

10524  
41



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Ciencias Profesionales

**MANUAL BÁSICO PARA LA CARACTERIZACIÓN DE SÓLIDOS  
FARMACÉUTICOS.**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**  
P R E S E N T A  
SILVIA MENDOZA CARDELAS

ASESORES: D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL  
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

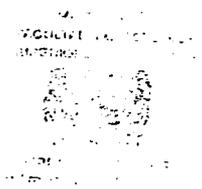


UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E**

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Manual Básico para la Caracterización  
de Sólidos Farmacéuticos.

---

que presenta la pasante: Silvia Mendoza Cardenas  
con número de cuenta: 09754692-4 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**A T E N T A M E N T E**

**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Agosto de 2002

PRESIDENTE	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>
VOCAL	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Enrique Amador González</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Marina L. Morales Galicia</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Luis Estrada Flores</u>

- A La UNAM y en especial a La FES CUAUTITLÁN.
- A JUANNA CARDELAS, no existen palabras para describir cuán importante eres. A MARIO MENDOZA, por tu espíritu de lucha y despertar mi curiosidad en este mundo de la Química. A ambos por estar siempre y en cada paso conmigo.
- A ANA en reconocimiento a su fuerza y Valor. A NIZ y SOSEL por nuestra complicidad.
- A GUADALUPE VÁZQUEZ, quien, desde donde recuerdo a estado conmigo, tu amor y respeto por la vida te han vuelto mi ejemplo.
- A RAMÓN, TAINYA, VERO Y MARTHA por que nuestros caminos son paralelos, pero seguimos aquí.
- A ABRAHAM, AIDA, ALVARO, ARTURO, BENJAMÍN, OMAR, RAFAEL, SERGIO R., SERGIO S., VÍCTOR Y XOCITL gracias por aguantar y aportar.
- A JOSÉ CARDELAS, CONSUELO MARTÍNEZ Y JOSÉ LOIS MENDOZA' gracias por mis padres.
- A mis sinodales por sus aportaciones. A mis sinodales, asesores, Prof. Gerardo, Dra. Raquel, Prof. Enrique Angeles y a quienes heya olvidado, en reconocimiento a su noble misión de orientar y fomentar el desarrollo.
- A QUIQUE AMADOR por su confianza, comprensión, amistad y ayuda. A JOAN JOSÉ DÍAZ por su apoyo y orientación. GRACIAS.
- A LEM FARMACIA, Reyes X, al T. Rodolfo de Microscopía Electrónica por su tiempo y a FES Zaragoza.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE GENERAL

Índice General.....	I
Índice de Figuras .....	ii
Índice de Tablas .....	lii
Introducción .....	1
Objetivos .....	3
I. Generalidades .....	4
<i>II. Propiedades Moleculares</i> .....	7
2.1 Infrarrojo .....	10
<i>III. Propiedades de Partícula</i> .....	23
3.1 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) .....	26
3.2 Análisis Térmico. Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) .....	41
3.3 Difracción de rayos X .....	53
<i>IV. Propiedades de Granel</i> .....	65
4.1 Distribución del tamaño de partícula. Método de Tamices .....	69
4.2 Área superficial. Método BET .....	78
4.3 Porosidad .....	86
4.4 Flujo .....	92
<i>V. Densidades</i> .....	96
5.1 Densidad Verdadera .....	96
5.2 Densidad Aparente .....	99
5.3 Densidad Compactada .....	100
5.4 Densidad de Partícula .....	101
5.5 Cinética de Consolidación .....	102
5.6 Índice de Hausner .....	104
5.7 Índice de Carr .....	105
<i>VI. Índice de Fluidez y "Floodability"</i> .....	111
6.1 Angulo de reposo .....	111
6.2 Compresibilidad .....	113
6.3 Angulo de espátula .....	114
6.4 Cohesión y Uniformidad .....	115
6.5 Angulo de cascada .....	118
6.6 Diferencia de ángulos .....	119
6.7 Dispersabilidad .....	119
<i>VII. Propiedades Farmacotecnicas del comprimido</i> .....	125
7.1 Diámetro y espesor .....	125
7.2 Friabilidad .....	126
7.3 Resistencia a la ruptura .....	128
7.4 Desintegración .....	134
7.5 Disolución .....	136
VIII. Comentario .....	144
IX. Anexo .....	145
X. Bibliografía .....	148

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

INDICE DE FIGURAS

*Cáp. II Propiedades Moleculares*

Figura 2.1 Espectro Electromagnético donde se ubica la zona de Infrarrojo. ....	10
Figura 2.2 Esquema de un enlace covalente así como de la vibración de los átomos...	11
Figura 2.3 Diagrama de un espectrómetro IR.....	14
Figura 2.4. Aparato IR clásico. Marca Perkin Elmer.....	14
Figura 2.5 Matriz usada para formar las pastillas, que serán utilizadas en el IR.....	16
Figura 2.6 Porta muestra clásico para pastilla.....	16
Figura 2.7 Espectro infrarrojo del Ácido Acetilsalicílico (Aspirina) y su interpretación de los principales picos.....	19
Figura 2.8 Espectros infrarrojos de Avicel PH101® y Avicel PH102®.....	20
Figura 2.9 Espectro infrarrojo de la Lactosa spray dried.....	21

*Cáp. III Propiedades de Partícula.*

Figura 3.1 Clasificación de los hábitos cristalinos.....	24
Figura 3.2 Clasificación de los cristales según la celda unitaria.....	25
Figura 3.3 Esquema y fotografía de la columna del SEM y fotografía de un microscopio electrónico de barrido, modelo JSM-25SII.....	27
Figura 3.4 Porta muestras para SEM con la muestra ya montada en su primera etapa.	31
Figura 3.5 Aparato donde se lleva a cabo el recubrimiento con Oro para obtener mayor conductividad.....	31
Figura 3.6 Relación del voltaje, tiempo y grosor en A.....	32
Figura 3.7 Colocación del porta muestra dentro del microscopio para poder iniciar el barrido.....	33
Figura 3.8 Ejemplos de fotografías obtenidas mediante Microscopia Electrónica de Barrido.....	35
Figura 3.9 Arreglos diferentes de una misma celda.....	36
Figura 3.10 Fotografías de lactosa monohidratada, ácido ortobórico y fenobarbital.....	39
Figura 3.11 Fotografía de Furosemida, ácido ascórbico y naproxeno.....	40
Figura 3.12 Esquema de un instrumento de compensación de calor.....	44
Figura 3.13 Esquema de un Instrumento de Flujo de calor.....	45
Figura 3.14 Calorímetro Diferencial de Barrido. Marca Perkin Elmer Modelo DSC4.....	45
Figura 3.15 Porta muestras y acercamiento del lugar donde se colocan.....	46
Figura 3.16 Esquema que muestra la información típica obtenida mediante CDB y DTA.....	47
Figura 3.17 Termogramas y la información que se obtiene.....	49
Figura 3.18 Esquema que muestra los componentes esenciales de un espectro de rayos X y posteriormente fotografía de esta parte en el difractómetro.....	54
Figura 3.19 Difracción de rayos X producida por un cristal.....	56
Figura 3.20 Mortero de Ágata.....	56
Figura 3.21 Porta muestra sin ensamblar y Porta muestra ensamblado con muestra....	57
Figura 3.22 Vista del Difractograma Siemens. Modelo Difraktome.....	58
Figura 3.23 Difractogramas de tres diferentes tipos de Lactosa.....	60
Figura 3.24 Difractograma donde se observa la influencia del tiempo de molienda sobre la cristalinidad de un cristal.....	61
Figura 3.25 Difractogramas de Avicel PH101 y Avicel PH102.....	62

Figura 3.26 Difractogramas de polimorfos de Furosemida.....	63
Figura 3.27 Difractograma de Celactosa.....	64

*Cáp. IV. Propiedades de Bulto.*

Figura 4.1 Esquemas del diámetro de Martín y de Feret.....	66
Figura 4.2 Pipeta de Anderson usada para el método de sedimentación.....	68
Figura 4.3 Esquema de las partes básicas de un sistema de rayos laser.....	69
Figura 4.4 Tamices de diferente número de apertura.....	70
Figura 4.5 Gráficas de los diferentes tipos de isotermas.....	79
Figura 4.6 Aparato clásico para determinaciones de área superficial. Marca Quantasorb Jr.....	81
Figura 4.7 Mantilla donde se lleva a cabo la degasificación.....	82
Figura 4.8 Diferencia de ángulo de contacto de un líquido que moja y uno que no moja.....	87
Figura 4.9 Esquematización de la porosidad interparticular e intraparticular.....	88
Figura 4.10 Porosímetro. Marca Fisión. Modelo Porosimeter 2000.....	90
Figura 4.11 Curva de intrusión y extrusión.....	91
Figura 4.12 Equipo "Flodex" para medir velocidad de flujo.....	94
Figura 4.13 Aparato "Erweka" para velocidad de flujo.....	94

*Cáp. V. Densidades.*

Figura 5.1 Representación gráfica de la densidad aparente.....	99
Figura 5.2 Representación gráfica de la densidad compactada.....	101
Figura 5.3 Representación gráfica de la densidad de partícula.....	101
Figura 5.4 Aparato en donde se lleva a cabo la cinética de consolidación. Marca Vankel.....	102
Figura 5.5 Fenómenos que ocurren durante una cinética de consolidación.....	103
Figura 5.6 Gráfica de Cinética de Consolidación.....	104

*Cáp. VI. Índice de Fluidez.*

Figura 6.1 Métodos dinámicos y estáticos para la medición del ángulo de reposo.....	112
Figura 6.2 Diseño de la espátula con la cual se lleva a cabo el ángulo de espátula.....	115
Figura 6.3 Esquema de un aparato clásico para medir dispersabilidad.....	119
Figura 6.4 Aparato Powder Tester.....	123
Figura 6.5 Esquema de las pruebas que involucra cada índice.....	123

*Cáp. VII. Propiedades del comprimido*

Figura 7.1 Vernier digital, usado para medir diámetro y espesor.....	126
Figura 7.2 Friabilizador marca Erweka. 2.1 Esquema del tambor que posee el friabilizador.....	127
Figura 7.3 Aparato usado para calcular la resistencia a la ruptura. Marca Vanderkamp.....	129
Figura 7.4 Gráfico clásico realizado para estudio de compactabilidad.....	130

Figura 7.5 Grafico del estudio de compactabilidad.....	131
Figura 7.6 Grafico del perfil de compactabilidad de Sulfatiazina.....	132
Figura 7.7 Grafico del perfil de compactabilidad.....	133
Figura 7.8 Grafico del estudio de compactabilidad para Cellactose.....	134
Figura 7.9 Desintegrador marca Elecsa. Modelo DES-30.....	135
Figura 7.10 Gráfico donde se observa el efecto de tamaño de partícula y su relación directa con la velocidad de disolución.....	137
Figura 7.11 Gráfico en donde se muestra la influencia del lubricante.....	138
Figura 7.12 Esquema del aparato USP 1 "Discos".....	140
Figura 7.13 Esquema del aparato de disolución USP II "paletas".....	141
Figura 7.14 Aparato Disolutor marca Vankel. Modelo VK 7000.....	142

INDICE DE TABLAS

Página.

*Cáp. II Propiedades Moleculares.*

Tabla 2.1 Resumen de los grupos funcionales obtenidos en un espectro de Infrarrojo.....	18
---	----

*Cáp. III Propiedades de Partícula.*

Tabla 3.1 Clasificación morfológica de las partículas de acuerdo a los hábitos observados.....	24
Tabla 3.2 Clasificación morfológica de las partículas según la celda unitaria que presenten.....	25
Tabla 3.3 Datos para la identificación de dos formas polimórficas de Acetaminofen...	26
Tabla 3.4 Influencia de la cristalización sobre el hábito cristalino.....	34

*Cáp. IV. Propiedades de Bullo.*

Tabla 4.1 Apertura del tamiz según su número de malla.....	70
Tabla 4.2 Propiedades de flujo que presentan las partículas según su tamaño.....	73
Tabla 4.3 Propiedades de flujo que presentan las partículas según su tamaño.....	73
Tabla 4.4 Resultados de un análisis de mallas.....	74
Tabla 4.5 Resultados de un análisis de mallas.....	75
Tabla 4.6 Ecuaciones para obtener diferentes tipos de diámetros.....	76
Tabla 4.7 Resultados de un análisis de distribución de tamaño mediante microscopia.....	77
Tabla 4.8 Áreas superficiales de algunos sólidos Farmacéuticos usados en el laboratorio.....	83
Tabla 4.9 Clasificación de los poros según su tamaño.....	86

*Cáp. V. Densidades.*

Tabla 5.1 Ventajas y desventajas de las diferentes técnicas usadas para determinar la densidad verdadera.....	98
Tabla 5.2 Interpretación del Índice de Hausner.....	105
Tabla 5.3 Interpretación del Índice de Carr.....	105
Tabla 5.4 Densidades y tipo de flujo que presentan diferentes polvos farmacéuticos...	107

*Cáp. VI. Índice de Fluidez.*

Tabla 6.1 Relación entre el ángulo de reposo y el flujo.....	113
Tabla 6.2. Datos de I.C. y ángulo de reposos de algunos sólidos farmacéuticos.....	114
Tabla 6.3 Interpretación de los valores obtenidos en las pruebas para evaluar el Índice de Fluidez.....	117
Tabla 6.4 Interpretación de los valores obtenidos en las pruebas para evaluar floodability.....	120

*Cáp. VII. Propiedades del comprimido*

Tabla 7.1 Resultados de perfil de compactabilidad para lactosa monohidratada.....	131
Tabla 7.2 Datos de perfil de compactabilidad de Sulfatiazina.....	130
Tabla 7.3 Resultados del perfil de compactabilidad.....	132
Tabla 7.4 Resultados del estudio de compactabilidad para Cellactose.....	133

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

## INTRODUCCION

Es evidente que la mayor parte de las presentaciones farmacéuticas son formas sólidas las cuales son producidas mediante una formulación óptima que debe incluir la caracterización de los sólidos farmacéuticos que la componen.

Actualmente los procesos de fabricación han incrementado el grado de automatización por lo que la industria farmacéutica debe estar a la vanguardia y sobre todo se ha cobrado conciencia sobre la importancia de documentar la información obtenida en el laboratorio.

Durante el desarrollo de una nueva fórmula es importante dar una especial atención a las propiedades físicas y químicas de los componentes de la formulación ya que uno de los pasos más importantes en el proceso de preformulación consiste en determinar la compatibilidad entre los excipientes y los principios activos ya que aunque en otro tiempo se llego a considerar que no existía interacción, entre ellos, por que los excipientes eran inertes actualmente, se ha demostrado que pueden existir interacciones entre ambos.

La prioridad de los organismos dedicados a la regulación en el área farmacéutica ha sido siempre la seguridad y eficacia de los sólidos farmacéuticos teniendo aspectos de pureza química y por ende propiedades fisicoquímicas de dichos sólidos muy presentes así como las propiedades del comprimido.

En Estados Unidos, generalmente, las especificaciones de los ensayos se encuentran en el "National Formulary", sin embargo los ensayos no mencionan métodos para obtener las propiedades físicas aunque se están desarrollando métodos generales para características físicas básicas como son tamaño de partícula, densidades y área superficial.

Se han formado comités para tratar desde diversas perspectivas el tema de la caracterización física y así incluirla en las monografías.

Por ejemplo, se menciona que a la lactosa se le realizan pruebas de identificación, color en solución, rotación específica, límites microbiológicos, acidez o basicidad, contenido de agua y metales pesados, pero no existen especificaciones o requerimientos que describan las características físicas asociadas con los diferentes tipos de lactosa.

La falta de caracterización física es un problema dado que la carencia de tales datos ha causado que no se detecten a tiempo algunas incompatibilidades, resultando en pérdida de tiempo y de dinero ya que se hace necesario volver a realizar el trabajo incluyendo la caracterización que se pudo haber hecho desde un inicio.

Ignorar los aspectos físicos y químicos puede causar serios problemas en la estabilidad de la formulación ya que se conoce una gran variedad de reacciones que se pueden dar en el estado sólido.

Las características físicas describen los atributos fundamentales que hacen funcionar a los sólidos farmacéuticos; es decir, explican el por qué el excipiente hace lo que hace

Es por ello que la caracterización física se torna crucial para el uso adecuado de los sólidos farmacéuticos en la formulación. Así como el llevar un protocolo en donde se registre toda la información que se vaya obteniendo, ya que así se puede ahorrar trabajo en

investigaciones futuras debido a que permite generar especificaciones sobre los sólidos farmacéuticos y por lo tanto minimizar tiempo. Las propiedades fisicotécnicas son esenciales para la producción de una formulación aceptable y se pueden establecer sobre la base de éstas el costo que tendrá dicha formulación.

Las aplicaciones de los excipientes se han vuelto más críticas, posiblemente como resultado de los sistemas innovadores de liberación de fármacos o de las propiedades únicas del principio activo; estas aplicaciones han llevado al desarrollo de excipientes especialmente diseñados para cubrir necesidades específicas.

Otra ventaja de la caracterización es que ayuda a estandarizar la metodología lo cual es importante porque permite que el fabricante y usuario trabajen con el mismo conjunto de reglas y se puede discutir con mayor frecuencia acerca de la variabilidad de las características de los sólidos farmacéuticos con los procesos de validación y desarrollo.

La caracterización física de los sólidos farmacéuticos puede ser clasificada en distintas formas, pero la manejada en este trabajo es la siguiente:

1. Propiedades a Nivel Molecular.
2. Propiedades a Nivel de Partícula.
3. Propiedades de Granel o Bulto.

También se manejan otros aspectos de la caracterización física que poseen gran importancia y son los siguientes:

1. Densidades
2. Índice de fluidez y "floodability"
3. Propiedades farmacotécnicas del comprimido.

La caracterización de la tableta o comprimido también es una parte importante ya que proporciona información acerca del logro de los objetivos planteados en la obtención de esta forma farmacéutica por lo que también se incluye algunas pruebas importantes.

El propósito de este manual es proporcionar a los alumnos de la carrera de Q.F.B. orientación farmacia la información básica necesaria sobre los métodos usados para la caracterización desde el fundamento hasta el tratamiento de los datos y la información que se puede obtener de cada método descrito.

También este trabajo busca fortalecer el conocimiento de la caracterización y se concientice acerca de su importancia en el proceso de la formulación como parte fundamental de la industria farmacéutica.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Realizar un manual para la caracterización de sólidos farmacéuticos, mediante una revisión bibliográfica en apoyo al área de farmacia de la licenciatura de Q.F.B.

### OBJETIVOS PARTICULARES

- Mostrar el fundamento de las pruebas generales de caracterización usadas en el laboratorio farmacéutico
- Explicar el procedimiento de las pruebas de caracterización más usadas en el laboratorio farmacéutico, mostrando equipo y condiciones necesarias para que se lleve a cabo la prueba. Así como los parámetros de referencia de cada prueba.
- Explicar mediante ejemplos el manejo de los datos obtenidos en cada prueba,

## I. GENERALIDADES

Al dominar en su mayor parte a la Química en su forma práctica los farmacéuticos de comienzos de la época moderna hicieron importantes descubrimientos trayendo con ello que se dejara de ver al farmacéutico de esa época como la persona que preparaba prescripciones secretas que contenían ingredientes de origen dudoso y que generalmente requerían manipulación de arte y técnica, dando paso a una mayor investigación.<sup>26</sup>

Desde la antigüedad los comprimidos han sido la forma farmacéutica más usada, en un principio se llamaron "TROCHES" y posteriormente en latín fueron llamadas "PASTILS", el término "PILULA" fue usado por primera vez por el enciclopedista romano Plinio en la enciclopedia de Historia Natural derivando de aquí el nombre de "PILDORA".<sup>41</sup>

El origen de estas formas también data de los griegos 500 años antes de cristo, quienes usaban la arcilla comprimida como remedio para las intoxicaciones y diarreas.

Los primeros detalles del proceso de tableteo hasta ahora conocidos fueron publicados por primera vez en 1843 en Gran Bretaña cuando Thomas Brockendon inventó la prensa manual para comprimir polvos produciendo solo comprimidos de grafito seguidos de los comprimidos de bicarbonato de potasio. Las ventajas que trajo consigo dicha prensa hizo que la balanza se inclinara hacia el desarrollo de nuevos principios activos cuya presentación farmacéutica fuera la tableta o comprimido.<sup>41</sup>

Así las tabletas o comprimidos son definidos de forma tradicional como una "forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria que contiene principios activos con actividad farmacológica con o sin excipientes cuyo método de fabricación es por compresión."<sup>37</sup>

Un breve listado sobre el porque son preferibles las tabletas o comprimidos como forma de administración farmacéutica:

- Estabilidad.
- Exactitud en la dosis.
- Control de disolución.
- Facilidad en el transporte.
- Comodidad para el paciente
- Reducción de efectos secundarios.
- Condiciones de almacenamiento.

Considerando lo anterior, los comprimidos son actualmente la forma farmacéutica sólida mas usada, según Michael Rubinstein en Pharmaceutical Technology el 80% de las presentaciones farmacéuticas son comprimidos.<sup>57</sup>

Sin olvidar por supuesto que existen otras formas farmacéuticas sólidas como lo son las cápsulas y granulados y que las suspensiones e inhaladores contienen partículas sólidas o sólidos farmacéuticos a los cuales también es necesario caracterizar.

Al evolucionar la industria farmacéutica se hizo racional la selección de nuevos principios activos con una biodisponibilidad elevada y constante, Bernard Proctor reconoció que la disolución era necesaria como un prerrequisito para la absorción del principio activo aunque

no fue hasta 1930 cuando científicos farmacéuticos realizaron pruebas de biodisponibilidad in vivo.<sup>69</sup>

Para llegar a una forma farmacéutica aceptable que cumpla con los requerimientos y objetivos establecidos es necesario realizar diferentes ensayos en donde se observe la interacción de los componentes de dicha fórmula.

La formulación está compuesta por el principio activo y los excipientes llamados "Sólidos Farmacéuticos".

**"PRINCIPIO ACTIVO:** es toda sustancia natural o sintética que tiene actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y acción biológica, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúne condiciones necesarias para ser empleada como ingrediente de un medicamento" NOM-073-SSA1-1993. Estab. De medicamentos.<sup>46</sup>

Tradicionalmente los excipientes han sido definidos como inertes, es decir, sin actividad farmacológica. Ahora es más correcto usar la definición de excipiente según la IPEC-America (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos).

**"EXCIPIENTE:** cualquier sustancia diferente del principio activo o profarmaco el cuál debe ser evaluado por seguridad y es incluido en la forma farmacéutica, además puede:

- Ser auxiliar en el proceso de manufactura.
- Proteger, apoyar o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad así como la aceptabilidad por parte del paciente.
- Auxiliar en la identificación del producto.
- Aumentar cualquier otro atributo de seguridad y efectividad del producto durante su almacenamiento o uso."

La caracterización de los sólidos farmacéuticos es un paso muy importante en el desarrollo de formas farmacéuticas ya que existen características fisicoquímicas y fisicotécnicas que afectan el desarrollo, siendo estos dos grupos los que engloban a las pruebas de caracterización, las cuales presentan características de calidad específicas que se verán reflejadas en el producto final.

Las propiedades fisicoquímicas están íntimamente relacionadas con la composición química y la estructura de los sólidos farmacéuticos dichas; propiedades influyen y llegan a predeterminar las características fisicotécnicas de los sólidos farmacéuticos.

Las propiedades fisicotécnicas determinan principalmente el comportamiento mecánico de los sólidos farmacéuticos.

Generalmente, la caracterización de los sólidos farmacéuticos se han enfocado en aspectos biofarmacéuticos de pureza química y muy poco a propiedades físicas de los sólidos o polvos es por ello que existe otro sistema de clasificación en donde las propiedades físicas cobran importancia siendo, este sistema el manejado en este trabajo.

Dichas propiedades se agrupan en 3 niveles que abarcan las pruebas básicas para la caracterización. Dichos niveles son:<sup>13, 16</sup>

1. Propiedades a nivel molecular.
2. Propiedades a nivel de partícula.

### 3. Propiedades de Granel o de Bulto.

Las propiedades de nivel molecular son las características que se pueden determinar mediante un conjunto de moléculas o una sola molécula, por ejemplo IR o RMN.

Las propiedades a nivel particular son las que se determinan mediante el análisis de unas cuantas partículas por ejemplo morfología, análisis térmico y cristalinidad por difracción de rayos X.

Las propiedades de bulto o de volumen o a granel se llevan a cabo con cantidades grandes de partículas, en comparación con los otros dos niveles, y pueden ser por ejemplo: área superficial, porosidad, flujo, distribución del tamaño de partícula.

Las densidades también se pueden considerar como parte de las pruebas realizadas para determinar las propiedades de bulto, así como el *Índice de Fluidez* y "*floodability*" solo que por la información que se puede obtener son tratadas en capítulos diferentes.

El curso de una investigación farmacéutica comienza con la preformulación; la probabilidad de que un nuevo compuesto resulte en un producto farmacéutico comercialmente viable, es muy reducida, es por ello que la industria farmacéutica ya no puede ni debe basarse solo en experiencias pasadas y mucho menos en especulaciones meramente empíricas para el desarrollo farmacéutico.

Como es bien sabido, la industria no cuenta con recursos económicos y humanos para desperdiciarlos en desarrollos empíricos. Es por ello que la caracterización toma gran importancia ya que la mayoría de problemas que se pueden presentar en el desarrollo y en el momento de producción se pueden solucionar al determinar las características físicas y químicas de los sólidos farmacéuticos involucrados en la fabricación del comprimido, deduciendo así que es esencial obtener la máxima información posible acerca de los sólidos farmacéuticos en una fase muy temprana del desarrollo.

Existen diversos métodos por los cuales se pueden obtener las características buscadas. Algunos de los métodos son muy costosos; otros, por el contrario, son más baratos y poseen el mismo grado de confiabilidad. Como profesionales del área farmacéutica es de suma importancia el tener pleno conocimiento de los métodos más usados e importantes para la caracterización; es por ello que también se hace necesario el estar consciente de que debemos de trabajar sobre especificaciones establecidas y que la caracterización bien realizada crea un sistema de información tal, que puede ser utilizado tanto en el desarrollo farmacéutico como en la relación proveedor empresa para conocer quien nos ofrece la mejor calidad.

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos, en este caso comprimidos, es necesario tener una comprensión de las propiedades físicas y químicas de los sólidos farmacéuticos antes de incorporarlos en la formulación del comprimido.

El desarrollo de una formulación óptima no es tarea fácil y existen muchos factores que afectan este proceso. Por ello, siempre ha resultado conveniente el proceso de caracterización de los sólidos farmacéuticos.

## II. PROPIEDADES MOLECULARES

Las propiedades moleculares son aquellas características de los sólidos farmacéuticos que dan información acerca de la estructura química de la molécula; ayudan a la identificación de grupos funcionales presentes en estos.

Con cantidades pequeñas de la muestra, las propiedades moleculares pueden ser determinadas en un estado temprano del desarrollo farmacéutico. Aunque los métodos usados para determinar dichas propiedades son de naturaleza espectroscópica, la información que se puede obtener dependerá del diseño apropiado de los experimentos. Por ejemplo, un buen desarrollo de la técnica necesitará cantidades que entran en un rango de gramos a microgramos de la materia prima.<sup>12</sup>

Dentro de los métodos usados para determinar las propiedades a nivel molecular son: Espectroscopia de UV, Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear.

A continuación se presenta un breve resumen sobre la aplicación de la espectroscopia UV y de Resonancia Magnética Nuclear.

### ESPECTROSCOPIA UV.<sup>12, 59</sup>

Como la mayoría de los sólidos son de naturaleza "opaca", las investigaciones toman un rumbo en dirección a algunos tipos de espectroscopia electrónica como una manera de caracterización que no puede ser obtenida en un modo de transmisión. Por ello algunos estudios fueron desarrollados en el estado sólido usando técnicas de reflexión.

Aunque la mayoría de los investigadores se han mostrado familiarizados con el aspecto de la fase acuosa, se sigue trabajando en adaptar todas las técnicas a una fase sólida para el uso en la caracterización de sólidos farmacéuticos.

La aplicación más importante de la espectroscopia ultra violeta y Visible es en el campo de las medidas de "color", pinturas para papel, textiles, pinturas industriales y tiene una relevante importancia en el área de los tintes.<sup>12</sup>

En la industria farmacéutica ha sido similar el interés en el aspecto del uso de agentes colorantes en diversas formulaciones. Sin embargo, también ha sido utilizada por diferentes investigadores en estudios de cinética y en mecanismos asociados con una gran variedad de reacciones que han sido encontradas en el estado sólido y por lo tanto en el estudio de la interacción entre los componentes de la formula.<sup>59</sup>

Los investigadores han guiado sus diseños 3 condiciones:<sup>12</sup>

1. Interacciones excipiente – principio activo.
2. Vías de degradación del principio activo.

- Alteraciones en la biodisponibilidad debido a la quimisorción del principio activo sobre otros componentes en la formulación.

### RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.<sup>59, 70.</sup>

La espectroscopia de la Resonancia Magnética Nuclear se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 a 900 MHz. En el proceso de absorción están implicados los núcleos de los átomos en vez de los electrones exteriores. Es necesario colocar al analito en un intenso campo magnético con el fin de que aparezcan los estados de energía de los núcleos que hagan posible la absorción.<sup>59</sup>

Las bases teóricas de la espectroscopia RMN las propuso W. Pauli en 1924, quien sugirió que ciertos núcleos atómicos deberían tener propiedades de espín y momento magnético y por lo tanto, al exponerlos a un campo magnético conducirían a un desdoblamiento de energía. Hasta 1946, Bloch en Stanford y Purcel en Harvard de forma independiente demostraron que los núcleos en un campo magnético intenso absorben radiación electromagnética<sup>70</sup>.

Se utilizan dos tipos de espectrómetros de RMN, de onda continua (CW) y de impulsos, o de transformada de Fourier (FT/RMN). En ambos instrumentos se coloca la muestra en un potente campo magnético y se irradia con energía de radiofrecuencia.

Estas ondas de radio provocan que los núcleos de la molécula envíen señales que sólo pueden ser recibidas en un receptor de radio especial, que esta adaptado a un decodificador. Este decodificador se llama algoritmo de la Transformada de Fourier. Se trata de una compleja ecuación que traduce el lenguaje de los núcleos en información más sencilla de interpretar. Después es analizada para determinar muchas características distintas de la molécula y su entorno, como por ejemplo, la estructura de la molécula.<sup>12</sup>

Mientras que los núcleos cargados positivamente giran o presentan resonancia, esta carga en movimiento crea un *momento magnético*. Cuando no existe un campo magnético, estos pequeños imanes se encuentran alineados al azar, pero cuando se los coloca dentro de un campo magnético homogéneo, los momentos magnéticos se alinean con el campo magnético. El movimiento térmico de la molécula crea un torque que hace que el momento magnético se "bamboleo". Cuando el momento magnético es desviado del campo magnético aplicado, algunos de estos momentos magnéticos son detectados en posición perpendicular (90°) al campo magnético aplicado.<sup>70</sup>

Núcleos diferentes resuenan a distintas frecuencias. Esto quiere decir que para hacerlo cambiar de posición, se debe bombardear un átomo de carbono con una onda de radio de frecuencia diferente a la de un átomo de hidrógeno. También quiere decir que átomos similares en diferentes entornos, como por ejemplo un

hidrógeno unido a un oxígeno y un hidrógeno unido a un carbono, cambian de posición a distintas frecuencias. Observando a qué frecuencia cambian de posición estos núcleos, puede determinarse cómo está compuesta la molécula, como así también otras interesantes propiedades de la misma.

Los electrones que rodean los núcleos que giran, también están cargados y de igual forma giran, se sabe, que una carga que gira crea un campo magnético, opuesto al campo magnético aplicado. Esto reduce la magnitud del campo magnético aplicado que llega a los núcleos. En otras palabras, los electrones "apantallan" los núcleos del campo magnético total. Debido a que la frecuencia de resonancia de los núcleos depende de la intensidad del campo magnético que éstos "sienten".<sup>59</sup>

La RMN dentro de la investigación farmacéutica ha sido utilizada en trabajos de química orgánica en estudios típicos que incluyen la deducción estructural de los compuestos e investigaciones acerca de la quiralidad de los sólidos farmacéuticos así como determinación del metabolismo celular y estudios de proteínas. Generalmente se usa para la deducción estructural aunque cabe mencionar que tiene aplicaciones analíticas y todas las determinaciones se llevan a cabo en solución.<sup>12</sup>

Cerca del 90% de los productos farmacéuticos existentes en el mercado son de forma sólida y la RMN sigue aún con algunos problemas en el desarrollo de los métodos para aplicaciones farmacéuticas sólidas.<sup>59</sup>

Como bien se sabe, existe el fenómeno de polimorfismo y las diferentes formas que se presentan algunas veces muestran diferencias significativas en solubilidad, biodisponibilidad, procesabilidad y estabilidad física y química. En ocasiones las condiciones de proceso de la formulación pueden causar alteraciones o incrementar la interacción con los excipientes. Es por ello que las técnicas analíticas del estado sólido son muy importantes en la caracterización de sólidos farmacéuticos.<sup>12</sup>

Se ha logrado desarrollar algunas técnicas de caracterización de sólidos farmacéuticos en fase sólida por medio de RMN gracias a los recientes avances en software y hardware. Aunque por desgracia no se ha superado del todo el uso de la fase acuosa sumado al hecho de que existen interacciones magnéticas tanto en la fase sólida como en la fase acuosa.

La RMN es un método que puede ser usado en conjunción con otras técnicas como son análisis termogravimétrico, Infrarrojo, calorimetría Diferencial de Barrido y difracción de rayos-X para la investigación de sólidos farmacéuticos.

Finalmente la técnica multinuclear de RMN en estado sólido ha sido básicamente aplicada al estudio del polimorfismo en niveles cuantitativos y cualitativos.<sup>59</sup>

## 2.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

En opinión de algunos autores como Thomas Barber, el uso del Infrarrojo es una de las herramientas más útiles para la química Orgánica y Química Analítica.<sup>7</sup>

Todas las moléculas de interés farmacéutico absorben de alguna forma la radiación electromagnética. Dentro del espectro electromagnético se encuentra la región del Infrarrojo, *Infra* proviene del latín que quiere decir "debajo" por lo tanto Infrarrojo (IR) significa "debajo del rojo", la figura 2.1 muestra la posición del Infrarrojo en el espectro electromagnético.<sup>52</sup>

### Espectro Electromagnético

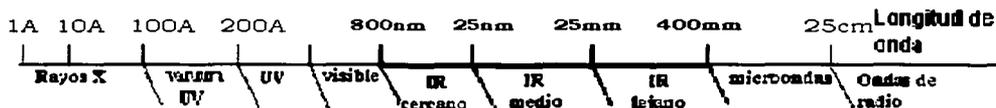


Fig. 2.1 Espectro Electromagnético donde se ubica la zona de Infrarrojo.

A principios de los años ochenta, los instrumentos para la región del infrarrojo eran del tipo dispersivo, contando con las rejillas de difracción. Sin embargo, a partir de ese momento, tuvo lugar un cambio espectacular en la instrumentación del IR de tal manera que ahora la mayoría de los instrumentos nuevos son del tipo de transformada de Fourier.<sup>52</sup>

Los primeros que desarrollaron la espectroscopia de transformada de Fourier fueron los astrónomos a principios de los años cincuenta, para estudiar los espectros infrarrojos de las estrellas lejanas, una década más tarde se publicaron las primeras aplicaciones químicas, a finales de los años sesenta se comercializaron instrumentos para estudios de química en las regiones del IR lejano ( $10$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ ) y del infrarrojo ordinario.

Las ventajas que ofrece la transformada de Fourier son:<sup>72</sup>

1. Mayor rendimiento que se obtiene por que estos instrumentos tiene pocos elementos ópticos y carecen de rendijas que atenúen la radiación, por lo tanto, la potencia de radiación que alcanza el detector es mucho mayor que en los instrumentos dispersivos.
2. Posee un elevado poder de resolución y reproducibilidad en la longitud de onda que posibilita el análisis de espectros completos.
3. Todas las radiaciones de la fuente llegan al detector a la vez y se puede por lo tanto obtener un espectro en pocos segundos.

Los espectros de absorción, emisión y reflexión en el infrarrojo de especies moleculares se puede explicar asumiendo que todos son el resultado de los distintos cambios energéticos producidos en las transiciones de las moléculas de unos estados de energía vibracionales y rotacionales a otros. Siendo los espectros de absorción los más comunes.<sup>70</sup>

Para absorber la radiación en el infrarrojo, una molécula debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación. Solo en estas circunstancias el campo eléctrico alterno de la radiación puede interaccionar con la molécula y provocar cambios en la amplitud de alguno de sus movimientos. La energía necesaria para provocar un cambio en los niveles rotacionales es muy pequeña y la absorción por los gases en la región del infrarrojo lejano se caracteriza por líneas discretas bien definidas, en los líquidos o los sólidos los choques e interacciones intramoleculares causan el ensanchamiento de las líneas originando un espectro continuo.<sup>70</sup>

Los niveles de energía vibracionales también están cuantizados y para la mayoría de las moléculas las diferencias de energía entre estos estados corresponden a la región del infrarrojo medio y en esta zona el espectro de un gas consta por lo general de una serie de líneas muy próximas entre sí. Por otra parte en los sólidos y líquidos la rotación está muy restringida quedando sólo picos vibracionales algo ensanchados.<sup>12, 59.</sup>

La figura 2.2 esquematiza que un enlace covalente entre dos átomos funciona como un resorte, si se estira el enlace una fuerza de restauración jala entre sí a los dos átomos hacia la longitud del enlace en equilibrio. Si se comprime el enlace, la fuerza de restitución empuja los dos átomos apartándolos. Si se estira o se comprime el enlace y después se suelta, los átomos vibran.<sup>70</sup>

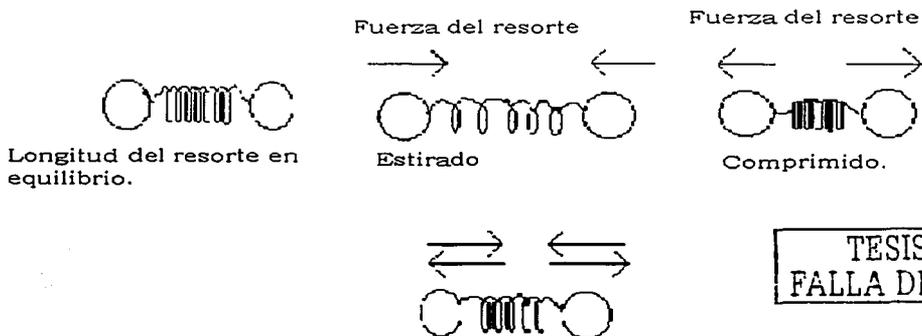


Fig. 2.2 Esquemalización de un enlace covalente así como de la vibración de los átomos.

Pueden distinguirse dos características básicas de vibraciones: de tensión y de flexión. Una vibración de tensión supone un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos.

Las vibraciones de flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo entre dos enlaces. En una molécula que contiene mas de dos átomos es posible que se produzca una interacción o acoplamiento de las vibraciones si éstas involucran enlaces con un mismo átomo central. El resultado del acoplamiento es un cambio en las características de las vibraciones implicadas.

Los átomos mas pesados vibran menos que los más ligeros. En un grupo de enlaces con energías similares de enlace, la frecuencia disminuye cuando aumenta el peso atómico.<sup>70</sup>

Los instrumentos para la medida de la absorción en el infrarrojo requieren una fuente continua de radiación en el infrarrojo y un detector sensible a esta radiación.<sup>59</sup>

Las fuentes de radiación en el infrarrojo constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K, algunas de las fuentes usadas son:<sup>59</sup>

1. Emisor de Nernst- está constituido por óxidos de tierras raras (circonio, torio, cerio y un aglutinante).
2. Fuente Global. Un Globar en una varilla de carburo de silicio.
3. Fuente de Filamento incandescente. Consiste en una espiral muy apretada de alambre de nicromo.
4. Arco de Mercurio. Una lampara de filamento de wolframio.
5. Fuente Láser de dióxido de carbono. Se usa para el control de la concentración de ciertos contaminantes atmosféricos y para la determinación de especies absorbentes en disoluciones acuosas, se utiliza como fuente de infrarrojo un láser sintonizable de dióxido de carbono.

Los detectores de infrarrojo son de tres tipos:<sup>59</sup>

1. Detectores Térmicos. Se emplean para la detección de todas las longitudes de ondas del infrarrojo, excepto para las más cortas. Con este dispositivo se mide el incremento de temperatura que resulta cuando un pequeño cuerpo negro absorbe la radiación. Los cambios de temperatura se limitan a unas pocas milésimas de grado Kelvin. Para proteger a estos tipos de detectores de los cambios térmicos cercanos se mantienen al vacío.
2. Detectores piroeléctricos. Se construyen con laminas cristalinas de materiales piroeléctricos que son aislantes con propiedades térmicas y

eléctricas especiales, el material piroeléctrico más utilizado es el sulfato de triglicerina que al incidir la radiación en el infrarrojo cambia la temperatura y se altera la distribución de carga a través del cristal lo que se puede detectar como una corriente en un circuito eléctrico. La mayoría de los espectrofotómetros de infrarrojo de transformada de Fourier emplean este tipo de detector.

3. Detectores fotoconductores. Constan de una delgada película de un material semiconductor como sulfuro de plomo, telururo de cadmio/mercurio o antimonio de indio depositada sobre una superficie de vidrio no conductora y sellada en una cámara al vacío para proteger al semiconductor de la atmósfera. Estos detectores se deben de enfriar con nitrógeno líquido para minimizar el ruido térmico.

Cuando los espectrófotómetros de infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) aparecieron por primera vez en el mercado, requerían frecuentes ajustes mecánicos; por este motivo su uso se limitó a aplicaciones especiales donde sus características únicas de rapidez, alta resolución, sensibilidad y una precisión y exactitud de la longitud de onda eran esenciales. En la actualidad, dichos instrumentos se han convertido en equipos fiables y de fácil mantenimiento.<sup>12</sup>

En un instrumento típico se emplean dos rayos de luz, el rayo de muestra pasa a través de la celda de la muestra, que la mantiene en forma de capa delgada o en disolución. El rayo de referencia pasa a través de una celda de referencia que contiene solo el solvente. Un espejo rotatorio permite que la luz de cada rayo llegue en forma alternada al monocromador.<sup>59</sup>

El monocromador emplea prismas o rejillas de difracción (siendo estas más resistentes a las acciones ambientales y más duraderas) para permitir el paso solo de una frecuencia de luz hacia el detector. Recorre el rango de frecuencias del infrarrojo, generando a lo largo del eje X de una gráfica las frecuencias correspondientes. Las frecuencias mayores (menores longitudes de onda) se grafican a la izquierda del espectro.

La señal del detector es proporcional a la diferencia en la intensidad de la luz de los rayos de muestra y de referencia. El rayo de referencia compensa cualquier absorción por el aire o por el solvente. La señal del detector controla el movimiento de la plumilla a lo largo del eje Y donde se encuentra el 100% de transmitancia es decir no hay absorción en la parte superior de la gráfica y el 0% de transmitancia, es decir, absorción de toda la luz, en la parte inferior. En la figura 2.3 se presenta un diagrama sobre el funcionamiento de un espectrómetro de IR.<sup>59</sup>

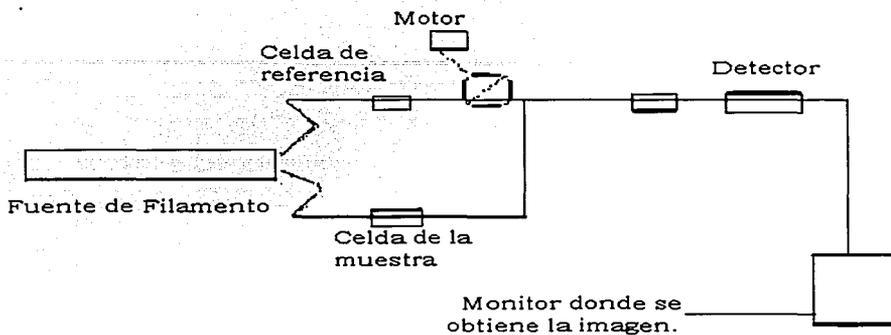


Fig. 2.3. Diagrama de un espectrómetro IR.

En la figura 2.4 se muestra un aparato clásico de Infrarrojo, en donde se puede apreciar el lugar donde se coloca el porta muestras.

