional a la nueva superficie producida.

$$E = Kr \left(\frac{1}{df} - \frac{1}{di} \right)$$

Kr: constante de Rittinger.

3. Ley de Bond. El trabajo utilizado para reducir el tamaño de las partículas es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro de las partículas producidas.

$$E = Ei \left(\frac{100}{df} \right)^{1/2} \left(1 - \frac{1}{q^{1/2}} \right)$$

$$q = \frac{Di}{Df}$$

$Kb = \text{constante de Bond} = 5Ei$

Ei = Trabajo índice (Trabajo necesario para reducir el tamaño de una partícula desde un tamaño infinito hasta el valor de 100 micrones).

Estas leyes sólo son útiles para proporcionar información cualitativa sobre el proceso de molienda.

En la elección de los equipos se deben tener en cuenta otros factores como la abrasión o desgaste del molino. Tabla IV

En algunos casos el molino se desgasta tanto que origina productos muy contaminados y costos de mantenimiento excesivos.

Tabla IV.

MOLINOS MAS UTILIZADOS PARA DIFERENTES PRINCIPIOS ACTIVOS

MATERIAL	MOLINO
Aluminio	b,r,h,f.
Acetanilina	b,r,h,f.
Antibióticos	b,h,c,f.
Acido ascórbico	b,r,h,f.
Bario,Sulfato de	b,c,f.
Acido Bórico	b,r,h,f.
Acido Benzoico	h,f.
Cafeína	r,h.
Estearato de Calcio	b,c,f.
Carboximetilcelulosa	b,h,c,f.
Acido cítrico	n,f.
Calor seco	b,h,f.
Calor Húmedo	h,c,f.
Iodo	h,f.
Metilcelulosa	b,h.
Sulfato ácido de sodio	h,f.
Benzoato de sodio	h,f.
Metafosfato de sodio	h,f.
Salicilato de sodio	h,f.
Estearatos	h,f.
Azúcar	h,f.
Uréa	b,h,f.
Vitaminas	b,h,f.

b: Bolas r: rodillos h: Martillos f:Fluidos c:Coloidal

Lachman, Leon; H:A: Lieberman. The theory and practice of industrial pharmaceutical;

3a. ed.; 1986. p.p. 44

EQUIPO Y METODOS DE MOLIENDA.

Para obtener una distribución uniforme del tamaño de partículas es útil la molienda en circuito cerrado. En esto se combina el equipo de molienda con el de selección de partícula.

Para evitar contaminaciones o deterioros, el equipo que se utiliza para productos farmacéuticos deben estar hechos con materiales química y mecánicamente compatibles con las sustancias que se procesan o inerte, debe desarmarse con facilidad para limpiarlo y evitar contaminaciones cruzadas, ser durable de construcción y funcionamiento simplificado y capacidades de alimentación y de salida apropiada.

MOLINOS INTERMEDIOS Y FINOS

Los equipos de molienda para tamaño de partícula intermedia y finos suelen realizar tres acciones básicas o, en su defecto una combinación de estas.

ATRICCION. Consiste en la disgregación del material mediante fricción entre dos superficies.

ARROLLADO. Se utilizan rodillos pesados para aplastar y pulverizar el material. Aquí se lleva a cabo cierta atricción entre los rodillos y el lecho del molino.

IMPACTO. Por la percusión de los martillos o barras sobre el material a gran velocidad, éstos son lanzados unos contra otros o contra las paredes de la cámara, provocando una disminución del tamaño hasta llegar al polvo fino.

Hay diversas máquinas en las que el material se reduce de tamaño entre rodillos y bolas pesadas que ruedan sobre un anillo de trituración, por ejemplo: El molino de Corona trituradora, el molino de rodillos de Raymond, el molino de rejillas, de barras, el tubular, de bolas, de martillos, etc.

MOLINO DE RODILLOS

Consiste en dos o tres rodillos que giran en diferente dirección a distinta velocidad, reduciendo el tamaño de partícula mediante compresión (aplastamiento) y corte, se ha aplicado al desarrollo de una amplia variedad de molinos, algunos con rodillos lisos o dentados, estriados o con dientes de sierra. Se permite controlar la distancia entre los rodillos para establecer el tamaño de partícula, los rodillos pueden ser metálicos o de porcelana. (figura 5). Estos molinos son muy utilizados en farmacia para fragmentar los granos en pastas, pomadas y todas las dispersiones plásticas en general.

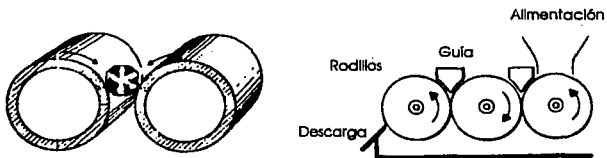


Fig. 5 Esquema de operación de un molino de tres rodillos.

MOLINO DE MARTILLOS

Este molino es micropulverizador, consta de un motor de 3 HP, con 9950 rpm máxima, una serie de martillos formados por bloques de acero sujetos a un disco que gira dentro de una caja dentada que recibe el nombre de "caja rompedora", la cual en su parte inferior tiene una serie de orificios entre las barras que sirven de tamiz. Contiene una tolva de alimentación, una bolsa receptora del producto que se acopla a la zona de descarga y otra bolsa para finos en un costado.

En estos molinos a medida que el material entra en la cámara, los martillos, que giran rápidamente, lo golpean y rompen en fragmentos más

pequeños. Los fragmentos son lanzados contra la pantalla donde sufren una percusión adicional hasta que su tamaño se reduce lo suficiente como para atravesar las aberturas y salir. figura 6

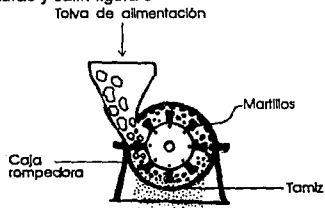


Fig. 6. Molino de Martillos. .

El tamaño de las partículas es regulado por la velocidad del rotor, la velocidad de alimentación, del tipo y cantidad de martillos, la luz entre los martillos y la pared de la cámara y las aberturas de descarga. Así a mayor velocidad del martillo, más pequeñas es la partícula que se obtiene. De igual forma cuando se aumenta el espesor de la pantalla.

Estos molinos pueden producir una gran variedad de tamaños llegando hasta los micrones, pero la forma de las partículas suelen ser más aguzadas e irregulares que las obtenidas por métodos compresivos. Cuando se desean partículas muy finas se utiliza el molino de martillos junto con un clasificador neumático, obteniéndose una distribución más exacta del tamaño de las partículas y la temperatura de la molienda es baja. Además pueden pulverizar finamente material plástico si se le torna quebradizo con N_2 o CO_2 líquido. Estos molinos funcionan a gran velocidad, con un suministro controlado. La percusión y la atricción proveen la acción de la molienda.

MOLINOS CORTANTES

Son útiles para reducir el tamaño de las partículas de material fibroso y actúan mediante la combinación de acción de corte y desgarró. Consiste en un rotor horizontal que tiene montada una serie de cuchillas u hojas, que gira dentro de una caja con un lecho de cuchillos. El suministro se hace desde arriba y se descarga por el fondo con una lámina perforada el producto terminado. El tamaño y la forma de las partículas dependen del tamaño de la lámina, de la luz entre el rotor y las cuchillas del lecho y del tamaño de las aberturas. El molino no está diseñado para producir partículas menores de la malla 80 a 100.

MOLINOS DE ATRICCIÓN

Usan dos placas amoladoras de piedra o acero y una o ambas giran para producir la molienda, principalmente por atricción.

Se presta para materiales friables o de dureza media que fluyen con libertad. El tamaño de la partícula se controla modificando la velocidad de rotación de los discos, el espacio entre ambos y el tamaño y la cantidad de crestas o dentaciones en la faz de los discos. Mediante el empleo de láminas gruesas y con distinta caja, puede hacerse granulación gruesa, pulverizar, desgarrar y cortar. Con la combinación de un clasificador puede obtenerse partículas de malla 10 hasta 20 μ .

MOLINOS SEGADORES

Se llaman así porque tienen dos grandes placas de granito, montadas verticalmente a modo de ruedas en un corto eje horizontal, que giran o se siguen mutuamente sobre una base de granito. Las sustancias a pulverizar se suministran desde lo alto mediante un embudo alargado cuyo pico descarga el material en la trayectoria de las piedras. La altura del borde del molino puede aumentarse, de modo que la altura influye sobre la finura del polvo. La rotación de los segadores produce una corriente ascendente de aire que eleva a las

partículas más livianas de modo que éstas caen fuera del borde y después se recogen como polvo fino.

MOLINO DE BOLAS

A veces llamados "molinos de guijarros", funcionan por atricción y percusión, obteniéndose partículas extremadamente pequeñas. El molino de bolas es cilíndrico, la porción mayor es cilíndrica y la salida es cónica; de tal manera que las bolas más grandes se concentran en la sección cilíndrica y las más pequeñas se colocan en orden decreciente de tamaño en la sección cónica. La superficie interior del cilindro se encuentra recubierta generalmente con un material resistente a la abrasión como acero al manganeso, cerámica o hule.

El desgaste sufrido por el revestimiento varía por lo general de 0.05 a 0.22 Kg por tonelada de producto molido. Al recubrir un molino con hule, produce más desgaste pero el coeficiente de fricción entre las bolas y el cilindro es mayor que con acero o cerámica lo que hace que las bolas se eleven a más altura y caigan con mayor fuerza. Figura 7.

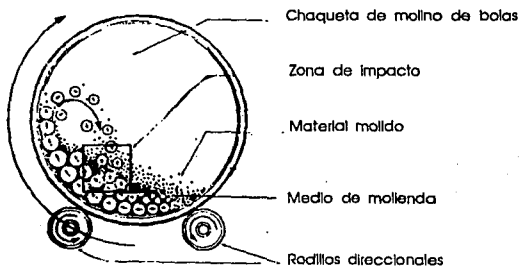


Fig. 7. Molino de bolas. Repartición de las bolas en función de la velocidad de rotación del tambor.

Las bolas son generalmente de cerámica o de acero y ocupan entre el 30 y el 50% del volumen del molino; el tamaño de las mismas varía de 1.2 a 15 cm de diámetro. El diámetro óptimo de las bolas es aproximadamente proporcional a la raíz cuadrada del tamaño de la partícula alimentada siendo la constante de proporcionalidad función de la naturaleza del material.

El desgaste de las bolas es de 0.5 a 1,5 Kg por tonelada de producto molido; para compensar este desgaste se acostumbra introducir cuando menos una o dos bolas nuevas al día de tal manera que el molino contenga bolas de varias edades y tamaños.

La molienda se efectúa colocando la sustancia en el recipiente cilíndrico revestido que contiene a las bolas de acero o cerámica. El recipiente cilíndrico gira horizontalmente sobre su eje mayor y al rodar los gujarros o bolas unos sobre otros y contra los costados del cilindro, se produce la pulverización con una pérdida mínima de material. Este tipo de molienda es sumamente tardada por lo que para reducir el tiempo de molienda a límites razonables, el material grueso (más de la malla 10) debe triturarse antes de introducirlo en el molino de bolas, Fig 8.

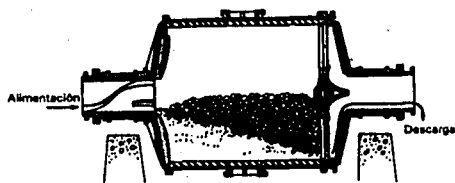
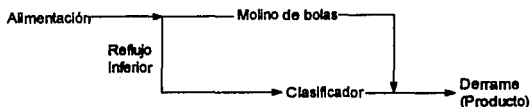


Fig. 8. Forma de las bolas y esquema de un molino de bolas más utilizado.

Los molinos de bolas también se clasifican por la naturaleza de la descarga. Pueden ser molinos de muñon de derrame simple, operado en

circuito abierto o cerrado, o molinos de parrilla de descarga (de nivel bajo). Este último tipo está acondicionado con parrillas de descarga entre el cuerpo cilíndrico del molino y el muñon de descarga. La pulpa o material molido fluye libremente a través de las aberturas de la parrilla y después se eleva hasta el nivel del muñon de descarga (figura 7). Estos molinos tienen un nivel de pulpa menor a los molinos de derrame, reduciendo así el tiempo de permanencia de las partículas en el molino. Existe poca sobremolienda y el producto tiene gran cantidad de gruesos, los que son regresados al molino por algún tipo de clasificador. La molienda en circuito cerrado, con altas cargas circulantes, producen un producto final estrechamente clasificado y una alta producción por unidad de volumen.