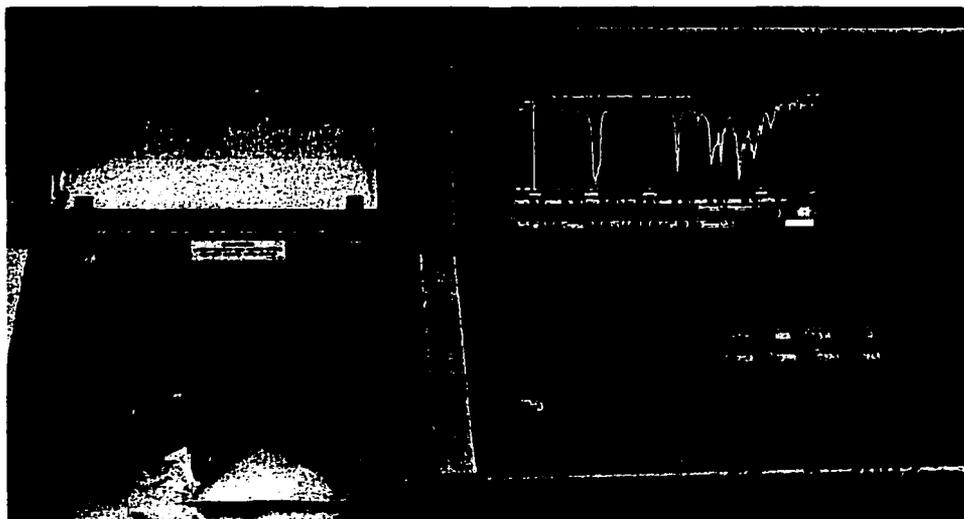


Figura 2.4. Aparato IR clásico. Marca Perkin Elmer.

Pequeñas diferencias en la estructura y la constitución de las moléculas dan lugar a cambio significativo en la distribución de los picos de absorción en la región infrarroja que va de 1200 a 700  $\text{cm}^{-1}$ , dando como resultado lo que se llama "Huella Dactilar". En consecuencia un rango muy parecido entre estos dos espectros en esta región constituye una fuerte evidencia de la identidad de los compuestos que producen los espectros. La mayoría de los enlaces sencillos originan bandas de absorción a estas frecuencias, como sus energías son aproximadamente iguales, se producen interacciones fuertes entre los enlaces vecinos. Las bandas de absorción son, por tanto, la combinación de estas distintas interacciones y dependen de la estructura del esqueleto completo de la molécula. Debido a su complejidad, rara vez es posible la interpretación exacta de los espectros en esta región, por otra parte esta complejidad es la que conduce a la singularidad y utilidad para los fines de identificación.<sup>5 y 25</sup>

La preparación de las muestras para el registro de los espectros de infrarrojo, es relativamente sencilla pero muy importante, ya que de ello depende la calidad del espectro obtenido. Se pueden registrar espectros infrarrojos de muestras en diferentes estados de agregación: gas, líquido, sólido así como sustancias disueltas en disolventes o formando suspensiones en aceites de parafina o perfluoroqueroseno.<sup>5</sup>

Para los objetivos de este manual solo se describirá el manejo de la muestra en estado sólido.

- PASTILLAS: Una técnica clásica para el manejo de las muestras sólidas es el formar pastillas o pellets.<sup>5</sup>

La forma más común es la pastilla de bromuro de potasio o cloruro de potasio. Consiste en triturar en un mortero de ágata 1-2 mg de sólido problema con 100-200 mg de la sal alcalina la cual debe de tener un estado de división que se encuentre dentro de las mallas 100-200 y se guarda en un pesa filtro a 110°C en una estufa de desecación para mantenerla anhidra. Con este tipo de soporte transparente se obtiene un registro con una absorción de luz del orden del 10% a lo largo del intervalo de frecuencias de 4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ .

La pastilla se prepara triturando la muestra en un mortero de ágata en una porción de problema del 1% sobre la cantidad de sal y a continuación se introduce en la matriz (fig. 2.5) y se somete a una presión elevada en una prensa hidráulica a 4 MPa o situar el manómetro a 10-12 Tn/pie<sup>2</sup> al mismo tiempo por el orificio de la matriz se hace un vacío de unos 2 mm de Hg simultáneamente con la aplicación de la presión. Se precisa un tiempo de 4-5 minutos para lograr la sintetización de la sal, que es una cristalización forzada, que produce una pastilla transparente en la que están dispersas pequeñas partículas de la muestra.

La transparencia de la pastilla dependerá mucho de la humedad de la sal, la absorción de la humedad durante la preparación de la muestra se evita con el vacío. Otra desventaja que existe es que cuando se trabaja en investigaciones farmacéuticas de polimorfos las sales ocupadas pueden afectar a éstos.

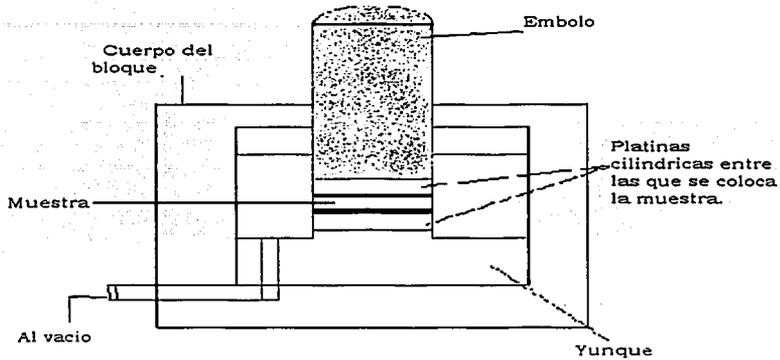


Fig. 2.5. Matriz usada para formar las pastillas, que serán utilizadas en el IR.

Una vez obtenida la pastilla se coloca en el porta muestras (figura 2.6) y éste se sitúa dentro del aparato para poder iniciar el análisis.



Figura 2.6. Porta muestra clásico para pastilla.

**SUSPENSIONES:** Cuando los sólidos no son solubles en un disolvente transparente en la región del infrarrojo o no es conveniente prepararlos en forma de pastillas sus espectros se suelen obtener por dispersión del analito en una suspensión de aceite mineral o un hidrocarburo fluorado.

Las suspensiones se preparan moliendo aproximadamente 1 mg de la muestra finamente pulverizada (tamaño de partícula menor a 2 micras) en presencia de una o dos gotas de un aceite hidrocarbonado pesado (generalmente se usa Nujol<sup>1</sup> o Fluorolube<sup>2</sup>) la pasta que se forma se coloca sobre un cristal de NaCl o KBr y se registra el espectro en un porta muestras.

Se debe de tener especial cuidado con el solvente que se va a usar y lo que se desea determinar a fin de evitar posibles interacciones. Es una buena técnica para la identificación cualitativa de los polimorfos.

1. Nujol es el nombre que recibe la parafina líquida, la cuál es una mezcla de hidrocarburos líquidos que se obtiene del petróleo y se usa en la industria farmacéutica y como lubricante.
2. El Fluorolube es un hidrocarburo líquido halogenado, en este caso, contiene flúor.

#### IDENTIFICACION E INTERPRETACION DEL ESPECTRO INFRARROJO. <sup>5, 12</sup> 25, 59 70

En los años recientes, la identificación e interpretación del espectro se ha realizado por medio de sistemas computacionales, existen programas que almacenan una gran cantidad de espectros que sirven para la identificación de los compuestos o los grupos funcionales de estos, lo que facilita el trabajo.

Aun así es importante que la identificación sea mediante una comparación cuidadosa del espectro obtenido de la muestra y el espectro obtenido de la base de datos.

En algunos sistemas es posible sobreponer el espectro de la muestra y el de referencia para facilitar la comparación e identificación de algunas diferencias importantes. El método empleado para la identificación dependerá de que otra información se tenga a la mano por ejemplo: reacciones de color, Rf etc.

Si se tiene la sospecha del tipo de muestra es la que se está manejando, el espectro obtenido puede ser comparado con uno obtenido de una muestra pura.

Si el compuesto es desconocido o puede caer en varias clases la referencia pueden ser espectros obtenidos de monografías y de la base de datos.

Es importante recordar que diferentes formas del compuesto dan espectros distintos.

La fase final del proceso de identificación es la comparación del espectro de la muestra con un espectro obtenido a partir de una muestra pura, ambos deben ser obtenidos bajo condiciones iguales y de ser posible en el mismo aparato, mismo día y mismo analista.

En la tabla 2.1 se presentan una relación de las bandas obtenidos en los grupos funcionales mas comunes y que son usadas para la identificación de la muestra y de sus grupos funcionales.

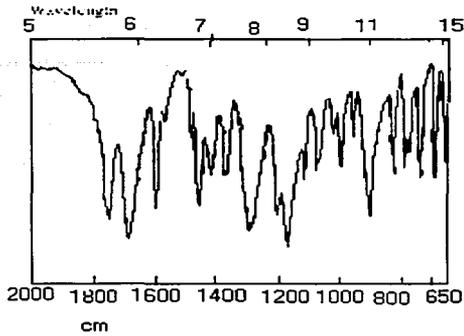
Tabla 2.1. Resumen de los grupos funcionales obtenidos en un espectro de Infrarrojo.

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Grupo Funcional	Observaciones
3300 – 3640	O-H de alcohol	Ancho siempre
	N-H amina o amida	Ancho, agudo o ancho con picos
	≡C-H alquino	Agudo siempre
3000 – 2850	-C-H de alcano	Menor y muy cercano a 3000 cm <sup>-1</sup>
	=C-H de alqueno	Mayor y cercano a 3000 cm <sup>-1</sup>
	O-H de ácido	Muy ancho
2200 – 2260	-C≡C de alquilo	Menor y cercano a 3000cm <sup>-1</sup>
	-C≡N de nitrilo	Mayor y cercano a 2200
1670 – 1780	C=O muy fuerte	Cetonas, aldehidos, ácidos ésteres a valores más altos, aproximadamente 1735cm <sup>-1</sup>
3030 1600 - 1500	=C-(R) <sub>2</sub> Ciclos aromáticos	Comp. Aromáticos Ciclos aromáticos
1660	C=C	La conjugación baja el número de onda C=C aromático a unos 1600 cm <sup>-1</sup>
	C=N	Más fuerte que C≡C
	C=O de amida	Más fuerte que C=C

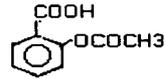
Para la interpretación del espectro infrarrojo haremos uso de algunos ejemplos.

En la figura 2.7 se presenta el espectro de infrarrojo obtenido a partir del Ácido Acetilsalicílico y la explicación sobre la identificación de los grupos funcionales.<sup>44</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Estructura e IR del ácido acetilsalicílico (Aspirina).

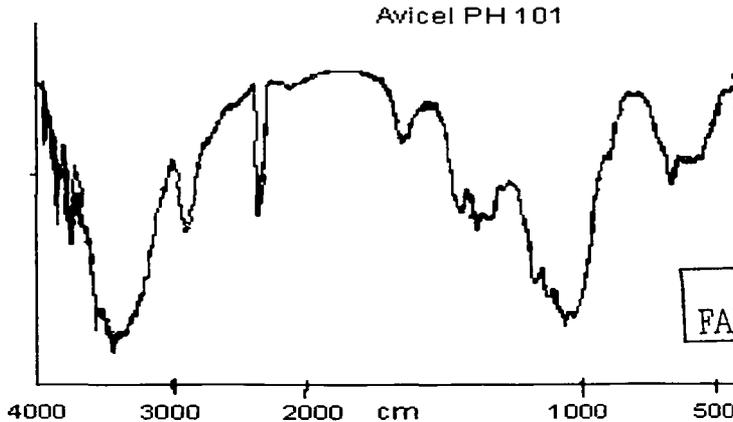


Grupo funcional	Número de onda de los picos que lo identifica
Ac. carboxílico	> 1100
Ciclo Aromatico	1219
Ester(Grupo carbonilo)	1755 y 1688

En la zona por debajo de los 1500 cm es la región de huellas dactilares en la zona de infrarrojo

Fig. 2.7 Espectro infrarrojo del Ácido Acetilsalicílico (Aspirina) y su interpretación de los principales picos.

En la figura 2.8 se presentan los espectros infrarrojos de Avicel PH101® y Avicel PH102®, ambos son celulosas microcristalinas, utilizados como diluyente - desintegrante.<sup>2</sup>



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

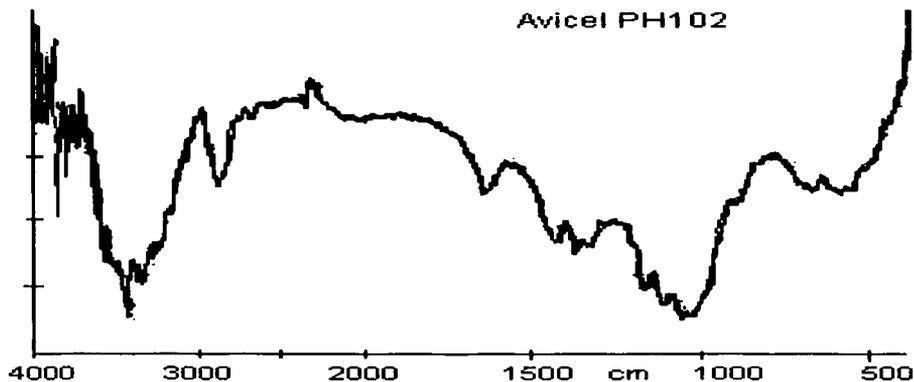


Figura 2.8. Espectros infrarrojos de Avicel PH101® y Avicel PH102®

En el Avicel PH101® los principales picos de identificación se encuentran en  $2360.3$  y en  $1027.9 \text{ cm}^{-1}$ .

Mientras que en el Avicel PH102® los picos más importantes se localizan en  $3431.1$  y en  $1859.8 \text{ cm}^{-1}$ .

Aunque ambos excipientes son celulosas microcristalinas existen diferencias entre ellos y el Infrarrojo es una técnica muy útil para la identificación de cada uno de ellos. Las principales diferencias se deben al tamaño de partícula, humedad y densidad. Por ejemplo el Avicel PH101® posee un tamaño de partícula de  $50 \mu\text{m}$  y el Avicel PH102® su tamaño de partícula es de  $90 \mu\text{m}$ .

En la figura 2.9 se presenta el espectro infrarrojo de la Lactosa spray dried que consiste en una unidad de galactosa y una de glucosa en sus dos formas isómeras, alfa y beta. Su fórmula condensada es:  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACIÓN

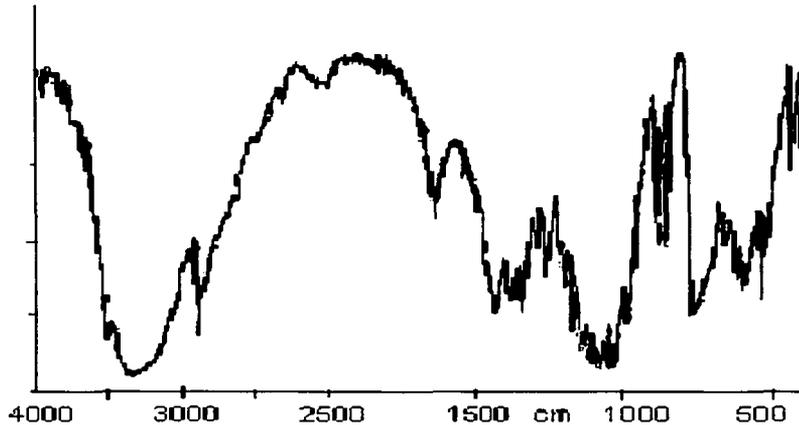


Figura 2.9. Espectro infrarrojo de la Lactosa spray dry

Los principales picos de identificación de la lactosa spray dried son: 3342.9 y 2900.8 debidos a los grupos hidroxilos presentes en la molécula. 1554.2 y 1433.7 debidos a grupos aromáticos y los picos 876.1, 776.2, 607.2, 551.7 y 469.1 se deben a la presencia de alcanos y a la huella dactilar.

#### APLICACIONES FARMACEUTICAS DEL INFRARROJO<sup>12, 30,42, 47 y 59.</sup>

La región más utilizada es la región del infrarrojo medio para análisis cualitativos y cuantitativos, la región del infrarrojo cercano también encuentra una considerable utilidad en la determinación cuantitativa de ciertas especies como el agua, dióxido de carbono, azufre, hidrocarburos de bajo peso molecular, nitrógeno amínico y muchos otros compuestos sencillos que tienen interés en agricultura y en industria. Actualmente se están desarrollando métodos mediante los cuales exista un mayor uso del IR cercano (NIR) en la industria farmacéutica.

Algunos de los avances son básicamente en el estudio de los sólidos farmacéuticos y están enfocados a la determinación del tamaño de partícula, identificación de grupos funcionales, homogeneidad y humedad de la muestra.

También se han desarrollado técnicas que se puedan integrar a la espectroscopia de Infrarrojo Cercano y obtener información en forma tridimensional, conocido como espectro hipercubico en donde, el eje X y Y

representan la información espacial y el eje Z representa la reflectancia a una longitud de onda previamente seleccionada dentro del NIR.

La principal utilidad de la región infrarroja lejana consiste en la determinación de estructuras de especies inorgánicas y organometálicas que se basan en las medidas de absorción.

La espectroscopia de infrarrojo generalmente ha sido usada como método de caracterización cualitativo y cuantitativo de compuestos polimorfos y pseudopolimorfos de interés farmacéutico. Mejorando así la cristalografía. En el infrarrojo medio se ha estudiado de forma cualitativa a la indometacina, spironolactona, nitroacetanilina entre otros compuestos.

El infrarrojo también es utilizado para encontrar e identificar contaminantes en los procesos farmacéuticos. Y si se combina con técnicas como espectroscopia de masas y HPLC, se puede terminar los contaminantes de agua, análisis de aguas residuales, análisis de impurezas en solventes y polímeros.

### III. PROPIEDADES DE PARTICULA.

Los métodos que se emplean para determinar las propiedades de las partículas se aplican en las primeras fases del desarrollo farmacéutico, específicamente en la preformulación para obtener información de polimorfismo y de posibles interacciones entre principio activo y excipientes.<sup>12</sup>

Cabe mencionar que el "polimorfismo" es la habilidad de la molécula de adoptar diferentes formas cristalinas y por lo tanto tienen diferentes arreglos o conformaciones dando como resultado diferentes celdas unitarias.<sup>12</sup>

Las propiedades que se miden son: morfología, análisis térmico y difracción de rayos X.  
**MORFOLOGIA.**

La evaluación de la morfología de los sólidos farmacéuticos ha tomado una extrema importancia sobre todo desde que se tuvo conciencia de la gran influencia que tiene sobre las propiedades de "bulto" o de granel.

Este tipo de determinaciones aportan información acerca de la cristalinidad de los sólidos. Existen 2 métodos útiles para este tipo de determinaciones, la elección dependerá de los objetivos que se persigan. Estos métodos son: microscopía electrónica y microscopía óptica. Ambas han tenido un amplio uso dentro de la caracterización de sólidos farmacéuticos.

La microscopía óptica tiene un límite superior de ampliaciones de 600x y la Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) es de 90000x y las imágenes que se obtienen son tridimensionales.<sup>37</sup>

Los dos métodos son complementarios ya que cada uno provee información que el otro no es capaz de proporcionar.

Antes de describir en qué consiste la Microscopía Electrónica de Barrido es necesario entender algunos conceptos básicos sobre las partículas sólidas y que son éstos los que nos facilitarán la interpretación de los resultados obtenidos.

Un cristal es un sólido poliédrico, unido por un número de caras planas. Cuando los cristales varían en tamaño, arreglo y número de estas caras se dice que existen diferentes "hábitos cristalinos".<sup>12, 64.</sup>

Los factores que determinan el hábito cristalino, son el grado de saturación, el punto de enfriamiento, naturaleza del solvente, presencia de un cosolvente y las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la cristalización.

Los hábitos cristalinos tienen la misma estructura interna y de esta manera cristales y patrones de difracción idénticos sin embargo pueden presentar diferentes propiedades farmacéuticas como velocidad de flujo y adhesión.<sup>64</sup>

El hábito de los compuestos farmacéuticos es usado para propósitos de identificación aunque se debe tener un especial cuidado en el solvente usado y las condiciones en que se realiza.<sup>12, 37.</sup>

Una clasificación de la morfología de los cristales según su hábito es la mostrada en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Clasificación morfológica de las partículas de acuerdo a los hábitos observados. <sup>12, 14, 71.</sup>

Nombre	Descripción y Figura
Acicular	Partícula en forma de aguja y el espesor y anchura son similares, si los cristales son muy delgados se llaman fibras.
Columna	Partícula en forma de barra, el termino de prisma también se usa.
Aguja	Son partículas largas delgadas en forma de lamina o placas
Placa	Partículas laminares de similar largo y ancho. También son llamadas laminares.
Tubular	Partículas en forma de lamina de similar largo y ancho pero de gran espesor
Equidimensional	Partículas de similar largo, ancho y espesor.

A continuación en la figura 3.1 se presenta de forma gráfica los hábitos cristalinos antes mencionados. <sup>7, 12 y 14.</sup>

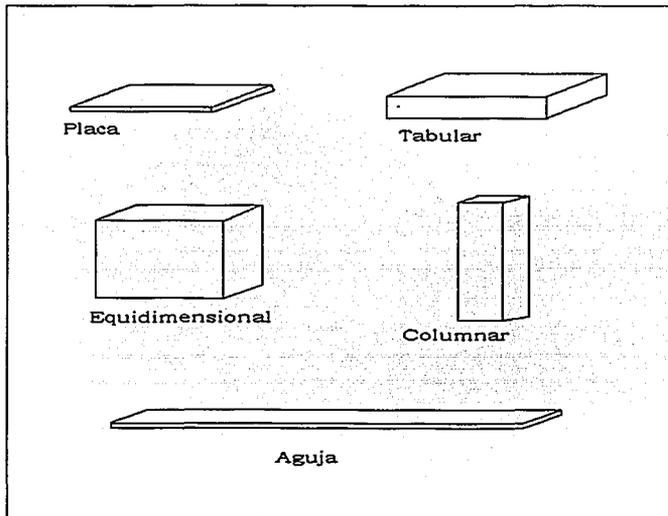


Figura 3.1. Clasificación de los hábitos cristalinos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los cristales están contruidos por un arreglo muy regular de átomos, iones o moléculas de forma tridimensional, este arreglo esta representado por una unidad repetitiva llamada

"Celda Unitaria" y contiene todos los elementos de simetría para reproducir de forma tridimensional la estructura cristalina.<sup>12</sup>

Hay solo un número finito de arreglos simétricos y están dados por la relación que existe entre los ángulos y distancias que existen dentro de la red tridimensional. Los arreglos de los cristales se presentan en la tabla 3.2.<sup>1, 7 y 71.</sup>

Tabla 3.2. Clasificación morfológica de las partículas según la celda unitaria que presenten.

Sistema	Descripción y Figura
Cúbico	Tres ejes de idéntica longitud e intersecciones formando ángulos rectos. $a=b=c$ , $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Hexagonal	Cuatro ejes, tres de longitud similar situados en el plano horizontal e inclinados uno del otro a $120^\circ$ . El cuarto eje posee diferente longitud y esta en forma perpendicular de los otros. $a=b\neq c$ , $\alpha=\beta=90^\circ$ $\gamma=120^\circ$
Tetragonal	Tres ejes, dos de los cuales poseen la misma longitud y el tercero posee diferente longitud. $a=b\neq c$ , $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Ortorrómico	Tres ejes de diferente longitud, cuya intersección da ángulos rectos. $a\neq b\neq c$ , $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Monoclínico	Tres ejes de diferente longitud el eje 1 y 3 tienen una intersección que resulta en un ángulo oblicuo y el 2 es perpendicular al plano formado por los otros dos. $a\neq b\neq c$ , $\alpha=\gamma=90^\circ$ $\beta\neq 90^\circ$
Triclínico	Tres ejes de diferente longitud cuya intersección de los tres forma un ángulo oblicuo $a\neq b\neq c$ , $\alpha\neq\beta\neq\gamma\neq 90^\circ$

A continuación en la figura 3.2 se presentan de forma gráfica la clasificación según la celda unitaria indicando los ejes a, b y c y los ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ .<sup>14 y 71</sup>

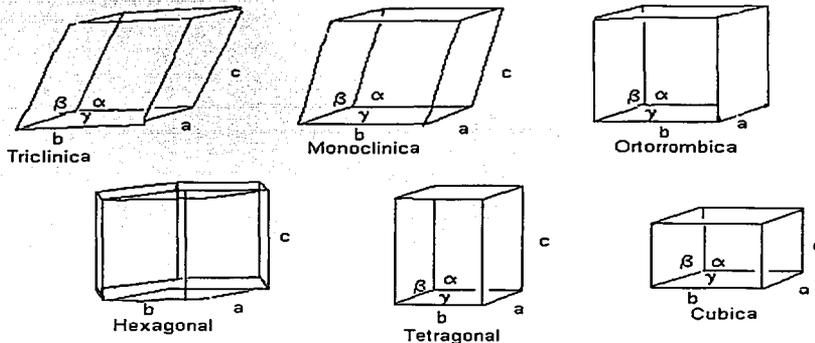


Figura 3.2. Clasificación de los cristales según la celda unitaria



Como ya se mencionó el conocer las celdas unitarias y el habito cristalino ayudan a identificar los tipos de polimorfos. La tabla 3.3 presenta datos básicos para la identificación de las formas polimórficas del Acetaminofen.<sup>12</sup>

Tabla 3.3 Datos para la identificación de dos formas polimórficas de Acetaminofen.

Datos cristalinis	Forma Ortorrómbica	Forma monoclinica
Formula empírica	$C_8H_9NO_2$	$C_8H_9NO_2$
Peso molecular	151.16	151.16
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico
Dimensiones de celda unitaria	$a=17.1657\text{Å}$ $b=11.7773\text{Å}$ $c=7.212\text{Å}$ $\alpha=90.000^\circ$ $\beta=90.000^\circ$ $\gamma=90.000^\circ$	$a=7.0941\text{Å}$ $b=9.2322\text{Å}$ $c=11.6196\text{Å}$ $\alpha=90.000^\circ$ $\beta=97.821^\circ$ $\gamma=90.000^\circ$
Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	1.377	1.332
Tamaño del cristal	0.28 x 0.25 x 0.15 mm	0.30 x 0.30 x 0.15 mm

### 3.1 Microscopia Electrónica de Barrido. (SEM)

La Microscopia Electrónica de Barrido es comúnmente usada por su versatilidad para examinar la morfología de los sólidos farmacéuticos, una limitación es que la información obtenida es solo cualitativa es decir, descriptiva, pero no cuantitativa aunque en la actualidad existen microscopios que poseen analizadores de imagen. Exhibiendo una resolución aproximada de 100 Å e imágenes tridimensionales.

El primer aparato para la Microscopia Electrónica de Barrido fue dado a conocer en 1965 después de casi 30 años de investigación, quien estuvo a la cabeza de esta investigación fue Knöll en 1935 posteriormente en 1938 von Ardenne se unió a este trabajo, realizado en Alemania, y fue él quien construye el microscopio de barrido de transmisión electrónica.<sup>59</sup>

Desde la primera aparición de este tipo de instrumentos, diversos avances se han realizado hasta convertir a esta técnica en la herramienta básica de investigación en lo que se refiere a la morfología de cristales.

En la figura 3.3 se muestra un esquema de un aparato de Microscopia Electrónica de Barrido, cada una de las partes que lo forman, seguido de una fotografía de un Microscopio de Barrido Electrónico y posteriormente se encuentra la explicación de las partes más importantes.<sup>66</sup>

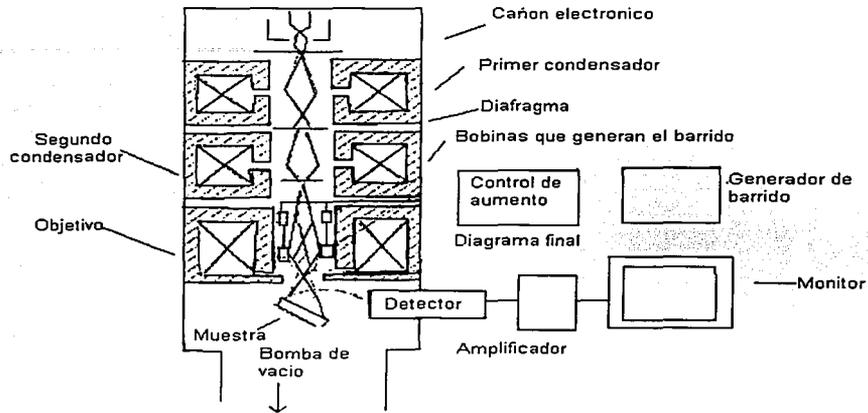
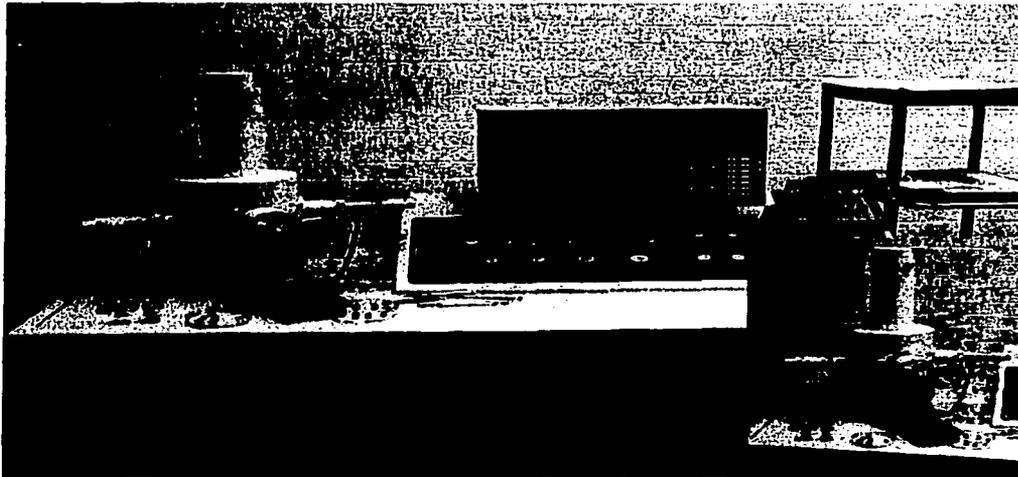


Fig. 3.3 Esquema y fotografía de la columna del SEM y fotografía de un Microscopio Electrónico de Barrido, Modelo JSM-25SII.



La óptica electrónica está formada por un cañón electrónico, por los dispositivos de barrido y por lentes electromagnéticas condensadoras que generalmente son tres. El cañón cumple con la función de generador y acelerador de electrones, así como también lente convergente que enfoca el haz formando una pequeña imagen de la región emisora. En la gran mayoría de los aparatos actuales el cátodo está formada por un filamento de Tungsteno calentado que emite electrones por efecto termoiónico.

Un electrodo regulador en forma de cilindro hueco y un ánodo completan el cañón. El cátodo de emisión de campo está formado por un cilindro metálico al que se le hace un punto o agujero cuyo diámetro sea menor de  $1\mu\text{m}$  y se somete dicha punta a un campo eléctrico muy intenso y en muy alto vacío se desprenden electrones a temperatura ambiente.

59

Las lentes electromagnéticas, llamadas condensadoras, producen imágenes reales, la última de estas tres lentes, tiene un control fino que permite graduar el diámetro de la región iluminada de la muestra a manera de obtener una zona de iluminación lo más pequeña posible y por lo tanto la máxima nitidez en la imagen, es por ello que a esta lente se le llama "objetivo".<sup>12</sup>

Los dispositivos de barrido están situados por encima de la lente objetivo y permiten que el haz se desplace sobre la muestra formando algo similar a renglones, hasta barrer una superficie rectangular de tamaño variable con el control del aumento.

- Generación del haz de electrones y enfoque.<sup>28 y 59.</sup>

La iluminación del sistema empieza cuando el cañón de electrones presenta una emisión de electrones termoiónicos contenidos en un filamento ya sea de tungsteno, hexaboruro de lantano o hexaboruro de cerio. Cuando el haz presenta su máxima intensidad los electrones deben estar sobre un filamento que marque la ruta a seguir, esta ruta y filamento se denomina "crossover". Los electrones emitidos y que se encuentran en el filamento son conducidos mediante una columna con la ayuda de una diferencia de voltaje.

El barrido se lleva a cabo mediante los dos pares de bobinas localizadas entre los lentes objetivo, uno de los pares desvía el haz en la dirección "*x*" (*horizontal*) a lo largo de la muestra y el otro lo desvía en la dirección "*y*" (*vertical*). El barrido se controla mediante la aplicación de una señal eléctrica a uno de los pares de las bobinas de barrido, de esta manera el haz de electrones alcanza la muestra a un lado del eje central del sistema de lentes. Variando en función del tiempo la señal eléctrica de este par de bobinas el haz de electrones se mueve en línea recta a lo largo de la muestra, denominado a este proceso "barrido lineal".<sup>59</sup>

Posteriormente se utiliza otro par de bobinas para desviar el haz ligeramente y de nuevo se repite el movimiento del haz utilizando las bobinas iniciales, así mediante movimientos rápidos del haz, la superficie de la muestra puede ser irradiada completamente con el haz de electrones.

Las señales, que llegan a las bobinas de barrido pueden ser analógicas o digitales siendo estas últimas las que ofrecen un movimiento y una localización reproducible del haz de electrones.

- Interacciones del Haz de electrones.<sup>28 y 59</sup>

La versatilidad del microscopio y de la microsonda electrónica de barrido para el estudio de sólidos proviene de la amplia variedad de señales que se generan cuando el haz de electrones interactúa con el sólido. A continuación se presenta una breve descripción de las interacciones posibles.

1. **Dispersión elástica.** Cuando un electrón colisiona elásticamente con un átomo se produce un cambio en la componente de dirección del electrón pero se mantiene intacta la velocidad del mismo por lo que la energía cinética del electrón permanece constante. Al ángulo de desviación para una colisión dada es aleatorio y llega a variar de 0 hasta 180 grados. Este tipo de interacción da información elemental acerca de la muestra ya que estos son más energéticos que los electrones secundarios. La probabilidad de esta interacción se incrementa al aumentar el número atómico y la imagen contiene información química. La gran mayoría de los compuestos farmacéuticos no presentan este tipo de interacción debido al bajo número atómico de los elementos tales como el Carbono e Hidrogeno presentes en este tipo de materiales.<sup>59</sup>
2. **Producción de electrones secundarios.** Cuando la superficie de la muestra se bombardea con un haz de electrones cuya energía es del orden de 1 a 30 keV se observa que a lo largo de la superficie se emiten electrones con energías de 50 eV o menos junto con los electrones retrodispersados. El número de estos "Electrones Secundarios" es generalmente del orden de la mitad o la quinta parte de los electrones retrodispersados. Los electrones secundarios se producen como resultado de interacciones entre los electrones altamente energéticos del haz y los electrones de conducción débilmente enlazados, de los sólidos, lo que da lugar a la expulsión de estos electrones de la banda de conducción con energías de unos pocos electrovoltios. Los electrones secundarios se pueden producir a una profundidad de 50 a 500 Å tan sólo y forman un haz que tiene un diámetro algo superior al haz incidente.<sup>59</sup>

Los electrones secundarios emitidos por la muestra se producen en un volumen relativamente pequeño y muy cercano al lugar donde incide el haz electrónico por lo que proporciona una imagen de mayor resolución que la suministrada por otros detectores.

- **Formación de la imagen.**

El detector consiste en una pieza de metal cargada positivamente, generalmente entre 200 y 400 voltios, para atraer a los electrones secundarios.<sup>57</sup>

La imagen producida en la pantalla del microscopio es generada por el flujo continuo de electrones y que resulta en la emisión de electrones secundarios desde diferentes puntos de la muestra y que varía en intensidad.

El tipo más común de detector de electrones secundarios es el Centelleo/tubo de luz/ sistema fotomultiplicador. Los electrones colectados por esta pieza metálica son atraídos por un transductor de energía eléctrica y los convierte en energía luminosa, este elemento desprende un fotón por cada electrón que lo golpea, estos fotones son conducidos por una guía de luz e inciden en el elemento sensible de un bulbo fotomultiplicador. La señal eléctrica del fotomultiplicador es amplificada y utilizada para graduar la intensidad de iluminación del monitor.<sup>59</sup>

De manera que si el detector recibe muchos electrones, el centellador emitirá muchos fotones, el fotomultiplicador originará muchos electrones y en donde esté en ese momento el barrido del monitor aparecerá un punto claro. En las condiciones contrarias cuando el detector colecta pocos electrones emitidos por la muestra, ese punto del barrido del monitor será oscuro.

Los electrones secundarios emitidos por el objeto, prácticamente no poseen información de la composición de la muestra y la cantidad que llega al detector depende sobre todo de la morfología de la superficie de la muestra y del ángulo entre esa superficie y el haz.

El contraste de las irregularidades de las muestras está dado por las continuas variaciones del ángulo entre cada pequeña región de la superficie y el haz. Si se inclina el objeto las diferentes zonas de la muestra irán cambiando de contraste, haciéndose más claras mientras que otras zonas se oscurecen.

La presencia de cargas eléctricas locales en la superficie pueden afectar la cantidad de electrones secundarios de manera que puede producir deformaciones de la imagen. Estas cargas también interfieren con los electrones del haz por repulsiones debidas a las concentraciones de cargas negativas en el espécimen. Debido a esto, los lugares de la muestra cargados aparecen brillantes y sin estructura.<sup>28 59</sup>

Las cargas locales se forman rápidamente en muestras no conductoras, el mejor método de evitar estas cargas es, cubrir la muestra ya sea en su totalidad o en una sola parte con una fina capa de material conductor (tintura de plata) que se adapte a la superficie a estudiar. De esta manera los electrones del haz que incidan sobre la muestra serán conducidos por dicha capa hasta el portaobjeto metálico y por el se disiparán en las demás partes metálicas del microscopio hacia tierra.

La imagen es observada en el monitor y puede ser fotografiada mediante una computadora o una cámara, dependiendo del equipo con el que se cuente. Los microscopios modernos incluyen un procesador digital de imágenes con el que se pueden calcular diversos parámetros y editar imágenes modificando el contraste.<sup>59</sup>

#### PREPARACIÓN DE LA MUESTRA Y SOPORTE DE LA MUESTRA. <sup>9. 59 y 66</sup>

La superficie del portamuestra es cubierta con una cinta adhesiva de Carbón conductora en donde la muestra se deposita, con el propósito de que la muestra sea conductora tanto en su superficie como en su interior (Fig. 3.4).



Fig. 3.4 Portamuestras para SEM con la muestra ya montada en su primera etapa.

A estos portamuestras se les coloca en una de las orillas una ligera capa de tintura conductiva que consiste en una tintura de plata, esto es para hacer un puente conductor y eliminar las cargas locales que se forman.

Se realiza la evaporación de materiales al alto vacío en donde se emplea un recipiente de vidrio al que se evacua por medio de una bomba mecánica rotatoria y una bomba de alto vacío, dentro de esta campana se coloca un soporte fijo para muestras así como también columnas de soporte para los electrodos que se pueden conectar a diferentes tipos de corrientes (Fig. 3.5).

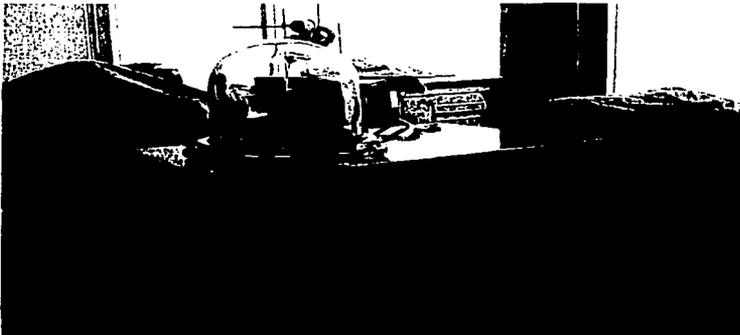


Fig. 3.5. Aparato donde se lleva a cabo el recubrimiento con Oro para obtener mayor conductividad.

La bomba que produce el alto vacío se deja actuar un lapso de 1 hora a 1.15 horas y se procede a recubrir la muestra con los electrones de Oro, a consecuencia de este recubrimiento se produce un halo de tonalidad morada que cubre la gran mayoría del espacio de la campana. El tiempo de recubrimiento resultara en el grosor del mismo y dependerá del voltaje que se utilice, generalmente se trabaja a 1200v y 5mA.

En la figura 3.6 se muestra la relación de tiempo y voltaje y grosor obtenido.

Grafica que relaciona el tiempo de recubrimiento y el espesor del mismo.

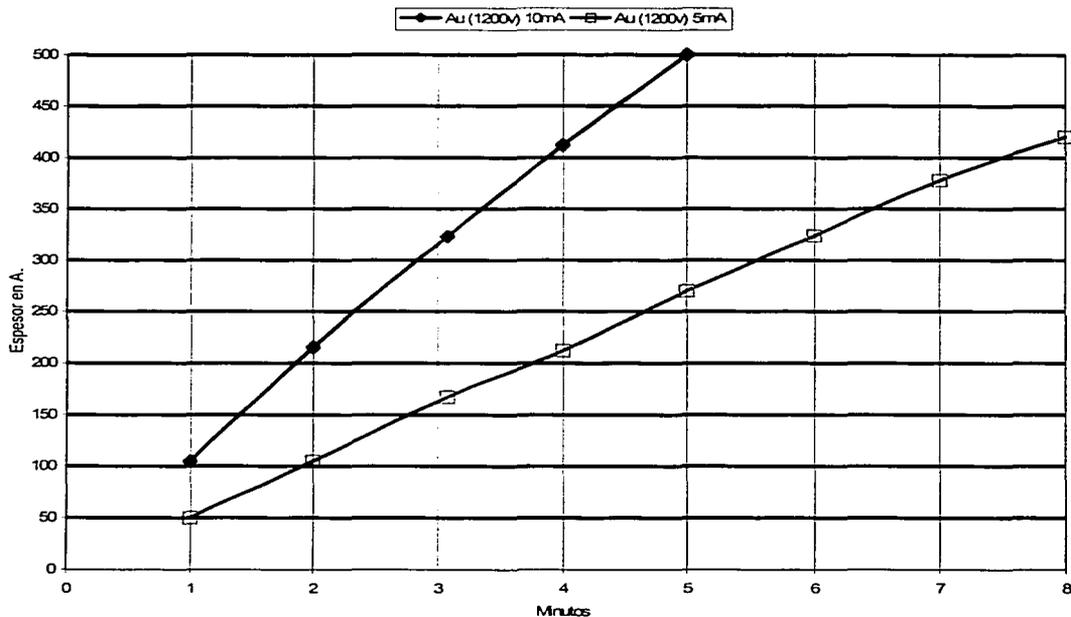
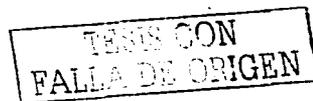


Figura 3.6 Relacion entre tiempo de recubrimiento y espesor del mismo.

Finalmente el porta muestra es colocado en la base del microscopio para iniciar el barrido Fig.3.7.



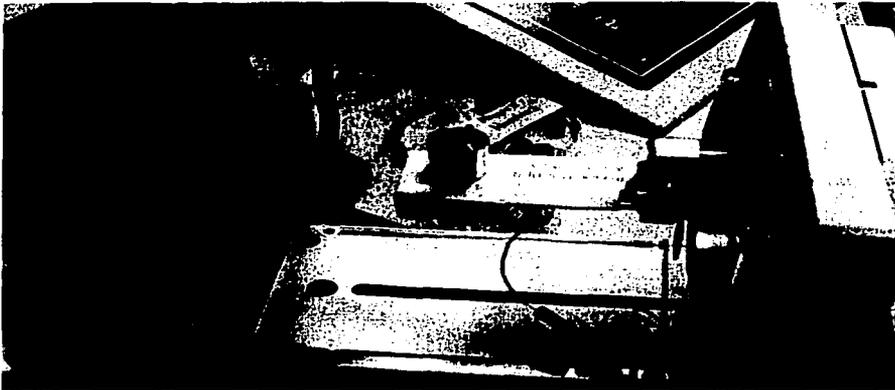


Fig. 3.7. Colocación del portamuestra dentro del microscopio para poder iniciar el barrido.

Las muestras que conducen la electricidad son las más fáciles de estudiar, ya que la libre circulación de los electrones a tierra permite minimizar los problemas asociados con la acumulación de carga.

Independientemente del método que se utiliza para obtener un recubrimiento conductor, se debe de tener un equilibrio para obtener un recubrimiento delgado y uniforme que sea conductor y el grosor adecuado para que no enmascare los detalles de la superficie.

#### APLICACIONES.

El microscopio electrónico de barrido proporciona información morfológica de las partículas. La morfología de los sólidos farmacéuticos puede estar relacionada con diferentes parámetros incluyendo propiedades de fluidez, dispersión y funcionalidad de los sólidos.<sup>12</sup>

La morfología de los sólidos tiene un papel importante en la formulación ya que se ha estudiado la relación de ésta con la baja solubilidad que se llega a presentar dado que se pueden obtener diferentes formas de cristales según las condiciones de cristalización, procesos de manufactura.<sup>12, 49 y 64.</sup>

La determinación de la morfología puede estar complementada con otras técnicas como lo son infrarrojo y difracción de rayos X.

El habito cristalino está influenciado por el proceso de cristalización. El método de cristalización usado resulta en la producción de diferentes formas polimorfas del activo. El habito cristalino juega un papel muy importante en la compactación, fluidez, disolución, compresibilidad y sedimentación. La tabla 3.4 presenta la influencia que tiene la cristalización sobre el habito cristalino.<sup>12, 49 y 64.</sup>

Tabla. 3.4 Influencia de la cristalización sobre el habito cristalino.<sup>55</sup>

Proceso de Cristalización	Posible influencia en el Habito cristalino	Posible influencia en la forma farmacéutica.
<p><b>SUPERSATURACION</b></p> <p>1. Mayor saturación o mayor interacción soluto solvente.</p> <p>2. Menor saturación o insignificante interacción soluto solvente.</p>	<p>El rango de formación del cristal es amplio. Mayor crecimiento en una sola dirección produce cristales en forma de aguja.</p> <p>Se producen cristales en forma de plato.</p>	<p>Se producen partículas finas. Las agujas exhiben un flujo pobre</p> <p>Este tipo de cristales exhibe buena disolución, pero casi no se prefieren en las formas sólidas.</p>
<p><b>RANGO DE ENFRIAMIENTO</b></p> <p>1. Enfriamiento rápido</p> <p>2. Enfriamiento lento</p> <p>3. Alta velocidad de agitación</p> <p>4. Baja velocidad de agitación.</p>	<p><b>Y GRADO DE AGITACIÓN</b></p> <p>Rápidamente se forman cristales asimétricos. Disminuye el rango de crecimiento de los cristales, aunque los que se producen son de forma simétrica</p> <p>Se producen cristales largos con una distribución de tamaño de partícula muy pequeña</p> <p>Se producen cristales largos en forma de placa muy definidos.</p>	<p>Los cristales asimétricos no son preferidos en formulación. Los cristales simétricos son preferidos en formulación.</p> <p>Exhiben buena fluidez y baja sedimentación en suspensiones.</p> <p>Son cristales inconvenientes para algunas formulaciones.</p>
<p><b>NATURALEZA DEL</b></p> <p>1. Mayor afinidad por el soluto</p> <p>2. Menor afinidad por el soluto</p>	<p><b>SOLVENTE</b></p> <p>Se producen cristales simétricos de buena calidad. Pueden surgir interacciones de grupos funcionales entre el solvente y soluto que dificulten el crecimiento de los cristales.</p> <p>Crecen de forma rápida los cristales y son relativamente largos.</p> <p>Se necesita un bajo rango de cristalización para obtener cristales con forma definida.</p>	<p>Cristales cuyo tamaño permite una mejor disolución y fluidez. Se producen cristales elongados buenos para sedimentación</p>
<p><b>TEMPERATURA DEL</b></p> <p>1. Baja temperatura</p> <p>2. Alta temperatura</p>	<p><b>SOLVENTE</b></p> <p>Rápida formación y espontánea disminución en los niveles de saturación lo que produce cristales de forma irregular.</p> <p>Se forman cristales simétricos.</p>	<p>Este tipo de cristales no es deseable para tableteado.</p> <p>Se pueden obtener cristales con forma y tamaño deseables.</p>

Figura 3.8. Ejemplos de fotografías obtenidas mediante Microscopía Electrónica de Barrido. <sup>1 y 3.</sup>



Partículas de Lactosa Spray dry que son producidos mediante el secado por aspersión de una suspensión de lactosa monohidratada en una solución de lactosa dando como resultado una lactosa amorfa en aglomerados esféricos y la superficie de los cristales lisa.

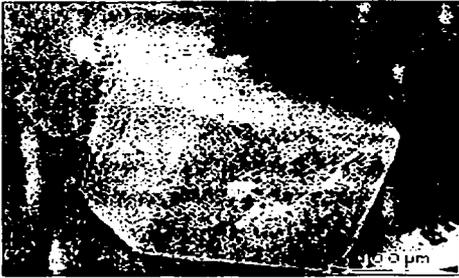


Partículas de almidón pregelatinizado. Se observa que las partículas tienden a unirse de forma esférica, dando como resultado un "Sistema Microporoso".



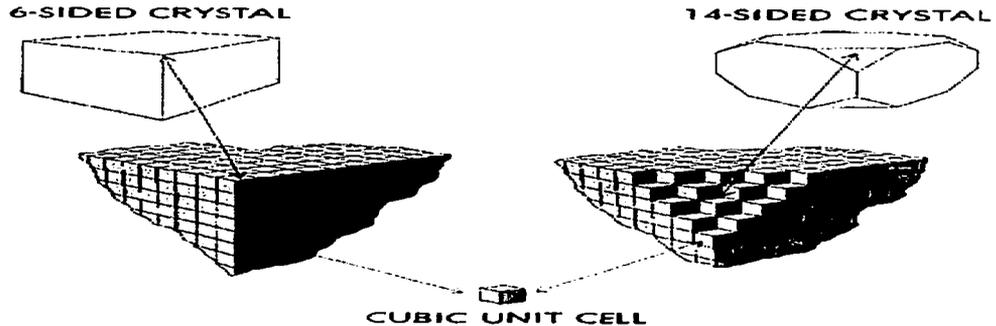
Cristales de Hidróxido de Aluminio, cuya estructura que tienden a formar es conocida como mosaico y presentan una celda unitaria llamada radial.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Cristales de Cloruro de Sodio que presentan una celda unitaria conocida como cubica. se distingue su superficie lisa. 2

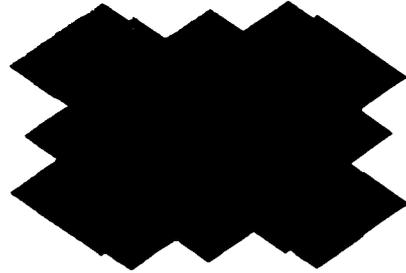
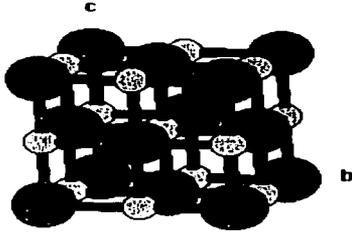
A continuación en la figura 3.9 se presenta dos arreglos diferentes de una misma celda unitaria es la misma.



© 1997 The Learning Company, Inc.

En las siguientes imágenes se puede observar la estructura del NaCl, primero su celda unitaria, posteriormente la unión de varias celdas unitarias.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

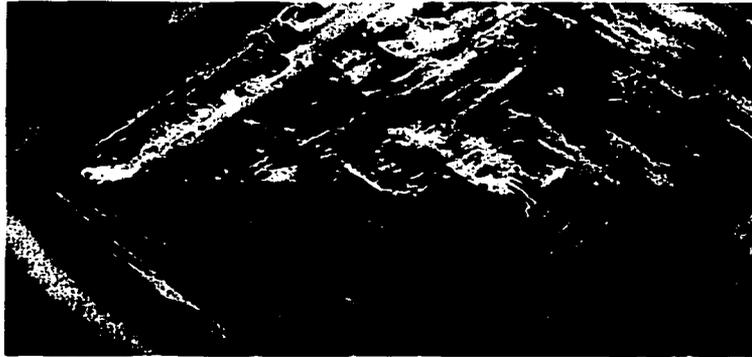


Sodio



Cloro

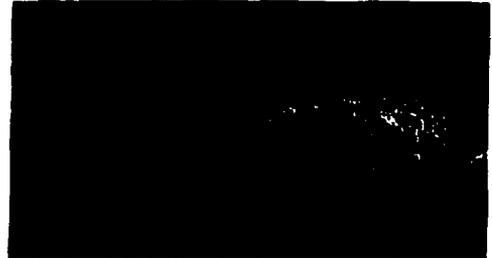
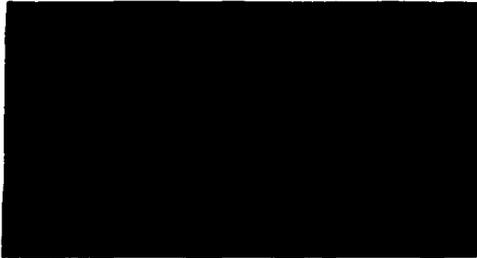
Cristal de Cloruro de Sodio visto desde una arista.



© 1997 The Learning Company, Inc.

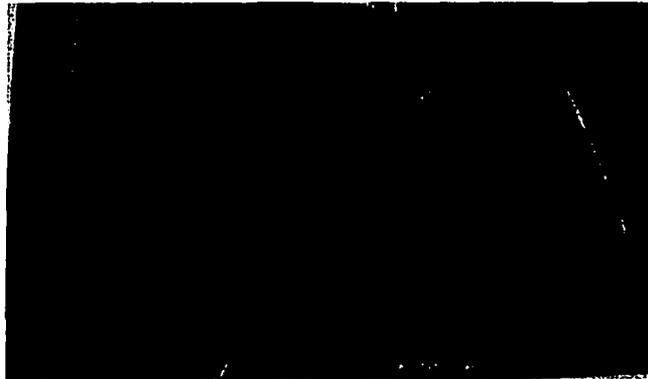
.Figura 3.9 Arreglos diferentes de una misma celda unitaria

En la figura 3.10 se presentan cristales de Lactosa Monohidratada, ácido ortobórico y polimorfos de fenobarbital .<sup>3,65</sup>



Cristales de lactosa monohidratada cuya celda unitaria es tipo monoclinico y su habito cristalino es conocido como Punta de Flecha.

Ácido ortobórico en el cual se aprecia claramente una celda unitaria hexagonal.<sup>4</sup>



Formas polimórficas del Fenobarbital.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Fenobarbital Forma B.

Fenobarbital forma F.



Se observa mayor definición en la forma polimorfa F.

Figura 3.10 Fotografías de Lactosa Monohidratada, ácido Ortobórico y Fenobarbital.

En la figura 3.11 se muestran fotografías de furosemida, ácido ascórbico y cristales de naproxeno



.Los cristales de Furosemida poseen una forma de aguja y se superficie es lisa.<sup>68</sup>

Cristales de ácido ascórbico cuyo habito cristalino es tipo columna.<sup>65</sup>



El Naproxeno presenta un habito cristalino en forma de placa



Figura 3.11 Fotografías de furosemida, ácido ascórbico y cristales de naproxeno

### 3.2 ANÁLISIS TÉRMICO.

A partir del concepto de calor surge lo que es el análisis térmico es por ello que se torna necesario definir lo que es calor y algunos conceptos que se relacionan con él.

**CALOR:** es energía cinética liberada o absorbida por un cuerpo o través de su superficie.

**CALOR ESPECIFICO:** es el calor necesario para aumentar la temperatura en un grado centígrado de un gramo del material.

**TRABAJO:** es energía suministrada a un sistema sobre las paredes o frontera.<sup>22</sup>

La definición más aceptada de Análisis Térmico es "un grupo de técnicas en las que se mide una propiedad física de una sustancia y/o sus productos de reacción en función de la temperatura mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlada".<sup>21</sup>

Dollimore ha listado tres condiciones que definen la practica usual del análisis térmico:

1. Las propiedades físicas y la temperatura de la muestra deben ser medidas continuamente.
2. Las propiedades y la temperatura deben ser registradas y almacenadas automáticamente.
3. La temperatura de la muestra debe ser alterada, dentro de un rango establecido.

Las mediciones de la temperatura son el resultado de la evaluación de los cambios físicos y químicos que se puedan dar al aplicar calor sobre una muestra.

Las reacciones normalmente monitoreadas son exotérmicas (cristalización, oxidación, descomposición) y endotérmicas (punto de fusión, punto de ebullición, sublimación, vaporización y transiciones vítreas).<sup>12</sup>

El análisis térmico encuentra una amplia aplicación en el control de calidad así como en investigación de productos industriales tales como polímeros, arcillas, minerales, metales y aleaciones.

Los métodos térmicos son extremadamente usados en los estudios de preformulación, dentro de la industria farmacéutica, ya que se puede obtener información que indique alguna posible interacción entre principio activo y excipiente, también se evalúa la pureza, polimorfismo, degradación y compatibilidad de los componentes.<sup>12</sup>

Los métodos usados en el análisis térmico están clasificados en Termogravimetría (TG), Análisis Térmico Diferencial (DTA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB). A continuación se presenta un breve resumen sobre los dos primeros métodos y posteriormente se explica de forma más amplia lo que es la CDB ya que esta técnica es la más usada dentro de la industria farmacéutica.

#### TERMOGRAVIMETRÍA.<sup>12 y 21</sup>

En el análisis termogravimétrico se registra continuamente la masa de la muestra, en función de la temperatura o del tiempo. Al ir aumentando la temperatura de la muestra, de forma lineal con el tiempo, la representación de la masa o del porcentaje de masa en función del tiempo se denomina "Termograma o Curva de Descomposición térmica".

La temperatura registrada en un Termograma es idealmente la temperatura real de la muestra; esta temperatura puede obtenerse introduciendo un pequeño termopar

directamente en la muestra aunque hay que tener en cuenta las posibles descomposiciones catalíticas de la muestra causadas por el termopar, por lo que, también se puede utilizar un termopar muy cerca del recipiente de la muestra y por lo tanto las temperaturas registradas tienen un ligero retraso o adelanto con respecto a la temperatura real de la muestra.

Para el área farmacéutica las temperaturas que se trabajan son de hasta 350°C y un tamaño de la muestra de 5-20 mg. El método más común de operación es calentar la muestra en el horno a una tasa de calentamiento de 5 a 10°C min<sup>-1</sup>.<sup>12</sup>

El análisis termogravimétrico es un método muy usado para la determinación del contenido total volátil de los sólidos en producto a granel así como en el producto final y puede ser usado en conjunto con Karl Fischer para la determinación de la humedad.<sup>54</sup>

La termogravimetría es particularmente usada para estudios de desolvatación. El uso de la termogravimetría con la Calorimetría diferencial de barrido tiene una particular importancia en la caracterización de pseudopolimorfos de estearato de magnesio.

Otra aplicación importante se encuentra en el estudio de los polímeros ya que da información sobre los mecanismos de descomposición de diversas preparaciones poliméricas y como algunas de ellas llegan a ser características de cada polímero es posible utilizar este método como medio de identificación.<sup>12</sup>

### ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

Aquí se mide la diferencia de temperatura entre una sustancia y un material de referencia en función de la temperatura cuando la sustancia y el patrón se someten a un programa de temperatura controlado.

El programa de temperatura implica el calentamiento de la muestra y el material de referencia de tal manera que la temperatura de la muestra aumenta linealmente con el tiempo. La diferencia de temperatura entre la temperatura de la muestra y la temperatura de la sustancia de referencia se controla y se representa frente a la temperatura de la muestra para dar un Termograma diferencial.<sup>59</sup>

Dentro de las aplicaciones del Análisis Térmico Diferencial está la determinación del comportamiento térmico y de la composición de productos naturales. Puede generar información acerca de la compatibilidad de excipientes y principio activo dentro de la formulación.<sup>33</sup>

El Análisis Térmico Diferencial es una herramienta en el estudio de compuestos polimorfos y la habilidad de interconversión térmica así como en la caracterización de especies solvatadas.<sup>21</sup>

La aplicación cuantitativa de los Termogramas del Análisis Térmico Diferencial, ha sido usada para calcular la entalpía de fusión para cada forma polimorfa, con esta información se ha podido identificar el orden relativo de estabilidad.

La reducción del tamaño de partícula por medio de molienda puede también resultar en alteraciones significativas de la estructura y el Análisis Térmico Diferencial ha sido usado para seguir estos cambios.

El Análisis Térmico Diferencial puede ser usado para construir diagramas de fase binaria en base a los puntos de fusión observados, esto resulta importante ya que se puede predecir la existencia de enantiómeros así como los centros quirales.<sup>64</sup>

### 3.2 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

El primer método desarrollado fue en 1887 por Le Chatelier quien trabajaba en el área de mineralogía y registraba las curvas de calor para la identificación de los minerales.<sup>48</sup> Ya en 1889 el metalúrgico inglés, Roberts Austen comparaba la temperatura de la muestra con la de un material de referencia inerte.<sup>59</sup>

Como ya se mencionó la Calorimetría Diferencial de Barrido es una técnica térmica en la que se miden las diferencias de calor aportado a una sustancia y a una referencia en función de la temperatura de la muestra cuando las dos están sometidas a un programa de temperatura controlado.

La diferencia básica entre la Calorimetría Diferencial de Barrido y el Análisis Térmico Diferencial radica en que el primero es un método calorimétrico en el que se miden diferencias de energía y en el segundo se registran diferencias de temperatura.<sup>21</sup>

Para obtener los datos en Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) se utilizan dos métodos el descomposición de potencia y Flux de energía. En la CDB por compensación de potencia la muestra y el material de referencia se calientan por calentadores separados aunque sus temperaturas se mantienen iguales mientras las temperaturas se aumentan o disminuyen linealmente.

En la CDB por flux de energía se mide la diferencia de calor que fluye hacia la muestra y hacia la referencia cuando la temperatura de la muestra se aumenta o disminuye linealmente.

*CDB por Compensación de potencia.* <sup>12, 21 y 74.</sup>

En la figura 3.12 se muestra un diseño del instrumento usado para la CDB por compensación de potencia.

Cuenta con dos hornos independientes, uno para el calentamiento de la muestra y otro para el calentamiento de la referencia. Los hornos son pequeños y pesan alrededor de un gramo cada uno lo cual permite elevadas velocidades de calentamiento, de enfriamiento y de equilibrio.

Los hornos están empotrados en un amplio espacio de calor de temperatura controlada. Sobre los hornos se encuentran los soportes de la muestra y de la referencia los cuales tienen insertados termómetros de resistencia de platino para controlar continuamente la temperatura de los dos materiales<sup>12, 21</sup>

Una señal que es proporcional a la diferencia en la potencia de entrada a los dos hornos, se transmite al sistema de adquisición de datos, esta diferencia es normalmente en milliwatts y es la información que se representa con mas frecuencia en función de la temperatura de la muestra.<sup>74.</sup>

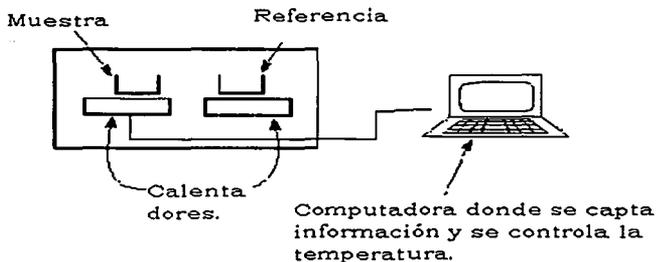


Figura.3.12 Esquema de un instrumento de compensación de calor.

#### *CDB por Flux de Energía.* <sup>12, 21 y 33.</sup>

En este sistema ambos portamuestras se introducen en el mismo horno en un arreglo simétrico. Si la muestra sufre algún cambio que consuma o libere calor, el controlador registrará una diferencia de temperatura entre los dos porta muestras.

La figura 3.13 muestra un esquema de un aparato utilizado para análisis de CDB de flujo de Calor.

La celda usa un disco fijo como el medio principal de transferencia de calor hacia la referencia y a la muestra y por medio de uniones termoeléctricas se mide la temperatura. Las charolas en donde se colocan la muestra y la referencia se encuentran sobre plataformas sobre el llamado, disco de constantan. <sup>12, 21</sup>

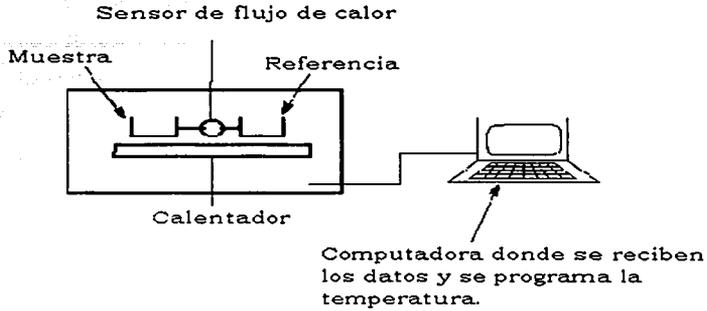
El flujo de calor es registrado por los termopares de cromel-constantan formados por la unión del disco de constantan, los alambres y un diafragma que cubre la salida de cada plataforma.

Para llevar el control de la temperatura de la muestra directamente se usa el termopar que esta formado por los alambres de cromel y alumel que están conectados por debajo del disco de cromel.

La celda tiene un volumen de 2 ml y se utiliza con diversas atmósferas inertes no corrosivas, así como atmósferas para oxidación o reducción. En atmósferas inertes es posible utilizar rangos de temperatura de  $-180$  a  $725^{\circ}\text{C}$  y de  $600^{\circ}\text{C}$  como máximo en atmósferas oxidativas. El nitrógeno suele utilizarse cuando los materiales son susceptibles a una degradación oxidativa. <sup>12</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.13. Esquema de un Instrumento de Flujo de calor.



En la figura 3.14 se muestra una fotografía de un Calorímetro Diferencial de Barrido, marca Perkin Elmer, modelo DSC 7.

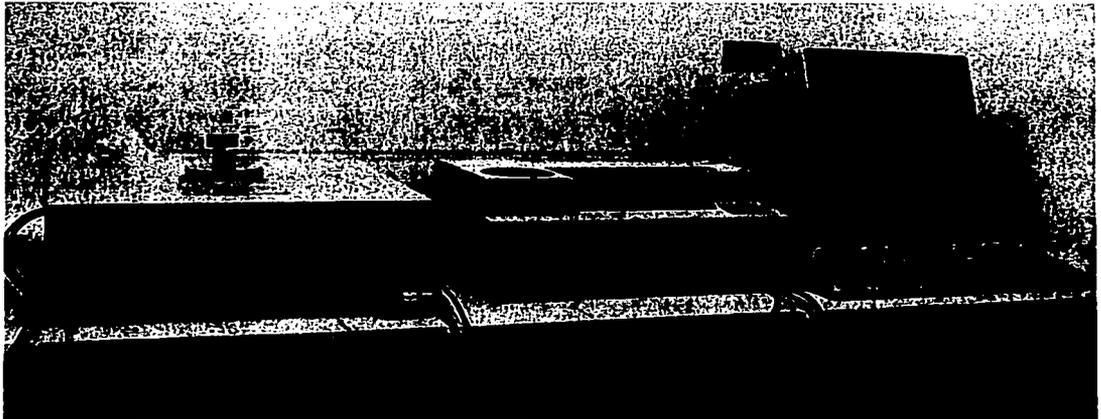


Figura3.14 Calorímetro Diferencial de Barrido DSC. Perkin Elmer. Modelo DSC 7.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**MUESTRA** 12, 21 y 59

La sensibilidad del método está en función del tamaño de la muestra ya que la conductividad térmica depende de la masa utilizada.

Existen publicaciones en donde los tamaños ideales van de 5 a 10 mg, lo cual también depende del grado de sensibilidad del aparato.<sup>21</sup>

Otro factor que influye es la adecuada encapsulación de la muestra en el porta muestras, ya que debe de garantizar un buen contacto entre ellos, lo que finalmente favorecerá un muestreo uniforme del detector hacia la muestra.

La figura 3.15 muestra el porta muestras y en el lugar donde se colocan en el aparato de la figura 3.14.



Figura 3.15 Porta muestras y acercamiento del lugar donde se colocan.

**INTERPRETACION** 12, 21, 33, 42 y 74.

En muchos aspectos la Calorimetría Diferencial de Barrido es similar al Análisis Térmico Diferencial en cuanto a la información obtenida. La Figura 13 muestra un diagrama con la información típica obtenida por ambos métodos y posteriormente la explicación sobre el diagrama.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

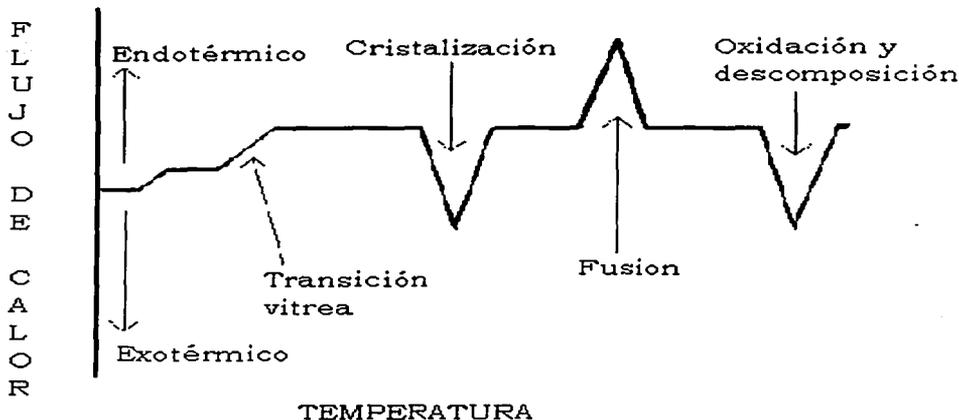


Figura 3.16 Esquema que muestra la información típica obtenida mediante CDB y DTA.

El descenso inicial de  $\Delta T$  es debido a la transición vítrea, la temperatura de la transición vítrea  $T_g$  es la temperatura característica a la cual los polímeros amorfos vítreos se hacen flexibles o elásticos, debido a que se inicia el movimiento coordinado de los largos segmentos de las moléculas del polímero. Al ser calentado a cierta temperatura el polímero pasa de vidrio a goma, esta transición no implica absorción o desprendimiento de calor, por lo que no da lugar a ningún cambio de entalpía, pero, la capacidad calorífica de una goma es diferente de la de un vidrio lo que da lugar a un descenso de la línea base.

También se observa un máximo y dos mínimos, el máximo es resultado de los procesos endotérmicos, el calor es absorbido por la muestra, provocando que su temperatura aumente. Los mínimos es la consecuencia de procesos exotérmicos en donde el calor es liberado por la muestra.<sup>12, 21, 33, 42</sup>

#### Cristalización.

Por encima de la transición vítrea, la muestra posee una gran movilidad, se retuercen y nunca permanecen en una misma posición durante mucho tiempo. Cuando alcanzan la temperatura adecuada, han ganado la suficiente energía como para adoptar una disposición sumamente ordenada, que llamamos cristales.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Cuando las moléculas de la muestra se disponen en esos ordenamientos cristalinos, liberan calor. Esta depresión expresa que la temperatura en el punto más bajo de la misma, se considera generalmente como la temperatura de cristalización de la muestra, o  $T_c$ , e indica que la muestra es capaz de cristalizar.<sup>21, 33</sup>

### Fusión

El calor puede permitir que se formen cristales en una muestra, pero si ésta se eleva, puede causar destrucción. Si seguimos calentando a la muestra más allá de su  $T_c$ , finalmente llegaremos a otra transición térmica que se denomina fusión. Cuando alcanzamos la temperatura de fusión, o  $T_m$ , los cristales comenzarán a separarse, es decir, se funden. Las cadenas abandonan sus arreglos ordenados y comienzan a moverse libremente.

Cuando los cristales funden, deben absorber calor para poder hacerlo. La fusión es una transición de primer orden. Esto quiere decir que cuando se alcanza la temperatura de fusión, la temperatura de la muestra no se incrementará hasta que hayan fundido todos los cristales.

O sea que el pequeño calefactor que está debajo del portamuestra de la muestra, deberá suministrar una gran cantidad de calor para fundir los cristales y para que la temperatura siga aumentando a la misma velocidad que lo hace la del portamuestra referencia. Este calor extra durante la fusión aparece como un gran pico en la curva de CDB<sup>12</sup>

Consideramos la temperatura en la parte superior del pico como la temperatura de fusión de la muestra,  $T_m$ . Puesto que hemos tenido que suministrar energía para que la muestra funda, decimos que la fusión es una transición *endotérmica*.

El tercer pico es exotérmico y se encuentra solo si el calentamiento se lleva a cabo en presencia de aire o de oxígeno. Este pico es el resultado de la oxidación exotérmica de la muestra, el cambio negativo final en  $\Delta T$  es debido a la descomposición endotérmica de la muestra lo que puede dar lugar a una gran variedad de productos.

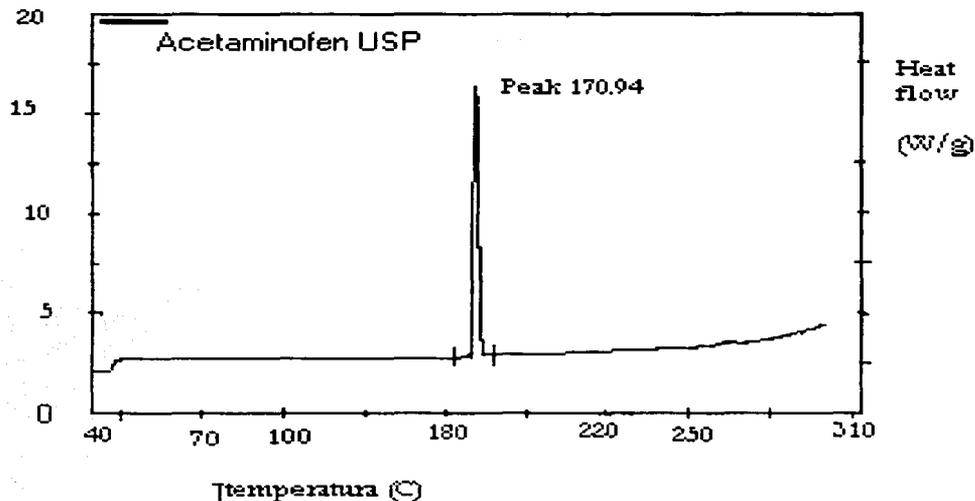
La depresión que forma la cristalización y el pico de fusión sólo aparecerán en las muestras capaces de formar cristales. Los sólidos completamente amorfos, no exhibirán ni cristalización ni fusión.

En el caso de la transición vítrea, no hay ninguna depresión, como así tampoco ningún pico. Esto es porque durante la transición vítrea, no hay calor latente entregado o absorbido. Pero la fusión y la cristalización sí involucran calor entregado o absorbido. Lo único que vemos en la temperatura de transición vítrea es un cambio en la capacidad calorífica de la muestra.<sup>42</sup>

Así tenemos que los picos son el resultado de cambios físicos y reacciones químicas inducidas por el cambio de temperatura en la muestra

A continuación, en la figura 3.17 se presentan termogramas de diversos polvos farmacéuticos y posteriormente la información que se puede obtener de ellos.

Figura 3.17 Termogramas y la información que se obtiene.

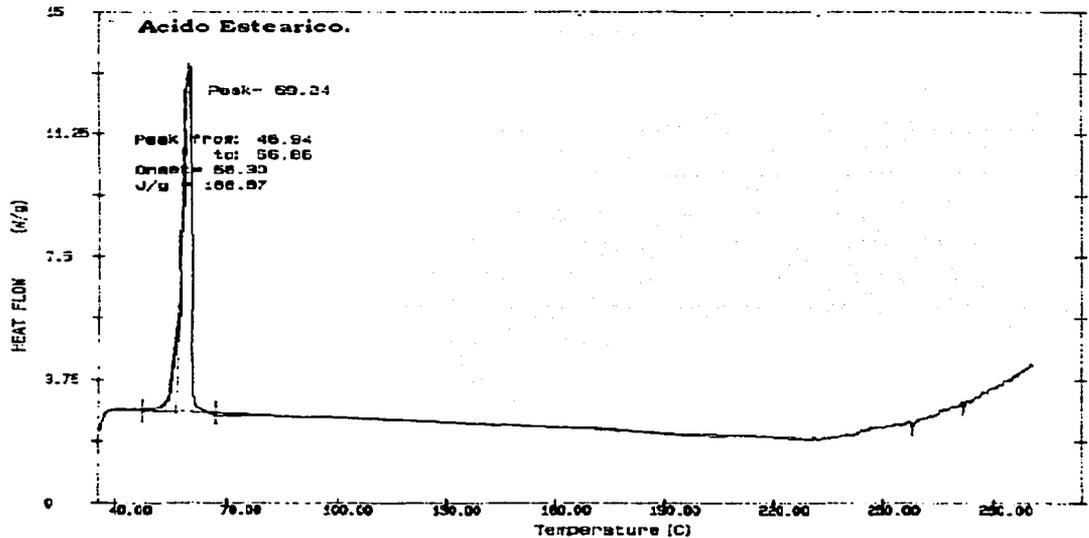


A partir de una muestra de una muestra de Acetaminofen, se obtuvo el termograma anterior, en donde se observa, un máximo lo que indica un proceso endotérmico característico de la fusión.<sup>21</sup>

Finalmente conocemos la energía que se necesita para que ocurra la fusión y por lo tanto si en el proceso no se busca dicha fusión sabemos en que límites se debe de trabajar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El siguiente termograma es del ácido esteárico.

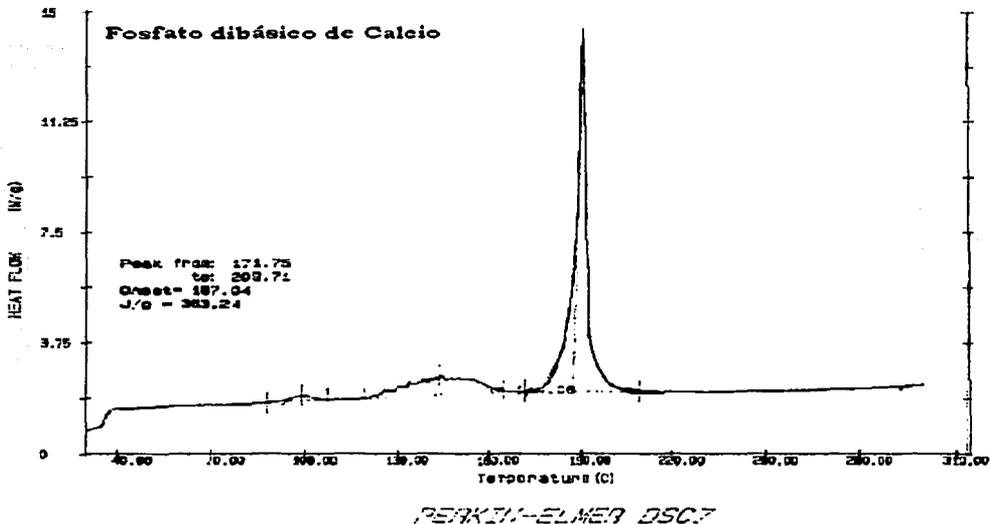


PERKIN-ELMER DSC7

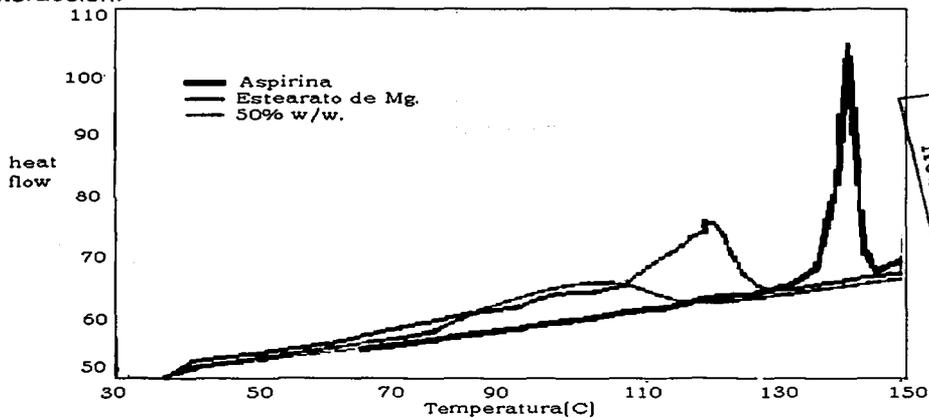
Se trata de un proceso endotérmico de fusión el cual posee un rango de 46.94 a 66.86°C y su máximo se encuentra en 59.24°C. La energía utilizada para que se lleve a cabo dicho proceso es de 188.87 J/g.

El siguiente termograma se obtuvo a partir de una muestra de Fosfato Dibásico de calcio en donde se observan algunos picos <sup>21</sup> muy pocos definidos aunque el más importante es un proceso endotérmico de fusión cuyo rango va de 171.75 a 209.71°C teniendo un máximo de 190.51°C y la energía que se utiliza para que se lleve a cabo este proceso es de 363.24 J/g.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Finalmente se presenta un termograma en donde se muestra una clara interacción.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

se observa la tendencia de ambos componentes en forma aislada y posteriormente una mezcla de ambos en una proporción 50% w/w en donde se aprecia la interacción ya que no existe el fenómeno de aditividad y los principales picos de cada uno de los componentes se ven afectados.<sup>73</sup>

APLICACIONES. 12, 22, 54 y 74.

En general este método es usado para obtener información sobre las características térmicas, puntos de fusión, determinación de humedad y pérdida de masa por calentamiento de cristales polimorfos y especies solvatadas. Se determina de manera continua y selectiva el vapor de agua asociado a los procesos de descomposición térmica, en control de calidad para caracterizar el comportamiento de las materias primas por ejemplo la entalpía de fusión se usa para determinar impurezas.<sup>12, 22</sup>

Debido a que la Calorimetría Diferencial de Barrido se ha convertido en una técnica cuantitativa, las entalpías determinadas, mediante CDB, se han usado con fines analíticos. Por ejemplo, se determina la presencia de Ibuprofeno en tabletas ya que el área bajo la curva es proporcional al contenido de fármaco, caracterización de heroína y cuantificación de paracetamol en supositorios.<sup>12</sup>

En la identificación de polimorfismo ya que cada uno de ellos posee diferentes propiedades como densidad y solubilidad que pueden modificar la biodisponibilidad.

De igual manera se puede determinar la existencia de varias fases cristalinas con diferente hábito, las cuales tendrán diferente temperatura y entalpía de fusión.<sup>74</sup>

Una de las aplicaciones más clásica de la Calorimetría Diferencial de Barrido es en la determinación de posibles interacciones entre el principio activo y los excipientes, por lo que disminuye drásticamente las posibilidades de encontrar interacciones mas adelante del desarrollo farmacéutico.

Se dice que hay incompatibilidad química cuando se presentan reacciones de oxidoreducción, ácido-base, hidrólisis o combinaciones de estas. Las incompatibilidades físicas están referidas a los cambios en la solubilidad del fármaco o en algún excipiente o formación de mezclas eutéctica.

Para demostrar alguna interacción se mezclan dos de los componentes y se monitorean los cambios que demuestren cualquier interacción química o física.

Otra forma consiste en someter a condiciones de estrés la mezcla de los componentes de la formulación, las condiciones son, 55°C por tres semanas y de igual forma se monitorean los cambios presentados.

Aunque este tipo de predicciones son de tipo cualitativo donde se considera tamaño, forma, aparición o desaparición de eventos térmicos, al hacer uso de mezclas binarias.

La CDB también puede informarnos qué proporción de la muestra es cristalina y qué proporción es amorfa. Si conocemos el calor latente de fusión,  $\Delta H_m$ , podemos deducir la respuesta.

La CDB genera información del porcentaje de cristalinidad y material amorfo presente en la muestra, información derivada a partir del calor latente de fusión.  $H_m$ .

### 3.3 DIFRACCION DE RAYOS X.

Los rayos-X fueron descubiertos en 1895 por Roentgen y fueron llamados así por su naturaleza desconocida. En 1912 Van Laue estableció que la estructura periódica de un cristal podría usarse para difractar los rayos X, análogamente como las redes que se usaban para producir patrones de difracción con luz visible y lo hizo basándose en 3 hipótesis:<sup>59</sup>

- 1) Los cristales son periódicos.
- 2) Los rayos son ondas
- 3) La longitud de onda de los rayos X es del mismo orden de magnitud que la distancia que se repite en los cristales<sup>59</sup>

Los rayos X son radiaciones electromagnéticas de exactamente la misma naturaleza de la luz pero de una longitud de onda más pequeña, aproximadamente  $1\text{Å}(10^{-10} \text{ cm})$  y poseen demasiada energía. En el espectro electromagnético se localizan entre los rayos gamma y los rayos ultravioleta

En general los rayos X se obtienen por 4 formas:<sup>12</sup>

- 1) Bombardeo de un blanco metálico con un haz de electrones de elevada energía.
- 2) Por exposición de una sustancia a un haz primario de rayos X con el objetivo de generar un haz secundario de fluorescencia de rayos X.
- 3) Utilizando una fuente radiactiva cuyo proceso de desintegración da lugar a una emisión de rayos X<sup>2</sup>
- 4) A partir de una fuente de radiación sincrotrón. Aunque solo tres laboratorios de E.U. tienen la capacidad de producir esta radiación.

A continuación se describe la forma más común de obtener rayos X

- ESPECTROS CONTINUOS DE FUENTES DE HAZ DE ELECTRONES.<sup>24 y 59</sup>

En un tubo de rayos X, los electrones producidos en un cátodo caliente son acelerados hacia un ánodo metálico (el blanco) mediante un potencial de 100kV, en la colisión, parte de la energía del haz de electrones se convierte en rayos X. La continua radiación de una fuente de haz de electrones es el resultado de las colisiones entre los electrones del haz y los átomos del material sobre el que incide dicho haz. En cada colisión, el electrón frena y se produce un fotón de la energía de los rayos X. La energía del fotón es igual a la diferencia entre la energía cinética del electrón antes y después de la colisión

Los electrones de un haz frenan como consecuencia de las colisiones, la pérdida de energía cinética resultante difiere de una colisión a otra. Por ello, las energías de los fotones de rayos X emitidas varían de forma continua dentro de un intervalo considerable. La energía del fotón máxima generada corresponde al frenado instantáneo del electrón hasta una energía cinética nula en una única colisión. El ánodo debe tener un sistema de enfriamiento para prevenir su fusión o cuando es necesario se usa como blanco un metal pobremente conductor como el molibdeno, wolframio, cromo, cobre, rodio, plata, hierro y se cubre con una capa delgada o se rocía de un buen conductor como el cobre.

En la figura 3.18 se muestra el esquema de los componentes esenciales de un espectrómetro de rayos X y la fotografía de esta parte en un difractor de rayos

X; el monocromador consta de un elemento dispersante y de un par de colimadores del haz. El elemento dispersante es un monocristal instalado sobre un goniómetro o placa rotatoria que permite variar y determinar de forma precisa el ángulo  $\theta$ , formado por la cara del cristal y el haz incidente colimado. Para un ángulo dado, sólo se difractan algunas longitudes de onda.

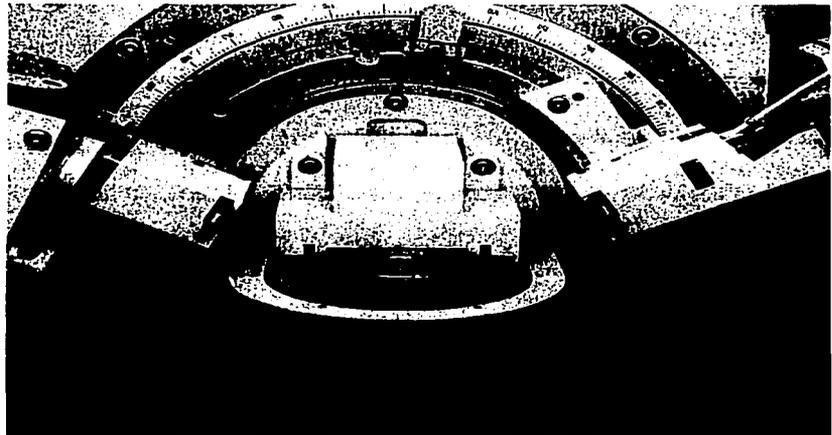
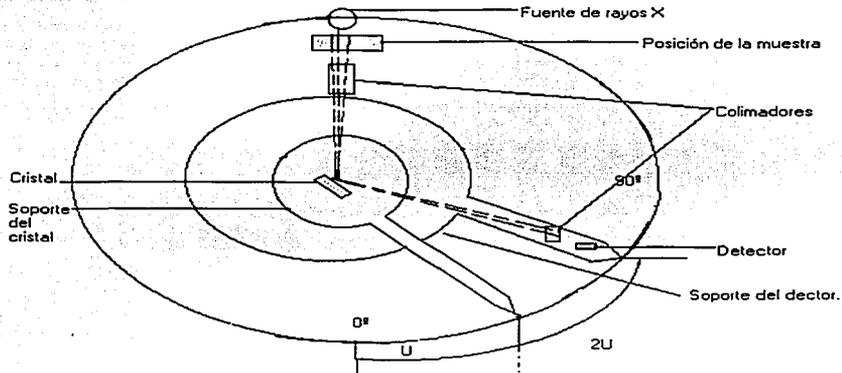


Figura 3.18 Esquema que muestra los componentes esenciales de un difractor y fotografía de esta parte.