Circuito de molienda cerrado simple.

Los molinos con parrilla de descarga generalmente toman una alimentación más gruesa que los molinos de derrame y no se requiere moler tan finamente.

Los molinos de bolas no se clasifican por la potencia, más bien por la capacidad; los más grandes comunmente en operación tienen 5.5 m de diámetro por 7.3 m de longitud y son impulsados por motores de 4000 KW.

La eficiencia de la molienda depende del área superficial del medio de molienda. Así las bolas deben ser tan pequeñas como sea posible y su carga se gradúa de manera que las bolas grandes sean lo bastante pesadas para moler las partículas más grandes y más duras de la alimentación. Para determinar el diámetro de las bolas se utilizan fórmulas como:

$$d = KD^{0.5} - I$$

d: diámetro de la bola

D: tamaño de la alimentación.

K: constante que varía de 55
para material silicoso y 35
para dolomita.

Pero después de eso el tamaño correcto se debe determinar por prueba y error. Normalmente la molienda primaria requiere una carga de bola graduada de 10 cm hasta 5 cm de diámetro, mientras que la molienda secundaria generalmente requiere bolas de 5 a 2 cm de diámetro. El volumen de la carga es alrededor de 40-50% del volumen interior del molino, o sea, alrededor del 40% de este espacio vacío. La energía que consume el molino aumenta con la carga de bolas y alcanza un máximo a un volumen de carga de aproximadamente 50%.

MOLINOS DE ENERGIA FLUIDA

Se utilizan para pulverizar y clasificar partículas extremadamente pequeñas de muchos materiales. Este molino no tiene partes móviles y la molienda se efectúa sometiendo el material sólido a corrientes de fluidos elásticos de alta velocidad, por lo general aire, vapor o un gas inerte. El material que se ha de pulverizar es arrastrado a la turbulencia a una velocidad sónica y supersónica de las corrientes. Las partículas se aceleran a velocidades relativamente grandes y al chocar entre ellas, el impacto ocasiona la fractura. A medida que las partículas finas se forman son arrasadas hacia arriba. Las partículas son molidas y clasificadas al mismo tiempo. Las partículas más pequeñas son atrapadas por el tiraje del gas que sale del molino y van a una cámara o bolsa colectora. La fuerza centrífuga en lo alto de la cámara estratifica las partículas pesadas más grandes y su mayor inercia las hace descender y regresar a la cámara de molienda. (figura 9).

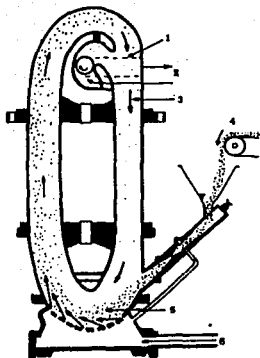


Fig 9. Esquema del molino de energía fluida.

1. Clasificador. 2. Salida para producto terminado y fluido utilizado. 3. Material.
4. Alimentación. 5. Cámara de reducción. 6. aire.

Una ventaja de este molino es que el flujo ejerce un efecto refrigerante al expandirse en la cámara de molienda y esto compensa con creces el moderado calor que se genera por la molienda. Otra ventaja es la producción de diversos tamaños bastante estrecha; por lo que es utilizado cuando se requiere un tamaño determinado de partícula, con un esfuerzo mínimo.

Una desventaja importante es el control de la alimentación de la materia prima gruesa en el chorro. Muchas veces el dispositivo de alimentación se tapa al atascarse un grumo de material y se debe construir un dispositivo de suministro especial para hacer una alimentación a velocidad uniforme.

PULVERIZADORES DE IMPACTO CENTRIFUGO

Son eficaces para reducir el tamaño de las partículas de una variedad de materiales, desde orgánicas muy blandas hasta minerales abrasivos duros. Además es útil para sustancias termolábiles. Con éste tipo de molinos se obtiene una reducción del tamaño de las partículas del orden de la malla 10 a 325, con un mínimo de polvillo muy fino.

Para la molienda, el material se carga en el centro de un rotor giratorio que aplica una fuerza centrífuga a las partículas. El material así acelerado es desplazado hacia el impactador que está en la periferia del rotor, al chocar con éstos, el material es lanzado contra la cubierta exterior, donde se produce la reducción final. El material pulverizado sale por la base de la tolva de descarga cónica.

Microatomizador.

Es una variante del molino de martillos, sobre un mismo eje horizontal, lleva los brazos o martillos en forma de T y ruedas clasificadoras. El material se alimenta por un tornillo y es tomado por los martillos que le permiten pasar a sus costados despues de sufrir fuerte acción molturante. La corriente de aire que crean las ruedas ventiladoras arrastra los sólidos (arrastre aerodinámico) a través del anillo o rueda clasificadora, en tanto la acción centrífuga tiende a volverlos a la zona de molienda. Se ejerce así, de continuo, una acción clasificadora, los finos son arrasrados por la coriente de aire y dejan el molino para colocarse en ciclones colectores en tanto los gruesos vuelven a caer bajo la acción de los martillos. Figura 10.

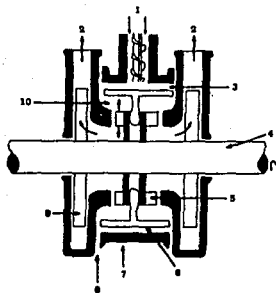


Fig. 10 Esquema de un microatomizador (de la Pulverizing Machinery Co. U.S.A.)

1. Alimentación; 2. Aire más producto; 3. Zona de molienda; 4. Eje; 5. Separadores; 6. Martillo;
7. Plato rompedor; 8. Aire; 9. Ventiladores; 10. Gruesos.

El tamaño de partícula capaz de dar el equipo se controla por el espacio libre entre los dientes de la rueda clasificadora o bien por la velocidad de rotación de los martillos y de los ventiladores. El tamaño de alimentación debe ser inferior a 1.5 cm dando productos del orden del micróm con capacidades variables entre 0.5 a 3 ton/h con consumo de potencia del orden de 5 a 75 HP por ton/h.

Algunos principios activos son reducidos de tamaño de acuerdo a la forma farmacéutica en que se presente, algunos ejemplos son:

TAMAÑO DE PARTICULA DE ALGUNOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

PRINCIPIO ACTIVO	TIPO DE MOLIENDA	TAMAÑO DE PARTICULA MEDIA (μ)
DDT	AIRE	5 - 6
PENICILINA	AIRE	5; MAX 20
BENZOATO DE SODIO	AIRE	2
TALCO	VAPOR	2
DIOXIDO DE TITANIO	VAPOR	0.2 - 0.5

Molino Coloidal.

Es un equipo ampliamente utilizado para obtener emulsiones o suspensiones coloidales y en ocasiones para tratar materiales blandos. La alimentación entra a un espacio muy estrecho entre dos superficies o discos que se mueven a muy altas velocidades, del orden de 4 000 hasta 15 000 rpm. Esta claridad entre las superficies es regulable a modo de satisfacer distintos requerimientos, como el alcanzar valores de salida tan pequeños como 0.0001 cm. Se puede operar con refrigeración de la zona de molienda y de ser necesario en condiciones estériles. Fig. 11

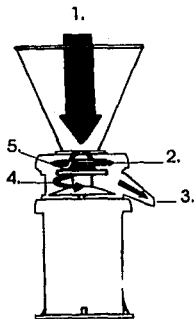


Fig. 11 Esquema del molino coloidal. 1. Alimentación; 2. Estator; 3. Descarga del producto; 4. Región de molienda; 5. reactor.

CONDICIONES DE MOLIENDA.

MOLIENDA HUMEDA Y SECA.

Si el contenido de humedad está entre 5 y 50%, la mayor parte de las sustancias se aglomeran y no fluyen; la molienda en seco no se puede realizar. La adición de un líquido (por lo general agua) permite resolver los problemas de fragmentación difícil en la mayoría de los casos. Por otra parte, la molienda en fase líquida se conoce como un procedimiento cómodo de preparación de emulsiones hasta 10μ , a consecuencia de los límites impuestos por la floculación. Evidentemente es necesario que el cuerpo sea insoluble en el líquido. Esta técnica evita los fenómenos de compactación local o localizada, resultado de la aglomeración de los finos en un estado determinado de la molienda por vía seca (100μ).

La molienda en fase líquida permite eliminar el problema de los polvos, al mismo tiempo que facilita el manejo, aumenta la capacidad de fragmentación del aparato y reduce el consumo de energía. En contrapartida el desgaste del material y los riesgos de contaminación son más grandes y además, la mayor parte de las veces es necesario pasar por la fase de desecación (siempre cara) para recuperar el sólido deseado.

ADYUVANTES O INTERMEDIARIOS EN LA MOLIENDA.

Son sustancias que agregadas al producto a moler, mejoran la operación (reducen el tiempo de molienda, mejor finura del producto terminado, menor desgaste en las partes del equipo utilizado, etc.).

La adición de una fase líquida, es buen ejemplo de esto. Los farmacéuticos conocen desde hace mucho tiempo cierto número de sustancias que se agregan para realizar determinadas operaciones de fragmentación mecánica, que de otro modo serían imposibles.

En la molienda húmeda se usan algunas sustancias para dispersar las partículas, con el objeto de no permitir que se aglomeren; algunas de ellas son: los silicatos, fosfatos y ácidos sulfónicos de arilo y alquilo (tipo "Daxad") entre otros. Se emplean en concentraciones del 0.01 al 0.1%. Los electrolitos y los agentes surfactantes aparentemente nulifican las fuerzas eléctricas creadas cuando las ligaduras se rompen formándose roturas incipientes; con estos agentes se prevé que ocurra una nueva unión de éstas roturas.

El vapor de agua, posiblemente con el oxígeno de la atmósfera, tiene la misma función en la molienda en seco. Entre los aditivos usados en la molienda en seco están: los sulfatos, cloruros y carbonatos inorgánicos, el ácido oléico y las sales de trietanolamina de los ácidos lignosulfónicos. Las sales que tienen cationes multivalentes y complejos son específicamente efectivos con los materiales metálicos.

MOLIENDA Y LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA:

La molienda como todas las operaciones de tecnología farmacéutica está sometida a la exigencia de Buenas Prácticas de Fabricación tanto en lo que tiene relación con la calidad del medicamento, como con la higiene y seguridad de manejo.

CALIDAD DEL MEDICAMENTO.

En ciertos casos las variaciones de la coloración de determinado producto como efecto de la fragmentación están ligadas a modificaciones de las estructuras físicas. Sin embargo, se ha observado por estudios en diferentes materiales que la pulverización en casos muy raros hay cambios: por ejemplo, el anhídrido arsenioso vítreo (amorfo) se transforma en anhídrido arsenioso octaédrico soluble en agua. Pero algunos compuestos minerales bajo el efecto de la pulverización sufren cambios estructurales con más facilidad que los

compuestos orgánicos y en particular, los que existen en las drogas naturales (glucósidos y alcaloides).

Otro ejemplo es el cambio en la forma cristalina, de la caolinita y formación de diversos polimorfos de los barbituratos. No obstante, no parece que éstos resultados se puedan generalizar. Por el contrario, del problema de la contaminación por los componentes de los materiales del molino no debe subestimarse sobre todo en el caso de productos abrasivos, inclusive en productos poco abrasivos, se ha constatado un aumento de las cenizas sulfatadas en los polvos muy finos provenientes de operaciones de larga duración con molinos de bolas, debido al desgaste en la cerámica.

DIAMETRO ESTADISTICO DE PARTICULAS IRREGULARES

La forma de las partículas puede ser irregular debido a la molienda o naturalmente, por esta razón no se conoce un método para definir partículas irregulares en términos geométricos, la expresión de tamaño de partículas irregulares hace crear un método de conversión. La Teoría de Dimensiones solamente requiere que el área de superficie sea proporcional a un cuadrado, y el volumen sea proporcional a un cubo para una sola dimensión referido como el diámetro de partícula.

Varios diámetros pueden ser definido en términos de esferas, para utilizar estas definiciones con partículas no esféricas a corrección se introduce un factor de forma. La medida del área de superficie, S , por partícula para un grupo de partículas esféricas con un diámetro pretendido es:

$$S = n(d)^2$$

Donde n es la superficie del factor de forma para esferas.