Para obtener un espectro, es necesario que el colimador del haz de salida y el detector estén colocados sobre un segundo soporte que gire a doble velocidad que el primero, esto es, cuando el cristal gira un ángulo  $\theta$ , el detector debe desplazarse simultáneamente un ángulo  $2\theta$ .

Los colimadores de los monocromadores de rayos X constan de una serie de placas o tubos de metal poco espaciados que absorben todos los haces de radiación excepto los paralelos.

Los detectores de rayos X operan como contadores de fotones, por lo que, cuando un cuanto de radiación es absorbido por el transductor se producen impulsos de cargas individuales, que se cuentan. La potencia del haz se registra entonces digitalmente en términos de número de cuentas por unidad de tiempo.

El recuento de fotones requiere tiempos de respuesta del transductor y del procesador de la señal rápida para que la llegada de los fotones individuales se pueda medir con exactitud y se pueda registrar.<sup>52</sup>

Los átomos del cristal están uniformemente espaciados en planos a una distancia "d" por lo que es necesario considerar que los rayos X son dispersados y luego difractados por una serie de planos del cristal.

Para una determinada serie de planos el haz difractado se presenta en solo ciertos ángulos que esta determinado por la longitud de onda de los rayos X y por el espaciamiento interplanar del cristal. Cuando una radiación monocromática incide sobre el cristal, el haz que se refleja en la capa superior de átomos ocurre solamente en un cierto ángulo y la porción no dispersada del haz penetra en la segunda capa de átomos donde de nuevo una fracción es dispersada y la que queda pasa a la tercera capa (Figura 3.19).

El efecto acumulativo de esta dispersión producida por los centros regularmente espaciados del cristal es la difracción del haz.<sup>12 y 20.</sup>

Los requisitos para la difracción de rayos X son:

- 1) Que el espaciado entre las capas de átomos sea aproximadamente el mismo que la longitud de onda de radiación.
- 2) Que los centros de dispersión estén distribuidos en el espacio de una manera muy regular.

Es muy importante señalar que los rayos X son difractados por el cristal sólo si el ángulo de incidencia satisface la condición de la llamada Ley de Bragg:

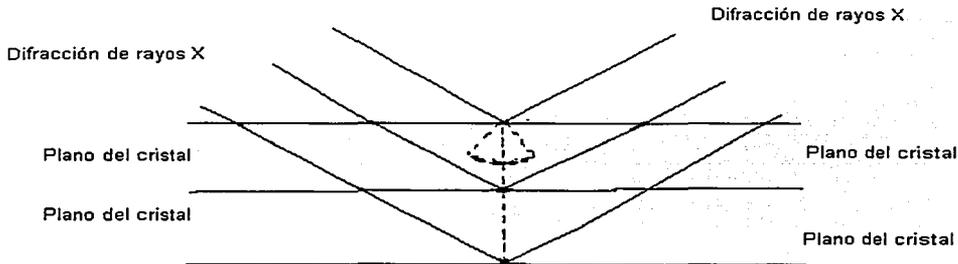
$$\text{sen}\theta = n\lambda / 2d$$

Donde:

n = número entero.

d = distancia interplanar.

Figura 3.19 Difracción de rayos X producida por un cristal.



MUESTRA <sup>12</sup>

La muestra, si es necesario, se muele, en un mortero de ágata (figura 3.20), hasta tener un tamaño de malla de 250/300, asegurando de esta forma que, los numerosos y pequeños cristales están orientados en todas las direcciones posibles y, por lo tanto, cuando un haz de rayos X atraviesa el material, se debe esperar que un número significativo de partículas estén orientadas de tal manera que cumplan la condición de Bragg de la reflexión que pueden observarse como líneas.

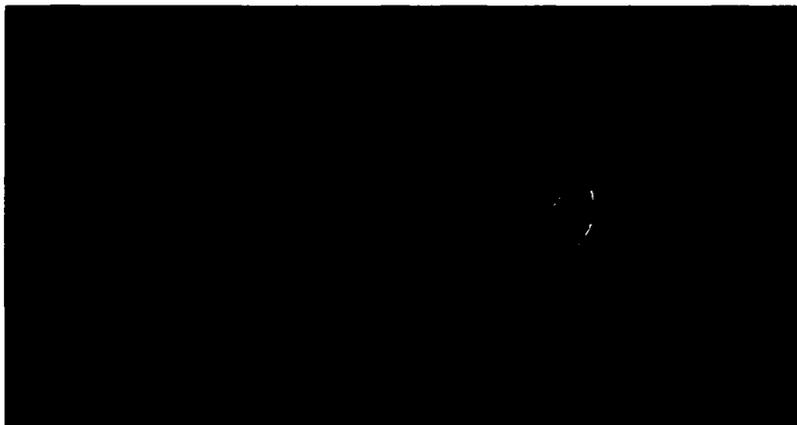
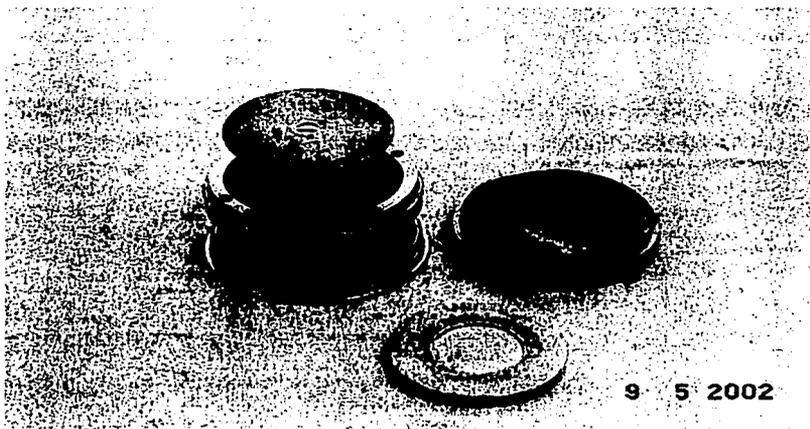


Figura 3.20. Mortero de Ágata.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las muestras se colocan en el haz dentro del porta muestra ya ensamblado, la muestra debe de formar un ligero compacto. En la figura 3.21 se muestra un porta muestra sin ensamblar y otro ya con muestra y ensamblado.

Figura 3.21 Porta muestra sin ensamblar y Porta muestra ensamblado con muestra.



Finalmente el porta muestras es colocado en la base para poder iniciar el proceso. Los datos que se van obteniendo se observan en el monitor del sistema.

Una vista de un difractómetro de rayos X es la que se muestra en la figura 3.22

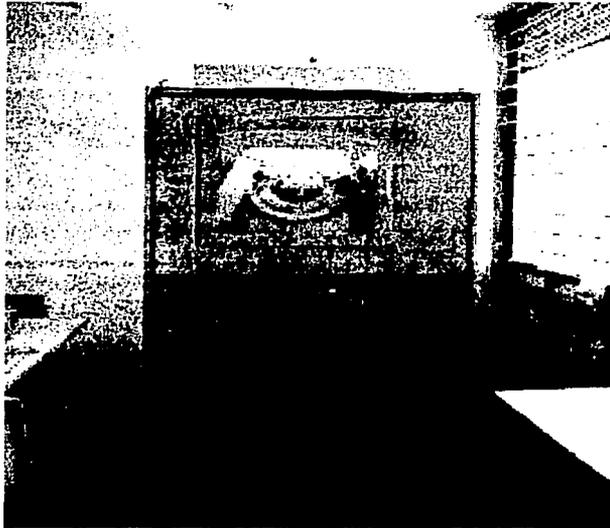


Figura 3.22 Difractómetro de rayos X. Marca Siemens. Modelo Diffraktometer D500

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

INTERPRETACION DE LOS DIFRACTOGRAMAS. <sup>12, 20 y 59</sup>

La identificación de especies a partir de su difractograma se basa en la posición de las líneas en términos de  $\theta$  o  $2\theta$  y en sus intensidades relativas.

El ángulo de difracción  $2\theta$  se determina por el espaciado entre un grupo particular de planos, con la ayuda de la ecuación de Bragg, esta distancia se calcula a partir de una longitud de onda de la fuente conocida y del ángulo medido. Las intensidades de la línea dependen del número y del tipo de centros atómicos de reflexión que existen en cada grupo de planos. <sup>12.</sup>

Debe existir una comparación con otros difractogramas, para comprobar la identidad de la muestra.

Los datos que generalmente se reportan son los espacios "d" y las intensidades de línea relativa. Las entradas están ordenadas por orden del espaciado "d", de la línea más extensa. <sup>20</sup>

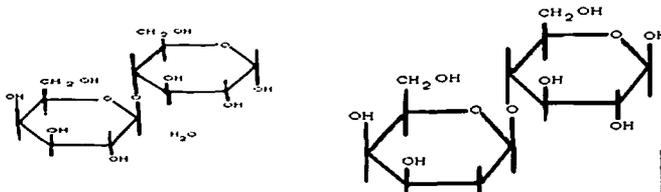
De aquí se separan las entradas en las que el espaciado d difiera en pocos cientos de Angstrom del espaciado d de la línea más intensa de la muestra. La siguiente eliminación de los posibles compuestos se lleva a cabo considerando el espaciado de la segunda línea más intensa, después la tercera y así sucesivamente. Actualmente se dispone de programas de búsqueda por ordenador que facilitan el trabajo.

También es posible hacer un análisis cuantitativo de mezclas cristalinas midiendo las intensidades de las líneas de difracción y comparándolas con patrones.

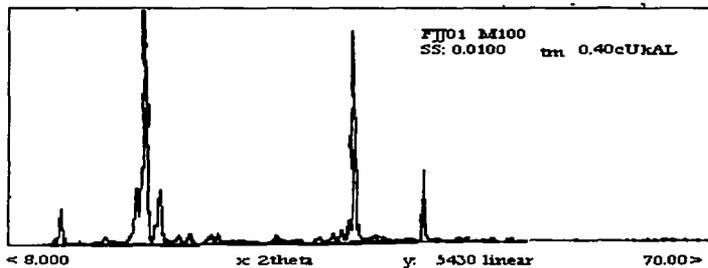
La difracción de rayos X puede aportar información acerca del grado de cristalinidad, esto se logra al usar los picos de intensidad.

Si la forma de los picos de difracción no es afectada por variaciones y por el tamaño de partícula, entonces la altura del pico (en el mismo rango de intensidades) puede no verse afectado y utilizar este parámetro para obtener información de la cristalinidad. <sup>12</sup>

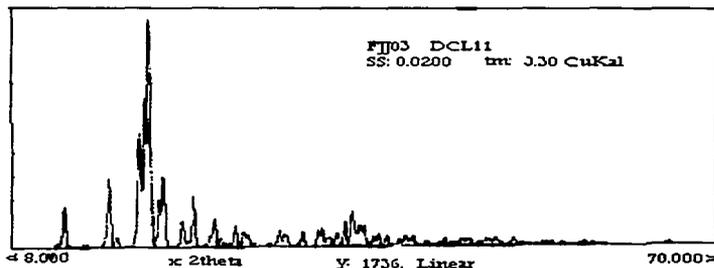
A continuación (figura 3.23) se muestra difractogramas de tres diferentes tipos de lactosas que ejemplifican lo anterior. Primero se muestra la fórmula de la lactosa alfa y beta.



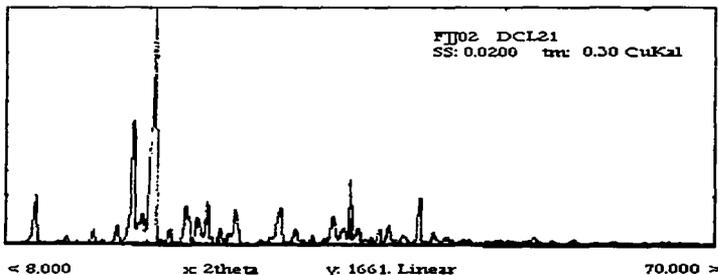
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Diffractograma 1.



Diffractograma 2.  
DCL11



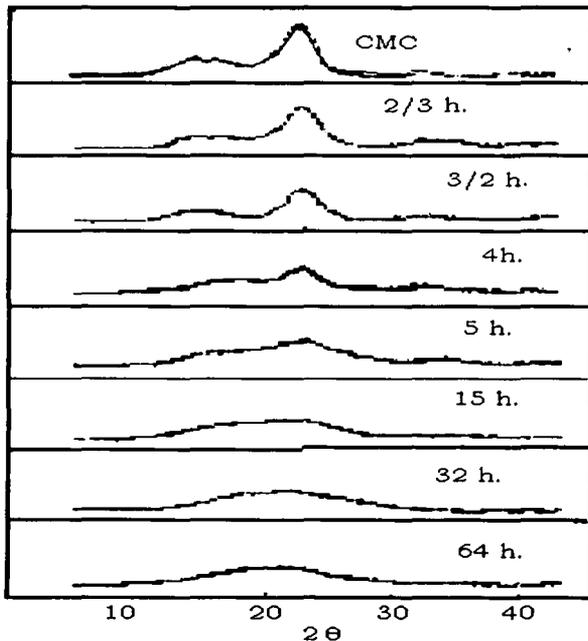
Diffractograma 3.  
DCL21

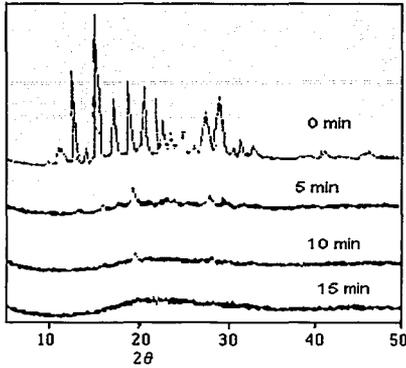
Fig. 3.23 Diffractogramas de tres diferentes tipos de Lactosa. M100 ( $\alpha$ -lactosa monohidratada), DCL11 ( $\alpha$ -lactosa monohidratada más lactosa amorfa) y DCL21 ( $\beta$ -lactosa anhidra).

Una utilidad de los rayos X es en la determinación de cristalinidad, así en la figura anterior esto se ve reflejado ya que la lactosa DCL21 ( $\beta$ -lactosa anhidra) y la DCL11 ( $\alpha$ -lactosa monohidratada mas lactosa amorfa) presentan picos menos definidos que la lactosa M100 ( $\alpha$ -lactosa monohidratada). Entre la M100 y DCL11 se observan los picos que corresponden a la  $\alpha$ -lactosa monohidratada y cuales picos pertenecen a la lactosa amorfa.

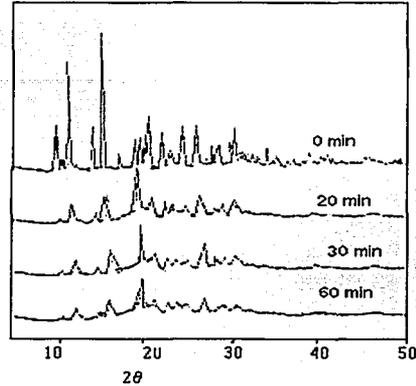
El tiempo de molienda es un factor que puede afectar la cristalinidad de un sólido farmacéutico; para conocer el tiempo y el grado de la pérdida de cristalinidad se realiza la difracción de rayos X a diversos tiempos, en la Fig. 3.24 se muestra los resultados de este tipo de estudio y como se sabe, a picos mas altos y delgados existe mayor cristalinidad por el contrario si se encuentran picos muy ancho y bajos es sinónimo de que existen una mayor cantidad de cristales amorfos.<sup>12 y 51.</sup>

Fig. 3.24 Difractogramas donde se observa la influencia del tiempo de molienda sobre la cristalinidad de un cristal.<sup>12 y 51</sup>



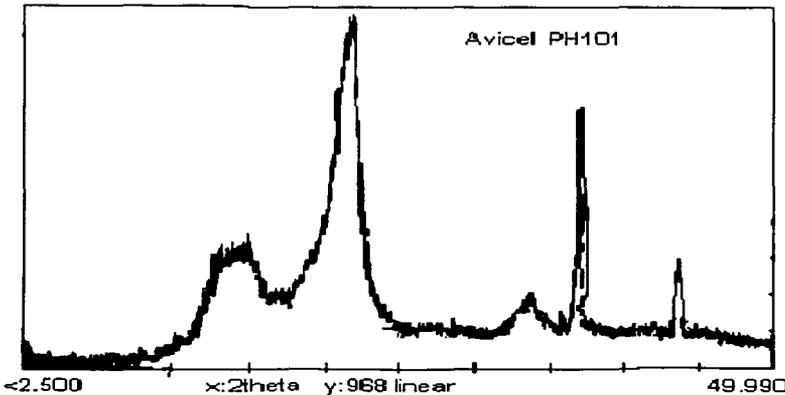


Cristales de indometacina sódica.



Cristales de indometacina trihidratada

En el caso del Avicel PH101 y Avicel PH102 los difractogramas (figura 3.25) se muestra que es el mismo difractograma y sólo difiere la intensidad. Por lo que la intensidad se utiliza como medio de identificación entre estos dos excipientes. Las principales diferencia entre los diferentes tipos de Avicel son el tamaño de partícula, densidad y humedad. El estado cristalino de cada uno de ellos depende del tratamiento por el cual ha sido obtenida. La celulosa microcristalina es un derivado de la constitución química idéntica a la celulosa natural y, por ende, con el mismo perfil de difracción de rayos X la intensidad de tal difracción obedece a características propias de cada tipo de Avicel.<sup>32 y 50</sup>



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

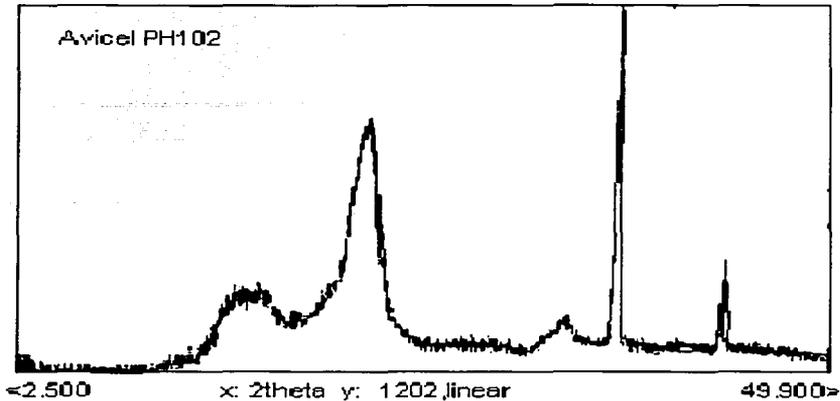


Figura 3.25. Diffractogramas de Avicel PH101 y Avicel PH102

En la figura 3.26 se muestra los diffractogramas de dos formas polimorfas de furosemida, en donde se aprecia claramente la diferencia en cuanto a intensidad y forma de picos obtenidos, identificando de esta manera cada forma polimorfa.<sup>68</sup>

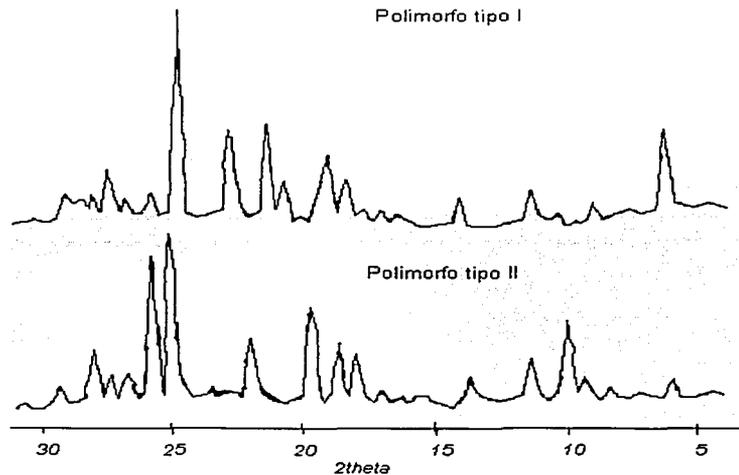
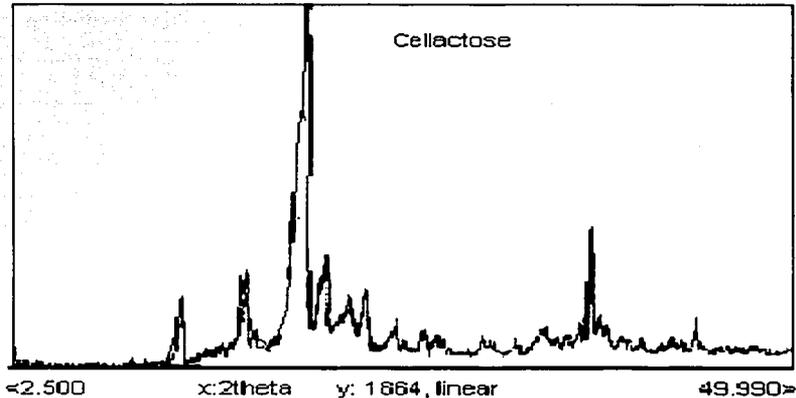


Figura 3.26. Diffractogramas de polimorfos de Furosemida.

Finalmente en la figura 3.27 se muestra el difractograma del excipiente Cellactose (mezcla de celulosa y lactosa), en donde los picos que exhibe sirve de identificación.

Figura 3.27 Difractograma del excipiente Cellactose.



#### APLICACIONES

La técnica de Difracción de rayos X es de gran importancia en el área farmacéutica ya que es un método fácil y rápido para obtener información acerca de la estructura cristalina de los sólidos farmacéuticos. Obteniendo de esta forma su huella digital o determinación del tipo estructural<sup>10</sup>

Se usa como una técnica de identificación de compuestos. En la determinación de la identidad de polimorfos o solvatopolimorfos (son definidos como sólidos cristalinos en donde las moléculas que solvatan están incluidas en la estructura). Por que los polimorfos y solvatopolimorfos son el resultado de un proceso de pureza. En el estudio de dispersión sólida e inclusión con ciclodextrinas.<sup>12, 15, 23</sup>

Finalmente es importante señalar que al igual que otras técnicas la difracción de rayos X, debe de ser acompañada por otras técnicas para obtener una caracterización más completa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### IV. PROPIEDADES DE GRANULADO O DE BULTO

Las propiedades de bulto o a granel se llaman así por que se necesitan cantidades de muestra relativamente grandes, en comparación con las propiedades a nivel molecular o de partícula, para realizar las pruebas que involucran dichas propiedades. Los beneficios que aporta el determinar estas propiedades hacen que se aumente la información y por lo tanto se beneficien algunos procesos. La determinación de la distribución del tamaño de partícula es crucial en la compresión directa.

Propiedades asociadas con la micromerítica como lo son área superficial, porosidad y densidad también poseen gran importancia en la compactación como se verá más adelante.<sup>12</sup>

##### Distribución del tamaño de partícula.

La determinación y control del tamaño de partícula es necesaria dentro del análisis farmacéutico y de la formulación. Esta determinación posee gran importancia ya que influye en aspectos tales como seguridad, eficacia, estabilidad, biodisponibilidad y dosificación.<sup>12</sup>

Todos los sólidos farmacéuticos poseen un rango de tamaño, es decir no todas las partículas poseen el mismo tamaño en un granulado, por lo que también se determina la distribución del tamaño de partícula. Generalmente se realiza una curva de distribución de frecuencia que se encuentra el número de partículas en un rango de tamaño contra el rango total. El resultado ideal es una distribución normal o distribución Gaussiana. La desviación estándar es un parámetro numérico que indica la uniformidad del tamaño de partícula.

La determinación del tamaño de partícula y de su distribución se puede realizar mediante cuatro métodos:<sup>37</sup>

1. Microscopía Óptica.
2. Sedimentación.
3. Difracción láser.
4. Análisis de mallas o Tamices.

Cabe aclarar que para escoger el mejor método es necesario tomar en cuenta factores como el rango estimado de tamaño de partícula que se va a examinar, tiempo de análisis, el costo del análisis y las propiedades físicas y químicas de las muestras.

A continuación se presenta un resumen sobre los tres primeros métodos y enseguida la descripción del análisis de mallas.

##### 1. Microscopía Óptica<sup>37</sup>

Es una técnica que ofrece grandes ventajas ya que además de aportar información acerca del tamaño de partícula puede proveer detalles acerca de la forma, hábito cristalino y una aproximación del grado de homogeneidad. Se requieren muestras muy pequeñas. El rango de determinación efectivo de este método es de 0.25 a 100  $\mu\text{m}$ . El costo del equipo es relativamente bajo aunque su gran desventaja es el tiempo que se requiere para preparar la muestra.

Primero se prepara la muestra de unos cuantos mg en un medio de dispersión líquido en donde la muestra es insoluble. La diferencia del índice de refracción entre la muestra y

el medio de dispersión debe ser menor a 0.02. El medio de dispersión más utilizado es el aceite mineral. El sistema de dispersión debe contener un mínimo de burbujas de aire. Para minimizar el movimiento Browniano de las partículas se debe de contar con una alta viscosidad del medio dispersante.

Posteriormente, se coloca una gota en el porta muestras del microscopio y se cubre con una capa protectora, se debe tener cuidado que el espesor de esta capa no influya en la determinación. El campo es entonces escaneado de una lado a otro y el tamaño de la partícula es determinado según el equivalente al área del círculo que proyecta la partícula.

Los datos reportados por Microscopia Óptica incluyen el rango de tamaño (micrómetros), diámetro de partícula promedio ( $d$ ), número de partículas en un rango ( $n$ ) y por ciento acumulado de partículas en un rango.

Varios métodos son empleados para determinar el tamaño de partícula considerando que las partículas no son esféricas, en la Microscopia Óptica se utilizan diámetros diferentes ya que las partículas no son esféricas la gran mayoría de las veces. Tales diámetros son los siguientes:

*Diámetro de Feret ( $d_f$ ):* es la distancia entre dos tangentes situada en lados opuestos de las partículas paralela a una dirección fija.

*Diámetro de Martin ( $d_m$ ):* es la longitud de una línea que bisecta la imagen de la partícula. Ambos diámetros se pueden observar en la figura 4.1.

*Diámetro del área proyectada ( $d_a$ ):* es el diámetro de un círculo con la misma área que la partícula observada perpendicular a la superficie donde descansa.

Las principales desventajas que presenta este método son:<sup>12 y 37.</sup>

- ⇒ Es necesario poseer cierta habilidad para preparar la muestra.
- ⇒ Solo es posible determinar la longitud y el ancho de la partícula.
- ⇒ Es un método tedioso.
- ⇒ La muestra analizada puede no ser representativa.

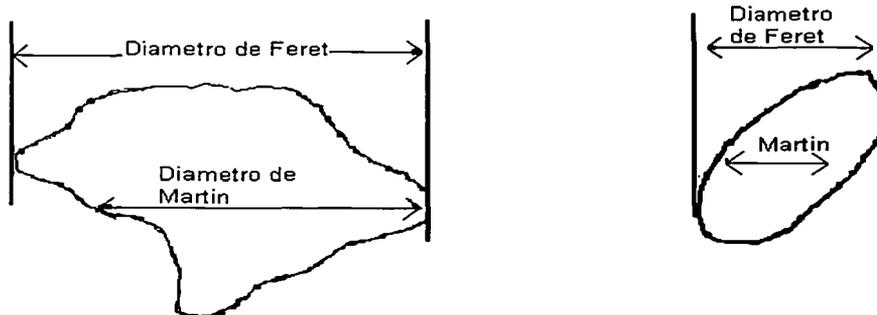


Figura 4.1 Esquemas del diámetro de Martin y de Feret.

2. Sedimentación.<sup>37, 39, 53 y 61</sup>

Este ha sido uno de los métodos más tradicionales usado en la industria de la pintura y de la cerámica, el rango de aplicación es de 2 a 50  $\mu\text{m}$ . el principio de este método se basa en la Ley de Stokes:<sup>37</sup>

$$V = [d^2 g (\rho_s - \rho_o)] / 18\eta$$

Donde:

V = velocidad de sedimentación

$d^2$  = diámetro promedio de partícula elevado al cuadrado

$\rho_s$  = densidad de las partículas

$\rho_o$  = densidad del medio de dispersión

$\eta$  = viscosidad del medio.

g = Constante de la aceleración gravitacional.

Generalmente se utiliza como instrumento la pipeta de Andreasen (figura 4.2). En este aparato se utiliza un medio de dispersión líquido en donde las partículas no son solubles y el medio se puede evaporar fácilmente con calor o al vacío.

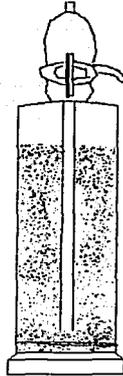
En este aparato se coloca el medio dispersante hasta la marca superior y la muestra pesada y predispersada en una pequeña cantidad de medio dispersante, entonces esta dispersión es adicionada y el tiempo es cero. Una vez que ha transcurrido la sedimentación el medio dispersante es evaporado y cada muestra es pesada. Los diámetros son calculados y el porcentaje de peso acumulado son graficados.<sup>39, 53.</sup>

Al usar el método de sedimentación se debe de tener cierto cuidado en los siguientes aspectos:<sup>37</sup>

- El control de la temperatura del medio ya que pueden existir cambios en la viscosidad con un cambio de temperatura.
- El examen microscópico de la muestra predispersada es esencial ya que se debe determinar si la dispersión es completa y si el rango de tamaño de partícula está en los límites de 2 – 200  $\mu\text{m}$ .
- La concentración de las partículas en el medio de dispersión. Es necesario tomar en cuenta el número de Reynolds, el cual es, el número de veces que la velocidad real contiene a la velocidad característica y se puede presentar un flujo laminar o turbulento.

Las principales desventajas que presenta este método son:<sup>37, 39, 53 y 61</sup>

- ⇒ El tiempo que dura el análisis que es de 25 minutos a una hora.
- ⇒ Cambios de viscosidad provocados por cambios de temperatura.
- ⇒ Incapacidad para manejar mezclas de diferente tamaño ya que por debajo de los 2  $\mu\text{m}$  predomina el movimiento Browniano y el sistema se vuelve impreciso, por arriba de 50  $\mu\text{m}$  la sedimentación es turbulenta y la ecuación de Stokes se vuelve inaplicable.
- ⇒ Considera a las partículas como esferas de la misma dimensión.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.2. Pipeta de Anderson usada para el método de sedimentación.

### 3. Difracción de Rayo Láser.<sup>9,22,37 y 40</sup>

En los años 70's fueron desarrollados los primeros sistemas. La forma más común en llamar a esta técnica es Low Angle Laser Light Scattering (LALLS). Su principio está basado en la intensidad de la difracción angular que sufre el haz de luz láser al paso de las partículas. El ángulo de difracción disminuye cuando se aumenta el tamaño de la partícula. Así la distribución del haz difractado puede ser relacionado con la distribución del tamaño e partícula, el rango de tamaño donde se aplica está técnica es de 1.2  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ .<sup>9</sup>

El origen del láser es una mezcla de gas de He y Ne para darle mayor estabilidad con respecto a la temperatura y se establece una buena relación señal - ruido. Usualmente los aparatos contienen de 16 a 32 fotodetectores de silica. Las muestras sólidas generalmente se manejan en forma de suspensión.<sup>9, 22, 37 y 40</sup>

Algunos aparatos que aún se usan están basados en los supuestos de la Teoría de Fraunhofer.<sup>37 y 40</sup>

- La partícula es más grande que la longitud de onda usada.
- Al usar los rayos láser de He - Ne el límite es de 3 micrómetros.
- Todos los tamaños de partícula difractan con la misma eficiencia.
- La partícula es opaca y no transmite luz.

Como estos supuestos no son correctos para muchos materiales y se demostró que existía un margen de error del 30% se desarrollo la Teoría de MIE que es la que aplica a la gran mayoría de los aparatos, las ventajas que maneja son las siguientes:

- Resuelve completamente las ecuaciones para la interacción de la luz con la materia.
- Permite determinaciones exactas en amplio rango de tamaños que van de 0.1 a 2000 micrómetros.
- Los índices de refracción del material y del medio son un requerimiento.

Las ventajas que ofrece la difracción de láser son las siguientes:<sup>37 y 40</sup>

- ⇒ Método basado en principios científicos.
- ⇒ No requiere calibración.
- ⇒ Flexibilidad.
- ⇒ Aplicable a sprays, polvos en seco, suspensiones y emulsiones.
- ⇒ Celdas de recirculación.
- ⇒ Alta reproducibilidad.
- ⇒ Permite el uso de surfactantes.
- ⇒ Se mide toda la muestra.
- ⇒ Las muestras son de 4 a 10 g en polvos secos y de 1 a 2 g en suspensión.
- ⇒ Es un método rápido.

En la figura 4.3 se muestra un esquema con las partes básicas que componen un sistema de difracción de rayos láser.

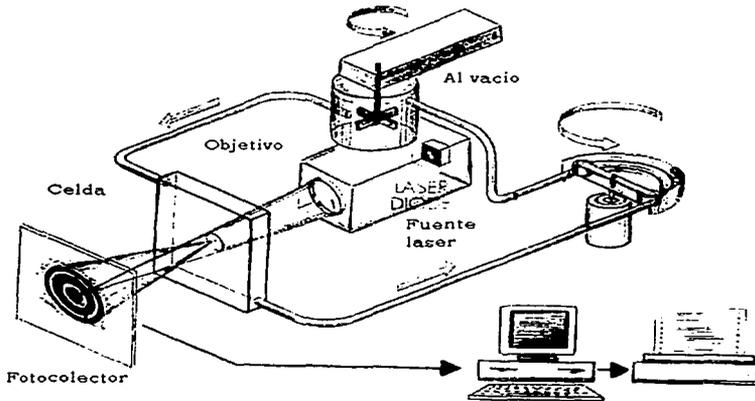


Figura. 4.3 Esquema de las partes básicas de un sistema de difracción de rayos láser.

#### 4.1 ANALISIS DE MALLAS O DE TAMICES. <sup>12, 18, 37, 38, 48, 57, 65</sup>

El análisis de mallas es uno de los métodos más antiguos para la determinación del tamaño de partícula y su distribución. Es el método más conveniente cuando se está trabajando con partículas mayores a los 75  $\mu\text{m}$ , en la actualidad se han diseñado tamices para trabajar con partículas más pequeñas.

Este método estima el tamaño de partícula en dos dimensiones ya que el paso de las partículas a través de la apertura de la malla, depende de la anchura, grosor y largo de la partícula. En general intenta dar la estimación de la distribución del tamaño total de partícula.

El análisis de mallas se realiza mediante una serie de mallas o tamices que poseen una apertura determinada, el acomodo de los tamices es un orden ascendente según el número de malla.

El número de malla es el número de orificios que existen en una pulgada lineal de la malla así la apertura de malla depende del número de malla y el calibre del alambre. A mayor número de malla la apertura del tamiz será más pequeña, en la figura 4.4 se muestran dos tamices de diferente número de malla. En la siguiente tabla se presenta el número de malla y el tamaño de malla o del orificio que se utilizan en el laboratorio. Estos datos están publicados por la American Society for Testing and Materials (ASTM) y son mallas tipo Tyler.<sup>65</sup>

**Tabla. 4.1 Apertura del tamiz según su número de malla**

Tamaño de apertura del orificio (µm)	Numero de malla
2000	10
850	20
600	30
425	40
300	50
250	60
180	80
150	100



Figura 4.4. Tamices de diferente número de apertura.

El rango de mallas que existen va del tamiz número 5 (4.0mm) al tamiz número 325 (45 µm).<sup>12, 57</sup>

Dentro del análisis de mallas existe el termino corte de malla que es la semisuma de la apertura de la ultima malla por donde pasó la muestra más la apertura de la malla en donde se encuentra retenida cierta cantidad de la muestra, matemáticamente esta dado por:

$$\text{Corte de malla} = \frac{\text{apertura de malla anterior} + \text{apertura de malla actual}}{2}$$

Lo cual significa que la partícula es más pequeña que el diámetro del tamiz anterior pero más grande que el diámetro del tamiz actual en otras palabras podemos decir que es el diámetro promedio supuesto de las partículas que se encuentran depositadas sobre la malla inferior del corte.

Los tamices deben ser calibrados y examinados cuidadosamente en busca de distorsiones o fracturas que afecten el análisis, según USP, se debe realizar en un cuarto donde la humedad relativa este dentro del 20 a 70%, si la monografía no indica otra cosa. El limpiado de los tamices debe ser con aire a presión o con una corriente líquida. Si alguna de las aperturas contienen remanentes del análisis anterior el tamiz debe ser sacudido con una brocha.<sup>48, 57</sup>

Si el peso de la muestra a utilizar en el análisis no viene reportado en la monografía se puede utilizar una muestra cuyo peso este dentro de 25 a 100 gramos. Cuando se desea estandarizar un peso, se puede utilizar diferentes pesos por ejemplo realizar análisis con muestras de 25, 50 y 100 gramos bajo las mismas condiciones. Si los resultados son similares con 25 y 50 gramos pero no con 100 gramos se recomienda utilizar 100 gramos de la muestra.

Si en el análisis se utiliza la agitación, está, debe ser mediante un sistema mecánico que genera una rotación de 200 a 300 revoluciones horizontales y de 140 a 300 golpes por minuto. También se puede utilizar un sistema de vibración.

La agitación o vibración puede ser manual aunque no es recomendable debido a la carencia de reproducibilidad y validación.

Si se utiliza la determinación del punto final USP marca que el análisis de mallas llega a su fin cuando el peso de cualquier tamiz no presenta cambios en su peso mayores al 5% del peso previo del tamiz. Si menos del 5% del peso total de la muestra esta presente en un solo tamiz el punto final será cuando el cambio en el incremento del peso del tamiz no sea mayor al 20% del peso previo del tamiz.

Si más del 50% del peso total de la muestra es encontrado en un solo tamiz se debe de adicionar un tamiz que sea el siguiente al cual se encuentra el 50% de la muestra y se debe de repetir la prueba.

Por ejemplo si más del 50% del peso total de la muestra es encontrado en el tamiz 80 (180µm) la ASTM indica que se debe de colocar un tamiz sobre el actual y el anterior que es de 60 (250 µm), el tamiz 70 (212 µm) es el que se colocaría.

Existen dos métodos para realizar el análisis de mallas uno es por vía seca y el otro por vía húmeda. El método por vía seca es el más utilizado en el laboratorio.

Primero se debe de revisar que el juego de tamices este perfectamente limpios, después se debe pesar cada tamiz y colocarlos en serie. Colocar la muestra pesada en el tamiz superior y colocarle la tapa iniciando la agitación o vibración que será de 5 a 10 minutos.

Una vez finalizado dicho tiempo se remueve cada uno de los tamices y se vuelven a pesar teniendo cuidado de no esparcir la muestra que retenida en cada tamiz y determinando así el peso de material que se deposito en cada tamiz.

Si se utiliza la determinación del punto final una vez pesados los tamices, después del intervalo de tiempo se vuelve a ensamblar el juego y se someten a agitación o vibración por cinco minutos más. Se vuelven a remover los tamices y se pesan de forma individual. Este paso se repite cuantas veces sea necesario hasta determinar el punto final.

En cualquiera de los dos casos el porcentaje total del material perdido no debe exceder del 5% del peso original de la muestra.

Dentro de las desventajas que presenta esta técnica están las siguientes:<sup>12, 18, 37, 38, 48, 57, 65</sup>

- ⇒ No se puede aplicar a sprays y muy difícilmente a emulsiones.
- ⇒ Trabajar con partículas que estén por debajo de malla 400 (38  $\mu\text{m}$ ) es muy complicado.
- ⇒ En materiales cohesivos y aglomerados resulta difícil el análisis.
- ⇒ Conforme aumenta el tiempo de análisis la respuesta se modifica ya que las partículas se van orientando para caer dentro de las mallas.

#### APLICACIONES <sup>7, 12, 37, 48, 55 y 63.</sup>

- ⇒ La reducción del tamaño de partícula incrementa el total del área superficial específica expuesta a un solvente aumentando así el número de partículas que se disuelven con mayor rapidez. Partículas pequeñas poseen una pequeña limitación en la ley de difusión, permitiendo mayor transporte en el material disuelto desde la superficie de la partícula. Estos efectos son extremadamente importantes cuando existe una baja solubilidad en agua por parte del principio activo. Así el tamaño de partícula afecta a la disolución y por lo tanto a la biodisponibilidad.<sup>55 y 63.</sup>
- ⇒ En un proceso de manufactura el tamaño de partícula afecta las operaciones de mezclado, compresión, llenado de cápsulas, spray-drying, sistemas de liberación controlada entre otros. Cuando las partículas de diferente tamaño son mezcladas las partículas más pequeñas tienden a situarse en la parte más inferior del granulado. Esta tendencia causa grandes problemas cuando la dosis de activo es muy pequeña ya que generalmente es mezclada con altas cantidades de excipientes.<sup>7</sup>
- ⇒ El flujo de los sólidos farmacéuticos posee gran interés en la compresión directa así que la relación que existe con el tamaño de partícula también es muy importante. La fluidez se incrementa conforme se presenta una disminución del tamaño de partícula, se ha observado que el rango donde existe mayor fluidez esta entre los 100 y 400  $\mu\text{m}$  y después de este tamaño las propiedades de flujo se ven afectadas.<sup>12, 37</sup>
- ⇒ Las partículas pequeñas facilitan los puntos de contacto interparticular por unidad de área lo que facilita la compresión.
- ⇒ En la siguiente tabla se presenta según el tamaño de partícula el tipo de flujo que presentan los polvos.<sup>12</sup>

Tabla 4.2. Propiedades de flujo que presentan las partículas según su tamaño.

Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )	Tipo de flujo	Razón
2000 – 250	Generalmente buen flujo siempre y cuando la forma de partícula no influya.	La masa individual de las partículas es relativamente grande.
250 – 75	Puede presentar problemas de flujo cuando se mezcla con otros polvos.	La masa individual de las partículas es pequeña e incrementa su área superficial por lo que incrementa sus fuerzas superficiales.
100 – 75	Generalmente presenta problemas al mezclarse con otros polvos.	Fuerzas cohesivas, fuerzas electrostáticas.

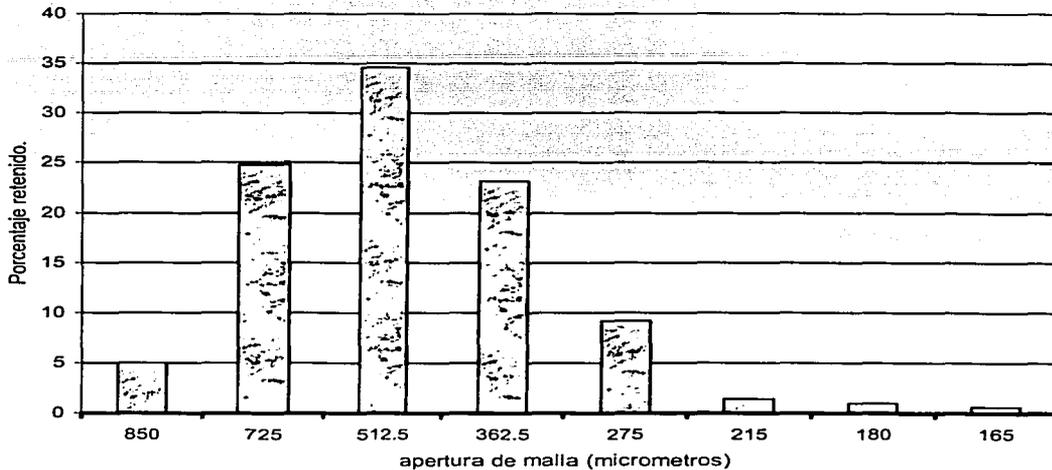
La tabla 4.3 presenta datos obtenidos a través de un análisis de mallas con una muestra de 50 gramos. Seguida de la gráfica básica que se obtiene y finalmente la interpretación de estos datos.

Tabla 4.3. Resultados de un análisis de mallas.

Número de malla	Apertura( $\mu\text{m}$ )	Tamaño del rango en $\mu\text{m}$	Promedio del rango en $\mu\text{m}$	Peso retenido en el tamiz (g)	Porcentaje retenido (%)	Porcentaje acumulado (%)
20	850	> 850	> 850	2.5	5.0	5.0
30	600	600 – 850	725	12.4	24.8	29.8
40	425	425 – 600	512.5	17.3	34.6	64.4
50	300	300 – 425	362.5	11.6	23.2	87.6
60	250	250 – 300	275.0	4.6	9.2	96.8
80	180	180 – 250	215	0.7	1.4	98.2
100	150	150 – 180	165	0.5	1.0	99.2
Base	-----	< 180	< 180	0.3	0.6	99.8

El porcentaje de peso retenido se obtiene al suponer que la muestra total es el 100 por ciento y se realiza la equivalencia de porcentaje según el peso retenido en cada tamiz. En este caso se obtuvo de dividir el peso retenido en cada tamiz entre 50 gramos de la muestra y multiplicarlo por cien obteniendo así un porcentaje.