Para un grupo de partículas esféricas la superficie específica S_v , por unidad de volumen es igual al total de área de superficie de las partículas dividida por el volumen total, quedando la siguiente ecuación:

$$Sv = 6 / d$$

Donde "d" es el diámetro pretendido de las partículas esféricas.

El diámetro volumen-superficie deseada, dvs, es usada para expresar el tamaño de partícula en términos de área de superficie por unidad de volumen.

Una unidad de volumen de partículas monodimensionales con un diámetro, dvs, tiene un área de superficie total idéntica a la superficie de una unidad de volumen requerido, esto es utilizado para expresar el tamaño de partícula en fenómenos farmacéuticos, por ejemplo en la absorción, revestimiento y degradación de la superficie en suspensiones, las cuales son concernientes con la superficie por unidad de peso o unidad de volumen.

Las partículas de un principio activo en polvo o granulación pueden parecer uniformes a simple vista; sin embargo, estas pueden ser de una gran variedad de tamaños. Muchas de estas partículas pueden caer dentro de un estrecho rango al rededor de un tamaño de partícula medio. Algunos son muy grandes o muy pequeños.

Con el porcentaje de frecuencia de varias partículas para un tamaño deseado se realiza una curva de frecuencia de tamaño. La curva de frecuencia de tamaño es presentada en la fig. 12, es obtenida para planear la frecuencia contra el diámetro medio para las partículas de la tabla V.

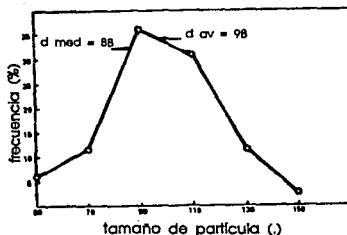


Fig. 12. Curva de distribución de frecuencia de tamaño.

La frecuencia o porcentaje del total de las partículas depende del método de expresión. Por ejemplo, en una numeración o conteo básico como el usado con un microscopio, el 80% de las partículas en una muestra de polvo puede tener un diámetro de 5μ , pero estas partículas pueden ser sólo el 20% del total del peso determinado gravimétricamente.

El tamaño de un polvo inuniforme no es completamente definido por un sólo diámetro. Algunos polvos, tales como las 330 partículas presentadas en la tabla V, tienen una distribución que producen una curva de frecuencia de tamaño, la cual sigue una distribución normal que es simétrica cercana al eje vertical. Una curva de distribución normal Gaussiana es del tipo presentada en la fig. 13.

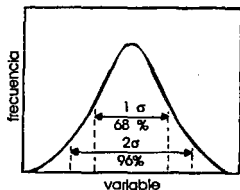


Fig. 13. Curva de distribución normal.

En una distribución normal de probabilidad donde n es la frecuencia de partículas de diámetro d , y N es el total del número de partículas, la posición y forma de la curva de frecuencia de tamaños es definida por el diámetro medio aritmético, d_{av} , y la desviación estandar, σ , el d_{av} de las partículas totales es la suma del diámetro de las partículas separadas dividido por el número de partículas.

$$d_{av} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

El método de cálculo puede ser ilustrado considerando un grupo de 330 partículas medidas por un microscopio. Tabla V.

Tabla V.

DETERMINACION DE EL DIAMETRO PROMEDIO DE 330 PARTICULAS EN UN MICROMETRO OPTICO.			
TAMAÑO DEL GRUPO (μ)	DIAMETRO d (μ)	NUMERO DE PARTICULAS EN CADA GRUPO n	nd
40-59.9	50	20	1000
60-79.9	70	40	2800
80-99.9	90	120	10800
100-119.9	110	100	11000
120-139.9	130	40	5200
140-159.9	150	10	1500
$d_{av} = 32300 / 330 =$		$(n) = 330$	$nd = 32300$
98μ			

Una variedad infinita de curvas de frecuencia de tamaños tienen un promedio, por esto, un tamaño promedio no es característico de ninguna partícula. En contraste, una curva de distribución de frecuencia de tamaño describe detalladamente una muestra de partículas, porque ésta expresa el porcentaje de frecuencia de las partículas de un tamaño específico. La utilización en farmacia de una curva de frecuencia de tamaño puede ser ilustrada considerando una suspensión inyectable. Partículas excesivamente largas podrían no fluir fácilmente a través de una aguja hipodérmica al momento de la inyección y produciría irritación al tejido después de la inyección. El d_{av} de las partículas de la suspensión no indicaría si el sólido fue subdividido satisfactoriamente, porque una amplia distribución de tamaños con un número igual de partículas muy largas y/o muy pequeñas daría un diámetro medio que

pareciera clínicamente aceptable, además, las propiedades de flujo de la suspensión pueden depender en la razón de varios tamaños.

Una curva de distribución de frecuencia de tamaños presenta la frecuencia de los tamaños, así que el material puede ser evaluado para una partícula no deseada y por ello las propiedades de flujo no son las adecuadas.

Fig. 14

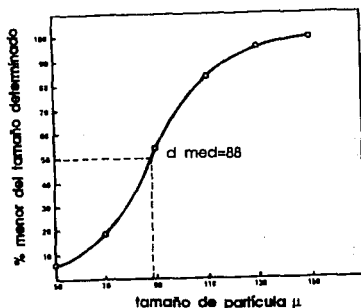


Fig. 14. Determinación del tamaño medio.

El "dav" puede dar un peso excesivo para las partículas pequeñas. Ciertas partículas pueden contener un porcentaje de peso pequeño de partículas extremadamente de pequeñas, pero un porcentaje de largas que el cálculo del "dav" es muy pequeño. Así el "dav" tiene poco significado físico.

La desviación estandar es una forma especial de desviación promedio del tamaño deseado; para ilustrar el calculo de la desviación estandar se considera una muestra de polvo que contiene 151 partículas, medidas por microscópio optico.. La variable en este ejemplo es el diámetro, y $(d - dav)$ representa la diferencia entre el diámetro promedio y el tamaño medio de cada grupo. Como se muestra en la tabla VI.

Tabla VI.

CALCULO DE LA DESVIACION ESTANDAR DE LA DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA DE 151 PARTICULAS MEDIDAS POR UN MICROMETRO OPTICO.

TAMAÑO DEL GRUPO (μ)	DIAMETRO (μ)	NUMERO DE PARTICULAS EN CADA GRUPO.n	nd	(d-dav)	n(d-dav) ²
0-4.9	2.5	1	2.5	-24.24	587.5776
5-9.9	7.5	12	90	-19.24	4442.1312
10-14.9	12.5	19	273.5	-14.24	3852.7744
15-19.9	17.5	24	420	-9.24	2049.0624
20-24.9	22.5	19	427.5	-4.24	341.5744
25-29.9	27.5	19	522.5	0.76	10.9774
30-34.9	32.5	16	520	5.76	530.8416
35-39.9	37.5	15	562.5	10.76	1736.664
40-44.9	42.5	12	510	15.76	2980.5312
45-49.9	47.5	8	380	20.76	3447.828
50-54.9	52.5	2	105	25.76	1327.1552
55-59.9	57.2	0	0	30.76	0
60-64.9	62.5	2	125	35.76	2557.5552
65-69.9	67.5	2	135	40.76	3322.7552

 $\Sigma n = 151$

nd = 4037.5

27187.4176

METODOS DE MEDICION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

Existen varios métodos para la clasificación de partículas, todos con ventajas y desventajas. Solo se mencionarán las más comunes :

Método de Microscopia

Es un método directo y exacto. Aquí el tamaño de partícula se determina de modo directo e individual, en lugar de agruparlo estadísticamente con algún otro medio de clasificación.

La medición lineal de las partículas se hace por comparación con una escala calibrada que es incorporada al microscopio. Para partículas esféricas el tamaño se define por el diámetro pero para otras formas se utiliza otra designación única del tamaño.

Este método es bastante tedioso; otras limitaciones es la técnica de preparación de la muestra en los porta-objetos y la resolución máxima, que establece los límites inferiores de las partículas que se pueden medir con luz visible. La luz blanca puede resolver partículas de 0.2 a 100 μ . Este límite inferior se puede reducir hasta más o menos 0.1 μ con el empleo de luz ultravioleta. Algunas ventajas que ofrece éste método es la información sobre la forma y espesor , principalmente, lo que no se consigue con otros métodos y, además, permite hacer un registro permanente mediante micrografías.

Metodo de tamices

Es el método más simple de medida del tamaño de partículas, usando tamices estandar. Los tamices o cribas son hechos de malla con orificios de tamaño conocido. Fig 15.

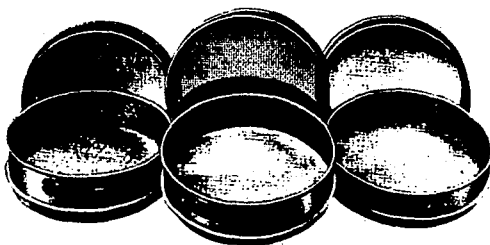


Fig 15. Tamices tyler.

En la determinación del tamaño de partícula utilizando tamices, éstos se colocan ordenados de mayor a menor abertura y se ponen en un vibrador; la muestra en polvo es colocado en la parte superior del tamiz de número más chico. El material es clasificado conforme pasa a través de los orificios del tamiz y va siendo retenido en el tamiz adyacente más fino. El diámetro de la partícula puede ser considerado como el tamaño de los orificios en el tamiz amplio o fino, o como el tamaño de la abertura geométrica de los dos tamices.

Adsorción de gases.

La adsorción de gases de un soluto a partir de una solución o de un gas a baja temperatura en el material pulverizado sirve para medir la superficie de las partículas, y se expresa como superficie específica (área/unidad de masa).

El volumen de gas adsorbido por una muestra de polvo se determina en función de la presión del gas y se hace un diagrama apropiado.

Para determinar el volumen de gas necesario para producir la monocapa adsorbida se utiliza la ecuación de Brunauer, Emmett y Teller (BET):

$$\frac{p}{V(p^{\circ} - p)} = \frac{1}{V_{\text{máx}}b} + \frac{(b-1)p}{V_{\text{máx}}bp^{\circ}}$$

V es el volumen de vapor adsorbido por gramo de polvo.

P es la presión de vapor.

$V_{\text{máx}}$ es el volumen del vapor por cm cúbico de un estándar en condiciones dadas.

b es una constante que da la diferencia entre el calor de licuefacción y el calor de adsorción del adsorbente.

La ecuación de BET se aplica para medir el área de superficie de un polvo, Tabla VII. Esta es importante en farmacia, como el volumen, la actividad química, adsorción y disponibilidad terapéutica de principios activos que dependen de la superficie del polvo. fig. 16.

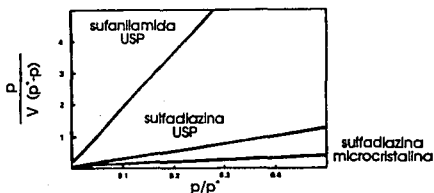


Fig. 16. Datos de adsorción de nitrógeno en sulfanilamida y Sulfadiazina según la ecuación de BET.

PERMEABILIDAD.

Cuando un gas o un líquido circula a través de un material en polvo, la resistencia a éste flujo resulta estar en función de factores como superficie específica del polvo, área del lecho, espacio de poros, caída de presión a través del lecho, y viscosidad del líquido. Aunque éste método no provee un análisis de

la distribución del tamaño es un recurso rápido para estimar el tamaño útil en algunas operaciones industriales.

TABLA VII.

AREA DE SUPERFICIE ESPECIFICA Y TAMAÑO PROMEDIO DE ALGUNOS
P.A. DETERMINADOS POR EN METODO BET.

Principio Activo P.A.	Sw (m ² /g)	Diametro (μ)	Densidad (g/cc)
Sulfadiazina USP	1.57	2.55	1.5
Sulfadiazina microcristalina	15.10	0.265	1.5
Sulfanilamida	0.28	14.40	1.4
Sulfatiazol microcristalina	4.12	0.971	1.5
Sulfatiazol micronizado	2.10	1.90	1.5
Dioxido de titanio	13.70	0.114	3.84
Oxido de Zinc	3.56	0.308	5.47

SEDIMENTACION.

Se utiliza en partículas que han sido subtamizadas, se basa en la ecuación de Stokes y es frecuentemente utilizada en farmacia. El polvo puede ser medido en suspensión en un líquido, en el cual el polvo es insoluble. La muestra de la suspensión es tomada con una pipeta calibrada a una profundidad fija. Las muestras son evaporadas a sequedad y el polvo es pesado.