Distribución del tamaño de partícula.



La siguiente gráfica es la representación del peso retenido en cada tamiz en función de la apertura de malla.

De acuerdo a la tabla y gráfica anteriores se puede deducir que el mayor número de partículas que existen en la muestra se encuentra en un promedio de tamaño de 512.5  $\mu\text{m}$  o lo que es lo mismo en un rango de tamaño de 425 a 600  $\mu\text{m}$ . Y un diámetro promedio de 618.75 $\mu\text{m}$ .

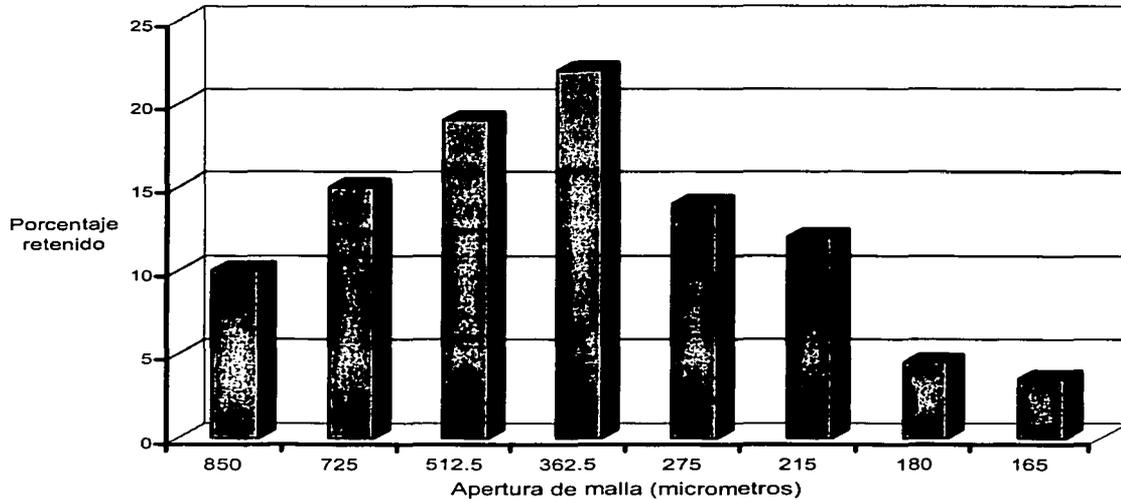
Deduciendo así, en que tamaño se encuentra el tamaño de las partículas de la muestra así como la distribución del tamaño de las partículas.

En la tabla 4.4 se observa otro caso de distribución de tamaño de partícula, la muestra utilizada fue de 50 gramos.

Tabla 4.4. Resultados de un análisis de mallas.

Número de malla	Apertura( $\mu\text{m}$ )	Tamaño del rango en $\mu\text{m}$	Promedio del rango en $\mu\text{m}$	Peso retenido en el tamiz (g)	Porcentaje retenido (%)	Porcentaje acumulado (%)
20	850	> 850	> 850	5.0	10.0	10.0
30	600	600 – 850	725	7.5	15.0	25.0
40	425	425 – 600	512.5	9.5	19.0	44.0
50	300	300 – 425	362.5	11.0	22.0	66.0
60	250	250 – 300	275.0	7.0	14.0	80.0
80	180	180 – 250	215	6.0	12.0	92.0
100	150	150 – 180	165	2.5	4.5	96.5
Base	-----	< 180	< 180	1.5	3.5	100.0

Distribución del tamaño de partícula.



La siguiente es la gráfica de los datos anteriores.

En este caso la distribución del tamaño de partícula es más uniforme que en el caso anterior, pero el mayor porcentaje de partículas se encuentra en un tamaño promedio de 362.5  $\mu\text{m}$  o en un rango de 300 a 425  $\mu\text{m}$ . Y un diámetro promedio de 437.5  $\mu\text{m}$ .

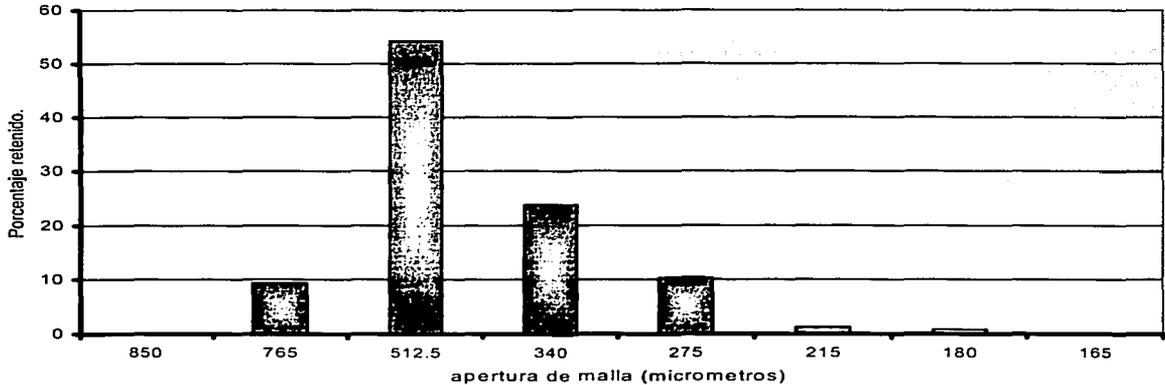
La tabla 4.5 muestra una última distribución de tamaño de partícula. En donde se utilizó 100 gramos de muestra.

Tabla 4.5. Resultados de un análisis de mallas.

Número de malla	Apertura( $\mu\text{m}$ )	Tamaño del rango en $\mu\text{m}$	Promedio del rango en $\mu\text{m}$	Peso retenido en el tamiz (g)	Porcentaje retenido (%)	Porcentaje acumulado (%)
20	850	> 850	> 850	0.0	0.0	0.0
30	600	600 – 850	725	9.4	9.4	9.4
40	425	425 – 600	512.5	54.2	54.2	63.6
50	300	300 – 425	362.5	23.8	23.8	87.4
60	250	250 – 300	275.0	10.3	10.3	97.7
80	180	180 – 250	215	1.2	1.2	98.9
100	150	150 – 180	165	0.8	0.8	99.7
Base	-----	< 180	< 180	0.2	0.2	99.9

A continuación se presenta la gráfica correspondiente.

Distribución del Tamaño de partícula.



En este ultimo caso la mayor parte de la muestra quedo retenida en un promedio de rango de 512.5  $\mu\text{m}$  lo que significa que dichas partículas se encuentran en un rango de tamaño de 425 a 600  $\mu\text{m}$ . Y un diámetro promedio de 426.25  $\mu\text{m}$ .

Existen diferentes diámetros que nos permiten conocer mejor las características de las partículas. En la siguiente tabla 4.6 se presentan los diámetros que nos permiten tener mayor información acerca de la partícula.

Tabla 4.6. Ecuaciones para obtener diferentes tipos de diámetros.

Diámetro promedio	Símbolo	Descripción matemática	Definición.
De superficie	$d_s$	$(\sum nd^2 / \sum n)^{1/2}$	Es la suma de todos los diámetros dividido por el número total de partículas.
De volumen	$d_v$	$(\sum nd^3 / \sum n)^{1/3}$	Es el diámetro hipotético de la partícula en cuanto a su peso y volumen.
De volumen – superficie	$d_{vs}$	$\sum nd^3 / \sum nd^2$	Es el diámetro basado en la superficie específica por unidad de volumen.

Cada uno de estos diámetros posee un significado que enseguida se presenta.<sup>12, 18, 37 y 49</sup>

**Diámetro volumen.** Es el diámetro de la esfera con el mismo volumen de la partícula de interés.

**Diámetro superficie.** Es el diámetro de una esfera con la misma área que la partícula de interés.

**Diámetro volumen superficie.** Es el diámetro de una esfera que tiene el mismo radio de área superficial y volumen que la partícula en cuestión.

Los diámetros antes mencionados son calculados a partir de datos obtenidos por microscopía óptica en la tabla 4.7, se muestran algunos datos obtenidos mediante microscopía óptica y el resultado de las operaciones matemáticas básicas usadas para determinar los diferentes tipos de diámetro.

Tabla 4.7. Resultados de un análisis de distribución de tamaño mediante microscopía.

Intervalo de clase (μm)	Promedio del Intervalo (d)	Número de Partículas (n)	nd	nd <sup>2</sup>	nd <sup>3</sup>	Número acumulado	Peso Acumulado
< 2	1	10 (5%)	10	10	10	5	
2 - 5	3.5	34 (17%)	119	416.5	1457.75	22	0.02
5 - 10	7.5	48(24%)	360	2700	20250	46	0.30
10 - 25	12.5	64(32%)	800	10000	125000	78	2.02
25 - 50	37.5	30(15%)	1125	42187.5	1582031.25	93	23.76
50 - 75	62.5	9(4.5%)	562.5	35156.25	2197265.625	97.5	53.96
75 - 100	87.5	5(2.5%)	437.5	38281.25	3349609.375	100	100
Total		200(100%)	3414	128751.5	7275624		

Ahora mediante las ecuaciones presentadas en la tabla 2 se puede calcular los diámetros aquí descritos:

Diámetro superficie:

$$d_s = (\sum nd^2 / \sum n)^{1/2}$$

$$d_s = (128751.5/200)^{1/2}$$

$$d_s = 25.372 \mu\text{m}$$

Es decir que la partícula de interés ocupa la misma área que ocupa una esfera de 25.372 μm.

Diámetro volumen:

$$d_v = (\sum nd^3 / \sum n)^{1/3}$$

$$d_v = (7275624/200)^{1/3}$$

$$d_v = 33.133 \mu\text{m}$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es decir que la partícula de interés ocupa un volumen igual al que ocupa una esfera con un diámetro de 33.133 μm

Diámetro volumen superficie:

$$d_{vs} = \sum nd^3 / \sum nd^2$$

$$d_{vs} = 7275624 / 128751.5$$

$$d_{vs} = 56.51 \mu\text{m}$$

Es decir que la partícula de interés tiene el mismo radio de área superficial y volumen que una esfera con un diámetro de 56.51 μm. Esta es la forma en la que se calculan los diámetros aquí presentados y su interpretación.

#### 4.2 AREA SUPERFICIAL

Dentro de la industria farmacéutica la determinación del área superficial de los sólidos farmacéuticos usados durante el desarrollo, formulación y manufactura es de gran importancia ya que aporta información acerca de espacios vacíos en la superficie de las partículas o en los aglomerados de éstas. El área superficial influye sobre factores como la actividad química, adsorción, disolución y biodisponibilidad. La capacidad de fluidez de los polvos se ve afectada por el área superficial y tamaño de partícula.<sup>12 y 38.</sup>

La adsorción de un gas inerte por parte de un material sólido sirve para determinar el área superficial. El método manejado en el presente trabajo es el desarrollado por Brunauer, Emmett y Teller, conocido como el método BET.

El método BET se basa en la adsorción de una monocapa de un gas inerte por parte de la superficie del sólido a temperaturas bajas. Cualquier gas que tenga la capacidad de condensarse puede ser usado en este método, generalmente se prefieren gases como Nitrógeno y Kriptón. El Nitrógeno es el gas más usado ya que exhibe áreas superficiales de 1.0 m<sup>2</sup>/g o mayores. Mientras que el Kriptón es usado para la determinación de áreas superficiales más pequeñas.<sup>12</sup>

El camino mediante el cual el sólido adsorbe a un gas se denomina "isoterma". Todas las isotermas de adsorción están descritas por una curva, existen 5 tipos de isotermas y a cada una le corresponde una curva, figura 4.5 la forma de la isoterma refleja condiciones específicas como tamaño de poro y condiciones de adsorción.<sup>37</sup>

La isoterma tipo I es encontrada cuando la adsorción esta limitada por una capa molecular, esta condición es encontrada en la quimisorción.

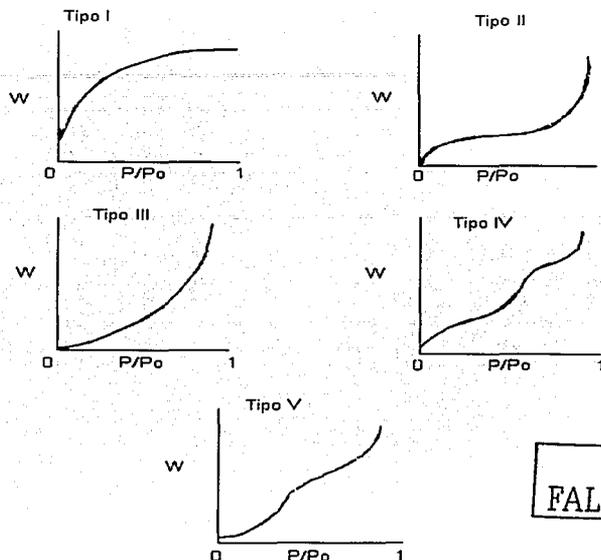
La isoterma tipo II es la más frecuente y ocurre en polvos que contienen microporos.

La isoterma tipo III esta caracterizada principalmente por el calor de adsorción que es menor al presentado en la liquefacción.

La isoterma tipo IV ocurre en materiales con poros con un radio de un rango aproximado de 15 – 1000 Å es similar a la isoterma del tipo II la diferencia radica en que la del tipo IV ocurre cerca de la complejión de la primera capa o monocapa.

La isoterma V resulta de las pequeñas interacción adsorbato – adsorbente y es similar a la isoterma tipo III.<sup>37</sup>

El tipo más común de isoterma es del tipo II, en donde el punto de inflexión muestra o indica que la monocapa ha sido cubierta en su totalidad por el gas adsorbido.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 4.5 Gráficas de los diferentes tipos de isothermas.

La ecuación del área superficial de BET esta basada en la teoría cinética de Langmuir de la adsorción de un gas en monocapa sobre la superficie de un sólido.

La teoría de Langmuir de la colisión de una molécula de un gas con un sólido no elástico y las moléculas del gas permanecen en contacto con el sólido después de cambiar a fase de gas dando como resultado el fenómeno de adsorción.

La ecuación siguiente describe como las moléculas del gas se unen al sólido y como las moléculas se evaporan o abandona la partícula:

$$V = (V_m b P) / (1 + b P)$$

Donde:

V = Volumen de gas adsorbido

P = Presión.

V<sub>m</sub> = Volumen adsorbido cuando la superficie entera es cubierta por la monocapa.

b = Constante

La forma lineal de esta ecuación es la siguiente:

$$P / V = (1/V_m b) + (P/V_m)$$

Cuando  $P/V$  se grafica versus presión una línea recta debe resultar de la ecuación anterior.

Brunauer, Emmet y Teller extendieron la teoría de Langmuir a la capa multimolecular de adsorción, plantearon la condensación de moléculas del gas sobre la capa adsorbida y la evaporación de la capa.

La forma lineal de esta relación es llamada ecuación de BET y es la siguiente:

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C - 1}{V_m C} \left( \frac{P}{P_0} \right)$$

Donde:

$V$  = Volumen de gas adsorbido.

$P$  = Presión.

$V_m$  = Volumen de gas adsorbido en la monocapa

$P_0$  = Presión de saturación del adsorbato a temperatura experimental.

$C$  = Constante de BET que relaciona el calor de adsorción y la condensación del adsorbato.

Al realizar la gráfica de  $P / V(P_0 - P)$  versus  $P / P_0$  se obtiene una línea recta donde:

$$\text{Pendiente} = (C - 1) / V_m C$$

$$\text{Intercepto} = 1 / V_m C$$

La monocapa de adsorción del gas y la constante de BET pueden ser calculadas con la pendiente y el intercepto.

$$V_m = 1 / (\text{pendiente} + \text{intercepto})$$

$$C = (\text{Pendiente} / \text{intercepto}) + 1$$

El área superficial es finalmente calculada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Area Sup.} = [(P)(V_m)(N_0)] / [(K)(T)]$$

Donde:

$P$  = Presión utilizada.

$N_0$  = Número de Avogadro ( $6.023 \cdot 10^{23}$  moléculas)

$V_m$  = Volumen de gas adsorbido en la monocapa.

$K$  = Constante de los gases.

$T$  = Temperatura.

Para conocer el área superficial real de la muestra es necesario multiplicar el resultado de la ecuación anterior por el resultado de la división del área seccional del Nitrógeno ( $16.2 \cdot 10^{-20} \text{ cm}^2$ ) por la cantidad de gramos de la muestra.

Los instrumentos que se encuentran en el mercado básicamente poseen los mismos componentes y la diferencia radica en la modernidad de los programas.<sup>12 y 34</sup>

Generalmente contienen los siguientes componentes:

- Adsorbato puro (Kriptón o Nitrógeno)

- Gas acarreador (Helio)
- Contenedor de la muestra
- Rociador o baño de Nitrógeno líquido
- Detector

En la figura 4.6 se muestra un aparato clásico para determinaciones de área superficial.

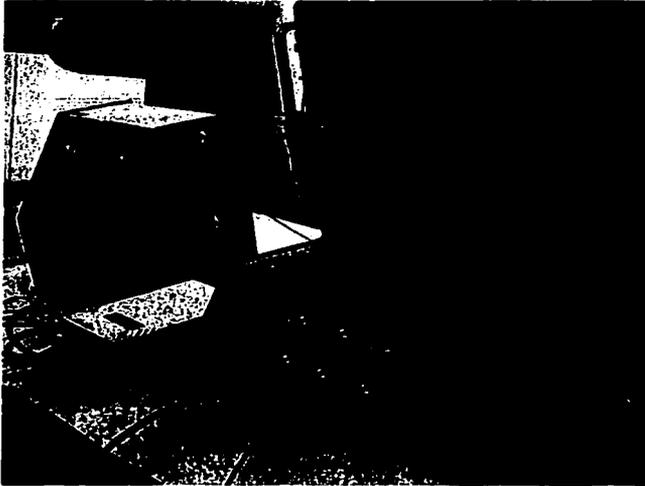


Figura 4.6. Aparato clásico para determinaciones de área superficial. Marca Quantasorb® Jr.

El gas adsorbato debe ser mezclado con el gas acarreador según las concentraciones que se necesitan para el análisis. Esta parte posee cierta prioridad en el análisis.

El contenedor de la muestra debe permitir el flujo del gas a través de la muestra y existen modelos que utilizan vacío para fijar el gas en la muestra, en este caso, el contenedor de la muestra consiste en un tubo único con un bulbo y un botón que sostiene a la muestra.

El tipo de detector más común es "Detector de Conductividad Térmica" los cuales detectan la cantidad de gas desorbido a partir de la muestra. La presión atmosférica necesita ser medida por medio de otro instrumento.

Para realizar mediciones los gases preadsorbidos y vapores deben ser primero removidos de la superficie del sólido usando un flujo de gas o limpieza al vacío. Este proceso es llamado "degasificación" de la muestra. Las elevadas temperaturas pueden ser usadas para disminuir el tiempo del proceso anterior, pero se debe de tener cierto cuidado ya que en especial cuando se combina con el vacío se pueden dar cambios en

las propiedades orgánicas de las muestras por ejemplo: deshidratación, descomposición, conversión a otras formas.

Cuando la muestra esta limpia, es enfriada al punto de ebullición del gas que se va a utilizar, se cubre por rocío o se somete a un baño con Nitrógeno líquido. La muestra es expuesta a presiones parciales del gas hasta que la superficie del sólido es cubierta por el gas.

Entonces el Nitrógeno líquido que se había rociado es removido y la cantidad de gas adsorbido previamente es medido por el detector como el calor de la muestra.

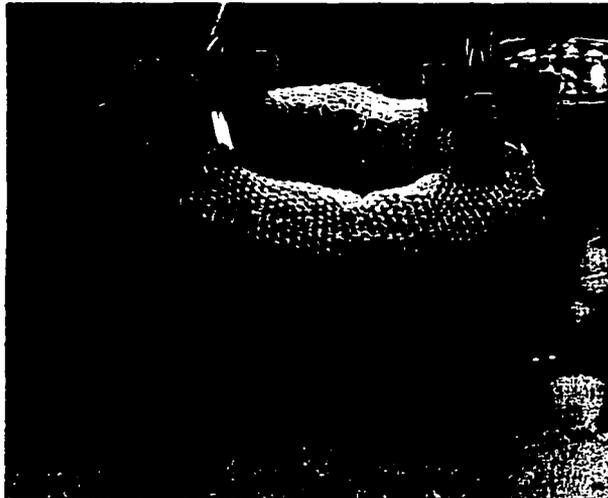


Figura 4.7. Mantilla donde se lleva a cabo la degasificación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El área superficial puede ser medida a partir de un solo punto o de un conjunto de ellos.

Un solo punto de medida requiere solo una presión parcial del gas utilizado el cual es generalmente el 30% de Nitrógeno. Para medir diversos puntos se requiere mas de una presión parcial de Nitrógeno, generalmente se utilizan presiones que se encuentren en un rango de 5 a 30% de Nitrógeno.

El volumen del gas adsorbido es convertido a área superficial ( $m^2 / g$ ), de la muestra usando la ecuación de BET.

Cuando se analizan los datos es necesario que cumplir con algunos parámetros tales como:

- El coeficiente de correlación debe encontrarse en un rango de 0.999 a 1.0. si la relación no es lineal es necesario repetir la prueba.

- Cuando se usa Nitrógeno como adsorbato áreas superficiales muy pequeñas no pueden ser medidas. Es necesario utilizar otro tipo de gas como el Kriptón.
- La constante C es una medida de la afinidad del adsorbato por el material y para el Nitrógeno esta valuada en un rango de 3 a 1000 dependiendo de la isoterma de adsorción del material.
- Para constantes C muy bajas y altas presiones de adsorbato se requiere obtener un alto coeficiente de correlación.

**APLICACIONES.** <sup>12, 34, 36 y 53.</sup>

La medida del área superficial ha sido usada en una gran variedad de aplicaciones farmacéuticas siendo las más importantes la disolución y la fabricación. El interés en estudiar el área superficial radica en la influencia y/o relación con propiedades como propiedades de fluidez, tamaño de partícula y las anteriormente mencionadas.

Otros estudios han demostrado el efecto del área superficial y la eficacia de los lubricantes en el proceso de compresión.

El área superficial y la humedad se ha demostrado que están muy relacionadas en el proceso de desintegración.

Otras áreas de interés son algunos tipos de separaciones industriales, diseño y características de semiconductores, industria lantera, separaciones biológicas, recubrimiento por solventes, tratamiento de aguas, elaboración de colorantes, retención de agentes tóxicos, procesos enzimáticos y de fermentación, análisis de suelos y procesos agrícolas.

En la tabla 8 se muestran algunos sólidos farmacéuticos y sus áreas superficiales determinadas por medio del método BET.

COMPUESTO	AREA SUPERFICIAL (m <sup>2</sup> / g)
Cafeína anhidra	0.94
Cafeína seca	7.39
Cafeína hidratada	0.89
Fosfato dibásico de calcio	1.6
Eritromicina anhidra	1.0
Eritrom. Monohidratada	1.3
Eritromicina dihidratada	6.6
Lactosa anhidra	0.38
Lactosa hidratada	0.53
Lactosa Fast-flow	0.34
Oxido de Magnesio	13.1
Dióxido de titanio	13.7
Polivinil Pirrolidina	1.03
Almidón	0.59
Celulosa Microcristalina PH101	1.0
Celulosa Microcristalina PH 102	0.97

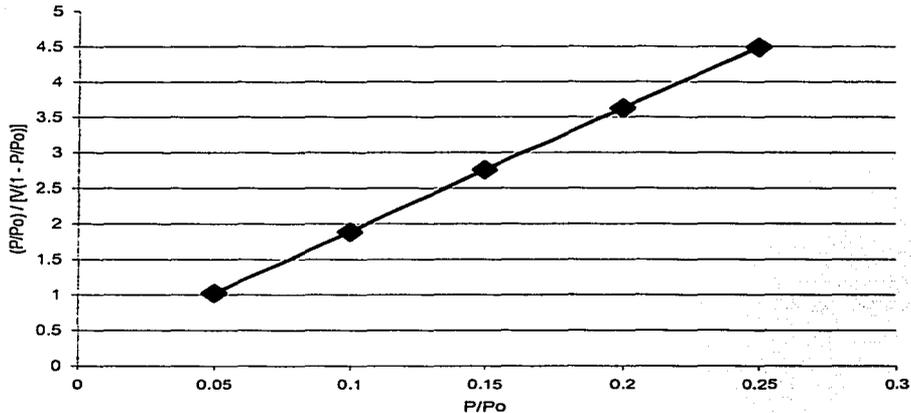
Tabla 8. Áreas superficiales de algunos sólidos Farmacéuticos usados en el laboratorio.

En la adsorción de Nitrógeno a 273.15 K sobre una muestra de un gramo de cierto sólido farmacéutico se encontraron los siguientes volúmenes en condiciones estándar a presiones relativas.

$P / P_o$	V gas (cm <sup>3</sup> )	$\frac{(P/P_o)}{V[1 - (P_o/P)]}$ (10 <sup>-3</sup> )
0.05	51.3	1.02596
0.10	58.8	1.88960
0.15	64	2.75735
0.20	68.9	3.62845
0.25	74.2	4.49236

De estos datos se obtiene la siguiente gráfica y se realiza una regresión lineal para conocer primero si los datos obtenidos son confiables y finalmente el  $V_m$ .

Gráfica clásica de una isoterma obtenida por método BET



De la regresión lineal se obtienen los siguientes datos:

$$b = 1.57246 \cdot 10^{-4}$$

$$m = 0.017351$$

$$r = 0.999997$$

$$r^2 = 0.999995$$

de aquí obtenemos  $V_m = 1 / (\text{pendiente} + \text{intercepto})$

$$V_m = 1 / (0.017351 + 1.57246 \cdot 10^{-4})$$

$$V_m = 57.115944 \text{ cm}^3/\text{g}$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para calcular el área superficial primero es necesario dividir el área superficial del Nitrógeno entre la cantidad de la muestra:

$$(16.20 \cdot 10^{-2} \text{m}^2/\text{molec.}) / (1 \text{gramo}) = 16.20 \cdot 10^{-2} \text{m}^2/\text{gramo}$$

Se obtiene el área superficial mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} \text{Area Sup.} &= [(P)(V_m)(N_0)] / [(K)(T)] \\ \text{Area Sup.} &= [(1 \text{atm})(0.0571519 \text{m}^3/\text{g})(6.023 \cdot 10^{23} \text{molec})] / [0.0821 \text{atm/Kmol})(273.15 \text{K})] \\ \text{Area Sup.} &= (1.536839 \cdot 10^{21} \text{m}^3/\text{g})(16.20 \cdot 10^{-20}) \end{aligned}$$

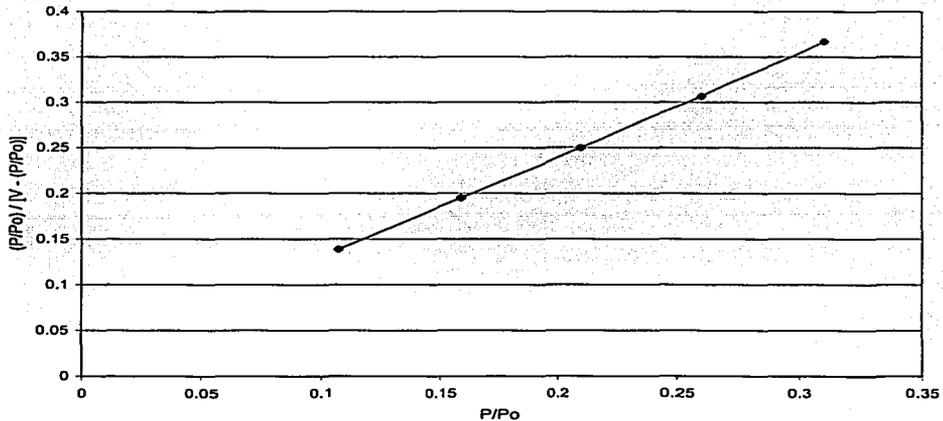
finalmente el área superficial es:  
 área superficial = 248.81 m<sup>2</sup>/g

Analizando otro ejemplo cuyo análisis se realizó con Nitrógeno a 273.15 K y la muestra fue de 1 gramo se obtuvieron los siguientes resultados.

P / P <sub>o</sub>	V gas (cm <sup>3</sup> )	$\frac{(P/P_o)}{V[1 - (P_o/P)]} (10^{-1})$
0.1072	0.865	1.38810
0.1591	0.971	1.94853
0.2101	1.065	2.49750
0.2605	1.149	3.06580
0.3108	1.232	3.66604

La gráfica que se obtiene es la siguiente:

Gráfica obtenida apartir de un análisis de adsorción mediante BET



Al realizar la regresión lineal se obtienen los siguientes datos:  
 b= 0.017618077  
 m= 1.11530650

$$r = 0.99975899$$

$$r^2 = 0.99952$$

Al calcular el  $V_m$  obtenemos  $V_m = 1 / (\text{pendiente} + \text{intercepto})$

$$V_m = 1 / (1.11530650 + 0.017618077)$$

$$V_m = 0.882671 \text{ cm}^3/\text{g}$$

Para poder calcular el área superficial de la muestra es necesario dividir el área superficial del Nitrógeno entre la cantidad de la muestra:

$$(16.20 \cdot 10^{-2} \text{ m}^2/\text{molec.}) / (1 \text{ gramo}) = 16.20 \cdot 10^{-2} \text{ m}^2/\text{gramo}/\text{molec}$$

Obtenemos el área superficial mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Area Sup.} = [(P)(V_m)(N_0)] / [(K)(T)]$$

$$\text{Area Sup.} = [(1 \text{ atm})(0.000882671 \text{ m}^3/\text{g})(6.023 \cdot 10^{23} \text{ molec})] / [0.0821 \text{ atm/Kmol}](273.15 \text{ K})$$

$$\text{Area Sup.} = (2.37354 \cdot 10^{19} \text{ m}^3/\text{g})(16.20 \cdot 10^{-20})$$

finalmente el área superficial es:  
 área superficial = 3.845 m<sup>2</sup>/g

A otra muestra del mismo lote se le realizó el estudio de adsorción de un solo punto y el área superficial que se obtuvo fue de 3.70 m<sup>2</sup>/g a P/P<sub>0</sub> = 0.3108.

Ahora si tenemos 2.2 g de muestra y sabemos que el área superficial es de 25 \* 10<sup>20</sup> y fue determinada por la adsorción de Nitrógeno cuya área seccional es de 16.2 \* 10<sup>20</sup> m<sup>2</sup> ¿Cuál será el área superficial de la muestra? ?

Primero se divide el área del Nitrógeno por la cantidad en gramos de la muestra, lo que da por resultado 7.36363 m<sup>2</sup>/g.

Para obtener el área superficial de la muestra el resultado anterior se multiplica por 25 \* 10<sup>20</sup> por lo que el área superficial de la muestra es de 1.841 m<sup>2</sup>/g.

### 4.3 POROSIDAD

La estructura de un poro de un sólido puede contribuir a aspectos importantes tales como, desintegración, adsorción y difusión de un principio activo. Es por ello que la medida de los poros ha sido ampliamente estudiado en los sólidos ya sea, tabletas, granulados o excipientes. Como resultado de ello se ha realizado una clasificación sobre el tamaño del poro, tal como se muestra en la tabla 9.<sup>12</sup>

Designación	Tamaño del poro A
Macroporo	> 1000
Mesoporo	10-1000
Microporo	< 15

Tabla 9 Clasificación de los poros según su tamaño

La porosidad de una muestra es la medida de los espacios vacíos, se dice que es una medida efectiva de su dificultad de reacomodos es calculada por diversas técnicas tales como, densidad, adsorción de gas, desplazamiento de agua y porosimetría con mercurio, siendo esta última la más común y efectiva por lo que a continuación se explica.<sup>12</sup>

El estudio del tamaño de los poros también revela información acerca de la estructura del poro incluyendo al radio del poro y volumen este tipo de información se puede obtener con técnicas como la adsorción de gas y porosimetría con mercurio.

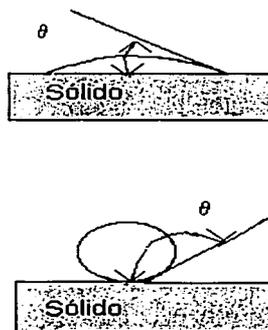
Estudios comparativos entre estas dos técnicas han demostrado que la adsorción de gas está limitada a poros cuyos radios menores de 1000 Å, mientras que la porosimetría con mercurio es capaz de medir poros más grandes así como espacios interparticulares por lo que posee mayor aplicación en el área farmacéutica.

### POROSIMETRIA CON MERCURIO

Se basa en el hecho de que el mercurio presenta un comportamiento de un líquido que no moja muchas sustancias además que no penetra el sólido a menos que una presión sea aplicada.<sup>12</sup>

La afinidad de un líquido por un sólido puede ser denominada como la capacidad de mojar es decir, el líquido se esparce espontáneamente a lo largo de la superficie del sólido. Si el líquido permanece de forma estacionaria y en forma esferas se dice que el líquido no moja.<sup>12, 37 y 62</sup>

Una medida del grado en que moja un líquido es el ángulo de contacto ( $\theta$ )(figura 4.8) En donde si  $\theta < 90^\circ$  es considerado un líquido que moja y si  $\theta > 90^\circ$  se considera un líquido que no moja. Cuando se presenta un ángulo de  $0^\circ$  se dice que el líquido moja en su totalidad al sólido por el contrario si el ángulo es de  $180^\circ$  se dice que no moja de ninguna forma.<sup>34</sup>



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.8. Diferencia de ángulo de contacto de un líquido que moja y uno que no moja.

El fundamento sobre el usar mercurio esta basado en el alto ángulo de contacto que presenta un rango de 110° a 170° según el tipo de muestra y como ya se menciono es un liquido que no moja a la gran mayoría de los sólidos farmacéuticos.

La porosimetría esta regida por la Ecuación de Washburn en donde se relaciona la presión y el radio de los poros usando un liquido que no moja, mercurio. Las dimensiones del poro son inversamente proporcionales a la presión aplicada tal como lo muestra la ecuación de Washburn: <sup>12 y 37</sup>

$$R = (-2\gamma\cos\theta) / P$$

Donde:

P = Presión aplicada (psi o en MPa)

R = radio del poro (µm)

θ = Angulo de contacto entre el liquido y la muestra.

γ = Tensión superficial del liquido (mercurio).

Generalmente se usa una tensión superficial del mercurio de 480 dinas/cm y un ángulo de contacto de 140° la ecuación anterior se reduce a:

$$R = 106.7 / P$$

La porosidad de un granulado esta compuesta por la porosidad interparticular y porosidad intraparticular, la figura 4.9 esquematiza estos dos tipos de porosidad, los cuales poseen una estrecha relación con las densidades del sólido farmacéutico, la cual se explicara en el capitulo de Densidades y mostrando algunos ejemplos básicos. <sup>12</sup>

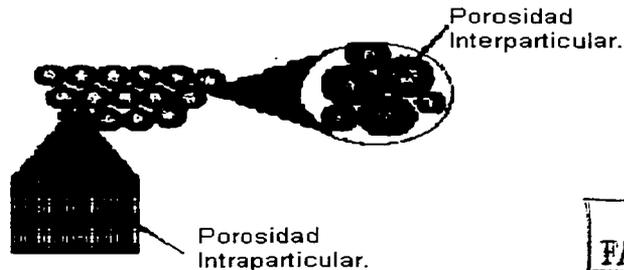


Figura 4.9. Esquematzación de la porosidad interparticular e intraparticular.

La porosidad intraparticular <sup>12,37 y 40</sup> de un sólido farmacéutico son los espacios ocupados por aire al interior de la partícula o granulo. Se abrevia  $\epsilon_p$  la p proviene de partícula. Generalmente se expresa en porcentaje y se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\epsilon_p = [1 - (\rho_p / \rho)] 100$$

Donde

$\rho_p$  = densidad de partícula  
 $\rho$  = densidad verdadera

otra forma de expresar la porosidad intraparticular es la siguiente:

$$\epsilon_p = 1 - (V_p / V_g)$$

Donde

$V_p$  = Volumen verdadero de las partículas del sólido  
 $V_g$  = Volumen de las partículas junto con los poros intraparticulares.

Una última forma de obtener la porosidad intraparticular es la siguiente:

$$\epsilon_p = 1 - [(peso / \rho) / (peso / \rho_g)]$$

Donde

Peso = es el peso de la muestra del sólido farmacéutico que se utilizo  
 $\rho$  = densidad de partícula  
 $\rho_g$  = densidad verdadera

La porosidad interparticular<sup>12 y 38</sup> de un sólido farmacéutico son aquellos espacios vacios que presentan entre las partículas, es decir, los espacios que no han sido llenados al conglomerarse las partículas. Se abrevia  $\epsilon_b$  la b proviene del vocablo en ingles bed. Se expresa también en porcentaje y se obtiene a través de la siguiente ecuación:

$$\epsilon_b = [1 - (\rho_b / \rho_g)] 100$$

Donde

$\rho_g$  = densidad de partícula  
 $\rho_b$  = densidad de bulto o aparente

Otra forma de expresar lo anterior es la siguiente:

$$\epsilon_b = 1 - (V_g / V_b)$$

$$\epsilon_b = 1 - [(peso / \rho_g) / (peso / \rho_b)]$$

Donde

$V_b$  = peso /  $\rho_b$  y es el volumen de bulto o aparente.  
 $V_g$  = peso /  $\rho_g$  y es el volumen de partícula incluyendo los poros.

Así tenemos que la porosidad total es la suma de las dos porosidades descritas anteriormente. La porosidad total se calcula de la siguiente forma:

$$\epsilon_{total} = 1 - (V_p / V_b)$$

Donde:

$V_p$  = volumen de partícula  
 $V_b$  = volumen de bulto o aparente.

$$\epsilon_{\text{total}} = 1 - \left[ \frac{\text{peso} / \rho}{\text{peso} / \rho_b} \right]$$

$$\epsilon_{\text{total}} = 1 - (\rho_b / \rho) 100$$

Donde:

$\rho_b$  = densidad de bulo o aparente.

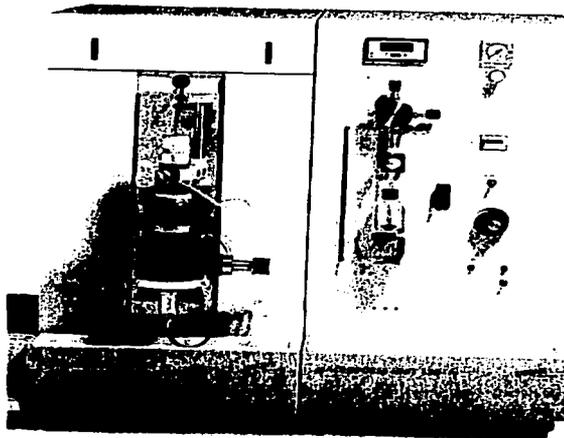
$\rho$  = densidad verdadera.

El aparato que se usa para medir la porosidad figura 4.10 se denomina: porosímetro de mercurio y consta de tres partes: <sup>12</sup>

1. Contenedor de la muestra, conocido como dilatometro
2. Regulador de presión.
3. Equipo de monitoreo (o de computo).

El dilatómetro esta fabricado de vidrio y es una vasija o contenedor donde el mercurio es introducido en los poros de la muestra. El diseño del dilatometro depende del modelo del aparato ,en general, consiste del contenedor de la muestra y un tubo calibrador, el cual es usado para medir la cantidad de mercurio que es introducido en la muestra. La muestra debe estar limpia de todo tipo de sustancias que hayan podido obstruir algún poro. <sup>12</sup>

Varios sistemas han sido diseñados para medir el cambio de nivel del mercurio en el tubo calibrador durante la intrusión. Métodos indirectos incluyen medidas de resistencia o capacitancia a lo largo del tubo calibrador. Estas lecturas son tomadas en conjunto con las lecturas de presión y correlacionan el número de poros así como el tamaño específico del poro.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.10. Porosímetro. Marca Fisión. Modelo Porosimeter 2000.

En un gráfico se observa el volumen del mercurio versus la presión, (figura 10) se muestra una curva típica de esta técnica en donde se observa que cuando aumenta la presión el mercurio es forzado a entrar a los poros y genera la curva de intrusión que no es mas que el incremento del volumen del mercurio en la muestra. Por el contrario cuando disminuye la presión, el mercurio sale de los poros, causando una disminución en el volumen y se genera la curva de extrusión. Figura 4.11.<sup>38</sup>

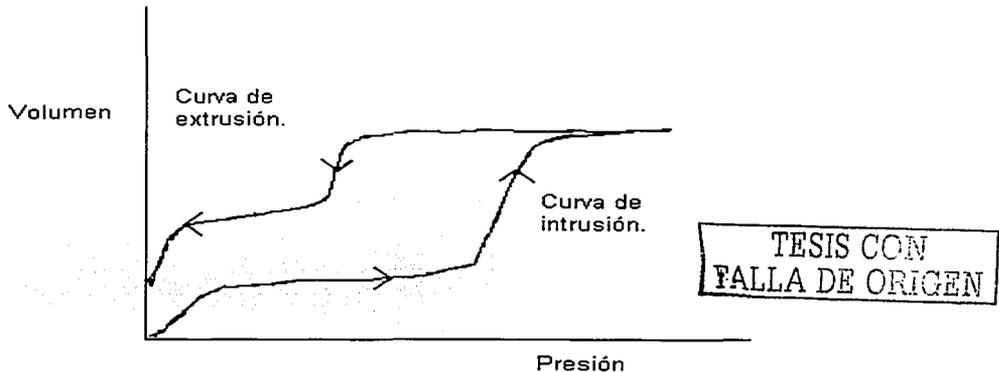


Figura 4.11. Curva de intrusión y extrusión.

El volumen medido así como la presión específica está directamente relacionadas con el numero de poros y el radio.

Los pasos mostrados en las curvas obtenidas del Porosimetro son atribuidos a los poros de la muestra. A presiones muy bajas se cubren los espacios interparticulares y cuando se incrementa la presión el mercurio penetra en los poros a altas presiones se llenan los poros más pequeños.

Los parámetros que se calculan o que se pueden obtener son: tamaño del poro, distribución del tamaño del poro, área superficial, área superficial del poro y densidad.<sup>12</sup>

La ecuación de Wasburn asume que los poros de la muestra son de forma cilíndrica pero esto no siempre ocurre por lo que en ocasiones esto llega a aumentar de forma ligera el margen de error del aparato.

Se debe de tener un cuidado especial en muestras con poros muy amplios ya que al aumentar la presión para la intrusión se puede dar un fenómeno de compresibilidad.

#### APLICACIONES

Muchas de las aplicaciones farmacéuticas involucran a las tabletas además de los polvos farmacéuticos. Se ha reportado que un mismo material con diversos tamaños de poros al aplicarle la misma fuerza de compresión, dan como resultado diferente

distribución de poros en la tableta. Se ha reportado que un incremento en la presión de compresión puede causar un decremento en la porosidad de la tableta.<sup>12, 38.</sup>

Algunos estudios muestran que la distribución del tamaño de poro puede influir en la penetración de algún tipo de líquidos al interior de la tableta, este fenómeno toma importancia sobre todo cuando el principio activo es hidrosoluble, desintegración y disolución.

El procedimiento de granulación también puede determinar la porosidad del granulado y de las tabletas. Cuando se comparó granulaciones húmedas y secas se encontró que las granulaciones secas mostraron un alto índice de fragmentación bajo las mismas condiciones de compresión y en la granulación húmeda se encontró la presencia de macroporos y microporos.<sup>12, 38, 39 y 41</sup>

La cinética de los polímeros usados para matrices ha sido estudiada mediante la penetración capilar del líquido y con la ayuda de la ecuación de Washburn se han logrado grandes avances ya que se demostró que la penetración del líquido depende del radio medio del poro así como de la distribución del tamaño del poro.<sup>40</sup>

#### 4.4 FLUJO

Al hablar de propiedades de flujo es necesario definir lo que es Reología. Según la definición de Martin la Reología es el estudio de las propiedades de flujo de los gases, líquidos y sólidos cuando éstos son sometidos a la acción de una fuerza.<sup>40</sup>

La fluidez de los sólidos farmacéuticos esta definida como la facilidad que poseen para fluir libremente y con relación al cambio de posición de las partículas formando un lecho de polvo.

A partir de la definición anterior se deduce la importancia de las propiedades de flujo tanto en el desarrollo de nuevas formulaciones así como en el proceso de manufactura.

Las partículas sólidas se atraen unas a otras y existen fuerzas que actúan entre ellas, tales como:<sup>18 y 19.</sup>

- De Fricción
- Tensión- Superficie
- Mecánicas.
- Electrostáticas
- Cohesivas o de van der Waals

Para fines de este trabajo solo se van a tratar las fuerzas de cohesión y de fricción ya que son las que más comúnmente pueden afectar las propiedades de flujo de un sólido farmacéutico.