El diámetro de las partículas es calculado por la ecuación de Stokes:

$$d = \sqrt{\frac{18h\Omega}{(\rho - \rho_s)gt}}$$

Ω es la viscosidad de la suspensión en poises

h es la altura entre la superficie del líquido y el lugar de toma de muestra.

$(\beta_i - \beta_e)$ es la diferencia de densidad entre las partículas y el medio de suspensión.

g es la constante gravitacional.

t es el tiempo en segundos del inicio de las medidas.

ELUTRIACION

La elutriación es el inverso del método de sedimentación, para la determinación del tamaño de partículas. Se introduce una corriente de aire o agua por la parte inferior de la columna que contiene la muestra a medir, y en la parte superior es filtrado el material acarreado por el aire. La velocidad del aire es conocida y constante. Las partículas cercadas son colectadas y pesadas. Este método se basa en la turbulencia que se produce en la columna por el aire a una velocidad determinada y que es capaz de soportar partículas pequeñas de cierto tamaño. Conforme la velocidad es incrementada, las partículas grandes son transportadas por el aire y filtradas.

La elutriación con aire suele producir un fraccionamiento más neto en menos tiempo que la elutriación con agua.

CENTRIFUGACION.

El método de centrifugación es usado solamente para la determinación de partículas muy finas o polímeros de elevado peso molecular. Esencialmente, el diámetro es calculado por la ecuación de Stokes, en la cual se sustituye la constante de gravedad por la aceleración centrífuga, w^2x , donde " w " es la velocidad angular en radianes por unidad de tiempo y " x " es la distancia de la partícula del centro de rotación. Aquí se hace que la corriente fluida gire para dar una gran fuerza centrífuga a las partículas suspendidas.

TABLA VIII
METODOS DE MEDICION DE PARTICULA

METODO	INTERVALO COMPRENDIDO	PROPIEDAD MEDIDA
Tamizado	Desde pulgadas hasta 50 μ	Distribución de las partículas por peso en intervalos de tamices; la abertura del tamiz controla el paso de la partícula.
Microscopio:		
Luz visible.	100 - 0.3 μ	Distribución de las partículas midiendo cada una de ellas.
Electrónico.	100 - 0.005 μ	Cualquier diámetro medido.
Ultravioleta.	100 - 0.05 μ	Usualmente no es más chico.
Elutriación.	100 - 5 μ	Distribución de las partículas separandolas de acuerdo a su velocidad de sedimentación en el fluido. Algunas fracciones que se recuperan se pueden medir.
Sedimentación:		
Regular	50 - 1 μ	Distribución basada en la sedimentación en un medio fluido.
Centrifuga	50 - 0.5 μ	No se recupera ninguna fracción, diámetro basados en la ley de Stoks de esferas equivalentes o en una composición de fuerza en la ultracentrifuga.
Ultracentrifuga.	Molecular.	

Turbidimetría.	50 - 0.3 μ .	Función directa de la superficie con la sedimentación produce la distribución, basada en la velocidad de sedimentación superficial.
Adsorción.	50 μ - tamaños finos.	Superficie por medición directa.
Permeabilidad.	centésimas de μ a fracciones de μ	Superficie o diámetro calculado a partir de los espacios libres.
Rayos X.	1-2 μ a varias fracciones de μ .	Un promedio de diámetros de cristales medidos por difracción de rayos X.
Conteo electrónico.	50 μ a fracciones de μ .	Distribución de partículas en fracciones como función de la selección transversal.

ACTIVIDAD FISIOLÓGICA.

Por diversos estudios se ha demostrado que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente. Es lógico pensar en la disminución del tamaño de las partículas del fármaco para aumentar la superficie de contacto entre éste y el disolvente.

Esta disminución del tamaño de las partículas tiene como consecuencia un aumento de la velocidad de absorción si está limitada por la disolución. De hecho, la disminución del tamaño de las partículas influye, no sólo sobre la velocidad de disolución, sino también, aunque en menor grado, en la solubilidad del producto según la siguiente ecuación:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2V\tau}{2.303RT}$$

S = Solubilidad de las partículas micronizadas.

S₀ = Solubilidad del producto no micronizado.

τ = Tensión superficial.

V = Volumen molar.

r = Radio final (cm).

R = constante de los gases.

T = temperatura absoluta.

La incidencia de este aumento de solubilidad debe ser pequeña respecto al aumento del área de superficie ofrecida a la disolución por reducción del tamaño de las partículas. Por otro lado, se ha demostrado que la solubilidad sólo aumenta 1% aunque el tamaño de las partículas obtenidas sea aproximada a 1μ. En los casos en los que la velocidad de disolución intrínseca del fármaco es muy pequeña, la absorción será mucho más rápida si se aumenta su área de superficie específica. Esto se traduce en una disminución de la dosis administrada, lo que desde el punto de vista económico es aceptable. Se debe evitar, la presencia de partículas normalmente no disueltas en el organismo. Pero conseguir una dosificación totalmente segura, el principio activo de la forma farmacéutica debe ser totalmente liberado y disuelto durante su permanencia en el organismo.

El efecto del tamaño de partícula en la absorción puede ser admirablemente demostrado por la administración de una sola dosis de 3g de una suspensión de Sulfadiazina en humanos. La concentración de la Sulfadiazina en suero fue determinada a varios intervalos de tiempo después de la administración oral de la suspensión. La fig.17 compara los niveles en suero obtenidos para Sulfadiazina USP y microcristalina. Los polvos microcristalinos

aparecen más rápidamente y a mayores concentraciones en el suero porque, con ésta mayor área de superficie específica como se indica en la fig. 16 y presentado en la tabla VII, la Sulfadiazina microcristalina se disuelve y absorbe rápidamente al flujo sanguíneo.

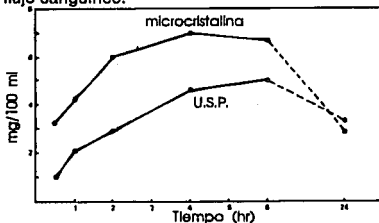


Fig. 17. Niveles de sulfadiazina en suero después de una dosis de 3 g de sulfadiazina microcristalina, con tamaño menor tiene mayores niveles en suero.

Otro caso es la Griseofulvina, que se comercializó tempranamente con un tamaño de partícula (estudios biofarmacéuticos insuficientes) que provocó un gran número de fracasos terapéuticos debido a una absorción insuficiente, motivada por la escasa solubilidad de la griseofulvina en el conducto gastro intestinal. Por lo que después de varios estudios se llegó a la conclusión de utilizar griseofulvina micronizada, lo que permite reducir la posología en un 50%.

Tabla IX

Algunos principios activos que aumentan su velocidad de absorción por la
disminución del tamaño de partícula

Acetato de hidroxiprogesterona	Hexametilamina
Acido nalidíxico	p-hidroxipropiofenona
Anfotericina	Mercurio
Aspirina	Nitrofurantoina
Azufre	p-oxipropiofenona
Barbitúricos	Sulfadiazina
Bishidroxicumarinas	Sulfadimetoxina
Calciferol	Sulfaetido
Calomel	Sulfametoxazol
Cloranfenicol	Sulfanilamida
Dibromo-8-hidroxiquinilefna	Sulfatiazol
Digoxina	Sulfisoxazol
Espironolactona	Tetraciclina
Fenoltaleína	Tolbutamida
Fenotiacina	Tricloroetilo, carbonato
Fluocinolona	Vitamina A
Fosfato potásico	
Griseofulvina	

También la Novobiocina presenta efecto de tamaño de partícula en solubilidad y absorción. Cuando la forma ácida cristalina es administrada oralmente, prácticamente no hay absorción, como indican los niveles de novobiocina en suero.

dividido se convierte en un principio activo oral efectivo. La absorción más efectiva de partículas finas puede ser experimentalmente demostrada con otras drogas, tales como el trióxido de arsénico, calomel, cloranfenicol, estrona, griseofulvina.

La tetraciclina base es soluble 1:2500 en agua y esta tiene una baja velocidad de disolución. Si una dosis de 200 mg es administrada oralmente como un pellet con una superficie de 2.8 cm² y como cápsulas conteniendo polvo con una superficie de 85 cm², la absorción de la tetraciclina poco disuelta es incrementada por el aumento del área específica de superficie. Una comparación de la velocidad de excreción presentada por los polvos que fueron absorbidos y excretados rápidamente, como se presenta en la fig. 18.

Cuando el experimento fue repetido, con el clorhidrato de tetraciclina que se disolvió más rápidamente, no hubo diferencias significativas entre la administración oral de pellet o polvo, como se muestra en la fig.19. Con una droga que intrínsecamente se disuelve rápidamente una reducción del tamaño de partícula tiene poco o ningún efecto en la velocidad con la que ocurre la absorción.

Si bien los niveles terapéuticos del principio activo (P.A.) en el cuerpo depende de la solubilidad y el tamaño de partículas del sólido administrado, muchos otros factores deben ser considerados en la designación de la forma de dosificación apropiada. La región del tracto gastrointestinal influye en el P.A. para la designación de la forma de preparación. La Fenotiacina es usada como antihelmíntico veterinario en ovejas. La actividad de la poca solubilidad de la fenotiacina es incrementada en el intestino delgado por el aumento del área de superficie, sin embargo, la actividad se eleva en el intestino grueso si se utilizan partículas grandes.

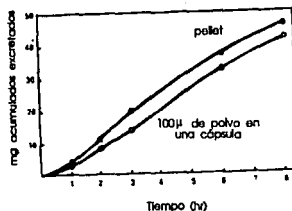
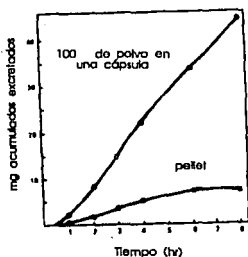
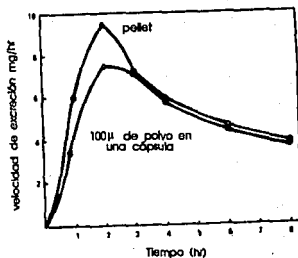
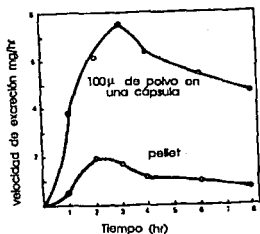


Fig. 18. Comparación de la cantidad excretada acumulada y la velocidad de excreción para 200 mg de tetraciclina administrada oralmente en pellet y en cápsulas. (E. Nelson J. Am. Pharm. Assoc., 48,96,1959.)

Fig. 19. Comparación de la cantidad excretada acumulada y la velocidad de excreción para 200 mg de tetraciclina administrada como clorhidrato oralmente en pellet y en cápsulas. (E. Nelson J. Am. Pharm. Assoc., 48,96,1959.)

La reducción del tamaño de las partículas debe considerarse para aumentar la velocidad de absorción de un principio activo poco soluble, pero se puede tener dificultades de humectación o con una reaglomeración de las partículas bajo el efecto de la energía acumulada por ellas en el transcurso de una trituración mecánica excesiva: estos fenómenos disminuyen la velocidad de disolución.

A menudo se observa que existe un tamaño óptimo que favorece la disolución: suficientemente pequeño para que la superficie específica sea importante, pero por encima de un cierto límite a fin de evitar las dificultades de humectación debidas a la carga de las partículas adquiridas durante la molienda.

Se ha demostrado que la importancia del fenómeno "in vivo" al administrar cloranfenicol por vía oral en forma de polvo con distintos tamaños de partícula. Los picos de las curvas de niveles plasmáticos aparecieron más rápidamente y fueron más elevados cuanto menor fue el tamaño de partícula administrado (hasta los 200 μ). Sin embargo con partículas de 50 μ los resultados fueron semejantes a los obtenidos con partículas de 200 μ (fig. 2). Con ello se demuestra que es inútil disminuir el tamaño de la partícula por debajo de los 200 μ .

Existen circunstancias en las que interesará, la utilización de partículas bastante voluminosas para disminuir la absorción, esto se realiza cuando se preparan formas de biodisponibilidad diferida en las que la granulometría del principio activo coincide con la duración de la acción terapéutica. Es el caso por ejemplo de suspensiones cristalinas de hormonas naturales (benzoato de astradiol, de progesterona, propionato de testosterona) en las que el tamaño de las partículas es de 80 a 120 μ y cuya acción farmacológica se prolonga varias semanas.

La administración de cristales de nitrofurantoina de 150 μ en lugar de 10 μ , tamaño utilizado en un principio, permite una acumulación renal más elevada, más regular y prolongada.

En el mismo orden de idea, se utilizan principios activos de tamaño granulométrico relativamente importantes cuando se requiere una acción a nivel del colon: la fenotiacina, utilizada como antihelmíntico en veterinaria, debe ser

administrada en grandes partículas para alcanzar el intestino grueso, donde debe actuar.

Si por el contrario, se administra en forma de polvo fino, a pesar de su débil solubilidad se disuelve en jugos digestivos, se absorbe y no actúa sobre los helmintos alojados en la parte de los intestinos.

Si la velocidad de disolución del principio activo no es el único factor que influye sobre su velocidad de absorción, la diseminación del tamaño de las partículas no tiene ningún efecto. Por ejemplo, muchas bases débiles se disuelven rápidamente en el estómago, pero su absorción se realiza principalmente a nivel del conducto intestinal. Así pues, la absorción del producto está regulada por el vaciado gástrico antes que por su disolución (p.e. la tetraciclina).

Por último no debe olvidarse que el incremento de la superficie específica de un principio activo aumenta su reactividad, puesto que si se trata a sustancias lábiles como la penicilina y la eritromicina, la reducción del tamaño de partícula, a pesar de acelerar la velocidad de disolución, puede favorecer la degradación y, por consiguiente, la disminución de la cantidad de principio activo absorbido. Estos dos antibióticos son inestables en medio gástrico y en forma de polvo demasiado fino, corre el riesgo de ser totalmente destruido a este nivel, mientras que los cristales grandes pueden alcanzar el intestino siendo solamente degradada una pequeña parte.

Los polvos finos son más sensibles a los agentes exteriores, por lo que deben tomarse precauciones complementarias para garantizar su conservación. Por otra lado, se ha demostrado que estos polvos pueden perder una parte, e incluso la totalidad de sus propiedades después de su compresión.

También las características organolépticas pueden sufrir alteraciones: la división puede aportar un cambio de color y un incremento del gusto amargo (por ejemplo el palmitato de cloranfenicol). Los efectos secundarios también pueden manifestarse con mayor intensidad, como por ejemplo, el efecto ulcerogénico de la aspirina en rata, con partículas de diámetro comprendido entre 200 y 400 μ .

De todo lo visto hasta ahora se desprende que es necesario estudiar sistemáticamente la superficie específica de un principio activo poco soluble desde los primeros ensayos farmacológicos, y estandarizar su granulometría para todos los trabajos posteriores.

CRIBADO INDUSTRIAL

MEDICION Y CLASIFICACION DEL TAMAÑO DE LAS PARTICULAS

La clasificación por tamaño de los materiales se usa ampliamente en la industria y los tipos de equipos son muchos y muy variados. El cribado generalmente se lleva a cabo sobre material relativamente grueso, ya que la eficiencia de esta operación disminuye rápidamente con la finura. Las cribas finas son muy frágiles y costosas por lo que tienden a bloquearse fácilmente con las partículas retenidas ("ciegamiento"). Generalmente el cribado se limita a material mayor de 250 μ en tamaño, y la separación por tamaños más finos, normalmente se lleva a cabo por clasificación, aunque en la práctica el límite entre los dos métodos depende de muchos factores, tales como el tipo de material, el tipo de producción, etc.

PROPOSITOS DE CRIBADO EN LA INDUSTRIA

Existe una amplia gama de propósitos para el cribado, como:

1. Evitar la entrada de finos a las máquinas de mollienda, aumentando así su capacidad y eficiencia.
2. Evitar que el material grueso pase a la siguiente etapa de trituración fina y en las operaciones de mollienda.
3. Preparar una alimentación estrechamente clasificada para ciertos procesos de manufactura de formas farmacéuticas.
4. Producir un producto final estrechamente clasificado.

El cribado o tamizado es uno de los métodos más sencillos y quizás el más usados para determinar la distribución del tamaño de partícula. En esencia, ésta técnica entraña una clasificación por tamaños seguida por la determinación del peso de cada fracción.

En esta técnica, las partículas de una masa pulverizada se colocan en un tamiz o criba (ambos términos se utilizarán indistintamente) de abertura

uniforme. Al aplicar algún tipo de movimiento en la criba, las partículas más pequeñas que las aberturas pasan a través de ella. El movimiento de la criba suele ser:

a Horizontal. Con esto se permite aflojar las aglomeraciones de partículas que están en contacto con la superficie de la criba y que las partículas más pequeñas pasen a través de ésta.

b. Vertical. Sirve para agitar y mezclar las partículas y hacer que lleguen más partículas pequeñas a la superficie de la criba y la atraviesen.

Una de las dificultades principales de éste método es la producción de cribas de abertura uniforme, en particular cuando la malla es muy fina. En consecuencia, el límite inferior práctico de las cribas de alambre tejido es de unos 43μ (malla 325). Sin embargo, con la introducción de cribas electroformadas, se cuenta en la actualidad con tamices capaces de analizar partículas del orden de 5μ . Además esta técnica presenta como problema el que los orificios se "tapan" por atascamiento de partículas más grandes o irregulares y la presentación ineficiente de las partículas en la superficie de la criba. Para remediar esto se adoptaron movimientos horizontales, verticales de la criba, chorros de aire, inversión periódica repentina del movimiento de la criba y ciclos continuos.

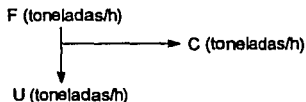
RENDIMIENTO DE LAS CRIBAS

En su forma más simple, la criba es una superficie que tiene un sinnúmero de hendiduras de varias dimensiones. El material de tamaños mezclados que se presenta a esa superficie pasa por ella o será retenido, dependiendo de que las partículas sean más pequeñas o más grandes que las dimensiones de las aberturas. La eficiencia del cribado está determinada por el grado de perfección de separación del material en fracciones de tamaño superior o inferior de las dimensiones de los orificios.

Aunque no se ha aceptado universalmente un método para definir el rendimiento de las cribas, se usan varios métodos para ese fin.

Los criterios de rendimiento de las cribas más comunes son aquellos que establecen una eficiencia basada sobre la recuperación de material a un tamaño dado o sobre la masa de material mal colocado en cada producto. Esto conduce inmediatamente a una diversidad de posibilidades, tales como finos en el producto sobre la criba, gruesos en el producto completamente cribado o una combinación de ambas.

Una ecuación de eficiencia a partir de un balance de masa a través de una criba se puede calcular como sigue:



Balance de masa en una criba

Donde F: alimentación, C: derrame de la criba y U: velocidad de descarga de los finos.

Si "f" es la fracción de material arriba del tamaño del punto de corte en la alimentación; "c" la fracción de material arriba del tamaño del punto de corte en la descarga de finos. Se pueden determinar "f", "c" y "u" cribando una muestra representativa de cada una de las fracciones sobre una criba de laboratorio del mismo tamaño de abertura que la criba industrial y asumiendo que ésta sea 100% eficiente.

El balance de masa sobre la criba es: $F = C + U$.

El balance de masa sobre el material grueso es: $Ff = Cc + Uu$

y el balance de masa del material fino es: $F(1 - f) = C(1 - c) + U(1 - c)$

por lo tanto:

$$\frac{C}{F} = \frac{f-u}{c-u} \text{ y también } \frac{U}{F} = \frac{c-f}{c-u}$$

La recuperación del material grueso en el derrame de la criba

$$= \frac{Cc}{Ff} = \frac{C(f-u)}{F(c-u)}$$

y la recuperación correspondiente de material fino en la descarga de la criba:

$$\begin{aligned} &= \frac{U(1-u)}{F(1-f)} \\ &= \frac{(1-u)(c-f)}{(1-f)(c-u)} \end{aligned}$$

En éstas dos últimas ecuaciones se mide la efectividad de la criba en la separación de material grueso de la descarga de material fino y el material fino del derrame.

Una efectividad combinada o eficiencia total E, se obtiene entonces por la multiplicación de las dos ecuaciones:

$$E = \frac{c(f-u)(1-u)(c-f)}{f(c-u)^2(1-f)}$$

Si no hay aberturas deformadas o quebradas, la cantidad de material grueso en la descarga de finos usualmente es muy bajo y se puede obtener una simplificación de la ecuación anterior, asumiendo que esta es, de hecho, cero (o sea $u=0$), en cuyo caso la fórmula para la recuperación de finos y para la eficiencia total se reduce a:

$$E = \frac{c-f}{c(1-f)}$$

Esta fórmula se utiliza mucho e implica que la recuperación del material grueso en el derrame sea 100%.

Sin embargo, éstas fórmulas no dan un valor absoluto de la eficiencia, ya que no hay tolerancia por la dificultad de la separación. Una alimentación compuesta principalmente de partículas de un tamaño próximo al de la abertura de la criba, "material de malla próxima", presenta una separación más difícil que una alimentación compuesta principalmente de partículas muy gruesas y muy finas con una abertura de criba intermedia entre ellas. Por esta razón, algunos criterios de eficiencia se basan solamente en el material de malla próxima (tamaño próximo) en la alimentación.

FACTORES QUE AFECTAN EL RENDIMIENTO DE LA CRIBA.

La efectividad de la criba siempre debe estar acoplada con la capacidad ya que esto siempre es posible por el uso de una baja velocidad de alimentación y un tiempo de cribado muy largo para efectuar una separación casi completa. En la práctica, la economía dicta que se deben usar velocidades de alimentación relativamente altas, lo cual reduce el tiempo de permanencia de la partícula sobre la criba y frecuentemente produce una capa gruesa de material, a través del cual las partículas finas deben viajar hasta la superficie de la criba. El efecto neto es la disminución de la eficiencia; La alta capacidad y la alta eficiencia son requerimientos opuestos para cualquier separación dada y se necesita un convenio para lograr el resultado óptimo.

Al igual que la velocidad de alimentación, un factor importante que determina el número de saltos que una partícula realiza sobre la criba es la velocidad de vibración de la misma. Se hacen vibrar las cribas para aumentar su eficiencia, ya que se reduce el cegamiento y se induce la segregación del material de la alimentación, lo cual permite que los finos pasen a través de la capa de alimentación hasta la superficie de la criba. Sin embargo, una velocidad de vibración demasiado alta reduce la eficiencia en los saltos que la partícula

realice en la criba, arrojándola tan lejos que realice muy pocos saltos. En general, se puede usar velocidades de vibración más altas, con mayores velocidades de alimentación, ya que el lecho más profundo de material tiene un efecto de "amortiguamiento" que impide el rebote de las partículas. Existen muchos factores que afectan la posibilidad de un paso individual a través de la criba una vez que la partícula la alcanzado. El ángulo de aproximación y orientación de la partícula hacia la criba son importantes; mientras más cercano está el ángulo de aproximación a la perpendicular, tanto mayor será la oportunidad de paso para la partícula. Si la forma de la partícula no es esférica, entonces algunas orientaciones de la partícula presentarán una pequeña sección transversal para el paso, y algunas una gran sección transversal.

La oportunidad de pasar a través de la abertura es proporcional al porcentaje de área abierta en el material de la criba, la cual se define como la relación del área neta de los orificio al área total de la superficie de cribado, Entre más pequeña sea el área ocupada por el material de la criba, tanto más grande será la oportunidad de que una partícula alcance las aberturas.

El área abierta disminuye con la finura de la aberturas de las cribas con alambres del mismo diámetro y para aumentar el área abierta de una criba fina, se deben usar alambres muy delgados, lo cual hacen frágil a la criba.

Probablemente el factor más importante que determina el rendimiento de la criba es la naturaleza del material de alimentación. La eficiencia es profundamente reducida por la presencia de partículas de tamaño cercano al de la abertura, éstas partículas tienden a obstruir o "cegar" los orificios, reduciendo el área abierta disponible y frecuentemente se presenta dentro de la fracción gruesa. La cantidad de humedad presente en la alimentación tiene un marcado efecto sobre la eficiencia del cribado. La alimentación húmeda criba mal, ya que se aglomera y obstruye los orificios de la criba.