A continuación se presenta la definición de las fuerzas aquí tratadas.<sup>12, 31, 33 y 44</sup>

**Fuerzas de Fricción:** es llamada así la resistencia ejercida por una partícula contra el movimiento de otra partícula. En los puntos de contacto las fuerzas de fricción actúan en una tangente al punto de contacto superficial.<sup>37</sup>

**Fuerzas de Cohesión o de van der Waals:** es llamada así a la atracción mutua de las partículas y es la resistencia a la separación de partículas de un mismo material en contacto.<sup>37</sup>

En partículas de  $\geq 150 \mu\text{m}$  como en granulados obtenidos mediante vía húmeda las fuerzas de fricción predominan sobre las fuerzas de van der Waals o de cohesión.

En polvos finos que poseen un tamaño  $\leq 150 \mu\text{m}$  la magnitud de las fuerzas de fricción predominan al igual que las fuerzas de van der Waals.

Diversos métodos han sido utilizados para medir las fuerzas de cohesión y de fricción el más utilizado es la determinación del ángulo de reposo, el cual se tratara en el capítulo 6.

Existen propiedades de los sólidos farmacéuticos que influyen en las propiedades de fluidez destacando tamaño de partícula, distribución del tamaño de partícula, forma de la partícula, textura de la partícula, energía superficial residual y área superficial.

Al hablar de fluidez se habla necesariamente de una velocidad a la cual se ha llamado "Velocidad de Flujo" que esta definida como la cantidad en gramos de un polvo que fluye en una unidad de tiempo, las unidades en las cuales se expresa la velocidad de flujo son g/s o equivalente.

Las dos formas para medir la velocidad de flujo y son intrínseca y dinámica.

**Velocidad de flujo intrínseca.** También llamada sin vibración, se realiza tomando el tiempo necesario para que cierta cantidad de polvo pase a través de un orificio (de un embudo) en condiciones estandarizadas del orificio del embudo usado y la cantidad de muestra usada.<sup>33,43 y 62.</sup>

También se puede utilizar el aparato denominado "floodex", el cual se muestra en la figura 4.12.

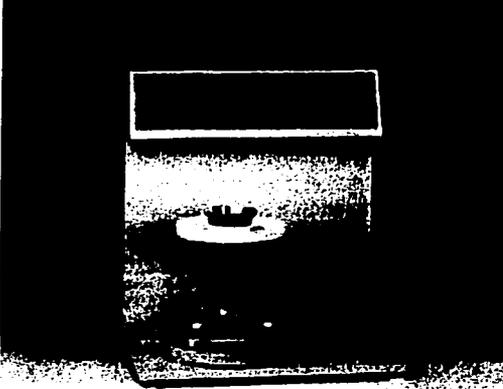
**Velocidad de flujo dinámica.** Llamada así porque se debe aplicar una vibración. En esta prueba se puede utilizar el aparato marca "Erweka" (Figura 4.13).

La forma de realizar la prueba con el aparato "Erweka", es la siguiente: Se deposita una cantidad suficiente, sin compactar del material a evaluar, para llenar el embudo del aparato, en seguida, se pone en marcha el aparato y el cronometro este último debe ser detenido cuando ya no se observe salida del material a través del embudo. Esto se debe de realizar por triplicado. El aparato mostrado genera graficas y velocidades de flujo y por supuesto tiempo de flujo. También grafica los resultados de cantidad que fluye por unidad de tiempo y permite determinar "α de flujo" que es la cotangente de α que es la de reposo.

Figura 4.12. Equipo "Flodex" para medir velocidad de flujo.



Figura 4.13. Aparato "Erweka" para velocidad de flujo.



## APLICACIONES.

En fluidez se habla de aplicaciones y de los factores que afectan a la fluidez y la forma en como está afecta en algunos procesos, ya que esta involucrado en muchas operaciones farmacéuticas.<sup>12, 37</sup>

### FACTORES:

- ⇒ Forma, las partículas que no poseen forma simétrica y contienen irregularidades en su superficie presentan una mayor resistencia al deslizamiento. Notablemente la forma esférica es la mejor.<sup>12, 37</sup>
- ⇒ Un bajo tamaño de partícula aumenta el área superficial lo que favorece las interacciones electrostáticas llevando a una aglomeración entre las partículas impidiendo su libre flujo.<sup>48</sup>
- ⇒ Un porcentaje de humedad por encima de 0.5% disminuye las atracciones electrostáticas.
- ⇒ Porcentajes de humedad por encima de 4.0% favorecen el apelmazamiento de los polvos ya que se forman micro puentes líquidos y se favorece la tensión superficial entre las partículas.<sup>12, 37</sup>
- ⇒ Un pobre flujo debido a la presencia de humedad se puede reducir la cohesividad sometiendo el granulado a un proceso de secado.
- ⇒ Partículas con una alta densidad y una porosidad intraparticular baja tienden a presentar una fluidez libre.
- ⇒ A medida que disminuye la rugosidad de las partículas las fuerzas electrostáticas cobran gran importancia ya que se incrementa la superficie de contacto favoreciendo las atracciones intermoleculares.

### APLICACIONES:<sup>12, 37, 39, 40, 48 y 71</sup>

- ⇒ La operación de mezclado con polvos que presentan una buena fluidez se observa mayor uniformidad en la mezcla final.
- ⇒ Una buena velocidad de flujo favorece el llenado de la matriz de una tableteadora sea llenada de forma uniforme lo que evitara variaciones en el peso del comprimido.
- ⇒ Cuando las matrices son llenadas por gravedad un polvo con buenas propiedades de fluidez facilita el llenado de estas y evita problemas de obstrucción en los conductos.
- ⇒ En el llenado de cápsulas duras es necesario que se presenten también buenas propiedades de fluidez.
- ⇒ La fluidez también tiene gran importancia en el llenado de sobres, frascos y viales, en cuanto a la uniformidad de peso.
- ⇒ Favorece el llenado de cuñetes o costales de materia prima a granel.
- ⇒ Las propiedades de flujo de una formulación pueden mejorarse por procedimientos como la granulación, secado por aspersion o al agregar un lubricante.

Calcular la velocidad de flujo es muy sencillo por ejemplo si se tienen tres muestras de un polvo farmacéutico de 20 gramos cada una y tarda en fluir los siguientes tiempos: 7.5, 7.55 y 7.49 segundos en el aparato Erweka decimos, que dicho polvo tiene una velocidad de flujo de 2.666, 2.649 y 2.670 g/seg, respectivamente. El promedio es 2.66 g/seg. Lo cual significa que este material fluye a una velocidad de 2.66 gramos por segundo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

V. DENSIDADES

La Micromeritica es la ciencia y tecnología de las pequeñas partículas e incluye la medición de parámetros tales como: el área superficial, porosidad y densidades.<sup>12 y 40.</sup>

La densidad es definida como la cantidad de masa que ocupa un volumen. Sus unidades generalmente son g/cm<sup>3</sup> cuando se trata de sólidos y en g/ml cuando se manejan líquidos, aunque 1 cm<sup>3</sup> (cc) es el equivalente a 1 ml solo respecto al volumen.<sup>12.</sup>

La densidad depende del tipo de átomos que haya en la molécula así como el arreglo de los átomos en la molécula y a su vez el arreglo de estas en la muestra. La densidad también esta relacionada con la cristalinidad de la muestra.<sup>12</sup>

Existen diferentes tipos de densidades entre las que se encuentran: densidad verdadera, densidad aparente o de bulto, densidad consolidada o compactada, densidad de partícula. También es importante la cinética de consolidación y conocer los Índices de Hausner y el de Carr.

La distinción entre los diferentes tipos de densidad es atribuida al volumen que ocupa el sólido y el aire presente en la muestra.<sup>12</sup>

5.1 DENSIDAD VERDADERA.<sup>12, 37 y 65</sup>

La densidad verdadera se define como la masa de las partículas dividida por el volumen del sólido. Aquí se excluye todo tipo de poros.

Existen tres formas de obtener la densidad verdadera, estas técnicas han sido comparadas en cuanto a facilidad de uso, instrumentación y exactitud. La información de las ventajas y desventajas se muestran en la tabla 5.1.<sup>12</sup>

Tabla 5.1. Ventajas y desventajas de las diferentes técnicas usadas para determinar la densidad verdadera.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Desplazamiento de gas	Rápida, fácil y no destruye la muestra.	Instrumentos muy caros, tamaño de muestra muy amplio, exactitud limitada por la precisión en la medida del volumen.
Desplazamiento de liquido	Viable con picnómetros de vidrio	Tedioso, tendencia a subestimar la densidad, tamaño de muestra muy grande.
Flotación en liquido	Operación simple, barata, exacta.	Consume mas tiempo que el desplazamiento de gas. La curva de densidad contra temperatura se ve afectada según el liquido que se utilice. La muestra debe ser insoluble en él liquido.

La técnica ampliamente usada es la del Picnómetro de gas o desplazamiento de gas. Esta técnica esta basada en la Ley de los Gases Ideales.<sup>12</sup>

En donde a un volumen conocido de gas, llamado referencia, (previamente caracterizado por la determinación de temperatura y presión) se le permite fluir hacia un contenedor calibrado de la muestra sólida.

La segunda presión es obtenida y el volumen de la muestra es calculado. El contenedor de la muestra puede ser definido matemáticamente de la siguiente forma:

$$P_A(V_c - V_p) = n_A RT_A$$

Donde

$P_A$  = Presión ambiente.

$V_c$  = Volumen del contenedor.

$V_p$  = Volumen del polvo

$n_A$  = número de moles ocupadas por el volumen de referencia.

$R$  = Constante de los gases.

$T_A$  = Temperatura ambiente.

Cuando el volumen de referencia es presurizado por encima de la presión ambiental el estado del volumen de referencia puede ser expresado de la siguiente forma:

$$P_1 V_R = n_1 RT_A$$

Donde:

$P_1$  = Presión por encima de la ambiental.

$V_R$  = Volumen de referencia

$n_1$  = Número de moles del gas en  $V_R$

Cuando el contenedor de la muestra es conectado a la referencia de volumen, la presión cae por debajo de la presión ambiental dando como resultado:

$$P_2(V_c - V_p + V_r) = n_A RT_A + n_1 RT_A$$

Si se sustituye en la ecuación anterior a  $P_A(V_c - V_p)$  por  $n_A RT_A$  y también a  $P_1 V_r$  por  $n_1 RT_A$  obtenemos la siguiente ecuación ya reordenada:

$$V_c - V_p = [(P_1 - P_2) / (P_2 - P_A)] V_R$$

Se supone que  $P_A$  es cero ya que todas las determinaciones son hechas por encima de la presión ambiente y son relativas a  $P_A$  por lo que la ecuación anterior se transforma de la siguiente forma:

$$V_c - V_p = [(P_1 - P_2) / P_2] V_R$$

Rearreglando la ecuación anterior para obtener el volumen del polvo tenemos que:

$$V_p = [(P_1 / P_2) - 1] V_c - V_R$$

Donde:

$V_p$  = Volumen del polvo.

$P_1$  = Presión mayor que la presión ambiental.

$P_2$  = Disminución de la presión.

$V_c$  = Volumen del contenedor.  
 $V_R$  = Volumen referencia.

La densidad verdadera se obtiene partir de:

$$\rho_{verd.} = W / V_p$$

Donde:

$\rho_{verd.}$  = Densidad verdadera (g/ cm<sup>3</sup>)  
 $W$  = masa de la muestra (g)  
 $V_p$  = Volumen del polvo (cm<sup>3</sup>)

Cuando se realizan las mediciones de la densidad verdadera es importante usar un gas que no sea adsorbido por el polvo con que se esta trabajando.

El Helio y el Nitrógeno son los gases que más se utilizan ya que cumplen con la Ley de los gases ideales a temperatura y presión estándar. También es importante degasificar la muestra antes de realizar las mediciones ya que esto asegura la confiabilidad de los datos obtenidos.

En el caso de la determinación de la densidad verdadera mediante el *desplazamiento de liquido*, ocurre algo muy similar al método anterior por lo que se explicara mediante un sencillo ejemplo.<sup>37</sup>

Para determinar la densidad verdadera es necesario degasificar la muestra y conocer el peso y volumen que ocupa la misma. El calculo de la densidad verdadera se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\rho_v = W / (V_c - V_{cs})$$

Donde:

$\rho_v$  = Densidad verdadera  
 $W$  = Peso de la muestra  
 $V_c$  = Volumen del contenedor o picnómetro.  
 $V_{cs}$  = Volumen del contenedor menos el volumen de la muestra.  
 $V_c - V_{cs}$  = Volumen de las partículas del polvo usado como muestra.

La forma más común de calcular el volumen del polvo en la densidad verdadera es mediante el peso de un liquido que ocupa los espacios vacios alrededor de las particulas del polvo a una temperatura especifica y el volumen se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Volumen del liquido} = \text{peso del liquido} / \text{densidad del liquido.}$$

Supongamos que un picnómetro cuyo volumen es conocido pesa 22.00g y es llenado con agua a 25°C y el peso del picnómetro es ahora de 42.00g.

El picnómetro es vaciado y secado y la muestra es colocada en el picnómetro y su peso es de 26.00g.

Al picnómetro con la muestra se le adiciona agua y de nuevo se pesa el picnómetro, al cual, ahora pesa 48.00g.

El peso del agua a 25°C es la diferencia del picnómetro con agua menos el peso del picnómetro vacío, es decir, 42.00g – 22.00g= 20.00g.

El peso de la muestra a 25°C es la diferencia del picnómetro con muestra menos el peso del picnómetro vacío, es decir, 26.00g – 22.00g= 4.00g

El peso del agua desplazada por la muestra es la diferencia del peso del picnómetro con muestra menos el peso del picnómetro vacío menos el peso de la muestra a 25°C, es decir,  $26.00\text{g} - 20.00\text{g} - 4.00\text{g} = 2.00\text{g}$

El volumen de la muestra se obtiene al dividir el peso del agua desplazada por la densidad del agua a 25°C, en este caso,  $2.00\text{g} / 0.99707\text{g}/\text{cm}^3 = 2.006\text{ cm}^3$ .

Finalmente la densidad verdadera se obtiene de la división del peso de la muestra a 25°C por el volumen de la muestra:  $4.00\text{g} / 2.006\text{cm}^3 = 1.9940\text{g}/\text{cm}^3$ .

El resultado anterior se interpreta que 1.9940g de muestra ocupan un volumen de  $1\text{cm}^3$  y en este volumen no se incluye ningún tipo de poro o espacio ocupado por el aire.

Es importante que la muestra no sea soluble en el líquido que se utilice.

### 5.2 Densidad Aparente o de granel.

La densidad aparente o de granel (figura 5.1) se define como el volumen que ocupa un sólido incluyendo el volumen de los espacios vacíos (aire) entre las partículas y el aire intraparticular dividido por el volumen que ocupa dicha masa.

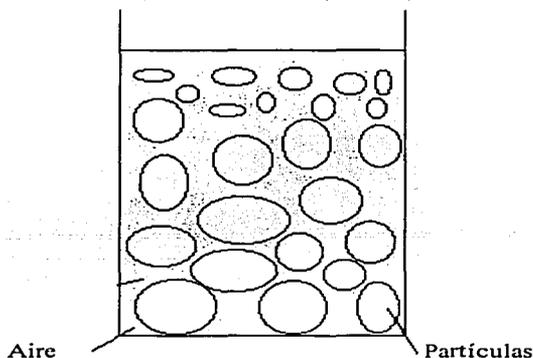


Figura 5.1. Representación gráfica de la densidad aparente.

Según, USP XXIV, existen dos procedimientos para calcular la densidad aparente, para los fines de este manual solo se describirá el método 1 ya que es el que se maneja en el laboratorio.

El método dos se realiza con un aparato llamado "Volumetro de Scott", el cual consiste en un embudo cuya apertura puede ser ajustada, según lo que se especifica en la monografía individual.

*Método Medición en un Cilindro Graduado (Probeta)*

A menos que se indique alguna especificación en la monografía del sólido que se esta trabajando este es el procedimiento a seguir.

En una probeta de 250 ml introducir aproximadamente 100 gramos de la muestra pesada con exactitud evitando la formación de compactos, la muestra (M) puede tener un error en el pesado de 0.1%.

Si no es posible utilizar 100g de la muestra se puede utilizar una cantidad menor pesada con exactitud.

Se debe tener especial cuidado de no provocar la formación de compactos. Una vez vaciada la muestra en la probeta se lee el volumen (V) que ocupó y se calcula la densidad aparente en unidades de g/ cm<sup>3</sup> mediante la siguiente formula.

$$\rho_{ap} = M / V$$

Donde:

M= masa de la muestra en gramos.

V= volumen que ocupó la muestra en cm<sup>3</sup>.

$\rho_{ap}$  = densidad aparente en g/ cm<sup>3</sup>.

La densidad aparente o de granel depende de diversos factores o características que presente el material que se esta trabajando, tales como: tamaño de partícula, forma y cohesividad. Las partículas grandes tienden a presentar mayor cantidad de espacios libres lo que resulta en una menor densidad con respecto a las pequeñas partículas.<sup>12 y 33.</sup>

Supongamos que 100 gramos de cierto polvo ocupan un volumen de 195.6 cc en la probeta por lo que su densidad aparente será el resultado de dividir 100 por 195.6 dando como resultado una  $\rho_{ap} = 0.511$  g/ cm<sup>3</sup>

Lo que quiere decir que cada 0.511 g de muestra ocupa un volumen de 1cm<sup>3</sup> incluyendo espacios intra e interparticulares.

*5.3 Densidad Compactada.*

Es la masa del material dividida entre el volumen que ocupa, dicha masa, ya no se incluyen los espacios ocupados por el aire interparticular pero aun se considera el aire intraparticular, como la muestra la figura 5.2.<sup>12, 37 y 65</sup>

Para determinar la densidad compactada, a una muestra del material cuyo peso es conocido, se le somete a cierto número de asentamientos, lo que provoca cierto desplazamiento de aire, hasta conseguir que el volumen del sólido permanezca constante entonces se puede calcular la densidad compactada o consolidada como también se le conoce, mediante la siguiente formula:<sup>37</sup>

$$\rho_c = M / V_f$$

Donde:

$\rho_c$  = densidad consolidada (g/ cm<sup>3</sup>)

M = masa de la muestra en gramos

$V_f$  = volumen final en cm<sup>3</sup>

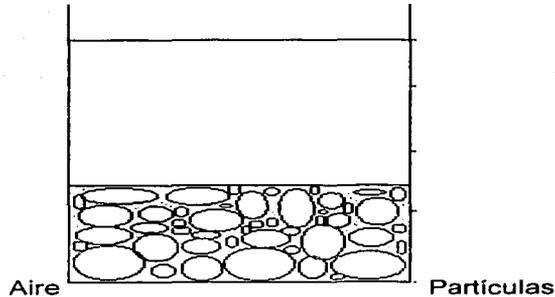


Figura 5.2. Representación gráfica de la densidad compactada.

A 100 gramos de muestra se le somete a una serie de asentamientos hasta que el volumen permanece constante a  $95.6 \text{ cm}^3$  para obtener la densidad compactada se aplica la fórmula anterior, es decir, se divide 100g por  $95.6 \text{ cm}^3$  obteniendo  $\rho_c = 1.046 \text{ g/cm}^3$ .

Lo que significa que por cada 1.046 gramos de muestra se ocupa un  $\text{cm}^3$  de volumen en donde no se incluyen el aire intraparticular.

#### 5.4 Densidad de Partícula

Es la masa de la partícula dividida por el volumen que ha sido determinada por el desplazamiento de mercurio. También se le conoce como densidad del granulado. En otras palabras es el espacio que ocupa una partícula incluyendo los espacios vacíos interparticulares.<sup>12, 37 y 65</sup>

En la figura 5.3 se muestra un esquema donde se explica la densidad de partícula.

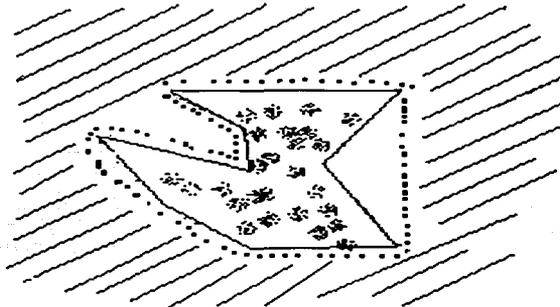


Figura 5.3. Representación gráfica de la densidad de partícula.

La densidad de partícula nunca será mayor que la densidad verdadera. Ya que en la densidad de partícula se incluyen los poros intraparticulares y en la densidad verdadera se excluye todo tipo de poros. USP XXIV

### 5.5 Cinética de Consolidación.

Es el seguimiento de la densidad aparente bajo una serie de asentamientos controlados por el número de estos o en función del tiempo.<sup>12, 37, 40 y 65</sup>

El procedimiento para seguir una cinética de consolidación según USP XXIV es el siguiente:

En un aparato denominado "Volumetro" (figura 5.4) El cual tiene una probeta graduada de 250ml. Se colocan 100 gramos de la muestra (el peso puede tener un error del 0.1%). Si no es posible utilizar 100 gramos de la muestra se puede utilizar menos pero siempre se debe de conocer el peso exacto de la muestra

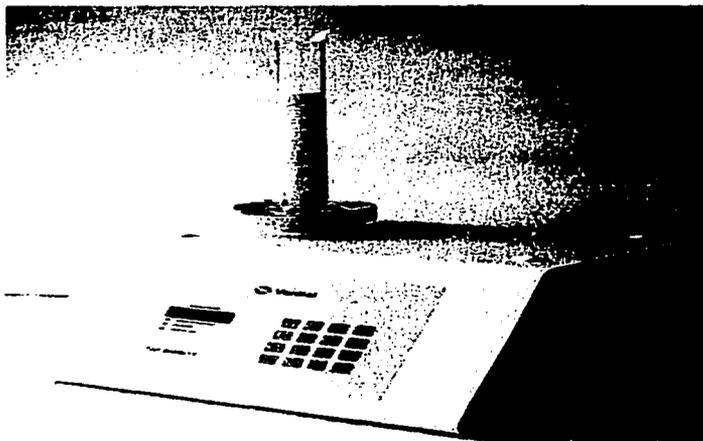


Figura 5.4. Aparato en donde se lleva a cabo la cinética de consolidación. Marca Vankel

Se inicia una serie de golpes, previamente programados en el aparato, el número de los golpeteos debe ir de menor a mayor debido a que durante los primeros golpeteos se nota más el cambio de la densidad y conforme aumenta el número de éstos el volumen del sólido tiende a permanecer constante y por lo tanto la densidad a la que se llega es la densidad compactada.<sup>12, 65</sup>

Generalmente se usan 200, 500 y 1000 golpeteos como máximo según el sólido que se maneja, esto varía también de laboratorio a laboratorio.

Según, USP XXIV se debe de tomar el volumen que este más cercano a la unidad y se debe de tomar como limite de diferencia el 2% en cambio de volumen para dar terminada la prueba. Si esto no sucede después de 750 golpeteos se repite la prueba con otra muestra y se incrementa la cantidad de golpeteos hasta 1250.

Durante la cinética de consolidación las partículas presentan un fenómeno de compresión y consolidación de dos fases al aplicar una fuerza, dichas fases es un sistema de sólido - aire.<sup>18</sup> Lo anterior es útil para predecir el comportamiento de los sólidos durante la compresión.

Lo primero que ocurre con los sólidos dentro de la matriz durante la operación de compresión, es un rearrreglo de las partículas también llamado reempacamiento en este paso las partículas se van acomodando pero aun no existe un desplazamiento total del aire ya que las partículas solo se acomodan de manera ligera. Figura 5.5.a y b.<sup>18</sup>

Conforme se va aumentando el número de golpeteos las partículas tienden a reducir su volumen ya que han desplazado al aire en su totalidad y el espacio que ocupaba está ahora lo ocupan las partículas. A medida que esto va ocurriendo las partículas pueden sufrir cualquiera de las dos siguientes deformaciones dentro de la matriz:

- Elástica: La partícula empieza a deformarse por acción de la fuerza entonces se empiezan a reducir los espacios ocupados por el aire. En este tipo de deformación las partículas tienen la capacidad de regresar a su forma original. Figura 2.c
- Plástica: La partícula traspasa sus límites de deformación, llegando a la deformación plástica o a la ruptura de la partícula. Figura 5.5.d y e.<sup>14</sup>

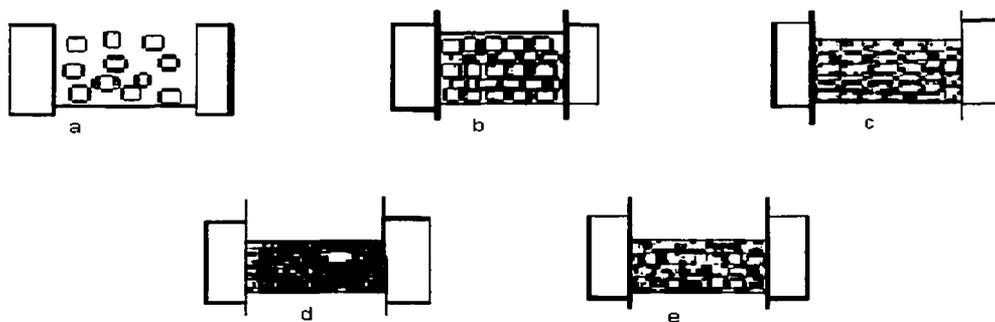


Figura 5.5. Fenómenos que ocurren durante una cinética de consolidación.

Existen ciertas ecuaciones que permiten calcular la velocidad de rearrreglo, tales ecuaciones fueron descritas por Kuno y Kawakita y son las siguientes:<sup>29</sup>

$$a = (V_n - V_{int}) / V_o$$

$$b = (V_o - V_n) / V_o$$

Donde:

- a y b = son constantes
- $V_n$  = Volumen que ocupa el polvo a cierto tiempo.
- $V_{inf}$  = Volumen que ocupa el polvo en equilibrio
- $V_o$  = Volumen que ocupa el polvo al inicio.

También se puede utilizar la siguiente ecuación para linearizar una cinética de consolidación:<sup>29</sup>

$$Kn = \ln [ ( \rho_c - \rho_c ) / ( \rho_{ap} - \rho_c ) ]$$

Donde:

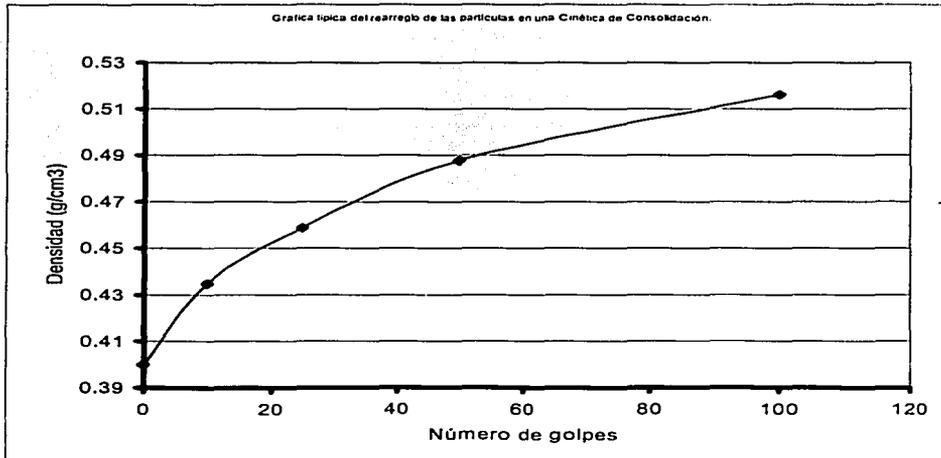
- K = Constante
- n = número de golpeteos
- $\rho_c$  = Densidad compactada
- $\rho_{ap}$  = Densidad aparente
- $\rho$  = Densidad verdadera

En la Fig. 5. 6 se muestran los datos obtenidos de una cinética de consolidación, para 100 g de cierto material, en donde se puede observar que a mayor número de golpeteos los espacios entre las partículas van disminuyendo y la densidad va aumentando.

Figura 5.6. Gráfica de Cinética de Consolidación.

Núm. de golpeteos	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )
0	250	0.4
10	230	0.4347
25	218	0.4587
50	205	0.4878
100	193.75	0.5162

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



5.6 Índice de Hausner.

Se emplea para evaluar la fricción interparticular, flujo y por lo tanto las propiedades de reordenamiento. Se evalúa mediante la siguiente formula:<sup>12, 57 y 71</sup>

$$I.H. = \rho_c / \rho_{ap}$$

Donde:

$\rho_c$  = densidad consolidada (g/ cm<sup>3</sup>)

$\rho_{ap}$  = densidad aparente (g/ cm<sup>3</sup>)

Como se observa el Índice de Hausner arroja un valor adimensional y los parámetros que se utilizan para su interpretación se muestran en la tabla 5.2.<sup>12, 57 y 71</sup>

Tabla 5.2. Interpretación del Índice de Hausner.

Índice de Hausner	Interpretación
> 1.25	Pobre Fluidéz
1.25	Regular
1.18 – 1.19	Bueno
1.14	Muy bueno
1.1 – 1.09	Excelente

El uso de este índice es en la caracterización de flujo, tamizado y compactación de polvos metálicos y también en muchos aspectos de tecnología de polvos en general. Altos valores indican alta cohesión interparticular, lo cual reduce las propiedades de flujo.

Calcular el Índice de Hausner es muy sencillo, se tiene una  $\rho_c = 0.815$  g/ cm<sup>3</sup> y una  $\rho_a = 0.683$  g/ cm<sup>3</sup> entonces se realiza la siguiente división:

$$I.H. = (0.815 \text{ g/ cm}^3) / (0.683 \text{ g/ cm}^3)$$

$$I.H. = 1.193$$

Lo que quiere decir que este polvo, según el I.H., posee en general buena fluidéz. Aunque es necesario realizarle otras pruebas para caracterizar el tipo de fluidéz que presenta.

5.7 Índice de Carr.

También llamado Índice de Carr, evalúa la aptitud de cierto polvo a modificar su densidad bajo el efecto de un asentamiento o una serie de estos.

Se evalúa mediante la siguiente formula:<sup>12, 57 y 71</sup>

$$I.C. = [(\rho_c - \rho_{ap}) / \rho_c] 100$$

Donde:

$\rho_c$  = densidad compactada (g/ cm<sup>3</sup>)

$\rho_{ap}$  = densidad aparente (g/ cm<sup>3</sup>)

Como se observa este Índice esta reportado en porcentaje y según el porcentaje que se obtenga son las características de flujo que presenta el sólido tal como se muestra en la tabla 5.3. Es solo un índice que complementa la información obtenida por otros métodos para caracterizar las propiedades de flujo.<sup>12, 57 y 71</sup>

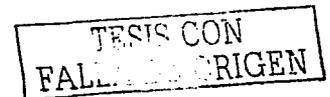


Tabla 5.3. Interpretación del Índice de Carr.

Índice de Carr (%)	Interpretación
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Regular
23 – 35	Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	Sumamente pobre

Cuando se presenta un I.C. demasiado alto el polvo no fluye libremente, lo que ocasiona que la tolva se bloquee en su salida.

Supongamos que cierto polvo farmacéutico tiene una  $\rho_c = 0.758 \text{ g/cm}^3$  y una  $\rho_{ap} = 0.575 \text{ g/cm}^3$  para calcular el I.C. se lleva a cabo la siguiente operación matemática:

$$\text{I.C.} = [(0.758 \text{ g/cm}^3 - 0.575 \text{ g/cm}^3) / 0.758 \text{ g/cm}^3] \cdot 100$$

$$\text{I.C.} = 24.143\%$$

De acuerdo a la tabla 3 un polvo que presenta un porcentaje de 24.143 posee baja capacidad de modificar su densidad al ejercer sobre él una serie de asentamientos.

#### APLICACIONES E IMPORTANCIA DE LAS DIFERENTES DENSIDADES

Realizar medidas de densidad ha llevado a correlacionar diferentes propiedades físicas. La cristalinidad y pureza de los polvos han sido investigados usando los diferentes tipos de densidades.<sup>11, 12</sup>

Se ha demostrado la influencia de la forma de la partícula en la densidad de bulto y en la densidad compactada.

En los sistemas de liberación controlada se ha usado la determinación de la densidad para determinar la porosidad de los materiales como son microcapsulas y microesponjas así como la influencia de la concentración del solvente, del copolímero y pH. También la densidad se uso para calcular el grosor de las microcapsulas.<sup>37, 40</sup>

Algunas investigaciones de microesferas huecas usadas para sistemas flotantes de liberación controlada en el estomago demostraron que la densidad para determinar la porosidad y el grosor de las microesferas son parámetros importantes a considerar. También se comprobó que la habilidad de flotar de estas microesferas depende en gran medida de la densidad de bulto ya que un diámetro mayor de las esferas resulta en una baja densidad y una mejor conducta de flotación.<sup>37, 40 y 48</sup>

La densidad compactada es usada para investigar las propiedades de compactación de las microesferas utilizadas en cápsulas de gelatina.

Los cálculos de porosidad a partir de las densidades han sido también aplicadas a diferentes tipos de granulados. El método de granulación así como el tipo de excipientes usados y la cantidad de agua provoca cambios en la densidad de granel y en la porosidad del material, consecuentemente la compresión y las propiedades de fluidez también se ven afectadas.<sup>48</sup>

Cuando la densidad de granel aumenta se dice que la distribución del tamaño de partícula ha sido cambiada y que existe una orientación más definida de las partículas,

por el contrario se disminuye se dice que el tamaño de partícula ha sido reducido y mayor aire es adsorbido en la superficie de cada partícula, por lo que hay mayor porosidad.

Cuando el polvo fluye hacia el interior de la matriz en la tableteadora se arreglará en un inicio en una estructura que corresponde a la densidad aparente. Lo que ocurre es que el polvo se reacomoda y reordena convirtiéndose en un empaque de partículas compacto ya que se encuentran más cerca una de otra. A etapa se le denomina etapa de rearreglo o reempaque.<sup>11, 12, 37</sup>

La velocidad de rearreglo de las partículas es importante en la formación de una tableta. Si la velocidad con la cual un material se reordena es muy lenta, la compresión puede dar lugar a que ocurran fracturas. En consecuencia, la compresión producirá tabletas con menor densidad local en algunas áreas en particular de la misma. Se considera que si el rearreglo no es lo suficientemente rápido y se forma una "hueco" (aire atrapado), esto llevará eventualmente a la formación inadecuada de tabletas con un sustancial espacio vacío (aire) presente, que al finalizar la compresión y liberarse la presión pueden dar lugar a defectos en la tableta como la formación de capas, conocido como "laminado".<sup>11, y 48</sup>

En la siguiente tabla se muestran algunas densidades de bulto de algunos polvos usados en el laboratorio así como sus características de fluidez.

Tabla 5.4. Densidades y tipo de flujo que presentan diferentes polvos farmacéuticos.

Polvo Farmacéutico	Densidad de bulto (g/ml)	Tipo de polvo
Carbonato de Calcio	0.36	Cohesivo
Fosfato dibásico de calcio	1.31	Alta fluidez
Caolín	0.48	Alta fluidez
Hidróxido de Magnesio	0.56	Alta fluidez
Cloruro de Sodio	1.10	Alta fluidez
Bicarbonato de Sodio	1.08	Buena fluidez aunque puede llegar a presentar cohesividad
Talco	0.67	Alta fluidez
	0.19	Fluidez limitada por cohesividad
Dióxido de Titanio	0.56	Cohesivo
Oxido de Zinc	0.45	Fluidez limitada por cohesividad
	0.74	Cohesivo

#### EJEMPLOS EN LA DETERMINACION DE LA DENSIDAD

Como se menciona en el capítulo IV Propiedades de Granel, (sección 4.3 Porosidad) las porosidades también pueden ser calculadas a partir de las densidades es por ello que se incluyen algunos ejemplos.

1. La densidad de partícula del bicarbonato de sodio es de 1.450 g/ cm<sup>3</sup> y su densidad verdadera es de 2.033 g cm<sup>3</sup> Calcule la Porosidad intraparticular.

La porosidad intraparticular esta dada por:  $\epsilon_p = 1 - (\rho_p / \rho_v)$

$$\epsilon_p = 1 - (1.450 / 2.033) = 0.2868$$

Expresado en porcentaje es 28.68%

Lo que quiere decir que existe el 28.68% de espacios intraparticulares vacíos.

2. El peso de la tableta de Yoduro de sodio fue de 0.3439 gramos y el volumen de bulto o aparente de 0.0963 cm<sup>3</sup>. La densidad verdadera es de 3.667 gr/ cm<sup>3</sup>. ¿Cuál es la densidad de bulto y la porosidad total de la tableta?

La densidad de bulto esta dada por:  $\rho_b = \text{peso de la masa} / \text{volumen que ocupa}$   
 Por lo tanto

$$\rho_b = 0.3439 \text{ g} / 0.0963 \text{ ml} = 3.571 \text{ gr/ cm}^3.$$

La porosidad total esta dada por:  $\epsilon_T = 1 - (\rho_b / \rho_v)$

Por lo tanto

$$\epsilon_T = 1 - (3.571 / 3.667)$$

$$\epsilon_T = 0.02618 \text{ ó } 2.618 \%$$

3. De un gramo de muestra se obtuvieron los siguientes datos:

Volumen del sólido solo: 0.3 cm<sup>3</sup>.

Volumen de los poros intraparticulares: 0.1 cm<sup>3</sup>.

Volumen de los poros interparticulares: 1.2 cm<sup>3</sup>.

- a) Cual es el volumen aparente o de granel.  
 b) Cual es la porosidad total, porosidad interparticular y la porosidad intraparticlar.
- a) el volumen de bulto es el volumen del sólido más el volumen de los poros intraparticulares más el volumen de los poros interparticulares por lo que el volumen de bulto es:

$$V_b = 0.3 \text{ cm}^3 + 0.1 \text{ cm}^3 + 1.2 \text{ cm}^3 = 1.6 \text{ cm}^3$$

Es decir un gramo de la muestra sin compactar ocupa 0.9 cm<sup>3</sup> de volumen por lo que se deduce que la densidad de bulto es de 0.5 g/ cm<sup>3</sup>.

- b) La porosidad total esta dada por:  $\epsilon_T = (V_b - V_p) / V_b$

$$\epsilon_T = (1.6 - 0.4) / 1.6$$

$$\epsilon_T = 0.75 \text{ o } 75\%$$

La porosidad interparticular esta dada por:  $\epsilon_b = (V_b - V_g) / V_b$

$$\epsilon_b = (0.4 - 0.3) / 0.4$$

$$\epsilon_b = 0.25 \text{ o } 25\%$$

La porosidad intraparticlar esta dada por:  $\epsilon_p = (V_g - V_p) / V_g$

$$\epsilon_p = (0.4 - 0.3) / 0.4$$

$$\epsilon_p = 0.25 \text{ o } 25\%$$

4. Calcule el I.H y el I.C. de un sólido que presento una densidad compactada de 0.714 g/ cm<sup>3</sup> y una densidad aparente de 0.54 g/ cm<sup>3</sup>.

$$\text{I.H.} = \rho_c / \rho_{ap}$$

$$\text{I.H.} = 0.714 / 0.54$$

$$\text{I.H.} = 1.322$$

$$\text{I.C.} = [(\rho_c - \rho_{ap}) / \rho_c] 100$$

$$I.C. = [(0.714 - 0.54) / 0.714]100$$

$$I.C. = 24.37\%$$

En ambos casos encontramos que los índices nos indican que este polvo posee bajas propiedades de fluidez y de compresibilidad.

5. La densidad verdadera de la aspirina es de  $1.37\text{g/cm}^3$  y la densidad de partícula es de  $1.33\text{g/cm}^3$ . ¿Cuál es la porosidad interparticular?

Para calcular la porosidad interparticular se aplica la siguiente fórmula:

$$\epsilon_{\text{Inter}} = 1 - (\rho_p / \rho_v)100$$

$$\epsilon_{\text{Inter}} = 1 - (1.33\text{g/cm}^3 / 1.37\text{g/cm}^3)100$$

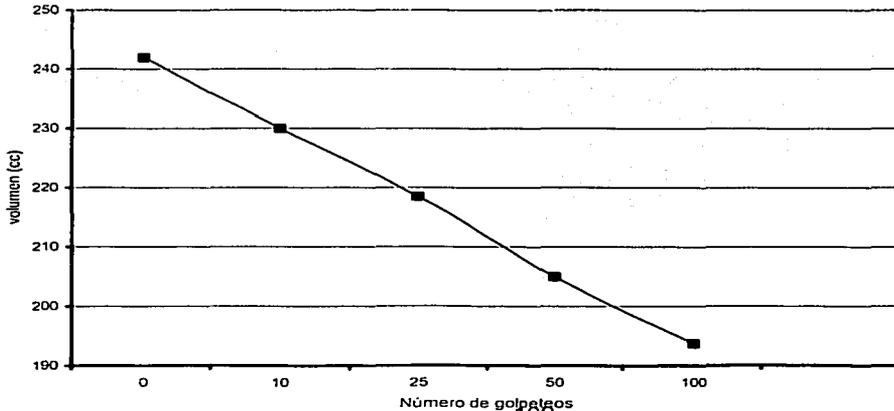
$$\epsilon_{\text{Inter}} = 3.0\%$$

Es decir existe un 3% de espacios ocupados por el aire entre las partículas.

6. En una cinética de consolidación se puede realizar 2 tipos de gráficos el de la disminución de volumen que ocupa la muestra y el aumento de la densidad en función del número de golpeteos. A partir de los siguientes datos se realizaron tales gráficos que son los que preceden a la tabla de datos. El peso de la muestra que se utilizó fue de 100gramos.

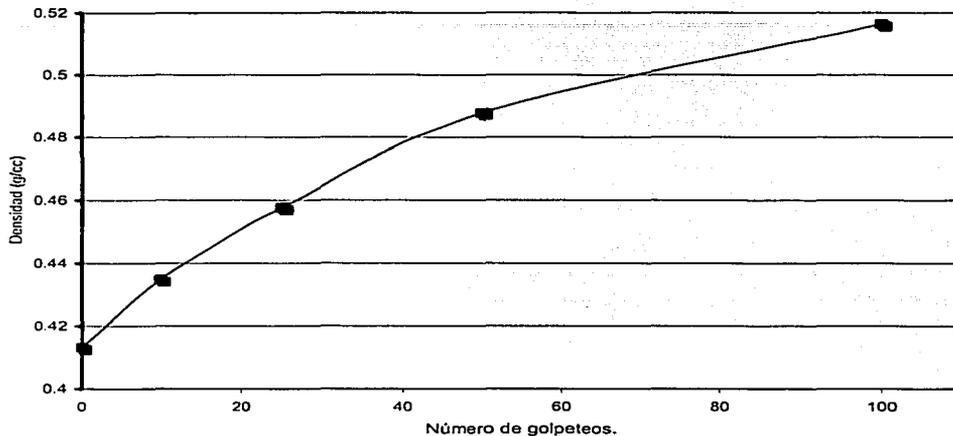
Número de golpeteos	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )
0	242	0.4132
10	230	0.4347
25	218.5	0.4576
50	205	0.4878
100	193.7	0.5126

Grafica de la disminución de volumen en una cinetica de consolidación



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Grafica del aumento de la densidad en una cinetica de consolidación.



Se puede observar el rearreglo de las partículas al ir disminuyendo el volumen, lo que indica que el aire está siendo desplazado de los espacios interparticulares por acción de una fuerza, en este caso, los golpeteos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VI. Índice de Fluidez y "Floodability"

El índice de fluidez o "flowability" y el "floodability" (no existe una traducción adecuada de este último término), fueron desarrollados por Ralph L. Carr en 1965 y cada índice consta de 4 pruebas que permiten la evaluación de las características de flujo de los polvos farmacéuticos. La información obtenida permite tener un panorama más amplio acerca de las propiedades que se pueden ver afectadas durante el proceso de formulación o manufactura.

### INDICE DE FLUIDEZ.<sup>12 y 17.</sup>

El índice de fluidez indica la capacidad o aptitud de los polvos para fluir libremente por lo que, la evaluación de las propiedades de flujo de los polvos farmacéuticos involucra cuatro pruebas las cuales son:

1. Angulo de reposo.
2. Compresibilidad.
3. Angulo de espátula.
4. Cohesividad y Uniformidad.

A las determinaciones se les asigna un número según el resultado obtenido, el rango de valor en cada determinación es de 0 a 25 por lo que el índice de fluidez máximo es de 100.

El Índice de Fluidez está ligado a las siguientes propiedades físicas de los polvos farmacéuticos:

- Forma de partícula.
- Tamaño y uniformidad de las partículas.
- Flujo del polvo.
- Superficie específica de las partículas.
- Porosidad.
- Densidad.
- Deformabilidad de las partículas.
- Contenido de Humedad.
- Cohesividad.