TIPOS DE CRIBAS

Los tamices o cribas mecánicas para la industria son de diversos diseños y capacidades y comprenden cribas giratorias, rotatorias, circulares, vibrátiles, agitantes y removedores. En las cribas giratorias el movimiento se cumple en plano horizontal, pero puede variar de circular a recíproco desde el extremo de alimentación hasta el de descarga. El tamiz circular también limita el movimiento de la pantalla en un plano horizontal, pero en éste caso el movimiento total aplicado es circular.

La criba es útil para obtener datos para el análisis del tamaño en condiciones controladas. La muestra se coloca en lo alto del nido de los tamices estandar dispuestos por orden descendente. La duración y la energía de la vibración a que es sometida la muestra se pueden fijar de antemano mediante controles de tiempo y voltaje. La vibración controlada hace que las partículas del polvo atraviesen los tamices, de modo que cada fracción se detiene en el tamiz que no puede atravesar. A los efectos del análisis, se determina el peso de cada fracción y se calcula el porcentaje.

Existen muchos tipos de cribas industriales, las cuales pueden ser clasificadas como estacionarias y móviles.

Cribas estacionarias.

Parrillas. El material muy grueso generalmente se criba sobre una parrilla, la cual, en su forma más simple, consiste de una serie de barras gruesas paralelas colocadas en un bastidor. Algunas parrillas emplean cadenas en lugar de barras y algunas son sacudidas o vibradas mecánicamente para ayudar a la clasificación y auxiliar a eliminar los gruesos.

Las barras de las parrilla usualmente están inclinadas en un ángulo de 20 a 50°, mientras más grande es la inclinación, tanto más grande es la descarga,

pero menor será la eficiencia. La alimentación cae hacia abajo de la parrilla en dirección de las barras para ayudar al flujo y reducir la obstrucción.

El tamaño de la partícula cribada en parrillas pueden variar de 20 mm hasta 300 mm. La capacidad, hasta 1 000 t/h, es proporcional al área.

Cribas de curvas.

Las cribas estáticas tales como la criba curva Dutch States Mines (DSM), y su última versión, la Dorr Rapifine, ha ganado rápida aceptación, porque criba muy fino en húmedo. Estas cribas tienen un tamiz curvado compuesto de barras horizontales en cuña. El material de alimentación entra tangencialmente a la cara superior de la criba y fluye hacia abajo de la superficie en dirección perpendicular a las aberturas entre las barras en forma de cuña. En general, se produce una separación a un tamaño aproximadamente equivalente a la mitad del espaciado de las barras dando con esto poca obstrucción de los orificios. Una separación se puede realizar hasta 50μ y las capacidades de las cribas son de hasta de $180 \text{ m}^3/\text{h}$ por cada metro cuadrado del área de la criba y se construyen unidades simples para manejar $450 \text{ m}^3/\text{h}$. Fig 20.

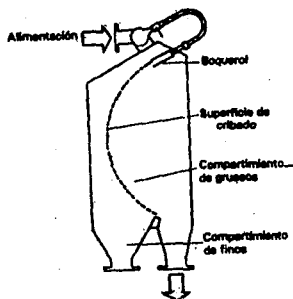


Fig 20. Criba Curva.

Criba Hukki.

Emplea una combinación de clasificación y cribado y se usa en los circuitos de molienda. Consiste de un recipiente estacionario abierto con una sección superior cilíndrica y una base cónica. La alimentación entra centralmente por la parte superior y se distribuye dentro de la criba cilíndrica por medio de un mecanismo de rotación de baja velocidad. Los finos pasan a través de la criba cilíndrica que consiste de barras en forma de cuña, hacia un colector, mientras que la fracción gruesa se descarga a través del ápice. Fig. 21.

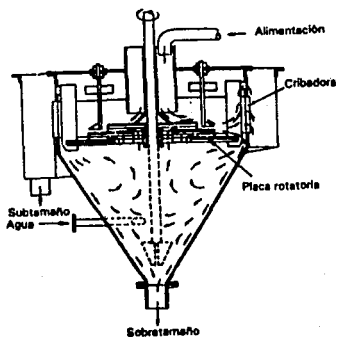


Fig 21. Criba Hukki.

Cribas móviles.

Cribas rotatorias. Uno de los aparatos de cribado más viejos es el TROMEL (fig. 22), que es una criba cilíndrica giratoria ligeramente inclinada, que se puede usar en seco o en húmedo.

El material entra por un extremo del tambor; el fino pasa a través de los orificios de la criba y el grueso sale por el otro extremo opuesto. Los tromél, se

fabrican para entregar varios productos clasificados por tamaños. El principal problema es que éstas se desgastan rápidamente, debido a que el total de la alimentación debe pasar a través de ellas.



Fig 22. Criba Tromel.

Los tromél están dispuestos en serie; las cribas más gruesas descargan sus finos dentro de otros de malla consecutivamente más finas. Sin embargo, este método requiere una gran cantidad de espacio. Su desventaja es la dificultad para observar la falla de las cribas interiores y es difícil reemplazarlas cuando se desgastan, por lo que tienen un uso limitado.

Los tromél manejan material desde 55 mm hasta 6 mm y aún se pueden manejar tamaños más pequeños bajo condiciones de cribado en húmedo.

Cribas de sacudidas.

Las cribas de sacudida tienen un movimiento recíprocante inducido mecánicamente en dirección horizontal; están montadas horizontalmente o con una ligera inclinación. Trabajan a una velocidad de 60-800 golpes/min y encuentran su mayor aplicación como cribas graduadoras para alimentaciones clasificadas por tamaño relativamente grande de hasta 12 mm. Se usan mucho en seco para la preparación de carbón.

Cribas recíprocantes.

Emplean un movimiento giratorio horizontal hacia el extremo de alimentación de una criba rectangular por medio de un árbol o flecha rotatoria desbalanceada que gira alrededor de 1,000 rev/min. El movimiento circular

horizontal en el extremo de la alimentación disminuye gradualmente a través de la longitud de la máquina, hasta un movimiento elíptico y finalmente hasta un movimiento recíprocante en línea casi recta en el extremo de descarga. Estas cribas se usan principalmente en seco para la separación fina de materiales ligeros de 10 mm, hasta 250μ y algunas veces hasta de 40μ .

Criba giratoria.

Este tipo de cribas, la cual imparte movimiento giratorio a través de toda la tela de la criba se usa ampliamente para las aplicaciones de cribado fino hasta 40μ , en húmedo o en seco. Los componentes básicos consisten de un juego de cribas que se apoya sobre una mesa montada en resortes sobre una base; por debajo de la mesa, está un motor suspendido con dobles extensiones de flecha, que impulsan los pesos excéntricos, y al hacerlo efectúa el movimiento giratorio horizontal (fig. 23). El movimiento vertical se imparte por los pesos del fondo, los que hacen girar la mesa móvil al rededor de su centro de gravedad, produciendo sobre la criba un movimiento inclinado circular y los pesos de la parte superior producen el movimiento giratorio horizontal.

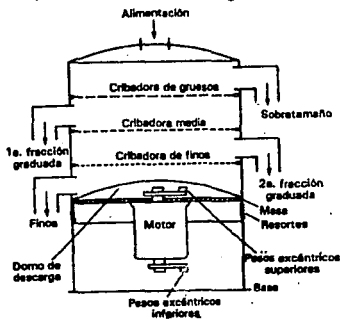


Fig 23. Criba Giratoria.

Cribas vibratorias.

Las cribas vibratorias son las máquinas de cribado más importantes para las aplicaciones en el procesamiento minerales. Maneja materiales de 25 cm en tamaño hasta 250 μ . Su principal aplicación está en los circuitos de trituración donde se usan para manejar material que varía en general, desde 25 cm hasta 5 mm de tamaño.

La vibración se induce verticalmente por la rotación de un aparato reciprocante mecánico que se aplica a la caja o por aparatos eléctricos que operan directamente sobre la criba.

Estas cribas trabajan con pendientes bajas y necesitan poca altura de paso. En los sistemas de mesas múltiples la alimentación se introduce por la parte superior de la criba gruesa. Los finos caen completamente hasta la criba más finas, produciendo así una variedad de fracciones clasificadas por tamaño.

Criba de resonancia.

El bastidor de la criba está dispuesto de tal manera que vibra libremente entre los amortiguadores de hule conectados a un bastidor pesado balanceado por pesos, teniendo una frecuencia de resonancia natural igual a las cribas vibratorias. La criba se mueve por una transmisión excéntrica y los amortiguadores de hule restringen su movimiento y almacena energía, la cual de nuevo se comunica al bastidor activo. Cualquier movimiento que se le dé a la criba se transmite al bastidor de balanceo, el que está apoyado sobre cojinetes de hule. El movimiento establece las vibraciones de resonancia, las cuales, en lugar de desperdiciarse, se transmiten de nuevo al bastidor de cribado, haciendo mínimas las pérdidas de energía. Además para almacenar energía, el movimiento brusco de retorno de la cubierta producido por los amortiguadores imparte una enérgica acción a la cubierta y ayuda a obtener un buen cribado.

Fig. 24.

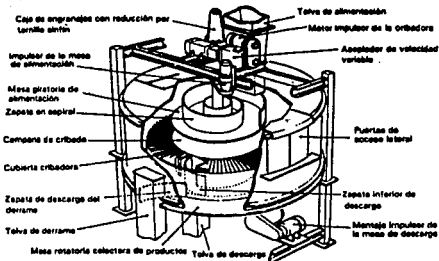


Fig 24. Criba de probabilidad rotatoria.

Sonic Sifter.

(Allen Bradley y ATM) es una criba de laboratorio que utiliza una oscilación sónica para clasificar partículas. Se aplican pulsos mecánicos para reducir las obstrucciones y las aglomeraciones en los tamaños subtamizables. Esta combinación de agitación sónica y mecánica permite cribar en seco partículas de hasta 5μ . Existen tamices patrones US para esta unidad, que van desde malla 3 1/2 hasta la 400 y en tamaño de tamices electroformados de precisión desde 150 hasta 5μ .

Gyro-Whip.(de Sprout-Waldron)

Es una criba circular en el que el material entra en lo alto y se disemina por el primer tamiz. Algunas de las partículas más finas caen y se descargan en el canal de las "bandejas", en tanto que el polvo remanente pasa al siguiente tamiz y el proceso se repite hasta que ocurra la separación completa.

TAMIZADO o CRIBADO HUMEDO.

A veces se agrega agua para disolver fijadores indeseables, eliminar partículas muy finas o contaminación superficial y reducir las fuerzas superficiales, en particular en los tamices de malla microscópica, que se oponen al paso de las partículas a través del tamiz. Las partículas que tienden a aglomerarse o a reaccionar con el oxígeno o a la humedad, de modo que no se pueden tamizar en seco, pueden tamizarse con agua. Se han clasificado con buena precisión partículas de 6 a 150 μ empleando tamices electroformados. Algunas sustancias hidrófobas que resisten la humectación con agua pueden tamizarse húmedas con el empleo de líquidos orgánicos como el éter de petróleo, acetona o alcohol. el tamizado húmedo puede hacerse rociando la superficie de la pantalla y el material a medida que se le envía a la pantalla o cargando directamente la pantalla con una pasta líquida del material.

SUPERFICIES DE CRIBADO o TAMIZADO

Para elegir las superficies de cribado se deben tener en cuenta varios factores. Teniendo gran importancia el tamaño y la forma de los orificios, cuya selección se determina por el tamaño de las partículas que se han de separar. Los tamices que se suelen usar en procesado farmacéutico comprenden tamices de alambre tejido, tela abulonada, barras intimamente espaciadas y láminas perforadas fig 25. Ésta última se usan para tamaños gruesos y sus agujeros pueden ser redondos, ovales, cuadrados o rectangulares. Las láminas deben ser fuertes y capaces de soportar un trato rudo. Los tamaños que más se usan son de 6 mm o más. La mayoría de los cribados se hacen en tamices de alambre tejido desde los que tienen 62 agujeros por cm^2 hasta orificios de 10 cm de lado o más. Existen numerosos tipos de tamices de alambre tejido, entre ellos el simple, asargado y acordonado.

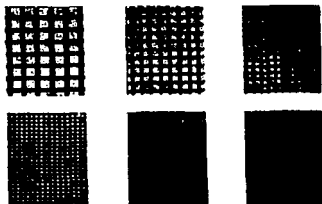


Fig 25. Tela de alambre de diferentes aberturas, pero área abierta similar.



Fig 26. Cribas de alambre en forma de cuña.

Las telas de alambre tejido, generalmente construidas de acero inoxidable, cobre o bronce, son las que más se utilizan. En el mercado se consiguen varias formas de aberturas y tipos de tejidos, aunque la malla cuadrada generalmente se usa para el cribado regularmente grueso y el rectangular para el cribado fino. Los orificios de la criba rectangular tienen una área abierta más grande que las cribas de mallas cuadrada del mismo diámetro de alambre. El diámetro de alambre escogido depende de la naturaleza del trabajo y de la capacidad necesaria. Las cribas finas pueden tener las mismas áreas abiertas o más grandes que las cribas gruesas, pero el alambre que se usa debe ser el más delgado y por lo tanto más frágil.

Si se aumenta el grueso del alambre aumenta su resistencia, pero disminuye el área abierta y por lo tanto la capacidad. Fig 26.

En la actualidad se usan varias superficies de cribas no-metálicas, que aumentan considerablemente la vida de la criba debido al menor desgaste. El hule de poliuretano ofrece resistencia excepcional a la abrasión y al impacto, mientras que reduce efectivamente el ruido y es más ligero en peso que el tejido de alambre. Ofrece más área abierta que las otras cribas no metálicas y se fabrica con agujeros que disminuyen gradualmente, más anchos en el fondo que en la parte superior, para reducir el cegamiento.

Los dos patrones comunes en Estados Unidos son los tamices Tyler Standard y US Standard (tabla X). En éstas dos series el número del tamiz se refiere a la cantidad de aberturas por pulgada lineal. Los tamices Tyler están basados en un tamiz de 200 mallas con un hilo de 0.05334 mm de espesor y con una abertura de 0.0074 cm y los siguientes varían según una razón fija igual a la raíz cuadrada de 2. Cuando se quieren tamaños intermedios a los anteriores que permitan completar la serie, entonces la razón es igual a 4 por la raíz de 2

Para la mayoría de los fines los tamices de ambas series son intercambiables, aunque en contados casos las designaciones numéricas son distintas. En vista de que éstos números no definen el tamaño de las aberturas, el National Bureau of Standards de Washington ha establecido las especificaciones para tamices estándar que se ven en la tabla X. Difieren de la serie Tyler porque están basados en el orificio de un mm (tamiz N° 18), y varía según la razón de 4 por raíz cuadrada de 2. Estas especificaciones también determinan tolerancias para la uniformidad del tejido porque las irregularidades de los tejidos fallados podrán permitir que pasen partículas mucho más grandes que lo indicado por el tamiz. Los tamices estándar utilizados para pruebas farmacológicas son de tela de alambre.

Tabla X
 DESIGNACION Y DIMENSIONES DE TAMICES U.S.
 STANDAR y TYLER STANDAR

U.S. STANDAR		TYLER STANDAR	
Microm	Malla	Microm	Malla
5660	3 1/2	5613	3 1/2
4760	4	4699	4
4000	5	3965	5
3360	6	3327	6
2830	7	2794	7
2380	8	2362	8
2000	10	1851	10
1680	12	1397	12
1410	14	1168	14
1190	16	991	16
1000	18	883	20
840	20	701	24
710	25	589	28
590	30	495	32
500	35	417	35
420	40	351	42
350	45	295	48
297	50	246	60
250	60	208	65
210	70	175	80
177	80	147	100
149	100	124	115
125	120	104	150
105	140	88	170
88	170	74	200
74	200		
62	230		
53	270		
44	325		
37	400		

VALIDACION, CALIBRACION Y CERTIFICACION DE EQUIPO.

I. GENERALIDADES.

Al trabajar en la industria farmacéutica tanto en producción como en control de calidad, el principal objetivo es fabricar productos que cumplan con los requisitos de calidad absoluta al costo más bajo posible, por lo que existen varias razones por las cuales se debe de realizar la validación de procesos. Las cuales son:

- 1. Normas legales y reglamentaciones oficiales.**
- 2. Garantía de calidad.**
- 3. Reducción de costos.**

1. Normas legales y reglamentaciones oficiales.

En los Estados Unidos de Norte América, el gobierno exige que todos los procesos farmacéuticos sean validados. Un requerimiento legal similar existe en otros países, como es el caso de México. El concepto de validación está claramente implícito a lo largo de todas las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's) de los Estados Unidos y hoy también en México.

Con la eminente firma del Tratado de Libre Comercio se va a tener una mayor competencia entre la Industria Farmacéutica nacional y extranjera, por lo que es de sumo interés que la industria nacional tenga los procesos validados y asegurar la calidad de sus productos y por ende éstos tengan una mayor aceptación en el mercado y porque no, exportarlos.

La FDA ha publicado una "Guía sobre Principios Generales de Validación de Procesos"(28). El propósito de la guía es describir los principios generales que la FDA considera partes aceptables de la validación de procesos para la preparación de productos farmacéuticos para uso humano, veterinario y artículos médicos.

En México, actualmente se ha puesto gran interés en éste aspecto, por lo que se han realizado diversos trabajos, uno de ellos es la realización del Comité de Validación creado por la Dirección General de Control de Insumos para la salud en colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica y la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.

2. Garantía de calidad.

Sin una validación de proceso, que implica que el proceso está bien entendido y bajo control, no es posible confiar en la calidad de los productos fabricados.

Las GMP's y las validaciones de procesos, son dos conceptos inseparables, son esenciales para obtener una garantía de calidad. La validación de un proceso conduce además de una calidad más consistente a una mejora de la misma.

3. Reducción de costos.

La experiencia y sentido común indican que un proceso validado es un proceso más eficiente, que produce menos reprocesos, rechazos, pérdidas, etc. Aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante, la principal razón para validar un proceso es garantizar la calidad a un costo reducido. Además, se ha comprendido claramente que el análisis del producto final presenta limitaciones y si queremos asegurar la calidad, debe ser desde el principio del proceso y no al final.

II. DEFINICIONES.

Se han propuesto varias definiciones de validación, pero hasta el momento ninguna de ellas ha sido aceptada universalmente, por lo que se presenta una que en lo particular es más global y explícita.

Validación

Es el establecer una evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

TIPOS DE VALIDACION.

- | | | |
|---------------------------|---|----------------|
| a. Validación Prospectiva | } | V. concurrente |
| | } | Revalidación |
- b. Validación Retrospectiva.

Validación Prospectiva.

Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control. La información documentada debe abarcar desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, es decir, una documentación maestra, la cual cuenta con un reporte de procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos pertenecientes a la formulación y proceso.

Validación Concurrente

Se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente y en los que se puede decidir que está bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se valide un lote.

Revalidación.

Se realiza cada vez que existen cambios que pueden afectarle al producto tales como los atributos, formulación, equipo, proceso o cuando se cambien los proveedores de materia prima. Se realizan para buscar desviaciones imprevistas.

La FDA exige que cuando menos sean 3 lotes, para considerar un proceso validado y que se incluyan los procesos en los que se presentan los casos más críticos.

Validación Retrospectiva.

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos) análisis y control de que un producto ya en distribución se está fabricando con efectividad.

Si tenemos la confianza de contar con información suficiente de por lo menos 7 lotes del producto fabricado en las mismas condiciones, podemos proceder a efectuar esta validación de acuerdo a la siguiente secuencia:

1. Diagrama de flujo.
2. Definición de tamaño de muestra.
3. Examen de registros.
4. Pruebas adicionales.
5. Interpretación de resultados.

Proceso de Manufactura

Es un conjunto de operaciones unitarias que se ejecutan en una secuencia preestablecida y que partiendo de las materias primas da como resultado una forma farmacéutica definida, dosificada a granel.

Validación del Proceso de Manufactura.

La validación de un proceso de manufactura propiamente dicho requiere la validación de todas las operaciones unitarias, métodos, sistemas y

procedimientos que se efectúan previa o simultáneamente con el mismo, que pueden afectar el producto resultante del proceso o invalidar la validación.

Validación del Método.

Proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requerimientos para las aplicaciones analíticas deseadas.

Operación Unitaria.

Son cada una de las operaciones individuales que se ejecutan para manufacturar un producto, ya sea manual o mecánicamente. Ejemplos: mezclado, tamizado, molienda, secado, filtración, etc.

Validación de una Operación Unitaria.

Establecer que un equipo certificado, que opera con un producto determinado, para realizar una operación específica da como resultado un producto con características de calidad dentro de las especificaciones y sus tolerancias en forma continua y sostenida y con productividad óptima.

Validación del Producto.

Conjunto de estudios para comprobar en forma amplia, completa y con bases científicas la manufactura de productos consistentemente uniformes dentro del lote, entre lotes y que poseen las características de diseño descritas en las especificaciones, dentro de las tolerancias aceptadas.

Pruebas de Desafío o Reto.

Es la determinación de pruebas para determinar los límites de capacidad para un componente del proceso. Límites de capacidad que no implican necesariamente desafío hasta la destrucción, sino límites de variación entre los cuales puede asegurarse un nivel de calidad.

Calificación.

Es la realización de ensayos para determinar si un componente de un proceso de manufactura posee los atributos requeridos para obtener la calidad específica de un producto.

La calificación trata los componentes o elementos de un proceso, en tanto que la validación trata el proceso total de manufactura de un producto.

III. Componentes de la validación.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de sus elementos más importantes. Algunos de los componentes comunmente considerados en un estudio de validación de proceso son:

- a. Procedimientos analíticos.
- b. Calibración de instrumentos.
- c. Sistemas de apoyo críticos.
- d. Calificación del operario.
- e. Materia prima y material de empaque.
- f. Equipo.
- g. Instalaciones.
- h. Etapas de fabricación.
- i. Diseño del producto.

a. Procedimientos analíticos.

Son los procedimientos utilizados para determinar la concentración del principio activo, los niveles de impurezas o productos de degradación, etc. La validación de un procedimiento analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad y reproducibilidad del método son satisfactorias.

b. Calibración de Instrumentos.

Es la comparación de una medida estandar o de un instrumento de exactitud conocida, con otro estandar o instrumento para detectar, correlacionar, informar y/o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud del aparato que es comparada. Ejemplos: balanzas, espectrofotómetros, cromatógrafos, medidores de pH, relojes, alarmas, termómetros, etc.

c. Sistemas de apoyo crítico.

Estos son sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener la calidad requerida del producto final. Ejemplos: Sistemas de aire, electricidad, vacío, abastecimiento de agua, sistemas de desagüe, etc. Estos deben ser revisados periódicamente.

d. Calificación del operario.

El operador calificado está entrenado en todos los aspectos de su trabajo: técnica, supervisión, productividad, GMP's, etc. Es importante hacerle notar la repercusión de su trabajo en la calidad del producto final.

e. Materias primas y material de empaque.

La calificación de materiales implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Deben ser calificados los proveedores. Esta calificación del vendedor generalmente incluye el análisis de muestras y visitas de inspección a las instalaciones del mismo.

f. Calificación de Equipo.

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. También se requiere de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo, la validación de los procedimientos de limpieza,

desinfección y esterilización del mismo y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo.

Certificación de un Equipo.

Comprobación y afirmación de la correcta instalación, de cada una de las características funcionales del equipo descritas en las especificaciones del mismo y en las condiciones que establece el fabricante.

Certificación Operativa de los Equipos.

Consiste en verificar que el equipo instalado adecuadamente según el punto anterior, se desempeñe en la forma prevista y realice las funciones requeridas. Esto requiere la identificación previa de los factores críticos de la operación unitaria, de los instrumentos y método para la calibración del equipo e instrumentos.

Factores críticos de la Operación Unitaria.