A continuación se explica la forma como se realiza y el significado de cada determinación.

#### 6.1 Angulo de reposo.

El ángulo de reposo según Terzaghi es el ángulo entre la horizontal y la pendiente de un cono o pila de polvo.

Al medir el ángulo de reposo se debe conocer que está influenciado por dos fuerzas: a) fuerzas gravitacionales (de forma vertical) y b) fuerzas de cohesión (perpendiculares a la pendiente de la superficie.)<sup>12,17 y 37</sup>

El ángulo de reposo puede ser medido de forma dinámica y estática (figura 6.1) en donde el método uno y dos son dinámicos y el tercero es estático.

En los métodos dinámicos el polvo fluye de manera libre para formar la pila o cono; al realizar las mediciones de esta forma el ángulo de reposo se puede ver alterado por el impacto de las partículas que caen ya que al impactarse provocan que las partículas que ya forman la pila se muevan y alteren el resultado.<sup>12, 17 y 37</sup>

En el método estático el ángulo es medido a partir de una cantidad conocida de muestra que se coloca dentro de un cilindro cerrado con un tapón de hule en la parte inferior, posteriormente el cilindro es removido del tapón en forma vertical para que el polvo fluya por efecto de la gravedad. El ángulo de reposo medido es el de la pila que se forma en la base del tapón de hule, pudiendo medirse con la ayuda de un transportador sujeto a un soporte.<sup>12, 17 y 37</sup>

Para tener mayor confiabilidad de los datos obtenidos el ángulo de reposo es medido en tres diferentes puntos y la prueba, dinámica o estática, se realiza por triplicado.

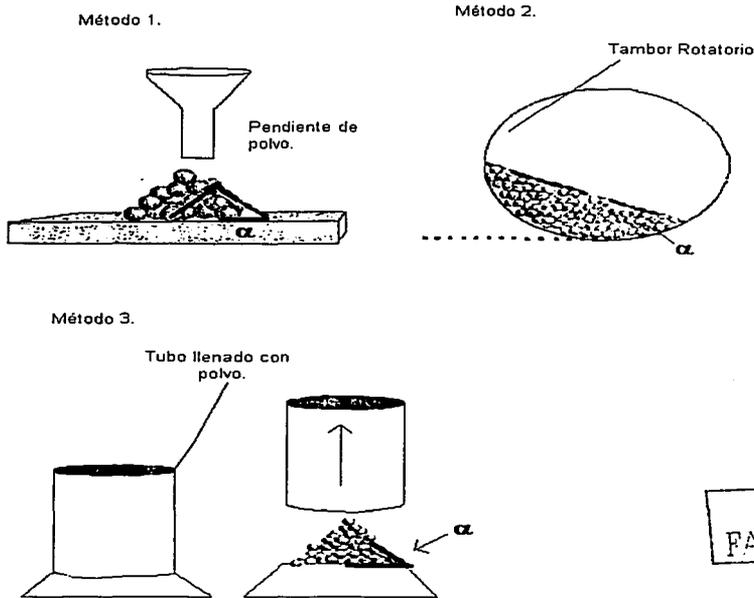


Figura 6.1. Métodos dinámicos y estáticos para la medición del ángulo de reposo.

Matemáticamente la medición del ángulo de reposo se realiza de acuerdo a la siguiente fórmula trigonométrica:

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

$$\alpha = \arctan h/r$$

En donde:

$\alpha$  = Ángulo de reposo.

h = altura de la pila.

r = ½ del largo de la pila formada.

La tangente del ángulo de reposo ( $\tan\alpha$ ) es el coeficiente de fricción del polvo y en algunos casos se prefiere hacer uso del coeficiente de fricción. La forma de las partículas también influye, debido a la fricción interparticular, las partículas esféricas, oblongas y cúbicas no presentan problemas de fluidez, mientras que las partículas muy irregulares o en forma de aguja presentan problemas de fluidez.<sup>18</sup>

Supongamos que se mide el ángulo de reposo y es necesario obtenerlo de forma matemática, es decir sin ayuda del transportador, el largo de la pila formada es de 12 cm (medio largo 6cm) y la altura de 6.4 cm, al aplicar la ecuación anterior tenemos que:

$$\alpha = \arctan 6.4/6$$

$$\alpha = 28.07^\circ$$

En resumen el ángulo de reposo se ve afectado por las siguientes propiedades:

- Tamaño de partícula.
- Porosidad.
- Forma de partícula
- Cohesión.
- Densidad.
- Area superficial.

Existe una relación entre el ángulo de reposo y las propiedades de fluidez dicha relación se muestra en la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Relación entre el ángulo de reposo y el flujo.

Ángulo de reposo (°)	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Bueno
30 - 40	Aceptable
> 40	Muy pobre

El ángulo de reposo óptimo es de 25° - 42° y las partículas poseen un tamaño promedio de 250µm. Cuando se presentan ángulos mayores a 60° se dice que son polvos cohesivos y las partículas son de un tamaño que oscila entre las 75 y 100µm. En ángulos menores a 25° las partículas son no cohesivas.<sup>18 y 62.</sup>

El ángulo de reposo está relacionado con el arreglo de las partículas y con la densidad por esta razón el índice de Compresibilidad es otro de los parámetros que se miden en el índice de fluidez.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 6.2 Compresibilidad.

El índice de Compresibilidad es el mismo al que se hace referencia en el capítulo V. Densidades (apartado 5.6 Índice de Compresibilidad). Por lo que no es necesario repetir la forma en que se calcula dicho índice.<sup>12 y 17.</sup>

Entre más alto sea el índice de compresibilidad en un material menor es la habilidad de flujo. El índice de Compresibilidad proporciona de forma indirecta una visión de la uniformidad en el tamaño y forma de partícula, área superficial, cohesión y contenido de humedad.<sup>12 y 17.</sup>

En la tabla 6.2 se muestra el I.C. y el ángulo de reposo de algunos polvos farmacéuticos.

Tabla 6.2. Datos de I.C. y ángulo de reposos de algunos sólidos farmacéuticos.

Polvo farmacéutico	I.C. (%)	Angulo de reposo
Cloruro de Sodio	15.2	33.7
Lactosa spray-dried	16.0	33.5
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	31.2	38.2
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	34.4	39.2
Lactosa	44.4	50.5
Talco	57.2	45.6
Fosfato dibásico de calcio	49.6	51.1
Sucrosa	49.2	56.3
Estearato de magnesio	57.6	48.8

Suponga que del mismo material al cual se le mide el ángulo de reposo, se obtienen las siguientes densidades:  $\rho_{ap} = 0.54 \text{ g/cm}^3$  y  $\rho_c = 0.6 \text{ g/cm}^3$  por lo que el Índice de Compresibilidad es igual a 10%.

### 6.3 Angulo de espátula.

Es una determinación relativamente sencilla de la fricción interna. La forma de realizarla es la siguiente:

La prueba se realiza con una espátula cuyo grosor es de 12.7cm de largo por 2.223cm de ancho, la espátula (figura 6.2.) se introduce de forma horizontal lo suficiente, en la muestra, para obtener un buen muestreo del ángulo de reposo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Figura 6.2. Diseño de la espátula con la cual se lleva a cabo el ángulo de espátula.

Una vez que fue introducida se retira del lecho de polvo en forma vertical y el ángulo que forme el material depositado en la espátula será el ángulo de reposo. Se realizan diferentes mediciones para finalmente tomar un promedio. Es de entenderse que en realidad la espátula permanece estática y lo que se mueve es la charola.

Excepto en los materiales con un alto índice de fluidez, el ángulo de espátula es siempre más alto que el ángulo de reposo. Cuando se obtiene un alto grado del ángulo de espátula el índice de fluidez disminuye. Al igual que en el ángulo de reposo los materiales que se encuentran por debajo de los 40° poseen buena fluidez.

El ángulo de espátula es una medida indirecta de:

- Cohesión.
- Área Superficial.
- Tamaño y forma de partícula.
- Uniformidad.
- Porosidad.

#### 6.4 Cohesividad y Uniformidad.

Son propiedades de flujo usadas de forma alterna. Es decir, la cohesión se usa cuando en el granulado se puede medir la cohesión y existe gran cantidad de finos. La uniformidad se usa cuando al granulado se le puede medir la uniformidad y la cohesividad no puede ser medida.<sup>12, 17 y 37</sup>

### COHESION

Este termino no hace referencia a la cohesión dentro de los átomos en el estado sólido, se refiere a las aparentes fuerzas de cohesividad que existen en la superficie de las partículas finas, que están compuestas de millones de átomos o moléculas.

Las fuerzas cohesivas de la superficie pueden ser medidas al aplicar ligera presión sobre las partículas.<sup>17 y 37</sup>

Para conocer la cohesividad involucra la determinación de retención del material en tamices de 60, 100 y 200 (apertura de malla de 250, 150 y 74  $\mu\text{m}$  respectivamente).

Se colocan 2 gramos de muestra en el tamiz superior, (tamiz 60), y se inicia la vibración que puede variar de 20 a 120 segundos, de acuerdo a la densidad de bulto o aparente del material.

Si la densidad del material es de 1.68  $\text{g/cm}^3$  o más, la vibración debe ser de 20 segundos. Por cada 0.0168  $\text{g/cm}^3$  por debajo de 1.68  $\text{g/cm}^3$  se debe de agregar 1 segundo al tiempo de vibración.<sup>37</sup>

La cantidad retenida en cada tamiz es pesada y la cohesividad es reportada en porcentaje.

Si los dos gramos de la muestra se encuentran en el tamiz 60 la cohesión es del 100%.

Cuando no ocurre esto la forma de calcular la cohesividad es la siguiente:

- Por cada 0.1 gramo de muestra que se encuentra en el tamiz 60 se suman o se obtiene 5%.
- Por cada 0.1 gramo que se encuentre en el tamiz 100 se suma o se obtiene 3%.
- Por cada 0.1 gramo de muestra que se encuentre en el tamiz 200 se suma o se obtiene 1%.

Si los dos gramos de muestra se encuentran en el tamiz 200 la cohesión es cero.

Está prueba es la determinación directa de la cantidad de energía necesaria para separar agregados, en un tiempo determinado. Algunos factores como la adhesión, atracciones electrostáticas de algunas partículas y la tendencia de pequeñas partículas a formar largos agregados pueden influir en la determinación de la cohesividad.

Existe un par de reglas en cuanto a los tamices que se deben usar:

- ⇒ Si la densidad de bulto es de 0.168 a 0.42  $\text{g/cm}^3$  se deben usar tamices de malla número 40, 60 y 100.
- ⇒ Si la densidad de bulto oscila entre los 1.008 y 1.512  $\text{g/cm}^3$  se deben usar tamices cuyo número de malla sea de 100, 200 y 325.

### COEFICIENTE DE UNIFORMIDAD.

Es un valor numérico obtenido de dividir la apertura de malla por donde pasa el 60% de la muestra por el ancho de la apertura del tamiz por el cual pasa el 10% de la muestra. Por obvias razones es necesario realizar un análisis de mallas.

La uniformidad depende del tamaño y forma de partícula a mayor uniformidad mayores son las propiedades de flujo.

Este coeficiente es una medida indirecta de la compresibilidad y de la forma y tamaño de partícula. En polvos que aplica la medición de este coeficiente, lo ideal es de 2%.

Al realizar un análisis de mallas el 60% de la muestra quedo retenida en el tamiz 20 cuya apertura de malla es de 850  $\mu\text{m}$  y un 10% de la muestra quedo retenido en la malla 50 cuya apertura de malla es de 300 $\mu\text{m}$ . Por lo que el coeficiente de uniformidad se obtiene de dividir 850 por 300, lo que da como resultado 2.66.

Una vez que se termino de evaluar las cuatro pruebas se debe de calcular el indice de fluidez por lo que al valor obtenido en cada prueba le corresponde otro valor que va de 0 a 25 puntos. Para asignar dichos puntos es necesario consultar la tabla 6.3 y finalmente sumar todos los puntos para conocer el Índice de Fluidez y por lo tanto las características de flujo.

Tabla 6.3. Interpretación de los valores obtenidos en las pruebas para evaluar el Índice de Fluidez.

Calificación de desempeño	Índice de flujo	Medidas correctivas para mejorar el flujo	Angulo de reposo		Compresibilidad		Angulo de espátula		Uniformidad		Cohesión	
			Grado	Índice	I.C. %	Índice	Grado	Índice	Cantidad	Índice	%	Índice
Excelente	90 -100	No requiere	25	25	5	25	25	25	1	25		
			26-29	24	6-9	23	26.3	24	2-4	23		
			30	22.5	10	22.5	31	22.5	5	22.5		
Muy bueno	80-89	No requiere	31	22	11	22	32	22	6	22		
			32-34	21	12-14	21	33-37	21	7	21		
			35	20	15	20	38	20	8	20		
Bueno	70-79	A veces vibración	36	19.5	16	19.5	39	19.5	9	19		
			37-39	18	17-19	18	40-44	18	10-11	18		
			40	17.5	20	17.5	45	17.5	12	17.5		
Normal	60-69	La formación de aglomerados tendrá lugar en el limite con la calificación de no bueno.	41	17	21	17	46	17	13	17	6	15
			42-44	16	22-24	16	47-59	16	15-16	16		
			45	15	25	15	60	15	17	15		
No bueno	40-59	Requeridas	46	14.5	26	14.5	61	14.5	18	14.5	6-9	14.5
			47-54	12	27-30	12	62-74	12	19-21	12	10-29	12
			55	10	31	10	75	10	22	10	30	10
Malo	20-39	Requeridas	56	9.5	32	9.5	76	9.5	23	9.5	31	9.5
			57-64	7	33-36	7	77-89	7	24-26	7	32-54	7
			65	5	37	5	90	5	27	5	55	5
Muy malo	0-19	Aparatos y técnicas especiales	66	4.5	38	4.5	91	4.5	28	4.5	56	4.5
			67-89	2	39-45	2	92-99	2	29-35	2	57-59	2
			90	0	>45	0	>99	0	>36	0	79	0

A los resultados que se obtuvieron al evaluar las cuatro pruebas que forman el índice de Fluidez les corresponde el siguiente puntaje:

Prueba	Resultado	Puntos
Angulo de reposo	28.07°	24
Compresibilidad	10%	22.5
Angulo de espátula	25°	25
Uniformidad	2.66%	23
Total		94.5

Se obtuvo un Índice de Fluidez de 94.5 lo que indica que el material posee un excelente calificación de desempeño de flujo, dicho en otras palabras, que su habilidad para fluir es excelente y por lo tanto no requiere medidas correctivas para mejorar el flujo. Este tipo de materiales se han llegado a considerar ideales para trabajar en el laboratorio farmacéutico.

**"FLOODABILITY."**

La palabra "Flood" significa inundación o desbordar, debido a esto no existe una traducción coherente para floodability aunque se puede entender como la presencia de flujo errático.<sup>12 y 17.</sup>

La evaluación del "floodability" involucra el realizar cuatro pruebas, las cuales tienen asignado cierto puntaje de acuerdo al resultado obtenido. Al igual que en el Índice de Fluidez cada prueba puede obtener un máximo de 25 puntos, al final se suma el puntaje de cada prueba y esto dará el "floodability" y por lo tanto las características del material.<sup>12 y 17.</sup>

Las pruebas que forman tal evaluación son:

1. Índice de Fluidez.
2. Angulo de cascada o caída.
3. Diferencia de ángulos.
4. Dispersabilidad.

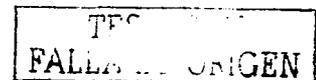
A continuación, se explica como se realiza cada prueba y finalmente la forma en como se obtiene el "floodability".

1. Índice de Fluidez.

El índice de fluidez es el mismo índice que se acaba de evaluar. Es por ello que se dice que el índice de fluidez y el floodability son complementarios.

**6.5 Angulo de cascada.<sup>17</sup>**

Después de medir el ángulo de reposo, la pila del material se deja caer en una base de acero desde una altura de 12.7 cm, esta prueba se realiza cinco veces. El nuevo ángulo al cual se le llama ángulo de cascada, resulta del choque de las partículas a cierta altura. Entre mayores propiedades de fluidez posea el material menor será el ángulo de cascada. Un material con baja fluidez tiende a colapsarse bajo el impacto de las partículas a cierta altura.



El ángulo de cascada es una medida indirecta de:

- Fluidez
- Forma y tamaño de partícula.
- Uniformidad.
- Cohesión.

El ángulo de cascada es una medida directa de la incapacidad para fluir y por lo tanto de la habilidad para fluir del material.

#### 6.6 Diferencia de ángulos.<sup>17</sup>

Este valor proviene de la diferencia entre el ángulo de reposo y el ángulo de cascada, la diferencia de un ángulo estático y el otro dinámico.

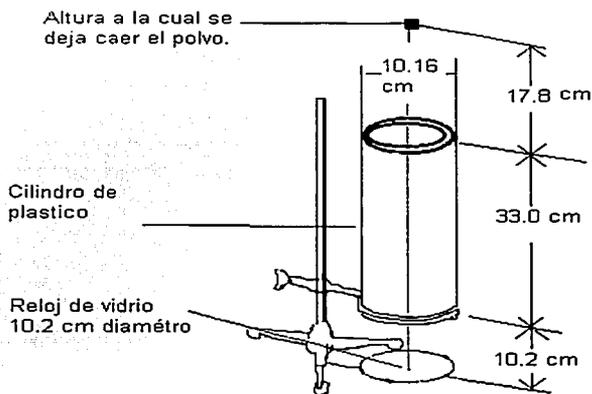
Se desea conocer la diferencia de ángulos del almidón, al cual se le esta realizando esta prueba. Como su ángulo de reposo es de  $28.07^\circ$  y su ángulo de cascada es de  $15^\circ$ , la diferencia de ángulos es de  $13.07^\circ$ .

Esta medida da una visión indirecta acerca de:

- Fluidez
- Area superficial.
- Cohesión

#### 6.7 Dispersabilidad. <sup>17</sup>

La Dispersabilidad es una medida directa de la habilidad del material a ser sometido a procesos de fluidez, la mayor dispersabilidad de los polvos se da en el aire. Para determinar la dispersabilidad se utiliza un aparato (figura 6.3) consiste en un cilindro plástico de 10.16 cm de diámetro y 33 cm de altura y esta sostenido de forma vertical sobre una base de metal, a 10.2cm debajo del cilindro se encuentra un reloj de vidrio.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 6.3. Esquema de un aparato clásico para medir dispersabilidad.

10 gramos de muestra se dejan caer a través del cilindro a una altura de 61cm desde la base del vidrio de reloj. El material recolectado en el vidrio de reloj es pesado y la pérdida de peso es lo que ha sido dispersado durante la caída.

La forma de calcular la dispersabilidad es la siguiente:

$$10 - (\text{peso del remanente})$$

Como 10 es el peso en gramos de la muestra, este valor es el 100% y se debe calcular el porcentaje al cual equivale el resultado de la diferencia anterior, que es el peso del material dispersado.

No se debe perder de vista que el peso del remanente es el peso del material recolectado en el vidrio de reloj.

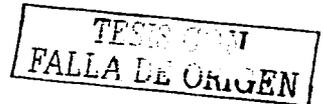
Por ejemplo si a una muestra de 10 gramos se le aplica esta prueba y el peso del remanente es de 4 gramos la diferencia en peso es de 6 gramos y dado que mi muestra es el 100% se obtiene un porcentaje de dispersabilidad del 60%.

Esto quiere decir que 60% del material se disperso en el aire.

Una vez que se han medido las cuatro pruebas se asigna el puntaje que corresponde a cada una y para ello se debe de consultar la tabla 6.4.

Calificación	Floodability	Medidas correctivas	Índice de Fluidez		Angulo de cascada		Diferencia de ángulos		Dispersibilidad.	
			Puntos	Índice	Grados	Índice	Grados	Índice	%	Índice
Muy alto	80 – 100	El uso de tambores rotatorios	>60	25	10	25	>30	25	>50	25
			59-56	24	11-19	24	29-28	24	49-44	24
			55	22.5	20	22.5	27	22.5	43	22.5
			54	22	21	22	26	22	42	22
			53-50	21	22-24	21	25	21	41-36	21
			49	20	25	20	24	20	35	20
Bastante alto	60 – 79	Uso de tambores rotatorios	48	19.5	26	19.5	23	19.5	34	19.5
			47-45	18	27-29	18	22-20	18	33-29	18
			44	17.5	30	17.5	19	17.5	28	17.5
			43	17	31	17	18	17	27	17
			44-40	16	32-39	16	17-16	16	26-21	16
			39	15	40	15	15	15	20	15
Tiende a presentar flood	40 – 59	Se puede usar rotación	38	14.5	41	14.5	14	14.5	19	14.5
			37-34	12	42-49	12	13-11	12	18-11	12
			33	10	50	10	10	10	10	10
Pueden presentar flood	25 – 39	Probable uso de rotación ligera	32	9.5	51	9.5	9	9.5	9	9.5
			31-29	8	52-56	8	8	8	8	8
			28	6.25	57	6.25	7	6.25	7	6.25
No presentaran flood	0 – 24	No se necesita rotación	27	6	58	6	6	6	6	6
			26-23	3	59-64	3	5-1	3	5-1	3
			<23	0	>64	0	0	0	0	0

Tabla 6.4. Interpretación de los valores obtenidos en las pruebas para evaluar floodability.



Si a partir de los resultados obtenidos en cada prueba se les asigna un valor según la tabla 6.4 se obtiene:

Prueba	Resultado	Puntaje
Índice de fluidez	94.5	25
Angulo de cascada	15°	24
Diferencia de ángulos	13.07°	15
Dispersabilidad	60%	25
Total		89

De acuerdo al resultado obtenido sabemos que este tipo de polvo farmacéuticos altamente "floodable", es decir tiene un alto flujo errático.

El diseño para alimentar sistemas con materiales con un flujo altamente errático es el siguiente:

- Una válvula rotatoria que descargue el material y lo mantenga bajo control.
- Evitar la formación de espacios durante la alimentación al sistema.
- Fluidizar el material mediante aire.

Se deben calcular ambos índices y solo se proporcionan datos de las pruebas realizadas.

Angulo de reposo: Altura de la pila: 12 ½ Largo de la pila: 10

Índice de Compresibilidad: :  $\rho_{ap} = 0.85 \text{g/cm}^3$  y  $\rho_c = 0.6 \text{g/cm}^3$

Angulo de Espátula: 61°.

Cohesión: gramos retenidos en el tamiz 60: 0.1g  
 gramos retenidos en el tamiz 100: 0.3g  
 gramos retenidos en el tamiz 200: 1.6g

Angulo de cascada: 35.2°

Dispersabilidad:

Primero se calcula el ángulo de reposo:  $\alpha = \arctan(h/r) = 12/10$   
 $\alpha = 50.19^\circ$

Índice de compresibilidad:  $[(0.85-0.6)/0.85]100$   
 I.C. = 29.41%

Angulo de espátula: 61°

Cohesión: Porcentaje en tamiz 60 = 0.1 por 5% = 5%  
 Porcentaje en tamiz 100 = 0.3 por 3% = 9%  
 Porcentaje en tamiz 200 = 1.6 por 1% = 16%  
 Cohesión: 30%

En la siguiente tabla se presentan los resultados de cada prueba y el porcentaje que le corresponde a cada una de ellas.

Prueba	Resultado	Puntaje
Angulo de reposo	50.19°	12
I.C.	29.41%	12
Angulo de espátula	61°	14.5
Cohesión	30%	10
Total		48.5

Al calcular el Índice de Fluidez se obtiene 48.5 puntos lo que indica que el material presenta un desempeño no muy bueno.

Para calcular el "Floodability" se proporcionan los siguientes datos:

Índice de Fluidez = 48.5

Angulo de cascada = 25.5°

Dispersabilidad = 10 gramos de muestra, peso recolectado en el vidrio de reloj = 4.5 g.

En esta caso solo se calcula la diferencia de ángulos y el porcentaje de dispersabilidad.

Diferencia de ángulos = 50.19° - 26° = 24.19°

Dispersabilidad = 10 - 5.4 = 4.6g en porcentaje 46% ya que 10g de muestra es el ciento por ciento.

Para evaluar la calificación del Floodability se presenta la siguiente tabla:

Prueba	Resultado	Puntaje
Índice de fluidez	48.5	20
Angulo de cascada	26°	19.5
Diferencia de ángulos	24.19°	20
Dispersabilidad	46%	24
Total		83.5

El material presenta un alto flujo errático, es decir poca habilidad de flujo como lo demostró el Índice de Fluidez.

En la figura 6.4 se presenta un aparato en donde se lleva a cabo todas las pruebas que constituyen al Índice de Fluidez y al "Floodability". El orden de las pruebas es el siguiente: 1. Angulo de reposo. 2. Compresibilidad. 3. Angulo de espátula. 4. Cohesividad y uniformidad. 5. Angulo de cascada. 6. Dispersabilidad.

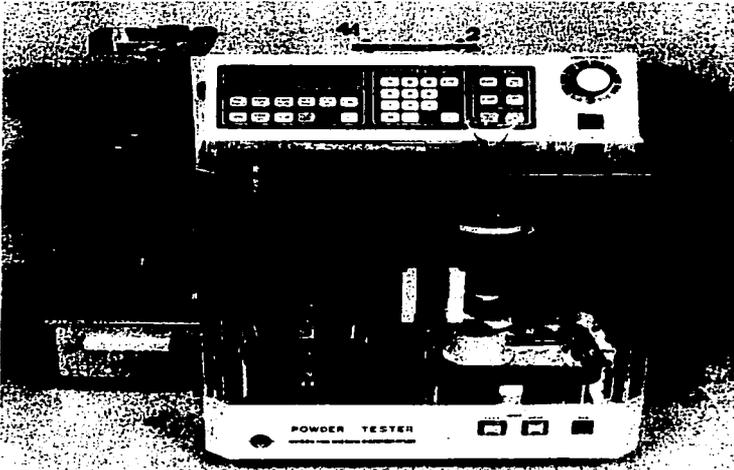


Figura 6.4. Aparato Powder Tester en el cual se llevan a cabo las pruebas mencionadas en el presente capítulo.

Finalmente la figura 6.5 muestra un esquema general de las pruebas que involucra cada índice.

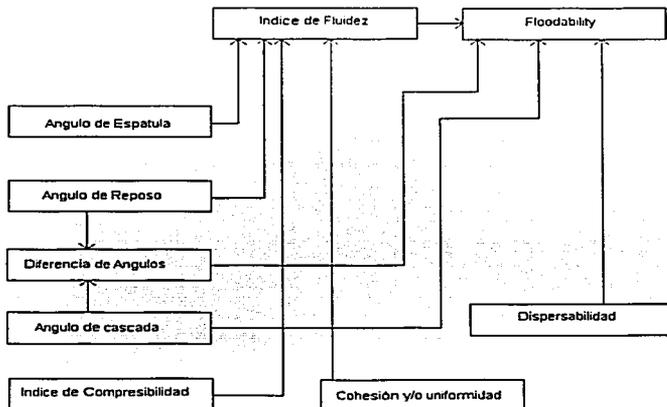


Figura 6.5. Esquemización de las pruebas que involucra cada Índice.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**APLICACIONES:**

Las aplicaciones se basan primordialmente en conocer las propiedades de flujo de los materiales farmacéuticos y dado que cada índice se compone de diferentes pruebas en cada sección dedicada a ellas, ya sea en este capítulo u otros, se hace mención de las aplicaciones más importantes.

## VII. Propiedades Farmacotecnicas del Comprimido.

Como resultado final de un largo proceso de caracterización e investigación se obtiene el comprimido, lo que representa haber alcanzado el objetivo de todo el desarrollo farmacéutico. Pero aún a este comprimido es necesario realizarle pruebas de control de calidad para asegurar que cumple con las especificaciones marcadas ya sea por la Secretaría de Salud, FDA o por cualquier otro organismo gubernamental.

Este capítulo trata de las pruebas tecnológicas más importantes que realizan en el laboratorio aunque, cabe aclarar que, las pruebas que se realizan son las que se especifican en la monografía de cada comprimido.

### 7.1 Diámetro y Espesor:

Ambos son parámetros de control de calidad.

El espesor de la tableta se controla en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de granulación y en la presión aplicada en el proceso de manufactura así como en la velocidad de compactación.<sup>18,26 y 49</sup>

Es una característica importante para contar las tabletas en las maquinas envasadoras, si las tabletas son más gruesas de lo especificado puede ser que una cantidad dada ya no quepa en el envase. Las maquinas cuentan las tabletas por su espesor uniforme, ya que miden la altura de una columna que contiene cierta cantidad de tabletas y el envasado se lleva a cabo dejando caer continuamente columnas de tabletas de la misma altura.

Respecto al diámetro no deben de existir variaciones entre lotes ni dentro de ellos. Las tabletas pueden ser también ovaladas, oblongas, triangulares o redondas y también deben de cumplir con ciertas especificaciones.

Al igual que el espesor, el diámetro debe de ser uniforme para que no se atasquen las líneas alimentadoras de comprimidos.

Si se fabricaran comprimidos del mismo peso con dos matrices diferentes, el espesor y diámetro serían diferentes. .

El diámetro debe ser de acuerdo al tipo de paciente al que va dirigido el comprimido y a la dosis del fármaco, ya que no se puede administrar comprimidos de gran diámetro a niños o a personas con cierto tipo de enfermedades.<sup>26</sup>

En ambos parámetros se permite una variación de  $\pm 5\%$ . Para medir ambos parámetros se puede utilizar un vernier digital (figura 7.1) o un micrómetro en general, el comprimido debe ser medido con cuidado y se deben de utilizar cuando menos 5 comprimidos.<sup>18,26 y 49</sup>



Figura 7.1. Vernier digital Mitutoyo, usado para medir diámetro y espesor.

## 7.2 Friabilidad.

Esta definida como la capacidad que tienen los comprimidos a resistir la aplicación de fuerzas tangenciales con una mínima pérdida de peso. En otras palabras es la medida de la resistencia de los comprimidos a la fricción. Generalmente se expresa en porcentaje y este indica el porcentaje de masa perdida ante la fricción.<sup>37</sup>

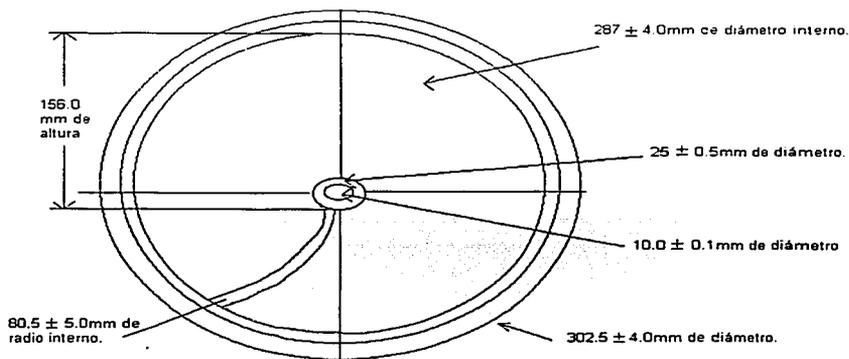
La friabilidad está relacionada con la habilidad de las tabletas a resistir tanto el choque como la abrasión sin sufrir fracturas durante la manufactura, empaquetamiento, transporte y manejo del comprimido por parte del paciente.<sup>12</sup>

Históricamente la friabilidad fue una medida subjetiva de inspección hacia las tabletas, posteriormente se convirtió en un parámetro de calidad debido a todos los procesos por los cuales pasan las tabletas.

En la figura 7.2 se muestra un Friabilador Elecsa utilizado en el laboratorio, el cual consiste en un tambor (Figura 7.2.1) con un diámetro interno de  $287 \pm 4$  mm y ancho de  $38 \pm 2.0$  mm, esta fabricado con un polímero transparente e inerte. Un lado del tambor es desmontable y por aquí se introducen las tabletas. El tambor posee una curva cuyo radio es de  $80.5 \pm 5$  mm y se extiende desde la parte media del tambor hasta una de sus paredes.

Una vez introducidas las tabletas el lado del tambor que se desmonta se ensambla y se pone en marcha el mecanismo de rotación que es de 25 r.p.m., entonces en cada vuelta las tabletas ruedan y son llevadas hacia un lado por la curva y cae en una de las paredes del tambor.

Figura 7.2. Friabilizador marca Elecsa modelo FE.30-A. 2.1 y esquema del tambor que posee.



TESIS C. 1  
FALLA DE ORIGEN

La forma en como se debe de realizar esta prueba según, USP XXIV, es la siguiente:

Del lote de tabletas se toma una muestra representativa y cuya superficie debe ser cepillada con un cepillo de cerdas suaves. Cuando la masa de cada tableta es igual o

menor de 650 mg se toma como muestra representativa 6.5g cuando la masa de la tableta es mayor a 650 mg la muestra representativa es de 10 tabletas.

Una vez pesada la muestra, se desmonta una cara del Friabilador y se introducen los comprimidos montando de nuevo la cara del friabilador, entonces se enciende el aparato a 25 r.p.m. por un periodo de tiempo de 4 minutos. Una vez concluido este tiempo se sacan, con cuidado, las tabletas del tambor se vuelven a cepillar de forma suave y se pesan las tabletas que hayan quedado completas.<sup>65</sup>

La prueba solo se realiza una vez y se considera satisfactoria si el porcentaje obtenido es igual o inferior al 1 %.

Si los comprimidos se quiebran o fracturan no se considera la prueba y entonces se repite dos veces y se obtiene el promedio de las tres pruebas y la perdida de masa no debe ser mayor al 1% del peso de las tabletas que iniciaron la primer prueba.

En el caso de nuevas formulaciones se permite una perdida de peso inicial del 0.8% y una vez en el mercado se permite el 1%.

En tabletas efervescentes y masticables puede haber diferentes especificaciones en cuanto a la friabilidad ya que estas tabletas requieren un empaque especial. En el caso de tabletas higroscópicas se debe de controlar la humedad del ambiente, generalmente se manejan humedad menor a 40%.<sup>65</sup>

El porcentaje de friabilidad se calcula mediante la siguiente formula:

$$\%F = [1 - (P_f / P_i)] 100$$

donde:

%F = porcentaje de friabilidad  
P<sub>f</sub> = peso final de la muestra  
P<sub>i</sub> = peso inicial de la muestra

La friabilidad de la tableta puede estar influenciada por el contenido de humedad del granulado al momento de realizar la compresión. Cuando el granulado posee muy bajas cantidades de agua generalmente dan como resultado comprimidos con mejor friabilidad que el granulado que contiene del 2 al 4 % de humedad.

Supongamos que una muestra de 6.5 g es sometida a la prueba y una vez transcurrido el tiempo se obtuvo una masa de 6.45, al aplicar la formula para obtener el porcentaje de friabilidad resulta un 0.7692%, porcentaje que se encuentra dentro de lo permitido.

$$\begin{aligned}\%F &= [1 - (P_f / P_i)] 100 \\ \%F &= [1 - (6.45 / 6.5)] 100 \\ \%F &= 0.7692\end{aligned}$$

### 7.3 Resistencia a la Ruptura.

Es necesario aclarar el concepto de dureza ya que este termino es usado en ocasiones para referirse a la resistencia a la ruptura.<sup>1</sup>

**DUREZA:** resistencia de un espécimen contra la penetración de su superficie.

**RESISTENCIA A LA RUPTURA:** fuerza requerida para fracturar un espécimen a través de su diámetro.<sup>37</sup>

Históricamente la resistencia era determinada al fracturar la tableta entre el segundo y tercer dedo y usando el pulgar como base. En la actualidad se utilizan aparatos como el la figura 7.3.<sup>37</sup>

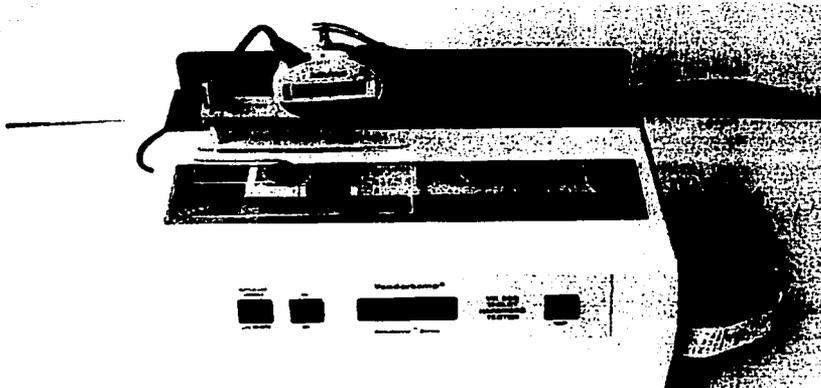


Figura 7.3. Aparato usado para calcular la resistencia a la ruptura marca Vanderkamp.

La tableta es colocada entre los dos "yunques" o émbolos, se acciona el mecanismo y los yunques se juntan hasta quebrar la tableta, la fuerza requerida es registrada en kilogramos fuerza, pounds fuerza o cualquier otra unidad de fuerza.<sup>37</sup>

La expresión matemática por la cual es obtenida la resistencia a la ruptura es la siguiente:<sup>1</sup>

$$\sigma_E = 2F / \pi Dt$$

Donde:

- $\sigma_E$  = resistencia a la tensión.
- F = Magnitud de la fuerza aplicada a la tableta.
- D = Diámetro de la tableta.
- t = espesor

La fuerza aplicada resulta en alguna distorsión para la tableta. La distorsión causa desplazamientos moleculares en un plano vertical, lo que origina la ruptura.<sup>18 y 19.</sup>

Los factores que pueden alterar la resistencia a la ruptura son los siguientes:<sup>18 y 19.</sup>

- Alteraciones en la velocidad y fuerza de compresión.
- Cambios en la distribución del tamaño de partícula durante la granulación.
- Cambios de peso al momento de llenar la matriz.
- La matriz se ha llenado con partículas muy largas de baja densidad.
- El uso excesivo, en cantidad, de lubricante.

La importancia de medir la resistencia a la ruptura radica en: <sup>18 y 37</sup>

- Se obtiene información acerca de la compactación.
- Es un parámetro de caracterización de las propiedades del comprimido.
- Se debe de asegurar la fuerza de las tabletas resiste el manejo, de las mismas, en operaciones como envasado, almacenamiento y transporte.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de resistencia a la ruptura para ajustar, si es necesario, la presión de la tableteadora.

Para realizar un estudio sobre la compactabilidad es necesario fabricar comprimidos a diferentes presiones y posteriormente a cada uno de estos comprimidos aplicarles la prueba de resistencia a la fractura con los datos obtenidos se puede realizar un grafico (figura 7.4). De acuerdo a los datos obtenidos se puede realizar un análisis para determinar cual es la fuerza de compresión optima para la formulación desarrollada.



Figura 7.4. Grafico clásico realizado para estudio de compactabilidad.

La compactabilidad es la capacidad de un lecho de polvo para formar un compacto coherente (cohesivo.) Para formar el compacto se presentan enlaces interparticulares y los mecanismos de enlace pueden ser por: puentes sólidos, atracción a distancia (fuerzas intermoleculares, van der Waals y puentes de Hidrógeno) y atrapamiento mecánico. Estos procesos se encuentran influidos por las propiedades físicas del material sometido a la compactación, así como la fuerza y el tiempo de compactación. <sup>1 y 37</sup>

Existen algunos factores que influyen en la formación de un compacto coherente por ejemplo se requiere que los excipientes posean cierta plasticidad y es recomendable que existan excipientes que muestren una deformación plástica y deformación elástica. Mientras que las lactosas fragmentan (deformación plástica) los almidones y las celulosas microcristalinas presentan una deformación elástica. <sup>12</sup>

Los materiales que fragmentan son menos sensibles al lubricante, en cambio los materiales elásticos poseen tal sensibilidad que la unión entre ellos se ve disminuida de forma drástica al mezclar con lubricantes que se encuentren en exceso.

A continuación se presentan algunos ejemplos de estudios de compactabilidad y resistencia a la ruptura.

En la tabla 7.1 se muestran los datos obtenidos para perfil de compactación de la Lactosa monohidratada y la influencia del tamaño de partícula y en la figura 7.5 el grafico correspondiente.<sup>18</sup>

Tabla 7.1. Resultados de perfil de compactabilidad para lactosa monohidratada.

Presión (kN)	Tamaño de partícula			
	35 - 45 $\mu\text{m}$	125 -160 $\mu\text{m}$	63 - 80 $\mu\text{m}$	315 - 450 $\mu\text{m}$
66	1.3	2.6	2.6	3.3
160	3	4	4.6	8
320	6	8.3	10	14
380	7	9.8	13	16
470	8.3	11	14.3	17.6
535	9	12	15.6	18
620	7.3	12.6	16.3	18.6
720		10.3	16.6	19

Gráfica de un estudio de compactabilidad.

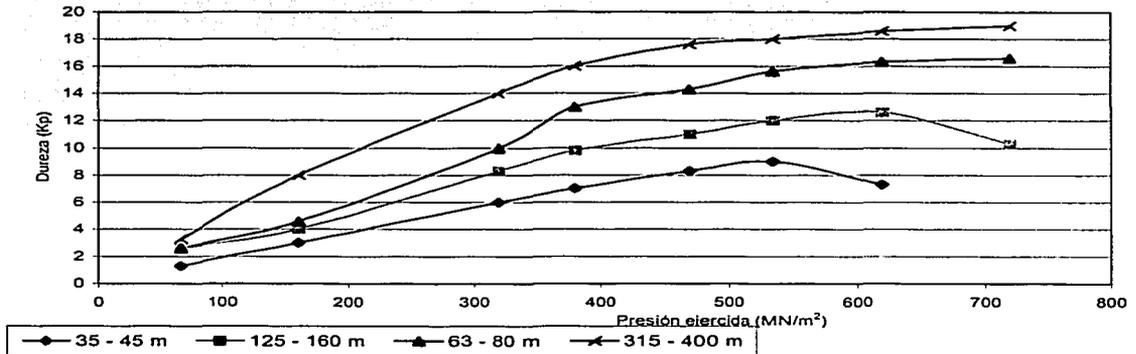


Figura 7.5. Grafico del estudio de compactabilidad.

Como se observa en la figura 7.5 la influencia del tamaño de partícula es importante, ya que la resistencia de las tabletas obtenidas a partir de partículas pequeñas es mayor que la de las tabletas comprimidas a partir de partículas grandes.

La lactosa monohidratada es un material quebradizo que presenta fragmentación durante la compactación, del grafico anterior se puede corroborar que la lactosa monohidratada es un material quebradizo.

En la tabla 7.2 se muestra el perfil de compactabilidad de tabletas de Sulfatiazina y en la figura 7.6 el grafico correspondiente.<sup>18 y 37</sup>

Tabla 7.2. Datos de perfil de compactabilidad de Sulfatiazina.

Presión (Kg)	Dureza (Kp)
227	5
453	10.4
906	17.2
1812	22.2
2718	25
2945	26

Gráfico de la relación de la fuerza de compresión y la dureza de tabletas de sulfatiazina.

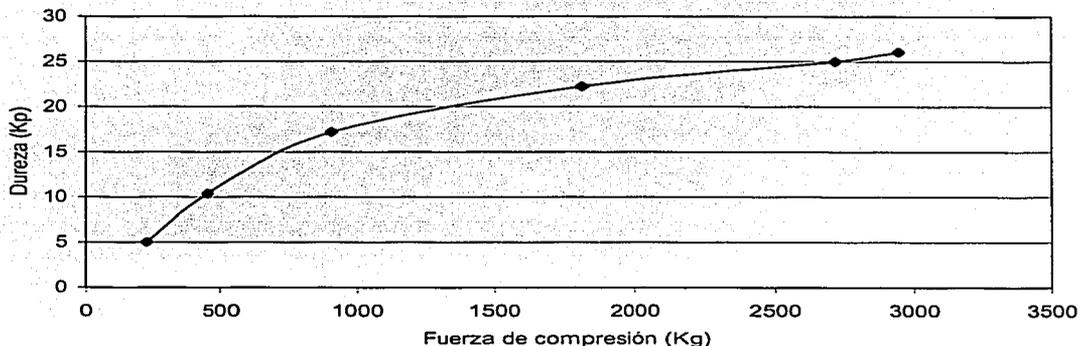


Figura 7.6. Gráfico del perfil de compactabilidad de Sulfatiazina.

En este caso se observa la relación de tal forma que al aumentar la fuerza de compresión aumenta la dureza, pero existe un límite que si se traspasa provoca que los comprimidos presenten características de dureza poco recomendables.

En el ejemplo siguiente se aprecia la influencia del lubricante, en este caso, Estearato de Magnesio, en los perfiles de compactabilidad de tabletas de lactosa DCL-11. La tabla 7.3 muestra los datos obtenidos.<sup>18</sup>

Tabla 7.3. Resultados del perfil de compactabilidad.