Son aquellas características de funcionamiento del equipo (o variables) que influyen directamente en la calidad del producto resultante de la operación. Ejemplos en la tabla XI.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Tabla XI

**RELACION ENTRE FACTORES CRITICOS DE LAS OPERACIONES
UNITARIAS Y CARACTERISTICAS DE CALIDAD DEL PRODUCTO RESULTANTE**

OPERACION	FACTOR CRITICO	CARACTERISITCA DE CALIDAD	PARAMETRO A PROCESO	MEDIR PRODUCTO
Mezclado	-Tiempo -Velocidad -Amperaje -Método	-Uniformidad de la mezcla.	Tiempo R.P.M. Amperaje	Concentración de principios activos con el fin de determinar uniformidad.
Tamizado	-Tamaño de malla -Carga de la tolva	-Tamaño del Gránulo	Control del uso de la malla adecuada. Control de la carga de la tolva.	Granulometría
Molienda	-Tiempo -Distancia entre los elementos que muelen por fricción	-Uniformidad de las partículas -Calidad física de las formas farmacéuticas	Tiempo Velocidad Amado de Equipo	Tamaño de partícula.
Desecación en lecho fluido.	-Tiempo -Temperatura de aire que entra y sale -Velocidad de aire -Caudal de vapor.	-Humedad del producto. -Tamaño de gránulo.	Iguales que los factores críticos.	Pérdida por desecación Granulometría.
Filtración y esterilización en seco.	-Tiempo -Temperatura y nivel de uniformidad -Carga del horno	-Esterilidad -Pirógenos	-Diagrama de carga. -Tiempo -Temperatura de cámara y producto.	Esterilidad Pirógenos.
Esterilidad por calor húmedo	-Temperatura -Tiempo	-Esterilidad	-Temperatura del vapor a la salida -Temperatura de la cámara y producto. -Presión -Tiempo	Esterilidad.

g. Instalaciones.

La calificación de las instalaciones incluyen cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento. En la fase de diseño debe considerarse la finalidad de la instalación, los productos a fabricar, las normas de GMP's y los requerimientos de productividad, así como el costo.

En las dos siguiente fases se supervisa cuidadosamente que todas las especificaciones se realicen adecuadamente, y en la última fase consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento continuo, limpieza, y control ambiental.

h. Calificación de las fases de fabricación.

Para cada tipo de especialidad farmacéutica hay varias fases en el proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo. Para un producto sólido, oral como las tabletas, las fases son:

Fraccionamiento.

Mezcla de los componentes secos.

Elaboración de aglutinante.

Elaboración de granulado.

Secar el granulado húmedo.

Molienda del granulado seco.

Lubricación.

Compresión.

Empaque.

i. Diseño del producto.

El diseño del producto consiste en la formulación, sistema de contenedor y cierre, procedimiento básico de fabricación y especificaciones de control de calidad y metodología. Un producto mal diseñado puede hacer imposible la validación y/o control de un proceso.

IV. Organización.

El establecimiento de un programa de validación comienza con la alta dirección, ya que serán necesarios recursos para llevar a cabo el programa.

La composición del equipo de validación dependerá de las variables del proceso a estudiar. Generalmente están involucrados en el programa de validación de la planta las siguientes áreas:

1. Control de Calidad.
 - a) Análisis químicos.
 - b) Análisis microbiológicos.
 - c) Garantía de calidad.
2. Producción.
3. Ingeniería.
4. Desarrollo del producto.

Otras funciones frecuentemente involucradas son:

1. Capacitación.
2. Estadística (para diseño experimental y evaluación de datos).
3. Compras (calificación de proveedores).
4. Seguridad.
5. Normas legales.

Ya que la validación del proceso es una operación de toda la planta, el programa es en última instancia la responsabilidad del gerente de planta. Éste puede o no nombrar a un coordinador de validación.

El programa de calificación consistirá en lo siguiente:

1. Diagrama de flujo y descripción del sistema.
2. Protocolo de calificación el cual incluye:
 - a) Parámetros a validar.
 - b) Método a usar.

c) Cómo serán analizados los resultados.

3. Redacción de los procedimientos operativos estandar (POS) para el sistema, incluyendo controles en proceso y procedimientos de comprobación.

V. Valor de la Validación.

Como ya se mencionó, las principales ventajas a obtener de un procedimiento bajo control por la consideración de la validación son:

- a. Reducción de costos.
- b. Optimización del proceso.
- c. Garantía de calidad.
- d. Cumplimiento de las normas legales.

A. Reducción de costos de calidad.

Una estimación conservadora de los costos de calidad en la industria farmacéutica los sitúa alrededor del 10-15% de los costos totales de fabricación.

Éstos costos medibles son altos, los costos ocultos pueden ser mayores. Consideremos el costo de los retiros del mercado, reclamos y demandas legales. Un retiro puede arruinar un producto o una compañía, y en el peor de los casos empañar la reputación del producto y de la compañía, ocasionando un descenso de las ventas y del beneficio.

Los persistentes problemas de rechazos en una planta pueden afectar negativamente a la moral y crear fricciones entre departamentos y trabajadores.

Invirtiendo en la prevención (validación), se reducen sus costos de control (análisis e inspección). En teoría, para un procedimiento validado, sobre el cual tenemos un absoluto control de todas sus variables, no sería necesario realizar ninguna inspección o análisis sobre producto terminado. A medida que se avanza hacia la situación ideal, los análisis de control de calidad disminuyen.

Para tener una visión más amplia de lo que son los costos de calidad, ver la tabla XII

Tabla XII.
COSTOS DE CALIDAD

TIPO DE COSTO	DEFINICION	EJEMPLOS
DE PREVENCIÓN	Son los gastos efectuados para prevenir fallas y/o reducir costos de estimación	<ul style="list-style-type: none"> a. Planificación de la calidad b. Sistemas de aprobación de proveedores c. Entrenamiento. d. Sanitización e. Mantenimiento preventivo. f. Calibración. g. Validación del proceso. h. Auditorías de QA. i. Autoinspecciones.
DE EVALUACION	Son costos de inspección de análisis y de evaluación de la calidad.	<ul style="list-style-type: none"> a. Inspección/Ensayo de materias primas y material de acondicionamiento. b. Inspección/Ensayo de materiales en proceso y producto terminado. c. Ensayos de Estabilidad.
DE FALLAS INTERNAS	Son costos asociados con material que no cumplen con los estándares de calidad	<ul style="list-style-type: none"> a. Rechazos b. Reprocesos. c. Repetición de ensayos. d. Desechos/Mermas. e. Productos con problemas.
DE FALLAS EXTERNAS	Son costos asociados con una condición no conforme después que el producto ha salido al mercado	<ul style="list-style-type: none"> a. Retiro del producto del mercado. b. Quejas. c. Devoluciones debido a problemas con la calidad.

B. Optimización del proceso.

Es hacer el proceso efectivo, perfecto o útil como sea posible al mínimo costo. La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc. da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo. Ejemplos: Reducción del tiempo de esterilización, reducción de tiempo de mezcla, procedimientos analíticos más rápidos y exactos.

C. Garantía de calidad.

"La validación es una extensión de los conceptos de Garantía de Calidad, puesto que es un estricto control del proceso, es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer todas las posibilidades del mismo".(2)

Sin procesos validados y controlados es imposible producir productos de calidad de manera consistente.

Las limitaciones del análisis final y el valor de la validación para garantizar la calidad de un lote son oficialmente reconocido por la USP que dice:

"Los datos obtenidos de los estudios de validación del proceso de fabricación y de los controles de proceso, pueden aportar una mayor garantía, que el lote cumpla con las especificaciones de una determinada monografía, que los datos analíticos obtenidos sobre unidades terminadas muestreadas de aquel lote".(3)

El análisis del producto final, a falta de validación, da poca garantía de calidad por varias razones entre las cuales están:

1. Tamaño muy limitado de muestra.
2. Número limitado de análisis sobre la muestra.
3. Sensibilidad limitada del análisis.

Entre otras, por lo que es conveniente partir desde el principio de la elaboración del producto con todos los parámetros controlados.

VI. Limitaciones.

No hay limitaciones inherentes en el concepto de validación, en relación a su capacidad de garantizar la calidad y reducir costos, pero en la práctica, la validación no debe considerarse un "cura-todo". Algunas de las limitaciones prácticas son el personal, la disponibilidad de las instalaciones y equipo, costos, tecnología inadecuada, etc.

CONCLUSIONES.

- El tamaño de partícula es una pauta importante en la absorción del principio activo, por lo que la determinación adecuada es de gran importancia para que la forma farmacéutica realice su acción terapéutica.

- El tamaño de partícula determina gran cantidad de características de una forma farmacéutica como son friabilidad, absorción, disolución, desintegración para los sólidos; homogeneidad en emulsiones y para suspensiones, estabilidad y floculación, así como solubilidad para soluciones.

- Las condiciones de molienda y cribado son determinadas por las características del material utilizado.

- Por lo anterior se concluye que las dos operaciones unitarias de cribado y molienda son de suma importancia en la elaboración de diversas formas farmacéuticas desde la materia prima hasta el producto terminado.

- La validación de una operación unitaria, así como un proceso o método de análisis da la seguridad de que se trabaja adecuadamente y con esto obtener un producto con las características de calidad requeridas.

- Para realizar una validación se deben tomar en cuenta todos los aspectos que estén involucrados en el proceso, método u operación unitaria para que ésta sea eficiente, segura y económica y para que todos estos procesos estén bajo un control continuo.

- A lo largo de este trabajo se presenta una serie de aspectos que se consideran importantes y de gran interés en la elaboración de diversas formas farmacéuticas para dar un enfoque totalmente farmacéutico y no desviarse a otros puntos.

BIBLIOGRAFIA.

1. EUGENE L. PARROTT, Ph. D.
Pharmaceutical Technology.
-3ª impres.- Minneapolis, Minn. : Burgess
publishing company, 1971.
p.p. 1 a 107.
2. LACHMAN, Leon; H.A. LIEBERMAN.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
3a ed.- Lea & Febirger, 1986.
p.p. 21 - 46.
3. LACHMAN, Leon; H.A. LIEBERMAN.
Pharmaceutical Dosage Forms.
Tablets, vol. 2
p.p. 77 - 138.
4. LACHAMAN, Leon, Op.cit.
p.p. 221, 692-703
5. JEANNIN, C., MANGEAT, A.
Ingeniería farmacéutica.
México : Manual moderno, 1986.
p.p. 415-444
6. ATACHE, J.M.
Biofarmacia.
México : Manual moderno
p.p 130-135

7. HELMAN, José.
Farmacotecnia: teórica y práctica.
México : Continental, 1982.
Tomo IV. p.p. 1147-1183
8. SERDAN ALVAREZ, Manuel. Tesis.
Reducción de tamaño.
México, 1964.
9. ROSE, Howard F.
Ingeniería de proyecto para plantas de proceso.
5a reimp.- México : Continental, 1979.
p.p. 436-438
10. CALVET, Enrique.
Química general aplicada a la industria.
3a ed.-Madrid : Salvat, 1956.
vol. 2.- p.p. 64-70, 183-185
11. Ibidem.
vol. 3.- p.p. 920-923
12. GEANKOPLIS, J. Christie.
Proceso de transportes y operaciones unitarias.
México : Continental, 1982.
p.p. 685-690, 740.
13. Prácticas del laboratorio de momentum de calor.
6a ed.-UNAM, Laboratorio de ingeniería química,
1986. p.p. 306-329.
14. REV. Pharmaceutical engineering.
May - Jun., 1984.

15. Remington.
Pharmaceuticals Sciences
Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co.
6ª ed. 1980.
16. J. Pharm. Sci. vol. 56, No. 7.
July 1967, p.p 847 - 853.
17. Op cit. vol. 52, No. 8.
August, 1963, p.p 781 - 791.
18. Idem
1963, p.p 150.
19. Edmund M. Fry.
General principles of process validation.
May - June; 1984.
p.p 33-36.
20. Brodsky P.,
Good Manufacturing Practice Regulations in finishing Operations.
p.p 115 - 120.
21. Validation considerations in pharmaceutical processes and plant desing.
A.F.M., p.p 15 - 20.
22. B.D. Couriel.
Validación de Procesos.
A.F.M.;1982.
23. Validación: Ejemplo de una política de validación en una empresa farmacéutica.
Febrero; 1986; 36p.

24. Th. Naumann.

Validación. Un concepto para la validación económica.

1986; 11p.

25. R.F. Kieffer.

¿Porque validar?

Rev. SAFyBI; Vol. 25; No. 67.

1985; p.p. 2091 - 2098.

26. Pharmaceutical Technology.

Concepts for reprocessing drug products.

PMA's; sept.; 1985.

p.p. 1927 - 1928.

27. Op. cit.

Process validation concepts for drug products.

PMA's;sept.; 1985.

p.p. 78 - 82.n

28. "Guideline of general principles of process validation", working draft revised

March 1984. Prepared by: Center for drugs and biologics and center for devices and Radiological Health, FDA.

29. 4a. European Seminar of Quality Control in the Pharmaceutical and cosmetic

Industries, sept. 25/26, 1980. University of Genevs, Switzerland.

30. The United States Pharmacopela. XX revisión.

pag, 5 (1980).