Fuerza de compresión	Porcentaje de Lubricante (Estearato de Magnesio)			
	0	0.5	1	3
2	6.4	5.37	5.94	4.16
3	9.6	8.36	8.4	6.44
4	11.7	11.13	10.35	7.86

A continuación en la figura 7.7 se presenta el grafico que se obtiene.

*Relación de la influencia del Excipiente en la fuerza de compresión y dureza.*

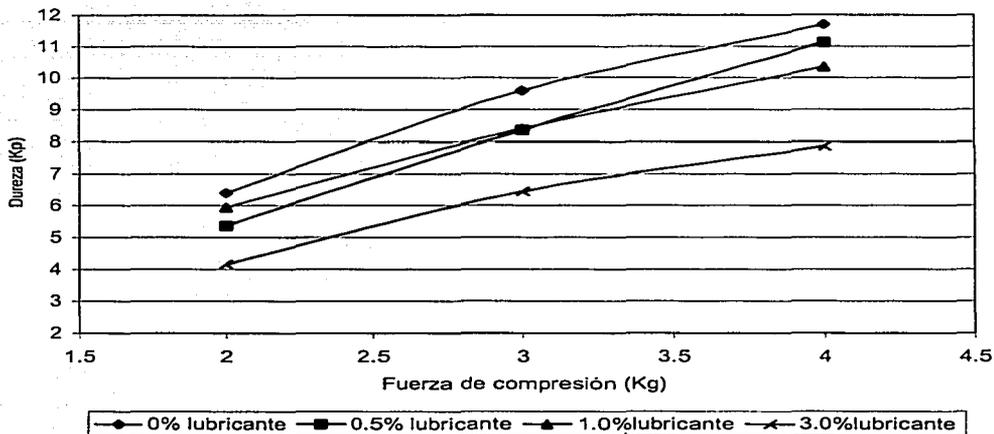


Figura 7.7. Grafico del perfil de compactabilidad.

Quando se utiliza una mayor cantidad de lubricante la dureza se vera disminuida sea cual sea la fuerza de compresión, aunque este comportamiento no se presenta en una Fuerza de compresión de 4 Kg y un porcentaje de 0.5 de lubricante y la dureza que presenta es considerada buena.

En la tabla 7.4 presenta los resultados del perfil de compactabilidad para Cellactose en donde de igual forma se puede apreciar la influencia de estearato de magnesio como lubricante.<sup>58</sup>

Tabla 7.4. Resultados del estudio de compactabilidad para Cellactose.

Fuerza de compresión	Porcentaje de Lubricante (Estearato de Magnesio)		
	0	0.5	3
0.5	9.3	2.65	4.51
1	14.16	7.64	7.13
1.5	19.3	11.13	9.91

En la figura 7.8 se presenta el gráfico del perfil de compactabilidad de Cellactose.

*Influencia del Lubricante en la fuerza de compresión y la dureza.*

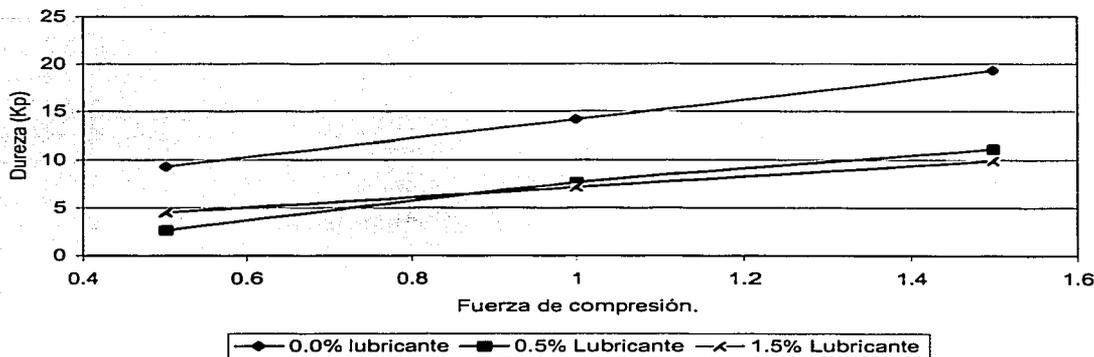


Figura 7.8. Gráfico del estudio de compactabilidad para Cellactose.

Al igual que en el caso anterior senota la influencia del uso excesivo de lubricante el cual disminuye las características de dureza. Un porcentaje de 0.5 de lubricante es el ideal para la manufactura de comprimidos, ya que en ambos materiales presenta mejor perfil de dureza.

#### 7.4 Desintegración.

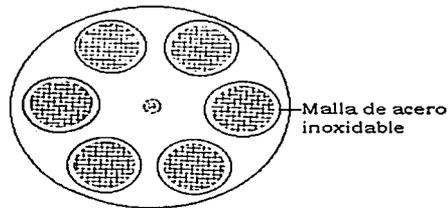
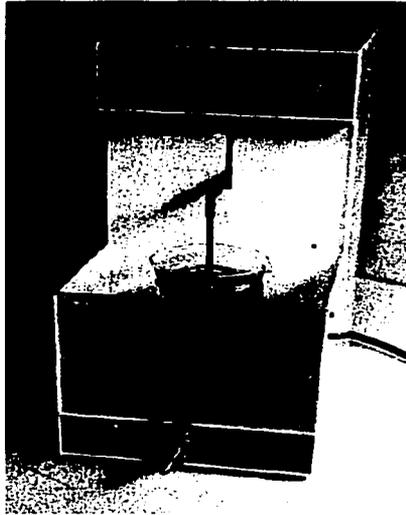
Desintegración es el proceso por el cual el comprimido se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un líquido.<sup>1 y 65</sup>

La prueba se lleva a cabo con un aparato mostrado en la figura 7.9, el cual consiste en un cilindro de vidrio cuya capacidad es de 1000 ml, posee un termostato que permite calentar la solución a 35 – 39° C y una canastilla que es introducida en un vaso de precipitado, el cual contiene la solución. La canastilla es sujeta en la parte superior del aparato mediante un brazo el cual permite que la canastilla sea inmersa en el vaso en un rango de 29 a 32 ciclos por minuto, cada ciclo incluye sumergir y emerger la canastilla en una distancia no menor de 5.3 cm y no más de 5.7 cm.

Ensamble de la Canastilla: Consiste en un juego de seis orificios de plástico transparente cada uno de ellos posee una longitud de  $7.75 \pm 0.25$  cm y un diámetro interno de 21.5 mm y un grosor de 2mm, al final de cada uno de ellos esta cubierto con una malla de acero inoxidable cuya apertura es de 0.025 in. Los tubos son posicionados en forma vertical y en cada uno de ellos se coloca una tableta y si la monografía lo indica se introduce un disco en cada tubo de  $9.5 \pm 0.15$  mm de grosor y  $20.7 \pm 0.15$  mm de diámetro la superficie del disco deber ser lisa y fabricados de plástico inerte.<sup>1 y 65</sup>

Una vez ensamblada la canastilla junto con las tabletas se procede a colocar la canastilla en el brazo y se acciona el mecanismo del aparato desintegrador.

El procedimiento, según, USP XXIII, es el siguiente: Se coloca una tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla, se coloca el disco en cada tubo y la canastilla se coloca en el brazo y se acciona el mecanismo, usando como medio de inmersión agua a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  (a menos que indique otra cosa la monografía). Al final del tiempo limite especificado en la monografía se debe de sacar la canastilla y todas las tabletas deben estar desintegradas completamente. Si una o dos de las tabletas no están desintegradas totalmente se repite la prueba con 12 tabletas adicionales y al menos 16 tabletas del total de 18 deben estar desintegradas para hacer valida la prueba.<sup>1 y 65</sup>



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 7.9. Desintegrador marca Elecsa, Modelo DES-30.

El tiempo en el cual debe de ocurrir la desintegración es específico para cada tableta por lo que debe de venir reportado en la monografía correspondiente.

La desintegración no incluye la solubilización completa de las tabletas o de alguno de sus principios activos, es solo el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y que en la malla de las canastilla quede un residuo discreto y suave.

### 7.5 Disolución.

Disolución es la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución después de un determinado tiempo de agitación en un medio de disolución adecuado.<sup>1</sup>

La evaluación de la disolución de un fármaco es la prueba *in vitro* que evalúa en cierta medida el comportamiento que tendrá ese mismo fármaco *in vivo*, sin embargo, la biodisponibilidad de un fármaco contenido en un comprimido u otra forma farmacéutica, es un problema muy complejo y el resultado de la prueba de disolución no provee en sí un índice de biodisponibilidad.<sup>1</sup>

Existen dos caminos por medio de los cuales un fármaco puede ser liberado al medio de disolución:<sup>37</sup>

- 1) La tableta se desintegra, exponiendo el fármaco al medio.
- 2) El proceso se realiza sin la desintegración de la tableta.

El primer paso que ocurre, es la humectación de la superficie externa y este paso es el factor limitante en el proceso de disolución, ya que controla el acceso de líquido a la superficie del comprimido. La cantidad y velocidad de humectación depende directamente de la tensión interfacial y del ángulo de contacto.<sup>6</sup>

Después de la humectación y de que ha actuado el desintegrante se presenta un fenómeno de penetración lo que da lugar a la formación de gránulos o agregados y esto permite que la disolución sea más rápida. Un gran tamaño de poro facilita la penetración, pero si es demasiado grande puede inhibir la penetración mediante la disminución de la presión interna causada por la hinchazón del desintegrante.

Las moléculas del principio activo al ser liberadas, también presentan el fenómeno de humectación y entonces la disolución depende de las características fisicoquímicas del principio activo y el proceso de disolución se puede explicar mediante una teoría.

El modelo de la Capa de Difusión, según Banakar (1992), ha demostrado ser el más útil para estudiar el proceso de disolución cuando este es controlado por la difusión. Dicha utilidad está dada por la capacidad del modelo para explicar los resultados experimentales, cuando se aplican los modelos teóricos desarrollados basados en el modelo de la capa de difusión.

Los supuestos de la teoría de la capa de difusión son los siguientes:

- Una película del líquido de espesor uniforme rodea cada partícula. En la película se forma un gradiente de concentración.
- El área superficial del sólido expuesta a la acción del solvente se mantiene constante.

- La dispersión en el tamaño de las partículas sólidas no se toma en cuenta.

Para determinar la velocidad de disolución de los principios activos a partir de comprimidos bajo condiciones estandarizadas, se deben de considerar algunos procesos fisicoquímicos.

A continuación se enumeran algunos factores que afectan la velocidad de disolución:

- *Efecto del tamaño de partícula*<sup>2</sup>

Existe una relación directa entre la superficie del principio activo y su velocidad de disolución. Como la superficie aumenta al disminuir el tamaño de partícula, entonces, las velocidades de disolución más altas pueden lograrse a través de la reducción de tamaño de partícula, lo cual es evidente en la figura 7.10.

*Efecto del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución del Fenobarbital.*

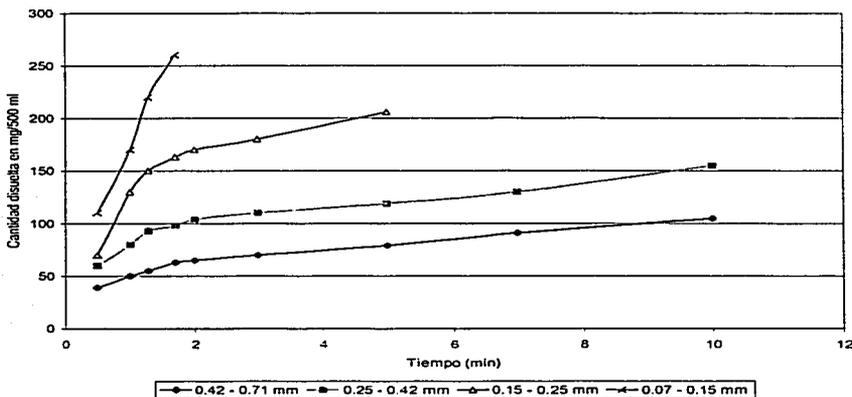


Figura 7.10 Gráfico donde se observa el efecto de tamaño de partícula y su relación directa con la velocidad de disolución.

Se debe de entender que el solo aumento de superficie del principio activo no es el que garantiza un aumento equivalente de velocidad de disolución, es el aumento de la superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución, lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.<sup>12</sup>

- *Efecto del estado cristalino del principio activo.*<sup>26</sup>

Las características de fase sólida de los principios activos. Tales como el polimorfismo, estado de hidratación y el estado amorfo han demostrado poseer una influencia altamente significativa sobre la velocidad de disolución.

Un ejemplo es el caso de la novobiocina amorfa que posee mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina. Otros ejemplos de este tipo son la griseofulvina, fenobarbital, acetato de cortisona y el cloranfenicol en donde la administración de la forma amorfa es entre 3 y 4 veces más soluble y en la misma proporción lo es la velocidad de disolución que la forma cristalina.

- *Efectos de factores de formulación.*<sup>1 y 26.</sup>

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un principio activo puro puede ser alterada significativamente cuando se mezcla con diversos excipientes.

En 1963, Levy, estudió los efectos del almidón, el desintegrante más común, y demostró que al usar concentraciones entre 5 a 20% da por resultado un aumento notable de la velocidad de disolución y esto es atribuible a una mejor desintegración. Aunque en el caso de los principios activos hidrófobos éstos adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que le proporcionan propiedades hidrofílicas por lo que aumenta la superficie activa y por consecuencia la velocidad de disolución.

Se ha demostrado que el estearato de magnesio, usado como lubricante hidrófobo, tiende a retardar la velocidad de disolución del ácido salicílico, mientras que un lubricante tensoactivo como el lauril sulfato de sodio aumenta significativamente la velocidad de disolución del mismo principio activo (Figura 7.11).

*Efecto del lubricante sobre la velocidad de disolución*

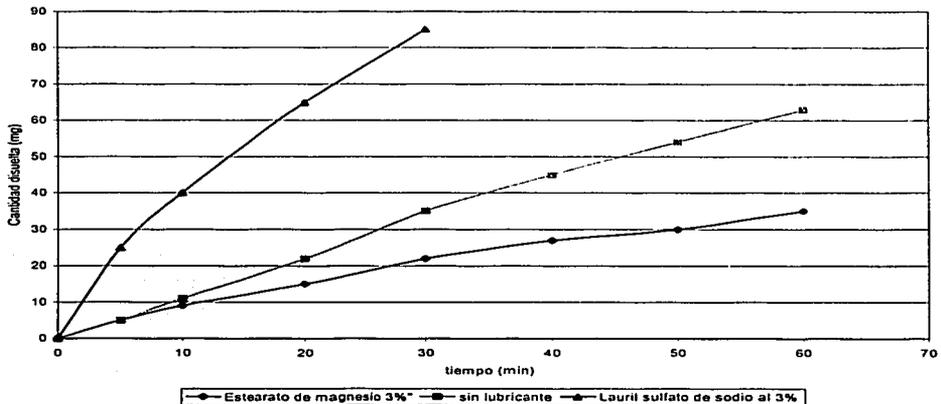


Figura 7.11. Gráfico en donde se muestra la influencia del lubricante.

Los lubricantes hidrófobos, tales como el estearato de magnesio, estearato de aluminio, ácido esteárico y el talco disminuyen la superficie interfacial eficaz activo-solvente mediante el cambio de las características de la tableta, lo que provoca una reducción de su humidificación, prolongando su tiempo de desintegración y disminuyendo la superficie de la interfase entre el componente activo y el solvente.

En cuanto a los aglutinantes se ha demostrado que la viscosidad provocada por los aglutinantes, disminuye la disolución y los que menos afectan la velocidad de disolución son la polivinilpirrolinona (PVP) y el almidón en agua.

- *Efecto de la fuerza de compresión.* <sup>1 y 26.</sup>  
En los primeros estudios realizados se señaló la gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de fabricación sobre la densidad aparente, porosidad, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y tamaño de partícula.

Existe una relación entre el incremento de superficie a través del efecto de compresión y el efecto inhibidor debido al aumento en la unión de las partículas que ocasiona un aumento en la densidad y dureza y por lo tanto una disminución en la penetrabilidad del solvente.

La velocidad de disolución disminuye al aumentar la fuerza de compresión ya que los poros son una vía de entrada del solvente al comprimido y al aplicar mayor fuerza de compresión se disminuye la porosidad.

La alta fuerza de compresión también puede inhibir la humidificación de la tableta debido a la formación de una capa sellante más firme y eficaz por parte del lubricante.

El aumento de la temperatura durante la compresión puede dar paso a la fusión de ciertos lubricantes grasos los cuales podrían recubrir las partículas del fármaco con una capa hidrófoba.

USP XXIV establece los siguientes medios de disolución que se deben de utilizar para realizar la prueba a menos que la monografía indique otra cosa.

- Medio ácido de HCl 0.1 N o fluido gástrico simulado sin enzima el cual debe ser preparado de la siguiente forma: adicionar no más de 3.2 g de pepsina purificada que tenga una actividad de 800 a 2500 unidades por mg de proteína por 1000 ml de medio.
- Fluido intestinal sin enzimas con no más de 5 g de pancreatina por 1000 ml de medio que es un buffer de 6.8
- Solución buffer de pH 4.5

Existen dos aparatos USP para llevar a cabo la prueba de disolución a continuación se presenta la explicación de cómo están estructurados ambos aparatos.

#### *APARATO USP 1.* <sup>1, 26 y 65</sup>

El ensamble de este aparato consiste en vaso de vidrio u otro material transparente e inerte, un motor de velocidad variable con un vástago metálico y un cesto cilíndrico, ( Figura 7.12) el vaso de vidrio es inmerso en el cesto en un baño de agua cuya temperatura debe ser de  $37 \pm 0.5^\circ$ . Durante la prueba el baño se debe de mantener en agitación constante y suave.

Es preferible un aparato que permita la observación de la muestra y el elemento agitador durante la prueba.

El vaso o contenedor es cilíndrico con fondo esférico y generalmente posee una capacidad de un litro. Es de 160mm a 210 mm de alto y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm.

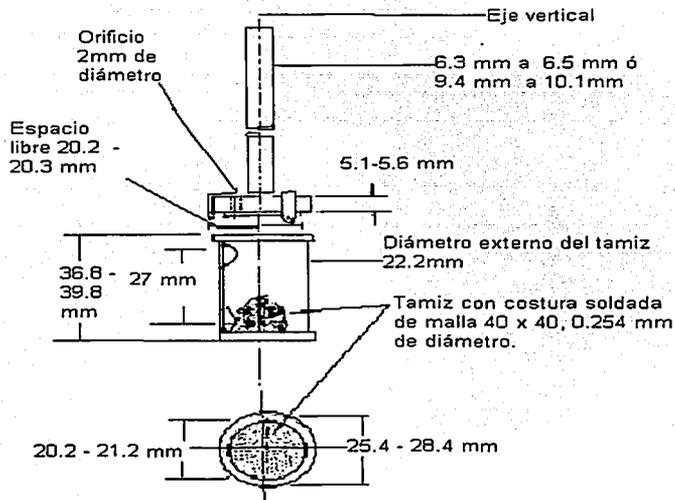


Figura 7.12. Esquema del aparato USP 1 "Discos".

Sus lados se curvan cerca de la parte superior y se puede usar una cubierta para retardar la evaporación. El vástago o elemento agitador se coloca de modo tal que su eje está a no más de 2 mm de cualquier punto desde el eje vertical del vaso. Se usa un dispositivo regulador de velocidad de rotación del vástago y se debe de mantener esa velocidad dentro del  $\pm 4\%$ .

El vástago metálico o eje transmisor posee de 6.3 a 10.5 mm de diámetro y rota suavemente y sin balanceo significativo. La cesta consta de dos partes la parte superior se halla adosada al vástago. La parte separable de la cesta se fabrica de malla de acero inoxidable, hecha un cilindro de 36.8 a 39.8 mm de alto y 2.5cm de diámetro, con un estrecho borde de metal en hoja alrededor de la parte superior.

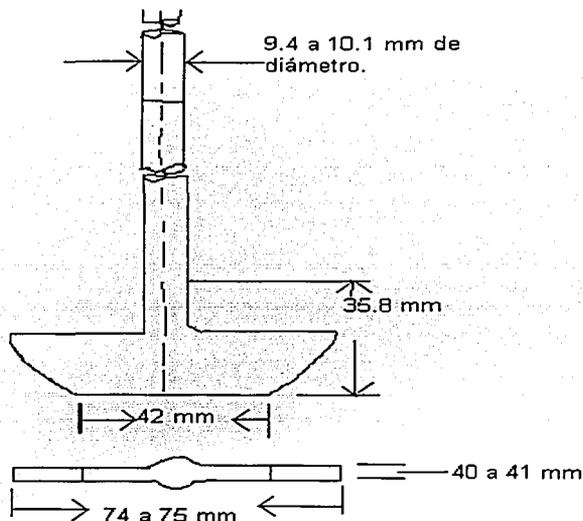
La unidad de dosificación se coloca en una cesta seca al inicio de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y la cesta se mantiene a  $2.5 \pm 0.2$ cm durante la prueba.

## APARATO USP 2

Se usa el conjunto del aparato I, excepto una paleta formada por una hoja y un vástago, que se usa como elemento agitador. El vástago es colocado de modo tal que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Las especificaciones de la paleta, figura 7.13, son las siguientes: La hoja de agitación de 3 a 5 mm de espesor forma una sección de un círculo que posee un diámetro de 83 mm y es sostenido por cuerdas paralelas de  $42 \pm 1$  mm y  $75 \pm 1$  mm. La hoja pasa a través del diámetro del vástago de modo que el fondo de la hoja coincida con el fondo del vástago y la hoja se coloca horizontalmente al final del vástago rotatorio de modo que el borde de 42 mm está más cerca de la superficie interna más inferior del recipiente.

La distancia de  $2.5 \pm 0.2$  cm entre la hoja y el fondo interno del recipiente se mantiene durante la realización de la prueba.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 7.13. Esquema del aparato de disolución USP II "paletas".

La unidad de dosificación se deja hundir en el fondo del recipiente antes de que comience la rotación de la hoja.

El tiempo al cual se deben de tomar muestras debe ser especificado por la monografía. Generalmente el tiempo es de 10, 15, 20 y 30 minutos.



Figura 7.14. Aparato Disolutor marca Vankel modelo VK 7000.

**PROCEDIMIENTO:**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Colocar el volumen establecido del medio de disolución en el recipiente o vaso del aparato especificado en la monografía, calentar el medio de disolución a  $37 \pm 0.5$  °C y sacar el termómetro. Colocar 1 tableta o 1 cápsula en el aparato teniendo cuidado de extraer las burbujas de aire de la superficie de la forma de dosificación e inmediatamente operar el aparato a la velocidad especificada en la monografía individual. En el momento indicado tomar la muestra de una zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la cesta giratoria o de la hoja, no menos de 1 cm desde la pared del recipiente.<sup>65</sup>

A menos que se diga lo contrario en la monografía individual, agregar un volumen del medio de disolución igual al volumen de las muestras retiradas, es decir, recuperar el volumen extraído. El volumen adicionado debe de estar a 37 °C. Filtrar las muestras y proceder como se indica en la monografía individual. Repetir la prueba con unidades de forma de dosificación adicionales.<sup>65</sup>

Los criterios de aceptación, amenos que se especifique, otra cosa en la monografía, son los siguientes:

Etapa	No. Aprobado	Criterio de Aceptación
S1	6	Cada unidad no es menos que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de las doce unidades ( $S1 + S2$ ) es igual o mayor que $Q$ y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$
S3	12	El promedio de 24 unidades ( $S1 + S2 + S3$ ) es igual o mayor que $Q$ y no más que dos unidades son menos que $Q - 15\%$ .

Donde  $Q$  es la cantidad del principio activo disuelto especificado en la monografía individual, expresado en porcentaje.

A continuación se presentan algunos ejemplos de la forma en como se debe de realizar esta prueba, según USP XXIV, de algunos comprimidos.

Tabletas de Carbidopa y Levodopa.

Medio de Disolución: 750 ml de HCl 0.1 N.

Aparato USP 1, 50 rpm, tiempo de 30 minutos.

Procedimiento: Determinar la cantidad de Carbidopa y Levodopa en muestras filtradas tomadas de la solución de la cual se esta llevando la prueba y comparar con una solución estándar de concentración conocida de Carbidopa USP y Levodopa USP en un medio igual.

Tolerancia: No menos del 80% de Carbidopa y Levodopa deben estar disueltos en 30 minutos.  $Q = 80\%$

Tabletas de Aspirina:

Medio de Disolución: solución buffer de Acetato de Sodio 0.05M preparada según USP.

Aparato USP 1, 50 rpm, tiempo de 30 minutos.

Procedimiento: Determinar la cantidad de acetatos en muestras filtradas tomadas de la solución de la cual se esta llevando la prueba, mediante absorción ultravioleta y si es necesario comparar con solución estándar

Tolerancia: No menos del 80% debe estar disueltos en 30 minutos.  $Q = 80\%$

## VIII COMENTARIOS

La caracterización física de los sólidos farmacéuticos implica una serie de conocimientos y habilidades que deben ser adquiridos y desarrollados a través de una adecuada formación académica, es por ello, la importancia de poseer un manual de consulta que contenga información principal y básica acerca de los métodos más utilizados para llevar a cabo tal caracterización.

Es necesario puntualizar que el diseño de cada caracterización física de cualquier sólido farmacéutico presenta variaciones según los objetivos que se persigan, así, los métodos utilizados serán marcados por cada laboratorio, resultando obvio que, el equipo que se maneja presenta diferencias y por ende ciertas modificaciones a la técnica, aunque, el fundamento sigue siendo el mismo.

Los métodos aquí presentados pueden no ser los únicos que se realizan pero son los que presentan mayor utilidad en la caracterización física de los sólidos farmacéuticos, teniendo otras aplicaciones fuera de este contexto.

Un desarrollo académico a nivel profesional debe estar basado en una mejora continua en los métodos de enseñanza y en la actualización constante de información, así como, de la relación con la práctica.

## IX. ANEXO I

En este anexo se muestran algunos ejercicios complementarios con la finalidad de que sean resueltos y así poder reafirmar los conocimientos. Los siguientes ejercicios están relacionados con los conocimientos que más se utilizan en Tecnología Farmacéutica y Diseño y Estabilidad de Medicamentos.

Como forma de apoyo solo se presenta el resultado final mas no el desarrollo para llegar a el.

1. Se realizo un análisis de mallas con una muestra de 50g de cierto polvo farmacéutico y se obtuvieron los siguientes resultados.

Promedio del rango en $\mu\text{m}$	Peso retenido en el tamiz (g)
850	4.3
725	5.1
512.5	7.5
362.5	11.2
275	8.5
215	6.3
180	4.3
165	2.7

Realice el grafico de peso retenido y porcentaje retenido en función del promedio del rango y obtenga el diámetro promedio.

2. Los siguientes datos se obtuvieron a partir de la adsorción de Nitrógeno sobre un gramo de muestra de rutilo a 75 K. Obtenga la grafica de Isoterma de BET así como  $V_m$ , C y área superficial.  $P_0 = 570 \text{ mmHg}$ .

P (mmHg)	V ( $\text{cm}^3$ )
1.17	600.6
14.00	719.54
45.82	821.77
87.53	934.68
127.7	1045.75
164.4	1146.39
204.7	1254.14

$$R = V_m = 811.1 \text{ cm}^3, C = 478.004, \text{ Area superficial} = 2645.40 \text{ m}^2/\text{g}.$$

3. Los datos para la adsorción de Nitrógeno sobre Fluoruro de bario se muestran a continuación. Obtenga la grafica de Isoterma de BET así como  $V_m$  y área superficial.

$$T = 0^\circ\text{C} \quad P_0 = 3222 \text{ mmHg}.$$

P (mmHg)	V ( $\text{cm}^3$ )
105.0	11.1
282.0	13.5
492.0	14.9

594.0	16.0
620.0	15.5
755.0	17.3
798.0	16.5

$T=18.6^{\circ}\text{C}$   $P_0 = 6148$  mmHg.

P (mmHg)	V (cm <sup>3</sup> )
39.5	9.2
62.7	9.8
108.0	10.3
219.0	11.3
466.0	12.9
555.0	13.1
601.0	13.4
765.0	14.1

$T= 0^{\circ}\text{C}$   $P_0 = 3222$  mmHg.

$R= V_m=13.058\text{cm}^3$ . Área superficial= 239.858 m<sup>2</sup>/g.

$T= 18.6^{\circ}\text{C}$   $P_0 = 6148$  mmHg.

$R= V_m=12.5250\text{cm}^3$ . Área superficial 412.5304 m<sup>2</sup>/g.

3. Al realizar una prueba de flujo a ciertos polvos farmacéuticos se obtuvieron los siguientes resultados:
- 2.67, 2.48 y 2.53 g/seg.
  - 2.73, 1.80 y 1.93 g/seg.
  - 2.03, 2.19 y 2.20 g/seg.

Obtenga el promedio de la velocidad de Flujo.

$R=$  a) 2.56 g/seg b) 2.15 g/seg c) 2.14 g/seg.

4. A una muestra de 20 gramos de cierto polvo farmacéutico se le midió la velocidad de flujo obteniendo los siguientes resultados.  
7.5 seg. , 7.55 seg. Y 7.49 seg.  
Obtenga la velocidad de flujo promedio.  
 $R= 2.67$  g/seg.

5. Una tableteadora tiene un plato de 30 cm de radio el cuál gira a 50 r.p.m.; el distribuidor mide 25 cm y la cavidad de la matriz tiene 0.6 cm<sup>3</sup> de volumen. ¿Cuál será la densidad aparente requerida, si la masa del comprimido es de 600mg y de acuerdo a esta densidad, cuál será el flujo requerido.? Utilice la siguiente ecuación.  $W = [(2\pi)\omega RV\rho_{ap}]/a$

En donde:  $W=$  velocidad de flujo.

$\omega=$  Velocidad del plato en r.p.m.

$R=$  Distancia de la matriz al centro en cm

$V=$  volumen de la matriz en cm<sup>3</sup>

$a=$  longitud del distribuidor en cm

$R= W= 3.77\text{g/seg}$ .  $\rho_{ap}= 1\text{g/cm}^3$ .

6. 25 gramos de un polvo ocupan un volumen de  $43.2 \text{ cm}^3$ , es sometido a vibración y su nuevo volumen es de  $34.3 \text{ cm}^3$ . ¿Cuál será la densidad aparente y consolidada y sus respectivas porosidades? La densidad real es de  $1 \text{ g/cm}^3$ . R:  $\rho_{ap} = 0.58 \text{ g/cm}^3$ ,  $\rho_{comp} = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ,  $\epsilon_b = 42\%$ ,  $\epsilon_p = 27\%$ .
7. A una muestra de 60g de polvo farmacéutico se le aplicó una cinética de consolidación y los resultados que se obtuvieron son los siguientes:

Número de golpeteos	Volumen en $\text{cm}^3$
0	96
10	84
20	80
30	76
50	72
100	67
200	67
500	66

Obtenga la densidad aparente y compactada, así como el I.H. e I.C. y su respectiva interpretación:

$$R = \rho_{ap} = 0.625 \text{ g/cm}^3, \rho_{comp} = 0.909 \text{ g/cm}^3, \text{I.H. } 1.4544 \text{ e I.C. } 31.24\%$$

8. El efecto del tamaño de partícula sobre el ángulo de reposo de polvos ha sido ampliamente investigado, en general el ángulo de reposo ( $\alpha$ ) disminuye con el incremento en el diámetro de las partículas ( $d$ ), según la siguiente ecuación:  $\alpha = (q/d) + s$ . En donde  $q$  y  $s$  son parámetros con valores característicos de cada polvo. Se encontró que partículas de  $60 \mu\text{m}$  de diámetro de óxido de magnesio producen un ángulo de reposo de  $55^\circ$  y que partículas con un diámetro de  $200 \mu\text{m}$  producen un ángulo de reposo de  $40^\circ$ . Calcule el ángulo de reposo para partículas de  $100 \mu\text{m}$ . R.  $\alpha = 40.22^\circ$
9. Se estudiaron las propiedades de flujo de dos materiales A y B y se obtuvieron los siguientes resultados:
- El ángulo de reposo estático se determinó usando un cilindro con diámetro interno de  $5 \text{ cm}$  y la altura de las pilas fueron de  $1.724 \text{ cm}$  y de  $1.737 \text{ cm}$  respectivamente.
  - Se usaron  $100 \text{ gramos}$  de cada material para la cinética de consolidación obteniendo los siguientes resultados: para A  $V_f = 90.9 \text{ cm}^3$ ,  $V_i = 71.42 \text{ cm}^3$  para B  $V_f = 100 \text{ cm}^3$  y  $V_i = 93.02 \text{ cm}^3$ .
  - Calcule el Índice de Fluidez tomando en cuenta que los ángulos de espátula fueron de  $63.6^\circ$  y  $31.4^\circ$  y la cohesión de  $13.0$  y  $2.5$  respectivamente.
  - Calcule el "Floodability" considerando que el Ángulo de cascada fue de  $25^\circ$  y  $27^\circ$  y la dispersabilidad de  $44\%$  y  $42\%$  respectivamente.
- R= Para A: Índice de Fluidez =  $62$  "Floodability" =  $77.5$   
Para B: Índice de Fluidez =  $81$  "Floodability" =  $75$



## X REFERENCIAS

1. ALDERBORN, Goran. "Pharmaceutical Power Compaction Technology" Marcel Dekker Inc. New York, USA 1996. 610 Pág.
2. ALVAREZ, Marina. "Caracterización reologica y funcional de excipientes para compresión directa" Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 1997.
3. AMADOR, Enrique. "Caracterización física y mecánica de lactosas para compresión directa" Tesis de Licenciatura. UNAM, FESC. 1995.
4. ANDRES, C. "Influence of the parameters molecular structure and granularity on the compactibility of power" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 21(16) 1875 – 1885. (1995).
5. AREAL, Rogelio. "Química Orgánica aplicada I" SUPC, Barcelona, España. 1996. pp. 76-78, 84-88.
6. BANAKAR, Umesh. "Pharmaceutical dissolution testing" Marcel Dekker, Inc. NY, USA, 1992. pp. 1-12, 15-17.
7. BARBER, Thomas. "Pharmaceutical Particulate Matter Analysis and Control" Interpharm Press. Illinois, USA. 1993. pp. 6-8, 152-169, 269-339.
8. BETTINETTI, Giampiero. "Thermal Behavior and dissolution properties of naproxen in combinations with chemically modified  $\beta$  - cyclodextrins" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 18(1), 39-53. (1992).
9. BOYLAN, James. "Encyclopedic of Pharmaceutical Technology" Marcel Dekker. New York, USA. 1996.
10. BRITTAİN, Harry. "Pharmaceutical Applications of X-ray power Diffraction" *Pharmaceutical Physics*. 24 (3), 142-150. (2001).
11. BRITTAİN, Harry. "Physical Characterization of Pharmaceutical Excipients; practical examples" *Pharmaceutical Technology*. 15(10), 38-52. (1991)
12. BRITTAİN, Harry. "Physical Characterization of Pharmaceutical Solids" Marcel Dekker, Inc. New York, USA 1995.
13. BRITTAİN, Harry. "Physical Characterization of Pharmaceutical Solids" *Pharmaceutical Research*. 8 (8), 963-973. (1991)
14. BRITTAİN, Harry. "Representations of particle shape, size and distribution" *Pharmaceutical Physics*. (12) 38- 45. (2001)
15. BRITTAİN, Harry. "Using Single -Crystal X-ray diffraction to study polymorphism and solvatomorphism" *Pharmaceutical Physics*. 24(9), 116-125 (2000).
16. BRITTAİN, Harry. "What is Pharmaceutical Physics" *Pharmaceutical Technology* (9), 132-138. (1999).
17. CARR, Ralph. "Evaluating flow properties of solids" *Chemical Engineering*. 18 (1). 163-168. (1965).
18. CARTENSEN, Jens ThurØ. "Solid Pharmaceutics Mechanical Properties and Rate Phenomena" Academic Press. New York, USA 1980. 247 pag.
19. CARTERSEN, Jens ThurØ. "Theory of Pharmaceutical Systems" Vol. II. Academic Press. New York, USA 1973. 375 pag.
20. CLEGG, William. "Crystal Structure determination" Zeneca. Gran Bretaña 1998, pp. 28 –32, 75-77.
21. CRUZ, Rosa María. "Estudio por calorimetría Diferencial de Barrido de mezclas antihistamínico-excipientes para compresión directa" Tesis de Licenciatura. FESZ. 1993.
22. CRUZ, Rosa María. "La calorimetría diferencial de barrido. Algunos fundamentos y posibles alternativas de uso en el área farmacéutica" *Tópicos de Investigación y Postgrado*. 111(4).14-18. (1994).

23. DEBORD, B. "Study of different crystalline forms of mannitol: comparative behavior under compression." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 13(9-11), 1533-1546 (1987).
24. DUNITZ, Jack. "X- ray analysis and the structure of organic molecules" 2ª ed. Verlag Helvetica Chemical Switzerland, 1995. pp 78-85.
25. FERRARO, John. "Fourier Transform IR spectroscopy" Vol 1. Academic Press, Inc. USA 1978. pp 61-68.
26. GENNARO, Alfonso. "Remington Farmacia" Tomo I y II. 19ª Edición. Medica Panamericana. Madrid, España 1995. pp. 25-28, 50, 2219-2242.
27. GIRON, Danielle. "Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals" *Research Focus*. 1(6) pp 262-268. 1998
28. GOLDSTEIN, Joseph. "Scanning Electron Microscopy and X-ray microanalysis" 2ª ed. Plenum Press. USA, 1992, pp. 2-7, 149-153, 174-183.
29. GOMEL; Mukesh. "Functionality testing of a Multifunctional Directly Compressible Adjuvant containing Lactose PVP and croscarmellose sodium." *Pharmaceutical Technology*. 5 pp 64-82. 2002
30. GVO, Jian-Hwa. *Et al.* "Application of near infrared spectroscopy in the pharmaceutical solid dosage form" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25(12). 1267-1270 (1999).
31. Handbook of excipients.
32. HASEGAWA, Masaki. "Microcrystalline Cellulose grade 12 versus Classic grade 102" *Pharmaceutical Technology*. 5 pp 50-60. 2002
33. HATAKEYAMA. *Et al.* "Thermal Analysis" 2ª edition. John Wiley and sons. Gran Bretaña 1999. pp. 5 – 43.
34. KEES, Vander. "Improving properties of materials for direct compaction" *Pharmaceutical Technology*. No.5. 34-46. (1999).
35. LACHMAN, Leon. "The theory and practice of industrial pharmacy" 2ª ed. Lea and Febiger. USA, 1985. Pp 307- 315.
36. LEWIS, Neil. "A near infrared view of pharmaceutical formulation analysis" *NIR News*. Vol. 12 (3). pp. 16-18. (2001)
37. LIEBERMAN, Herbert. "Pharmaceutical Dosage Forms" Vol. II Marcel Dekker INC. New York, USA. 1981.
38. LOWELL, S. "Power Surface Area and Porosity" Chapman and Hall. New York, USA 1980. 247 pag.
39. MAGAÑA, Beatriz. "Sistema computacional multimedia: Elaboración de Sólidos Farmacéuticos" Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 2001
40. MARTIN, Alfred. "Physical Pharmacy" 2ª edition. Lea and Febiger. Philadelphia, USA. 1973 pp 468-496.
41. METIN, Celik. "The past, present and future of tableting technology" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22(1). 1-10. (1996).
42. MILLER, Bernard. "Thermal Analysis". Vol. 3. John Wiley and Sons. Gran Bretaña. 1982. pp 876 –893.
43. MITREVEJ, Ampol. *Et al.* "Spray dried rice starch: Comparative evaluation of direct compression fillers" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22 (7) pp 587 – 594. 1996.
44. MOFFAT, A.C. "Clarke's isolation and identification of drugs" 2ª edition. The pharmaceutical press. USA, 1986. pp. 243-249.
45. MORETON, R. "Tablet excipients to the year 2001" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22(1). 11-23. (1996)
46. NOM – 073 –SSA1-1993. "Estabilidad de Medicamentos"
47. OLSEN, Bernard. "Screening for Counterfeit Drugs Using Near-Infrared Spectroscopy" *Pharmaceutical Technology*. (6). 62-71. (2002).

48. PARIKH, Dilip. "Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology" Marcel Dekker Inc. USA, 1997. 610 pag.
49. PARROT, Eugene. "Pharmaceutical Technology fundamental pharmaceuticals" Burgess Publishing Company, USA, 1997. pp. 80 – 86.
50. PEREZ, Celso. "Estudio Comparativo de 2 marcas de celulosa microcristalina para determinar su equivalencia en compresión directa" Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 1997.
51. PING, Tong. "Solid state characteristics of amorphous sodium indomethacin relative to its free acid" *Pharmaceutical Research*. 16(8). 1186 – 1192. (1999).
52. PRESCOTT, James. "On Powder Flowability" *Pharmaceutical Technology*. 24(10). 60-84. (2000).
53. RAWLE, Alan. "The basic principles of particle size analysis" Malvern Inst. LTD.
54. REYES, Eduardo. "Estudio por calorimetría diferencial de Barrido del efecto del lubricante sobre el comportamiento térmico en una formulación para tabletas de Furosemida" Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 1996.
55. RHODES, Martin. "Principles of powder Technology" John Wiley and sons. USA, 1990. pp. 18-21 y 35-62.
56. ROCCO, William. "Solid state characterization of zanterone" *International Journal of Pharmaceutics*. 122 17-25. (1995).
57. RUBUNSTEIN, Michael. "Pharmaceutical Technology, Tablet in Technology" Vol. I. Ellis Horwood limited. New York, USA 1987. pp 108, 118-119.
58. SANCHEZ, Marisela. "Pharmatose DCL-15 y Cellactose nuevas opciones en compresión directa de tabletas" Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 2001.
59. SKOOG, Douglas. "Principios de Análisis Instrumental" 5ª Ed. McGraw Hill, España 1992. pp. 193, 291-293, 297-308, 314-316, 409-413, 418-422, 443, 577-580, 592-597.
60. SHEKUNOV, B. Et al. "Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design" *Journal of Crystal Growth*. 211 pp 122-136. 2000
61. SUCKER, H. "Test methods for granulates" *Department of pharmaceutical Research and Development*. Sandoz AG. Bsel Switzerland.
62. SVAROVSKY, L. "powder Testing Guide Methods of measuring the physical properties of bulk powders"
63. SWARBRICK, James. "Handbook of pharmaceutical granulation technology" Vol. 81 Marcel Dekker, Inc. USA, 1997. Pp. 102 – 107.
64. TIWARY, A.K. "Modification of crystal habit and its role in dosage form performance" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 27 (7). 699-709. (2001).
65. USP XXIV. Pp. 1913-1914, 1964-1970, 2005-2007.
66. VAZQUEZ, Gerardo. "Introducción a la microscopía electrónica aplicada a las ciencias biológicas" Facultad de Ciencias, UNAM. Fondo de cultura Económica. México. 2000. pp. 93-97, 99-102, 108-117.
67. VIEGAS, Tacey. "Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus" *Pharmaceutical Technology*. 25 (6). 44-53. (2001)
68. VILLIERS, M. "Correlation between physico-chemical properties and cohesive behavior of Furesemide crystal modifications." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 21(17) 1975-1988. (1995).
69. VONBEHREN, Von. "Caracterización Física de los excipientes en la práctica" *Pharmaceutical Technology, Español*. Abril –Junio. 22-24. (1997)
70. WADE, L. Jr. "Química Orgánica" 2ª ed. Prentice-Hall Hispanoamericana. México. 1993. Pp. 483-488, 502.
71. WELLS, James. "Pharmaceutical Preformulation, the Physicochemical properties of drugs substances" Ellis Horwood limits. New Delhi, India 1988. pp 192-199, 209-214.

72. WHITE, Robert. "Chromatography/ Fourier Transform I.R. spectroscopy and its applications" Marcel Dekker Inc. NY, USA 1990, pp. 3-7, 33, 34,163 – 167, 236 – 238, 257- 262, 265, 269-270, 301-307.
73. WISSING; Sylvia. "An investigation into the use stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug-exciipient incompatibility" *International Journal of Pharmaceutics*. 199 pp 141-150. 2000
74. WUNDERLICH, Bernhard. "Thermal Analysis" Academic Press Inc. USA, 1990. pp. 219 – 296.
75. [www.enweka.com](http://www.enweka.com)
76. [www.malvern.com](http://www.malvern.com)
77. [www.avicel.com](http://www.avicel.com)
78. YORK, Peter. "Crystal Engineering and Particle Design for the Powder Compaction Process" *Pharmaceutical Technology*. 18(6-7). 677-721. (1992)
79. Yu. Lian. "Thermo chemistry and conformational Polymorphism of a Hexamorphic Crystal System" *Journal American Chemistry Society*. 122(8). 585-591. (2000).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN