



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“ZARAGOZA”

“LO HUMANO EJE DE NUESTRA REFLEXIÓN”

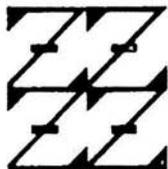
DISEÑO, CONSTRUCCIÓN Y ESTANDARIZACIÓN DE DOS  
EQUIPOS PARA REALIZAR REOLOGIA DE POLVOS.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**  
P R E S E N T A  
**ALEJANDRO DÍAZ LOPEZ**

DIRECTOR DE TESIS: Q.FB. MA. MARTHA UGALDE HERNANDEZ

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO EJE  
DE NUESTRA REFLEXIÓN

MEXICO, D.F. A 13 DE SEPTIEMBRE DE 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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 "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

### ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

**DÍAZ LÓPEZ ALEJANDRO**

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Diseño, construcción y estandarización de dos equipos para realizar reología de polvos.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ
VOCAL	Q.F.B. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ
SECRETARIO	Dr. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO
SUPLENTE	Q. SUSANA EUGENIA RODRÍGUEZ BARBERO
SUPLENTE	Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTÍZ

DE ESTUDIOS  
SUPERIORES  
**ATENTAMENTE.**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
México, D.F. a 03 de Junio de 2004.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ  
JEFE DE LA CARRERA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
DE Q. F. B.

c.c.p. Departamento de Control de Egresados

c.c.p. Interesado

El presente trabajo se realizó gracias al apoyo de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, a la Facultad de Química por su apoyo económico y a Helm de México por las materias primas donadas.

## ***AGRADECIMIENTOS***

Al Dr. Andrés Navarrete Castro y la QFB. Ma. Martha Ugalde Hernández por su apoyo, conocimientos y experiencia en la realización de este proyecto.

Por su apoyo a los profesores:

- ❖ Q. Susana Eugenia Rodríguez Barbero.
- ❖ QFB. Mauro Arrieta Sánchez.
- ❖ QFB. Lidia Sánchez Ortíz
- ❖ QFB. Guadalupe Rodas Lecona

## DEDICATORIAS

*A mí Madre.*

*Por toda una vida de sacrificios, así como a su apoyo incondicional en todo momento de mi vida, por permanecer conmigo y dejarme ser parte de una gran familia.*

*A mí Padre.*

*Por esos momentos que de niño recuerdo y agradezco habérmelos dado.*

*A mi novia Angélica.*

*Que me enseñó que nunca debo rendirme... sin haberlo intentado.*

*A mis hermanos.*

❖ *Rosaura (Kity).*

*Que con sus "palabras" de aliento, me permitió comprender la importancia de estudiar.*

---

---

❖ *Ernesto (Juan).*

*Que por su apoyo logre alcanzar los "límites" en algunas materias.*

❖ *Aurora (Petita).*

*Que sin su letra, mis exposiciones jamás hubieran sido las mismas.*

❖ *Toño.*

*Por enseñarme, que el trabajo es más permanecer 8 horas en un sitio y es que es dar lo mejor de sí mismo, para alcanzar los objetivos de una vida.*

*Sabiendo que la lista es muy larga, solo puedo decir a todos aquellos que me faltaron (hermanos, amigos y compañeros): muchas gracias, por apoyarme de una u otra forma para alcanzar este objetivo.*

---

*“Estudiar es más que ir a la escuela y sentarse en una butaca... es comprometerse con uno mismo a aprender día con día y ser mejores.”*

*Salvador D. L.*

---

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO.</b>	
<b>2.1 Polvo y Granulado.</b>	
2.1.1 DEFINICIÓN.	
2.1.1.1 Polvo.....	3
2.1.1.2 Granulado.....	3
2.1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS POLVOS Y GRANULADOS.	
2.1.2.1 Polvos y granulados para administración oral.....	4
2.1.2.2 Polvos inyectables.....	5
2.1.2.3 Polvos y granulados de uso tópico.....	5
2.1.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS POLVOS FARMACÉUTICOS.	
2.1.3.1 Ventajas.....	6
2.1.3.2 Desventajas.....	7
<b>2.2 Características Mecánicas.</b>	
2.2.1 CINÉTICA.....	8
2.2.2 FACTORES IMPORTANTES PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.	
2.2.2.1 Preformulación.....	11

---

2.2.2.2	Producción.....	12
2.2.3	REOLOGÍA DE POLVOS.	
2.2.3.1	Definición.....	16
2.2.4	PARÁMETROS.	
2.2.4.1	Ángulo de reposo.....	16
2.2.4.2	Velocidad de flujo.....	18
2.2.4.3	Densidad aparente y compactada.....	19
2.2.4.4	Índice de compresibilidad.....	23
<b>2.3</b>	<b>Equipos y métodos existentes para la medición de propiedades reológicas.</b>	
2.3.1	ÁNGULO DE REPOSO.....	25
2.3.1.1	Dinámico.....	26
2.3.1.2	Estático.....	26
2.3.2	MÉTODOS PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD DE FLUJO.	
2.3.2.1	Métodos no farmacopeicos.	
2.3.2.1.1	Reómetro.....	28
2.3.2.1.2	Medidor de flujo de polvos y granulados.....	30
2.3.2.2	Método farmacopeico.....	32
2.3.3	MÉTODOS PARA DETERMINAR LA DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA.	
2.3.3.1	Método no farmacopeico.....	33
2.3.3.2	Método farmacopeico.....	33

---

---

<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>35</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5. HIPÓTESIS.....</b>	<b>38</b>
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS.</b>	
<b>6.1 Materiales.....</b>	<b>39</b>
<b>6.2 Equipos.....</b>	<b>39</b>
<b>6.3 Materias primas.....</b>	<b>40</b>
<b>6.4 Métodos.</b>	
6.4.1 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE DENSIDAD APARENTE, DENSIDAD COMPACTADA, ÍNDICE DE CARR E ÍNDICE DE HAUSNER.	
6.4.1.1 Equipo propuesto AMG-01.....	42
6.4.1.2 Soporte.....	43
6.4.1.3 Erweka SVM1/VZ.....	44
6.4.2 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ÁNGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.	
6.4.2.1 Equipo propuesto AMG-02.....	46
6.4.2.2 Farmacopeico.....	48
6.4.2.3 Erweka GDT.....	49

---

---

## **7. RESULTADOS.**

### **7.1 Equipos propuestos.**

7.1.1 EQUIPO PARA DETERMINAR DENSIDAD  
COMPACTADA..... 52

7.1.2. EQUIPO PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD  
DE FLUJO Y EL ÁNGULO DE  
REPOSO..... 56

7.2 Comparación del funcionamiento de los equipos  
compactadores de polvo..... 64

7.3 Comparación del funcionamiento de los equipos  
de determinación de ángulo de reposo y velocidad  
de flujo..... 74

**8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....83**

**9. CONCLUSIONES..... 88**

**10. PROPUESTAS..... 90**

**11. ANEXOS..... 91**

**12. REFERENCIAS..... 92**

---

---

## 1. INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica las propiedades de los polvos son fundamentales, no solo para el área de control de calidad, sino también lo es para el área de producción; por ello se lleva a cabo el estudio de un conjunto de parámetros, conocido como: *Reología de polvos*.

La reología de polvos es la rama de la física que estudia las propiedades de deformación y flujo de la materia, utilizada en la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas sólidas (polvos, tabletas, cápsulas, granulados, etc.). Entre los parámetros que estudia una reología de sólidos, se consideran los siguientes:

- Velocidad de flujo.
- Ángulo de reposo.
- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- Índice de Carr.
- Índice de Hausner.

Así, la manufactura de cualquier producto farmacéutico comienza necesariamente con las materias primas y la calidad

---

de éstas determinará el valor de cualquier producto terminado. Por lo tanto, se requiere de un método apropiado para la caracterización de las propiedades físicas de los excipientes y principios activos (González, 1996).

Por lo tanto la evaluación de dichos parámetros es conveniente para la determinación de las características de la materia prima, en las operaciones necesarias para llevar a cabo la fabricación de una forma farmacéutica de calidad, que no presente problemas como: inadecuada uniformidad de peso y contenido.

En esta tesis se describe el diseño de dos equipos\* para determinar los parámetros reológicos principales de polvos farmacéuticos, y se realiza la comparación con metodologías comunes utilizando diferentes materias primas farmacéuticas.

*\* Equipo: Se consideran todos aquellos aparatos y utensilios que son necesarios para llevar a cabo las operaciones de manejo de materiales y que no proporcionan resultados cuantitativos (CIPAM, 1995).*

## **2. MARCO TEÓRICO.**

### **2.1 Polvo y granulado.**

#### **2.1.1 DEFINICIÓN.**

Las formas farmacéuticas “Polvo” y “granulado”, se pueden definir respectivamente como:

**2.1.1.1 Polvo.** Forma sólida que contiene él o los principios activos y aditivos, finamente molidos y mezclados para así asegurar su homogeneidad (FEUM, 2000). Los polvos pueden ser:

- ❖ Solubles.
- ❖ Dispersables.

**2.1.1.2 Granulado.** Presentación sólida que contiene el o los principios activos y excipientes en conglomerados de polvos. Las partículas sólidas individuales difieren en forma, tamaño y masa dentro de ciertos límites (FEUM, 2000). Los granulados pueden ser:

- ❖ Efervescentes.
- ❖ Con capa entérica.
- ❖ Liberación controlada.

## **2.1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS POLVOS Y GRANULADOS.**

Los polvos y granulados son formas farmacéuticas con distintos usos o aplicaciones; más sin embargo, en su totalidad se pueden clasificar en tres grandes grupos, estos son:

- ❖ Orales.
- ❖ Inyectables.
- ❖ Tópicos.

### **2.1.2.1 Polvos y granulados para administración oral.**

Estas formas farmacéuticas son generalmente administradas utilizando como vehículo agua u otro líquido especificado en el marbete.

Los polvos y granulados orales pueden ser también efervescentes, estos generalmente contienen antiácidos y carbonatos o bicarbonatos que reaccionan rápidamente en presencia del agua para formar bióxido de carbono. Las formas farmacéuticas efervescentes deben ser disueltas en agua antes de su administración (USP, 2002).

**2.1.2.2 Polvos inyectables.** Son productos sólidos y estériles principalmente, que cuando son mezclados y agitados con un volumen establecido de un líquido estéril apropiado, rápidamente forman una solución prácticamente libre de partículas o una suspensión uniforme (British Pharmacopoeia, 1993).

Después del comienzo de su disolución o suspensión, pueden ser utilizadas para administración por vía: intravenosa, intramuscular o por infusión intravenosa.

**2.1.2.3 Polvos y granulados de uso tópico.** Son polvos libres de grumos y humedad, son usados especialmente sobre heridas grandes o en piel severamente dañada que desea ser desinfectada (British Pharmacopoeia, 1993).

Generalmente se encuentran en contenedores presurizados para mantener sus características físicas, químicas y biológicas (USP, 2002).

### **2.1.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS POLVOS FARMACÉUTICOS.**

**2.1.3.1 Ventajas.** Las formas farmacéuticas polvo y granulado, son las primeras formas que se obtienen, durante el proceso de fabricación de un medicamento sólido. Por ello los polvos y granulados tienen una serie de ventajas sobre cualquier otra forma farmacéutica (Ramírez y Villafuerte, 1994). Estas son:

- ❖ **Flexibilidad.** Muchos fármacos y coadyuvantes vienen ya pulverizados, lo cual facilita la confección de formas farmacéuticas como son: comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc. (Crowder y Hickey, 2000)
  
- ❖ **Estabilidad.** Los problemas inherentes a la permanencia de la forma y sus componentes a través del tiempo, son menores en los polvos que en las formas líquidas (Crowder y Hickey, 2000).
  
- ❖ **Actividad.** De acuerdo a lo mencionado el gran incremento de la superficie de contacto, hace que los polvos finos tengan un buen grado de absorción.

**2.1.3.2 Desventajas.** A pesar de que los polvos y granulados presentan una serie de excelentes ventajas sobre cualquier otra forma farmacéutica, también presentan serias desventajas, las cuales principalmente son:

- ❖ Gran superficie de exposición al aire.
  
- ❖ Los polvos y granulados oxidables deben protegerse con material de empaque especial para evitar su degradación.
  
- ❖ Los polvos y granulados higroscópicos, pueden degradarse por efecto de la humedad y de microorganismos (Crowder y Hickey, 2000).
  
- ❖ La limitante más grande que tienen los polvos, es debido a que es imposible estadísticamente hablando, llevar a cabo una mezcla perfecta.

## **2.2 Características Mecánicas.**

### **2.2.1 CINÉTICA.**

Los materiales sólidos se pueden considerar como materiales con un volumen y forma definidos. Las partículas que los conforman, las moléculas, átomos o iones vibran y se mueven bajo el efecto de fuerzas intermoleculares y de las circunstancias del equilibrio del espacio circundante (Martínez et al., 2001).

Su energía cinética promedio no es suficiente para permitir su movimiento fuera del conjunto de partículas al que pertenece ni para cambiar de lugar por si solas, lo cual les limita en sus movimientos (Lunkham, 1989). En un polvo no hay dos partículas que sean idénticas y el carácter de inercia y del intercambio de energía entre ellas escapa de toda descripción, excepto de los términos más idealizados y aproximados (Visser, 1989).

Por esta razón, los posibles movimientos están sujetos al ejercicio de las fuerzas externas que determinan las circunstancias del equilibrio en el espacio en que se encuentran (Martínez et al., 2001).

El control y verificación de las variables críticas que determinan el equilibrio estático o de movimiento de las partículas de los materiales sólidos durante su procesamiento, requieren de la medición cuantitativa de ciertos parámetros relativos a sus propiedades (Martínez et al., 2001).

La determinación de las propiedades de flujo de los polvos permite la identificación de cambios en otros parámetros que le influyen. Dentro de estos parámetros se incluyen el tamaño, forma, dureza, actividad superficial, capacidad para formar cargas y la densidad verdadera de las partículas (Schwedes y Schulze, 1990).

Así, el movimiento de las partículas en una masa de polvo consta básicamente de dos componentes:

- ❖ El movimiento primario generado por la eliminación del estado estable de equilibrio y el ejercicio de la gravedad y;
- ❖ El movimiento secundario relativo de una partícula con respecto a otras, el cual depende de la forma y superficie de las mismas (Villafuerte, 1998).

Las propiedades de volumen de los polvos están determinadas, en parte por las propiedades físicas y químicas de sus componentes sólidos y en parte por la forma de interacción de los distintos componentes (Gennaro, 1998).

Las propiedades estáticas de un lecho particular, dependen de las interacciones entre las partículas y en especial de la manera en que se distribuyen; así también, la compactación se puede expresar en términos de porosidad, porcentaje de vacíos o fracción de sólidos por volumen (Gennaro, 1998).

## **2.2.2 FACTORES IMPORTANTES PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**

**2.2.2.1 Preformulación.** En el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y/o de un nuevo producto, es necesario realizar estudios de preformulación; en donde además de la caracterización del principio activo, excipientes, y sus respectivas interacciones (fármaco-fármaco, fármaco-excipiente y excipiente-excipiente), se observan los posibles problemas tecnológicos con las formulaciones tentativas, permitiendo sugerir qué excipiente o conjunto de excipientes servirá mejor a los propósitos de la formulación (VonBehren, 1997).

Esto hace especial la determinación del posible comportamiento tecnológico de los diferentes excipientes y de los fármacos, para saber cuales son sus circunstancias y posibles problemas a resolver, para llegar a las características deseadas de la forma farmacéutica (Ramírez y Villafuerte, 1994).

Los farmacéuticos industriales a menudo se enfrentan a problemas en la manipulación de los polvos, los cuales podrían derivar del desconocimiento acerca de sus propiedades para fluir hacia los recipientes donde se almacenarán, para fluir a través de zapatas o de alimentadores

de determinados equipos y en general para su procesamiento (Chowhan, 1997).

**2.2.2.2 Producción.** Las propiedades de flujo de los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos son de gran importancia, particularmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas (Crowder y Hickey, 2000). Independientemente de la forma farmacéutica, siempre se manejan materiales sólidos en forma de polvo o granulados en algunos pasos de la producción.

El conocimiento de las características de flujo de los polvos permite prever las dificultades que se podrían presentar en su manejo; así como diseñar un proceso de fabricación adecuado (Carr, 1965).

Las propiedades de flujo de los polvos son críticas para una operación eficiente de compresión de los mismos; además, se requiere de un buen flujo de los polvos o granulados para asegurar un mezclado eficiente así como una uniformidad de peso aceptable en el producto terminado (Crowder, 2000).

Los materiales sólidos en forma de polvos pueden dividirse, de acuerdo a su capacidad para fluir, en aquellos

que fluyen libremente o materiales no cohesivos y en los que son cohesivos o pobre flujo (Villafuerte, 1998).

Los materiales de libre flujo tienden a fluir consistentemente en forma continua, como partículas individuales, aun a través de un pequeño orificio. Esto significa que fluyen de manera estable, uniforme y como partículas (Carr, 1965).

Las propiedades que caracterizan a un material que fluye libremente son:

- ❖ Tamaño grande de la partícula.
- ❖ Poca actividad superficial.
- ❖ Forma más o menos esférica, uniforme y lisa.
- ❖ Partículas duras, no deformables fácilmente.
- ❖ Mínima capacidad para formar cargas eléctricas inducidas.
- ❖ No higroscopicidad.
- ❖ Densidad verdadera elevada.

Así los materiales con pobre flujo, serían aquellos que podrían fluir como un líquido. Esto es, en forma discontinua, incontrolable y salpicando (Villafuerte, 1998).

Un material con pobre flujo entrará en movimiento por la ruptura repentina de un arco o puente formado por el material en una zapata, tolva o recipiente, o por fluir dentro o a través de una zapata o alimentador que se encuentra vacío de una manera parcial o total (Villafuerte, 1998).

Por otra parte, los polvos farmacéuticos tienen dispersión de tamaño, de modo tal que las partículas más pequeñas rellenan los espacios de las partículas más grandes, reduciendo así su porosidad (Brittain, 2001).

Igualmente, el estudio de estos espacios vacíos nos da una idea más clara de la necesidad tecnológica que existe para mezclar los polvos: el que los distintos materiales de una mezcla tenga aproximadamente el mismo tamaño (Standish y Yu, 1990). De no ser así, existiría el fenómeno de segregación en los polvos.

La importancia farmacéutica de los espacios vacíos es múltiple, es algo que se denomina en valores de densidad como peso total, que se le conoce también como peso aireado. La relación de este volumen aireado (densidad aparente) con

---

el volumen empacado, interesa a los fines de la fabricación de varias formas farmacéuticas (Khan y Pilpel, 1988).

Así, un polvo que es mezclado, envasado y que ocupa en su totalidad un recipiente, evolucionará con el tiempo a una forma empacada de menor volumen debido al manejo, la vibración, etc., produciendo un efecto de empaquetamiento (Standish et al., 1991).

### **2.2.3 REOLOGÍA DE POLVOS.**

2.2.3.1 **Definición.** La expresión reología describe la fluidez de los líquidos o la deformación de los sólidos bajo la influencia de fuerzas mecánicas. A la reología de polvos le interesa conocer el comportamiento que tendrá un polvo antes, durante y después de la acción de las fuerzas mecánicas, que se llevan a cabo en la fabricación de una forma farmacéutica (Montejo, 1981; Cazanave et al, 1999).

### **2.2.4 PARÁMETROS.**

2.2.4.1 **Ángulo de reposo.** Es una medida relativa de la fricción entre las partículas del polvo; pero también es una medida de la cohesión de las partículas finas.

El ángulo de reposo puede medirse de diferentes formas; desde luego, para medir y comparar ángulos de reposo de diferentes polvos deben evitarse variaciones en la técnica experimental, por lo que se requiere estandarizar el equipo y las condiciones de manejo (Lachman, 1986).

Así existen diferentes métodos para medir el ángulo de reposo, dando lugar a diferentes valores del mismo, dependiendo de que método se use para medirlo (Lachman, 1986).

Entre los métodos para medir o determinar el ángulo de reposo, se pueden distinguir al menos dos grandes *equipos*; el ángulo que se mide sobre el cono de la pila formada por un polvo y el ángulo formado por el cono invertido en la masa de polvos, cuando se vacía a través de un orificio (Villafuerte, 1998).

Por otra parte, ángulos de reposo bajos se relacionan con materiales de flujo libre y viceversa, ángulos de reposo altos se relacionan con polvos que no fluyen libremente. Sin embargo, cabe resaltar que solo esto es cierto cuando se comparan polvos similares, con características más o menos constantes (VonBehren, 1997).

Debe hacerse notar que esta determinación evalúa el flujo de los materiales en caída libre y la cohesión que existe entre las partículas para formar un montículo; donde los excipientes farmacéuticos pueden fluir a través de un orificio, obteniéndose un flujo máximo a determinado tamaño de partícula, dado que a mayor tamaño de partícula se obtendría un menor ángulo de reposo (Villafuerte, 1998).

El siguiente cuadro muestra la relación del flujo de polvos, con sus ángulos de reposo (Villafuerte, 1998).

Cuadro 1: Comportamiento del flujo de los polvos comparándolo con el ángulo de reposo.

Fluidez y desempeño	Angulo de Reposo (grados)
❖ Excelente.	25-30
❖ Buena.	31-35
❖ Regular.	41-45
❖ Mala.	46-55
❖ Muy mala.	56-65
❖ Pésima.	>66

**2.2.4.2 Velocidad de flujo.** Se define como una cantidad de cierto material que es capaz de fluir verticalmente, bajo condiciones definidas en un tiempo determinado (g/seg), desde un recipiente; por ejemplo, un embudo o una tolva (Villafuerte, 1998).

La fluidez de un polvo es importante para asegurar una alimentación uniforme, así como un llenado reproducible, por ejemplo las matrices de una tableteadora (Kukura et al., 2002).

Si el flujo no fuera el adecuado, se encontrarían variaciones muy importantes en el peso de las tabletas y cápsulas. Este parámetro es de mayor importancia para materiales que se usarán en la compresión directa, debido a que deben fluir adecuadamente, sin ayuda de la operación de granulación (Villafuerte, 1998).

**2.2.4.3 Densidad aparente y compactada.** Este ensayo tiene como objetivo determinar bajo condiciones definidas, la densidad aparente y compactada de un polvo, para obtener mediante su correlación, la posible característica de flujo que presentará el polvo estudiado (Chowhan, 1994).

Se debe considerar que la densidad es la relación de la masa con respecto al volumen de una sustancia a 20°C (Clark, 1961). Regularmente se usan las unidades de g/mL para describirla; por que con estas unidades la densidad del agua tiene un valor de 1 y podría tomarse como referencia.

Así hablando farmacéuticamente, se distinguen dos diferentes tipos de densidades que son:

- ❖ La densidad aparente.
- ❖ La densidad compactada.

A la densidad aparente ( $D_a$ ) algunos autores le denominan también como “densidad del polvo vertido”. Por otra parte la densidad compactada ( $D_c$ ) o sedimentada por efecto de la gravedad, también se le conoce como “densidad granular o de partícula” (Villafuerte, 1998).

La  $D_a$  es la relación de la masa entre el volumen de un polvo que se ha vertido poco a poco y de manera desagregada (g/mL). Mientras que la  $D_c$  es relación de la masa del polvo y el volumen, cuando éste es compactado por fuerzas mecánicas, sus unidades de medición también son g/mL (Mendecigo y Villafuerte, 1993).

El término de  $D_a$  no solo considera el volumen ocupado por el cuerpo sólido de las partículas, sino que incluye también el volumen ocupado por los poros internos de las partículas y los espacios interparticulares, también conocidos como la porosidad del conjunto de partículas que forman la muestra del polvo (Standish y Yu, 1990). De esta manera la  $D_a$  será la masa dividida por el volumen total ocupado de la muestra.

Algunos ejemplos de  $D_a$  se muestran en el siguiente cuadro:

Cuadro 2: Ejemplos de  $D_a$  para algunas materias primas.

<b>Materia prima</b>	<b><math>D_a</math> (g/mL)</b>
Almidón	0.49 - 0.62
Avicel PH 101	0.304 - 0.350
Lactosa	0.56 - 0.71
Talco	0.476 - 0.573

La determinación de la  $D_a$  es importante para el cálculo del volumen de los recipientes necesarios para almacenar, mezclar o transportar una determinada cantidad del polvo o gránulos; para la manipulación durante su procesamiento (Lieberman, 1989).

Un polvo o granulado con mayor porosidad o menor densidad aparente tiene una mayor posibilidad de fluir mejor (Crowder y Hickey, 2000).

Aunque podría pensarse que la disminución del tamaño de partícula de un polvo trae consigo una disminución de la densidad aparente, no siempre es necesariamente así, la fragmentación, para disminuir el tamaño de las partículas podría provocar:

- Disminución de la  $D_a$ : debido a que el material fragmentado posee mayor superficie, absorbe mas aire, provocando un empaquetamiento mas suelto, esto es, una mayor porosidad.
  
- Aumento de la  $D_a$ : Esto sería a causa de un cambio en la distribución del tamaño de las partículas, hacia una mayor dispersión del tamaño, lo que provocaría que las partículas más pequeñas se colocaran entre las más grandes, reduciendo los espacios vacíos entre las partículas (Villafuerte, 1998).

En relación con esta determinación, se ha usado el coeficiente de la  $D_c$  del polvo dividido por  $D_a$ , como una medida de la compresibilidad de los polvos y es conocido como el *índice de Hausner (IH)*.

Lo anterior se muestra en la siguiente ecuación:

$$IH = (D_c) / (D_a)$$

El siguiente cuadro muestra la relación existente entre este índice y la posible capacidad de flujo de un polvo, cabe resaltar que el valor obtenido es adimensional:

Cuadro 3: Interpretación y valores para el índice de Hausner.

<b>Valor del índice de Hausner.</b>	<b>Flujo.</b>
1.09-1.1	Excelente
1.1-1.14	Muy bueno
1.14-1.19	Bueno
1.19-1.25	Regular
>1.25	Pobre

La determinación de la  $D_a$  de los polvos es importante; por ejemplo, para determinar el llenado de cápsulas de gelatina dura, entre otras muchas aplicaciones farmacéuticas (Villafuerte, 1998).

**2.2.4.4 Índice de compresibilidad.** La compresibilidad como parámetro para evaluar el flujo de un polvo se calcula como:

$$100[(D_c - D_a)/D_c] = \% \text{ de compresibilidad}$$

Entre más compresible es un material, menos fluiré, por el contrario entre menos compresible sea el material, este fluiré más. El límite entre el flujo libre o de tipo granular y el tipo de polvo o de flujo no-libre es más o menos 20% de compresibilidad (Villafuerte, 1998).

A este parámetro también se le conoce como *índice de Carr*; el siguiente cuadro muestra diversos valores de este índice y su interpretación.

Cuadro 4: Interpretación del índice de Carr para el flujo.

<b>Índice de Carr (%)</b>	<b>Flujo</b>
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Sumamente pobre

## **2.3 Equipos y métodos existentes para la medición de propiedades reológicas.**

### **2.3.1 ÁNGULO DE REPOSO.**

Los métodos para determinar ángulo de reposo se pueden dividir en dos grandes grupos:

- Métodos dinámicos.
- Métodos estáticos.

La diferencia de estos dos métodos radica principalmente, en que en el método dinámico el polvo (no el recipiente) es el que fluye o se mueve, mientras que en el estático el recipiente que contiene el polvo se desplaza o se mueve.

Sin embargo, no importando que tipo de método haya sido usado para su determinación, la siguiente ecuación es utilizada:

$$\text{Ángulo de reposo} = \left[ \text{Tan}^{-1} \left( \frac{\text{Altura del montículo de polvo}}{\text{Radio de la base}} \right) \right]$$

**2.3.1.1 Dinámico.** En este método se deja caer el polvo a través de un embudo, a una altura aproximada de 10 cm, determinando posteriormente la altura del cono y su diámetro de base (Villafuerte, 1998).

Lo anterior se muestra en la siguiente figura:

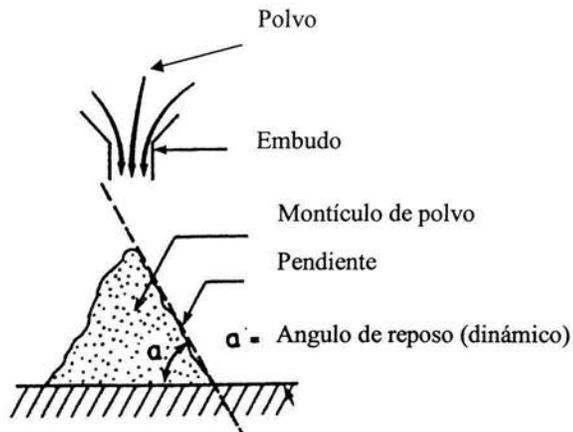


Figura 1: Determinación del Ángulo de reposo por método dinámico.

**2.3.1.2 Estático.** Este tipo de método presenta dos variaciones. El primero es un tubo de vidrio en el cual se empaca el polvo, se tapa con un corcho y se voltea sobre una superficie plana, retirándose el tubo cuidadosamente y a una velocidad determinada (Villafuerte, 1998).

La siguiente figura muestra gráficamente este método:

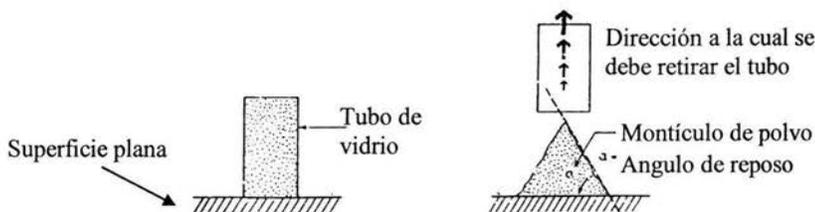


Figura 2: Determinación del ángulo de reposo por método estático.

El segundo consta de un tambor cilíndrico, al cual se le vierte cierta cantidad de polvo, después se deja rodar por una superficie plana, calculando así el ángulo de reposo (Lachman, 1986). La siguiente figura muestra el método antes mencionado:

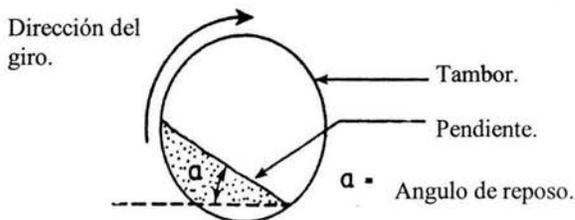


Figura 3: Determinación del ángulo de reposo por tambor rotatorio.

## 2.3.2 MÉTODOS PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD DE FLUJO.

### 2.3.2.1 Métodos no farmacopeicos.

2.3.2.1.1 Reómetro. Es un equipo patentado por del Instituto Politécnico Nacional (Martínez et al., 2001), y se muestra a continuación:

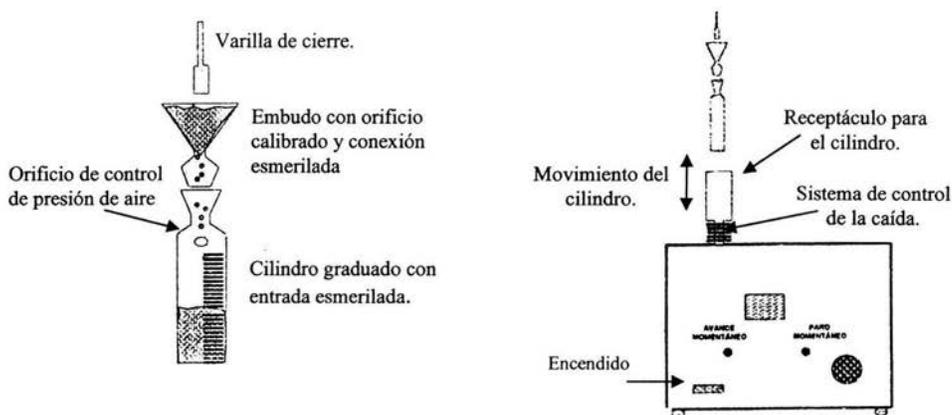


Figura 4-5: Esquema general, unidad motriz y unidad de control de flujo del reómetro.

Para la determinación de velocidad de flujo, se obtiene en primera instancia la masa del polvo equivalente a un volumen de 100 mL, utilizándose esta cantidad de polvo para llevar a cabo el ensayo a un volumen constante, seguidamente se esparce uniformemente el polvo sobre el embudo.

Una vez distribuido se acciona el interruptor del arranque del motor, al mismo tiempo se destapa el embudo, permitiendo el flujo del polvo hacia el interior de la probeta (Martínez et al., 2001).

Finalmente con ayuda de un cronómetro se obtiene el tiempo necesario para vaciar el embudo y el número de golpes o caídas que fueron necesarias para vaciarlo. La velocidad de flujo se calcula dividiendo la masa total entre el tiempo (g/min) o número de golpes (g/golpes).

2.3.2.1.2 Medidor de flujo de polvos y granulados. Existen diferentes marcas y modelos de estos equipos, entre los cuales se encuentra el modelo GT, de la marca Erweka (Pretech, 2003).

La siguiente figura muestra este equipo:

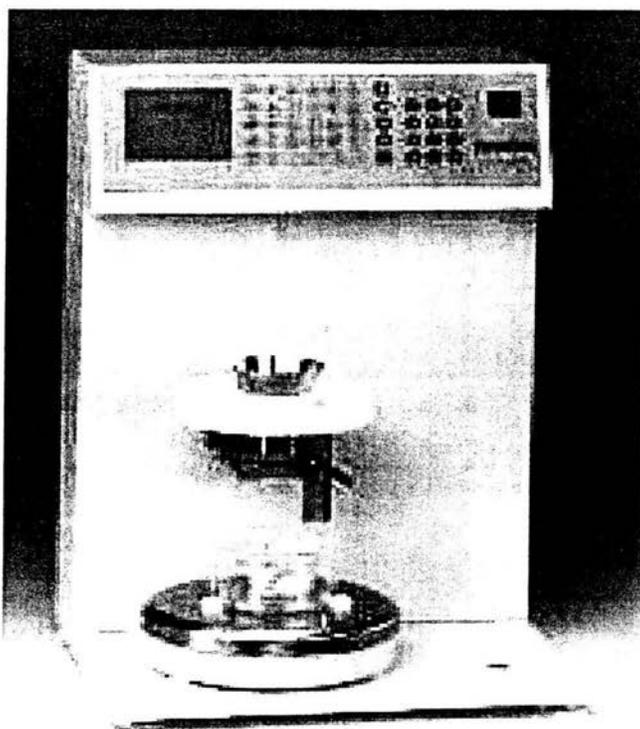


Figura 6: Flujómetro electrónico, marca Erweka modelo GT.

Este equipo determina el tiempo de flujo de una masa de polvo previamente predefinida o también el tiempo que tarda en fluir cierto volumen del polvo, calculando inmediatamente su masa por medio de una balanza que tiene integrada a la base, permitiendo el cálculo automático de la velocidad de flujo (Pretech, 2003).

**2.3.2.2 Método farmacopeico.** El ensayo de la capacidad de flujo de un polvo y/o granulado; está determinado según las propiedades de flujo del material sometido a examen, en éste se emplean embudos con o sin vástago, con diferentes ángulos y diámetros de orificio.

El embudo se mantiene en posición vertical mediante un dispositivo adecuado, y a una altura de 10 cm con respecto a la base. El montaje de este equipo debe estar protegido contra vibraciones (Real Farmacopea Española, 1997). A continuación se muestra las figuras de los distintos embudos que se recomiendan:

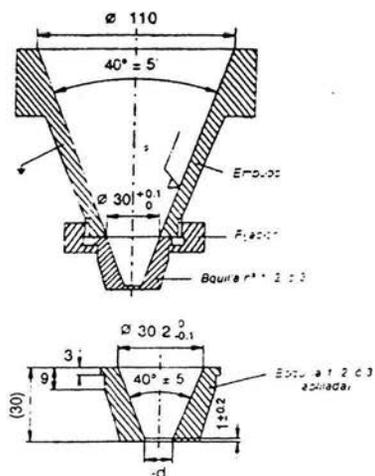


Figura 7: Modelo de un embudo de flujo y de su boquilla.

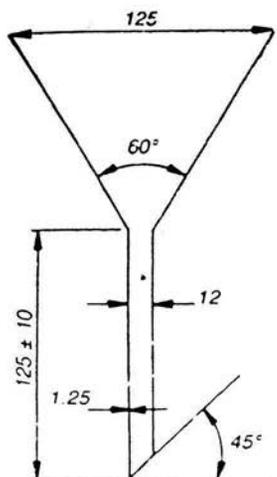


Figura 8: Dimensiones de un embudo estándar, en mm.

### **2.3.3 MÉTODOS PARA DETERMINAR LA DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA.**

**2.3.3.1 Método no farmacopeico.** Este método se basa principalmente en empacar una cierta cantidad de polvo en una probeta de 10, 50 o 100 mL preferentemente con tapón esmerilado, dejándola caer con ayuda de un anillo metálico y soporte universal de una altura de 4 a 7cm. Cada 20 golpes se observa el volumen, hasta que el volumen no muestre una diferencia mayor o igual a 2 mL.

**2.3.3.2 Método farmacopeico.** Para la determinación de este parámetro, se hace uso de un equipo capaz de levantar una probeta a una determinada altura, para dejarla caer, provocando con esto el reacomodo de las partículas y la densificación del empaquetamiento de las mismas (Villafuerte, 1998).

Conocidos también como asentadores de volumen; estos equipos son de diferentes marcas y modelos, entre los cuales principalmente son la marca Erweka modelo SVM y Pharma test modelo PT-TD (Pharma test, 2003).

Estos equipos pueden dar  $250 \pm 10$  golpes por minuto, desde una altura de 3-5 milímetros (Pretech, 2003).

El anterior equipo se muestra en la siguiente figura:

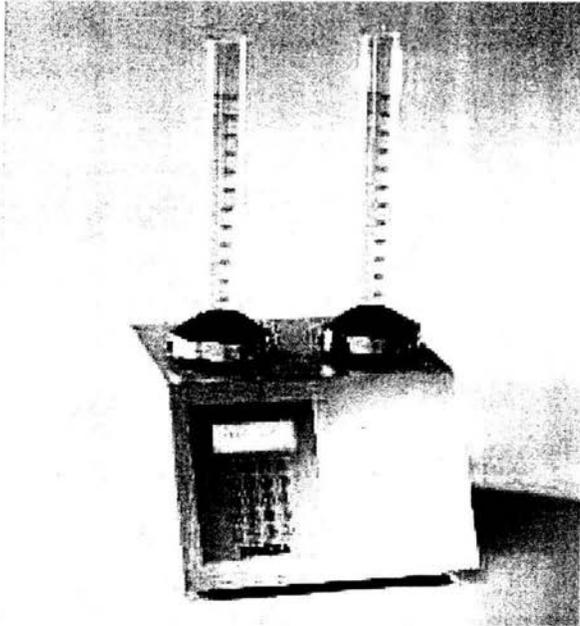


Figura 9: Compactador de polvo Erweka, modelo SVM, bi-estación.

Las determinaciones de  $D_a$  y  $D_c$ , dependen de las mismas propiedades del polvo (Carr, 1965). Dado que el procedimiento seguido consta de varias lecturas, también se podría observar un perfil o un patrón de sedimentación del polvo, aunque no se le ha encontrado un significado particular.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La reología de polvos es un análisis de importancia e impacto en la industria farmacéutica, donde se requiere que materias primas, polvos y granulados, presenten propiedades de flujo y/o compactación adecuadas para diferentes procesos, obteniendo resultados más confiables, y así poder evitar problemas de variación de peso, uniformidad de dosis, compresión, etc.

Durante la producción de diferentes formas farmacéuticas los polvos y granulados deben ser transportados, fraccionados, dosificados y/o comprimidos; es decir, deben estar en movimiento.

Por esto, es conveniente conocer el comportamiento mecánico de las materias primas antes, durante y después de la fabricación de medicamento, para con ello prever los posibles problemas que se presentarían de no hacerlo, problemas tales como: flujo pobre, inadecuada uniformidad de contenido y la compresibilidad, entre otros (Villafuerte, 1998).

El contar con un equipo que permita determinar de forma sencilla y rápida la velocidad de flujo, ángulo de reposo y la densidad compactada, permitirá obtener resultados más confiables y reproducibles de una determinación a otra.

Por otro lado el diseño y desarrollo de equipos, no forma parte de la cultura de países en vías de desarrollo como México; así este trabajo rompe con esta idea y propone el diseño, construcción y estandarización de dos equipos que facilitarán la determinación de parámetros reológicos como son: velocidad de flujo, ángulo de reposo y densidad compactada principalmente.

## **4. OBJETIVOS.**

### ***General.***

- Diseñar, construir y estandarizar dos equipos para medir los parámetros reológicos: ángulo de reposo, velocidad de flujo y densidad compactada en polvos farmacéuticos.

### ***Particulares.***

- Diseñar un equipo para determinar la velocidad de flujo y ángulo de reposo de un polvo farmacéutico.
- Diseñar un equipo para determinar la densidad compactada de los polvos farmacéuticos.
- Llevar a cabo la construcción de los dos equipos.
- Comparar el desempeño de los equipos propuestos contra los métodos de soporte y los equipos automáticos.
- Estandarizar los métodos para la determinación de cada uno de los parámetros reológicos.
- Documentar los procedimientos normalizados de operación para cada equipo.

## **5. HIPÓTESIS.**

El diseño, construcción y estandarización de los equipos, permitirá tener la metodología para la determinación de parámetros reológicos; en donde, los resultados obtenidos con estos equipos sean confiables, reproducibles y el tiempo de estudio disminuya.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **6.1 Materiales.**

- Soporte universal.
- Anillo de hierro del # 6.
- Probetas de 100 mL con tapón esmerilado.
- Embudo de acero inoxidable.
- Cronómetro.
- Regla de 30 cm.

### **6.2 Equipos.**

- Equipo propuesto para la compactación de polvos modelo AMG-01.
- Equipo propuesto para determinar ángulo de reposo y velocidad de flujo de polvo modelo AMG-02.
- Compactador automático modelo SVM1/VZ Erweka.
- Flujómetro modelo GDT Erweka.

### **6.3 Materias primas.**

Las materias primas que se utilizaron para comparar el funcionamiento del equipo propuesto para la compactación de polvos modelo AMG-01 con los demás equipos fueron las siguientes:

Cuadro 5. Materias primas utilizadas en la comparación del funcionamiento de los tres equipos de compactación.

---

---

<b>MATERIAS PRIMAS</b>	
➤ Acetaminofén DC.	➤ Helmccl 200
➤ Acetaminofén polvo USP.	➤ Lactosa USP
➤ Ac. Acetilsalicílico granulado.	➤ Pharmatose DCL-11
➤ Azúcar compresible.	➤ Pharmatose DCL-21
➤ Fosfato de calcio dibásico anhidro	➤ Tablettose
➤ Helmccl 100	

---

---

Por otro lado, las materias primas que se utilizaron en la estandarización del equipo propuesto modelo AMG-02 para las determinaciones de ángulo de reposo, velocidad de flujo y su comparación de desempeño con los demás equipos, fueron las siguientes:

Cuadro 6. Materias primas utilizadas para la comparación de los tres equipos en la determinación del ángulo de reposo y la velocidad de flujo.

---

---

**MATERIAS PRIMAS**

---

---

Acetaminofén DC.

Ácido acetilsalicílico granulado.

Azúcar compresible.

Pharmatose DCL-11.

Pharmatose DCL-21.

Tablettose.

---

---

## **6.4 Métodos.**

### **6.4.1.MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE DENSIDAD APARENTE, DENSIDAD COMPACTADA, ÍNDICE DE CARR E ÍNDICE DE HAUSNER.**

#### **6.4.1.1 Equipo propuesto AMG-01 (Ver resultados, figuras 1-4).**

- Transferir sobre papel glassine (en forma de cono) la materia prima y con una cucharilla o espátula verter la materia prima a una probeta de 100 mL con tapón esmerilado (hasta alcanzar aproximadamente 100 mL), y registrar el volumen.
- Colocar la probeta en medio de la base y fijar el anillo hasta la muesca que tiene el soporte.
- Tomar con una mano la parte superior de la probeta y la otra mano colocarla presionando dos de los tres soportes que tiene la base.
- Elevar la probeta a la altura del anillo sin golpearla y dejarla caer. Llevar a cabo en repetidas ocasiones.
- Observar el volumen cada 20 golpes, hasta que el volumen no varíe en mas de 2 mL (Real Farmacopea

Española, 1997), y registrar su volumen (Para fines de este trabajo se fijó un número de 200 golpes para cada uno de los métodos y equipos utilizados en la compactación de sólidos, homogenizando así la determinación).

- Desempacar la materia prima y depositar en una bolsa de plástico, previamente tarada.
- Pesar la materia prima, por diferencia obtener su peso, y registrarlo (Los datos obtenidos de estas determinaciones sirven para obtener la densidad aparente, la compactada, el índice de Carr y el índice de Hausner respectivamente).
- Repetir este procedimiento, por lo menos en 6 ocasiones para fines estadísticos (Martínez et al., 2001).

#### **6.4.1.2 Soporte** (no farmacopeico).

- Transferir sobre papel glassine (en forma de cono) la materia prima y con una cucharilla o espátula verter la materia prima a una probeta de 100 mL con tapón esmerilado (hasta alcanzar

aproximadamente 100 mL), y registrar el volumen.

- Llevar a cabo la determinación dejándola caer entre 4-7 cm, con ayuda de un soporte universal y un anillo debidamente forrado.
- Observar el volumen cada 20 golpes, hasta que el volumen no varíe en mas de 2 mL, y registrar su volumen.
- Desempacar la materia prima, depositándola en una bolsa de plástico, previamente tarada.
- Pesar la materia prima y por diferencia obtener su peso, y registrarlo.
- Repetir este procedimiento, por lo menos en 6 ocasiones para fines estadísticos.

#### **6.4.1.3 Erweka SVM1/VZ** (Real Farmacopea Española, 1997)

- Transferir sobre papel glassine (en forma de cono) la materia prima y con una cucharilla o espátula verter la materia prima a una probeta de 100 mL con tapón esmerilado (hasta alcanzar

aproximadamente 100 mL), y registrar el volumen.

- Colocar la probeta en el equipo, asegurándola y fijar el tacómetro a un número de 20 golpes, y apretar el botón de inicio (Debido a que el tacómetro se fijó a 20 golpes, el equipo se detendrá al llegar a este número de golpes, para seguir con la determinación únicamente apretar el botón de inicio).
- Observar el volumen cada 20 golpes, hasta que el volumen no varíe en más de 2 mL, y registrarlo.
- Desempacar la materia prima, depositándola en una bolsa de plástico, previamente tarada.
- Pesar la materia prima y por diferencia obtener su peso, y registrarlo.
- Repetir este procedimiento, por lo menos en 6 ocasiones para fines estadísticos.

## **6.4.2 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ÁNGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.**

### **6.4.2.1 Equipo propuesto AMG-02 (ver resultados, figuras 5-14).**

- Montar el equipo completo verificando que la altura de la salida del embudo a la base sea de 10 cm.
- Verificar el sistema de cerrado del embudo y si se encuentra abierto, cerrarlo.
- Colocar (de preferencia) una bolsa de plástico transparente bajo el embudo.
- Vaciar una cantidad de materia prima suficiente al embudo, hasta 1 cm antes del borde de éste.
- Fijar el cronómetro en ceros y permitir el flujo libre de la materia prima abriendo el sistema de cerrado del embudo.
- Tomar el tiempo en que tarda en fluir toda la materia prima que se encuentra en el embudo y registrar el tiempo (Este dato junto con el peso de la materia prima, sirve para la determinación de la velocidad de flujo).

- Una vez que haya fluido toda la materia prima, medir su altura con la varilla especial que tiene el equipo fijándola con el tornillo a la altura máxima que alcanzó, y registrarla (este dato junto con el radio de la base, sirven para determinar el ángulo de reposo).
  
- Determinar su diámetro siguiendo los círculos que tiene la base, primero del lado derecho y luego del lado izquierdo, y realizar un promedio de estos dos valores y registrarlo.
  
- Retirar la materia prima, depositándola en una bolsa de plástico previamente tarada.
  
- Pesar la materia prima y por diferencia obtener su peso, y registrarlo.
  
- Repetir este procedimiento, por lo menos en 6 ocasiones para fines estadísticos (Martínez et al., 2001).

#### **6.4.2.2 Farmacopeico** (Real Farmacopea Española, 1997).

- Montar el equipo completo verificando que la altura de la salida del embudo a la base sea de 10 cm.
- Cerrar el embudo por un medio adecuado (La farmacopea no indica como es la forma adecuada, sin embargo comúnmente se le coloca el dedo índice como tapón).
- Colocar (de preferencia) una bolsa de plástico transparente bajo el embudo, en su caso papel glassine.
- Vaciar una cantidad de materia prima suficiente al embudo, hasta 1 cm antes del borde de éste.
- Fijar el cronómetro en ceros y permitir el flujo libre de la materia prima quitando el tapón.
- Tomar el tiempo en que tarda en fluir toda la materia prima que se encuentra en el embudo y registrar el tiempo.

- Una vez que haya fluido toda la materia prima, medir su altura con ayuda de una regla y registrarla.
- Determinar su diámetro con ayuda de la regla y registrarlo.
- Retirar la materia prima, depositándola en una bolsa de plástico previamente tarada.
- Pesar la materia prima y por diferencia obtener su peso, y registrarlo.
- Repetir este procedimiento por lo menos 6 ocasiones para fines estadísticos.

#### **6.4.2.3 Erweka GDT.**

- Armar el equipo verificando que todas sus partes se encuentren perfectamente fijas.
- Al encender el equipo este automáticamente cierra el embudo así que no hay que verificarlo.

- Colocar (de preferencia) una bolsa de plástico transparente bajo el embudo o en su caso papel glassine.
- Vaciar una cantidad de materia prima suficiente al embudo, hasta 1 cm antes del borde de éste.
- Fijar el cronómetro en ceros y permitir el flujo libre de la materia prima oprimiendo el botón verde que se encuentra en la parte frontal del equipo (el botón amarillo es: paro parcial; y el rojo: paro total del equipo) .
- Tomar el tiempo que tarda en fluir toda la materia prima que se encuentra en el embudo y registrar el tiempo.
- Una vez que haya fluido toda la materia prima, registrar la altura del montículo de polvo.
- Determinar su diámetro con ayuda de la regla y registrarlo.
- Retirar la materia prima, depositándola en una bolsa de plástico previamente tarada.

- Pesar la materia prima y por diferencia obtener su peso, y registrarlo.
  
- Repetir este procedimiento, por lo menos en 6 ocasiones para fines estadísticos.

## 7. RESULTADOS.

### 7.1 Equipos propuestos.

#### 7.1.1 EQUIPO PARA DETERMINAR LA DENSIDAD COMPACTADA.

Este es un equipo construido casi en su totalidad de acero inoxidable y consta de 3 partes principales, las cuales son:

1. La Base es de acero inoxidable en forma piramidal, con las dimensiones que se pueden observar en la siguiente figura:

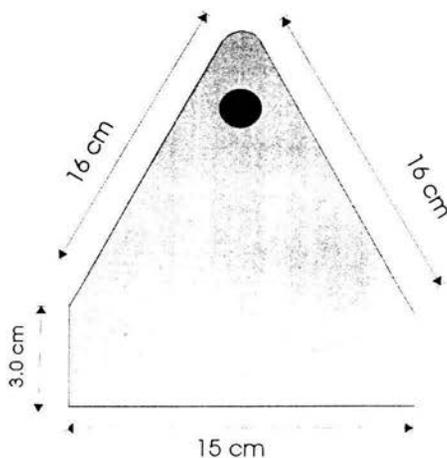


Figura 1. Base del equipo propuesto modelo AMG-01 para la compactación de polvos.

Además la base posee tres soportes de entre 6-7cm de largo y 1.5 cm de ancho, dos situados a lados opuestos de la base y uno en la parte posterior, estos soportes le brindan mayor estabilidad a la base en el momento de la prueba. Además, la base esta forrada con un material de baja densidad que disminuye la fuerza del impacto de la probeta sobre la base al momento del estudio.

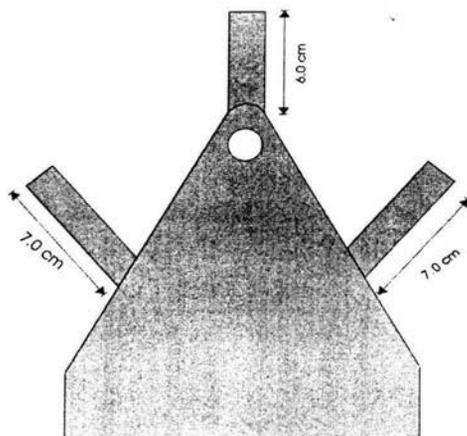


Figura 2. Dimensiones de los soportes para el compactador de polvos propuesto modelo AMG-01.

2. Una barra de acero inoxidable de 25 cm de largo y 1.27 cm de diámetro con 1.5 cm de cuerda o rosca para su aseguramiento en la base, y un pequeño tope 3.5 cm de la base. Las anteriores dimensiones se pueden observar en la siguiente figura:

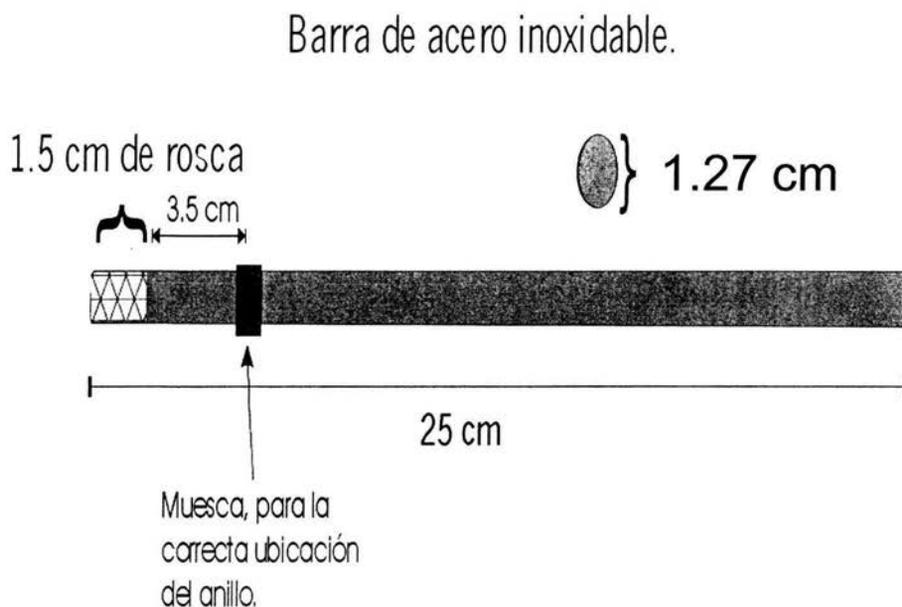


Figura 3. Dimensiones de la barra de acero inoxidable del equipo modelo AMG-01 para compactación de polvos.

3. Un anillo de hierro del #6 forrado del mismo material de la base. Así, armado en su totalidad este equipo, se observará de la siguiente forma:

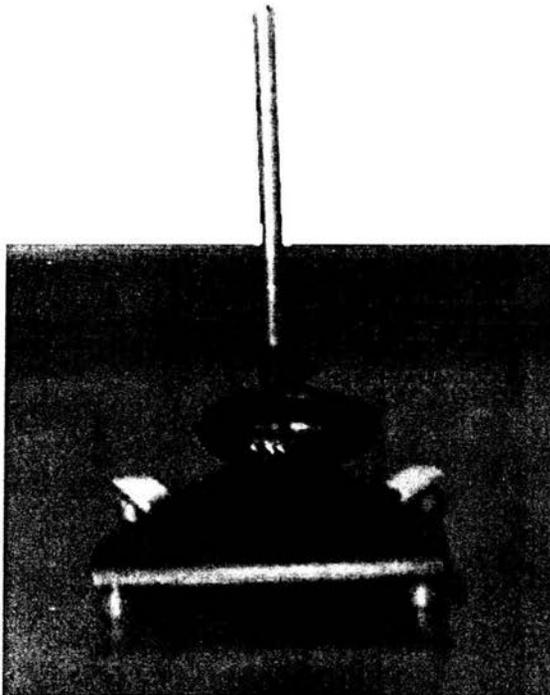


Figura 4. Compactador de polvos modelo AMG-01.

### **7.1.2 EQUIPO PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD DE FLUJO Y EL ANGULO DE REPOSO.**

Este equipo consta de 6 partes principales, entre las cuales son:

1. Placa de acero inoxidable de 20 X 20cm, pulida a terminado espejo, grabada hasta 9 centímetros en forma circular y cada  $\frac{1}{4}$  de centímetro en forma semicircular, 0.16 cm de espesor. Con un pequeño orificio en la parte superior media de 1.27 cm, para la introducción del soporte. Lo anterior se puede observar en la siguiente figura:

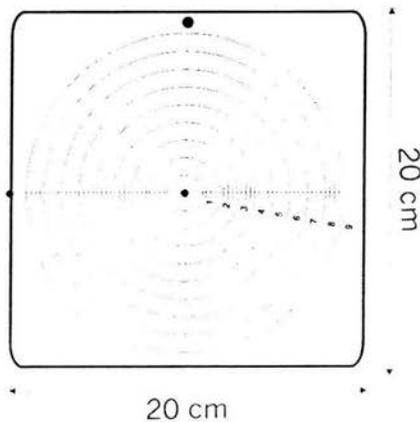


Figura 5. Dimensiones de la base del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

2. El soporte mide 30 centímetros de largo y tiene un diámetro de 1.27 cm, tiene integrada una escala para medir la altura del polvo y 1.5 cm de cuerda para su aseguramiento en la base. Lo anterior se puede observar en la siguiente figura:

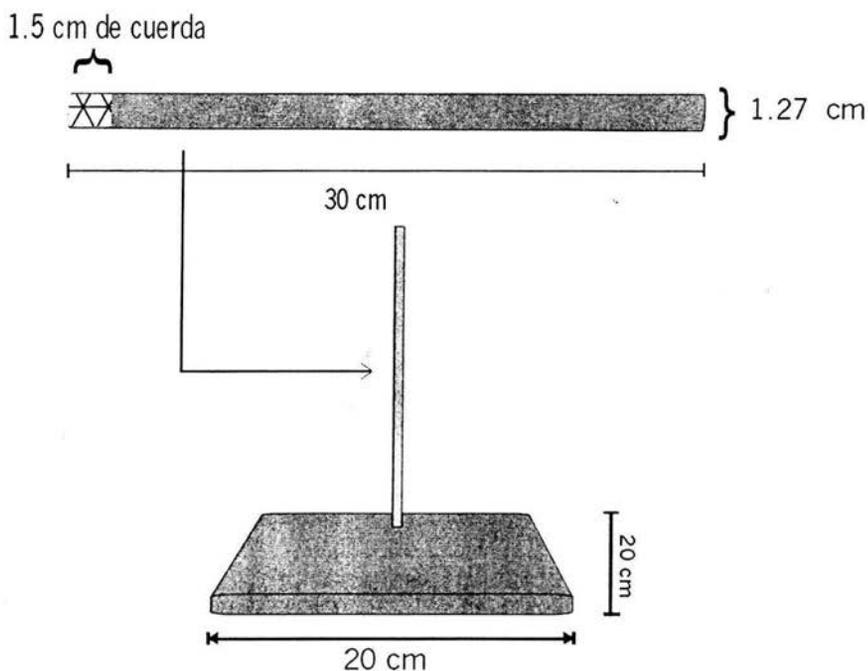


Figura 6. Dimensiones de la base del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

3. Varilla para medir la altura del polvo. Esta varilla consta de tres partes principales: (a) una barra de acero inoxidable, (b) un tubo hueco con diámetro interno superior a 1.27 cm y (c) un tornillo de aseguramiento. Las dimensiones se pueden observar en la siguiente figura:

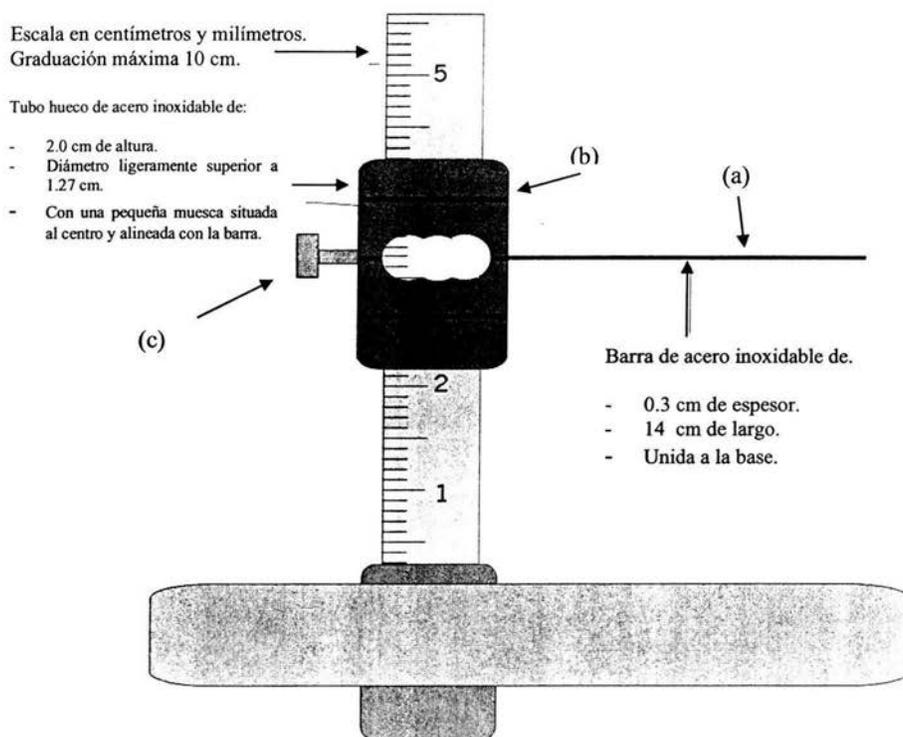


Figura 7. Barra para medir la altura de polvo del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

4. Anillo de acero inoxidable de 7.0 centímetros de diámetro, con un tubo hueco de diámetro superior a 1.27 cm (a), que tiene la función de fijar el anillo al soporte. Lo anterior se puede observar en la siguiente figura:

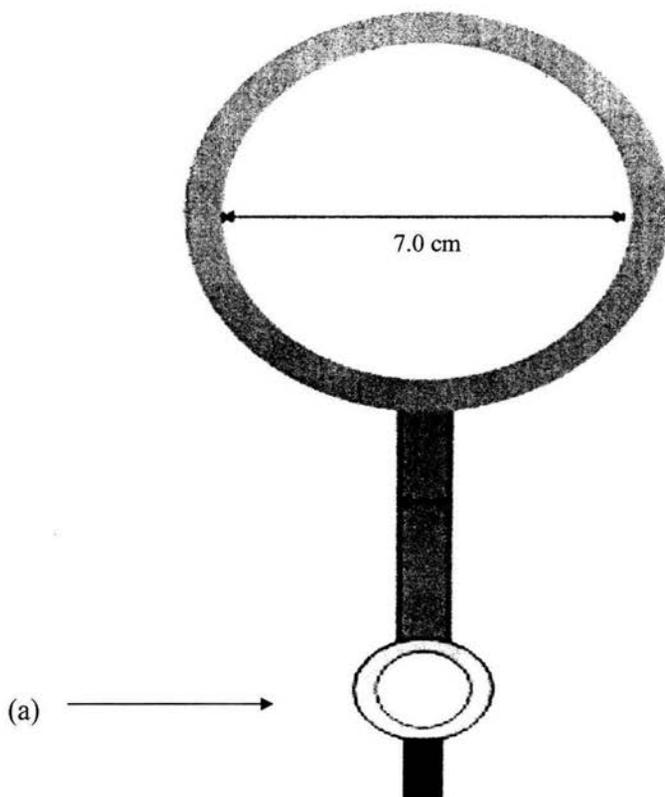
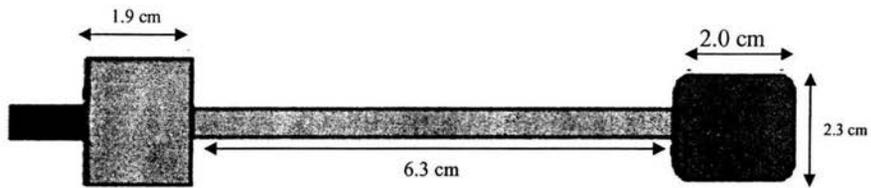
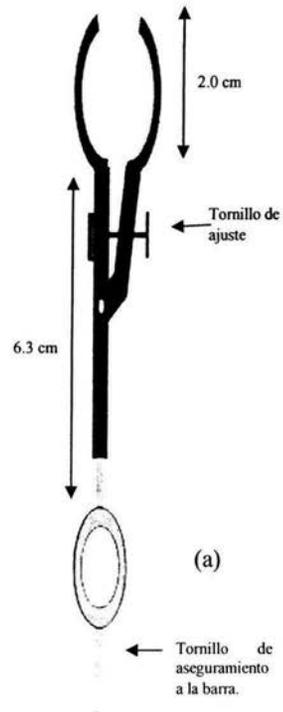


Figura 8. Dimensiones del anillo del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

5. Pinzas de ajuste del embudo. Son unas pinzas para tubo de ensaye mejoradas para este equipo, a las cuales se les adicionó un tubo hueco (a), para su fijación al soporte. Las dimensiones se pueden observar mejor en las siguientes figuras:



Figuras 9 y 10. Dimensiones de la pinza sujetadora del embudo del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.



6. Embudo de acero inoxidable. Las dimensiones y características se pueden observar mejor en la siguiente figura:

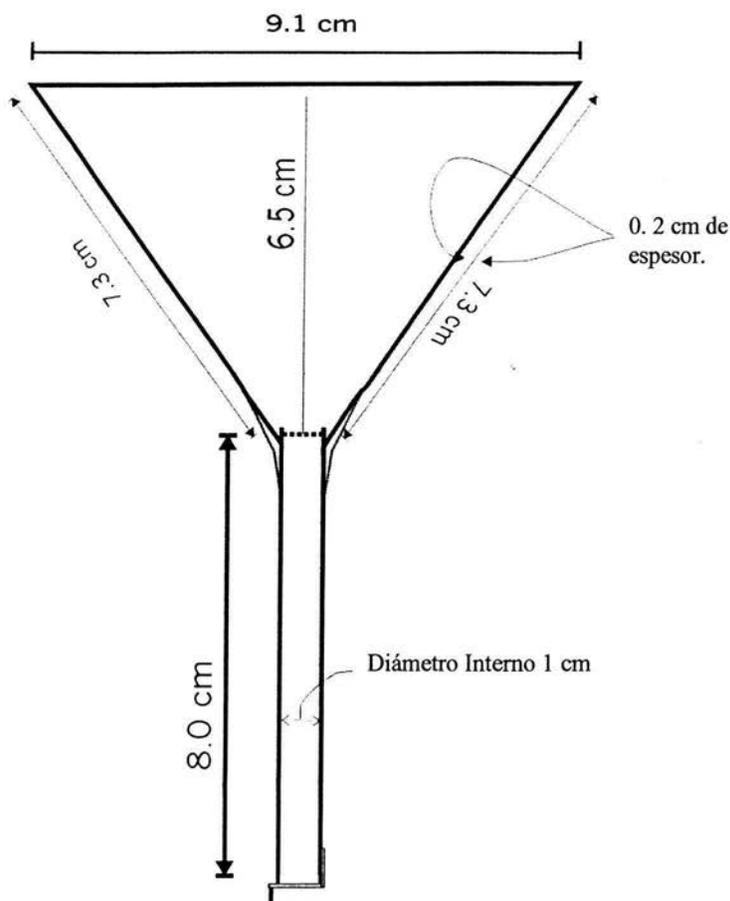
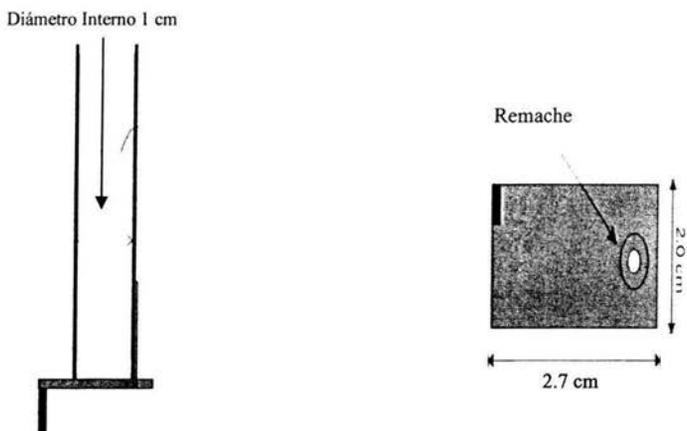


Figura 11. Embudo del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Además de las características anteriores, el embudo tiene un aditamento de cierre en su parte inferior, éste consta de una pequeña placa del mismo material soldada a la salida del embudo, que ayuda a mantener a la materia prima en el embudo, hasta el momento de su liberación. Parte de este aditamento se puede observar en las siguientes figuras:



Figuras 12 y 13. Aditamento de cierre de embudo del equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Armado con todas sus partes, este equipo se observará de la siguiente forma, en su vista frontal.

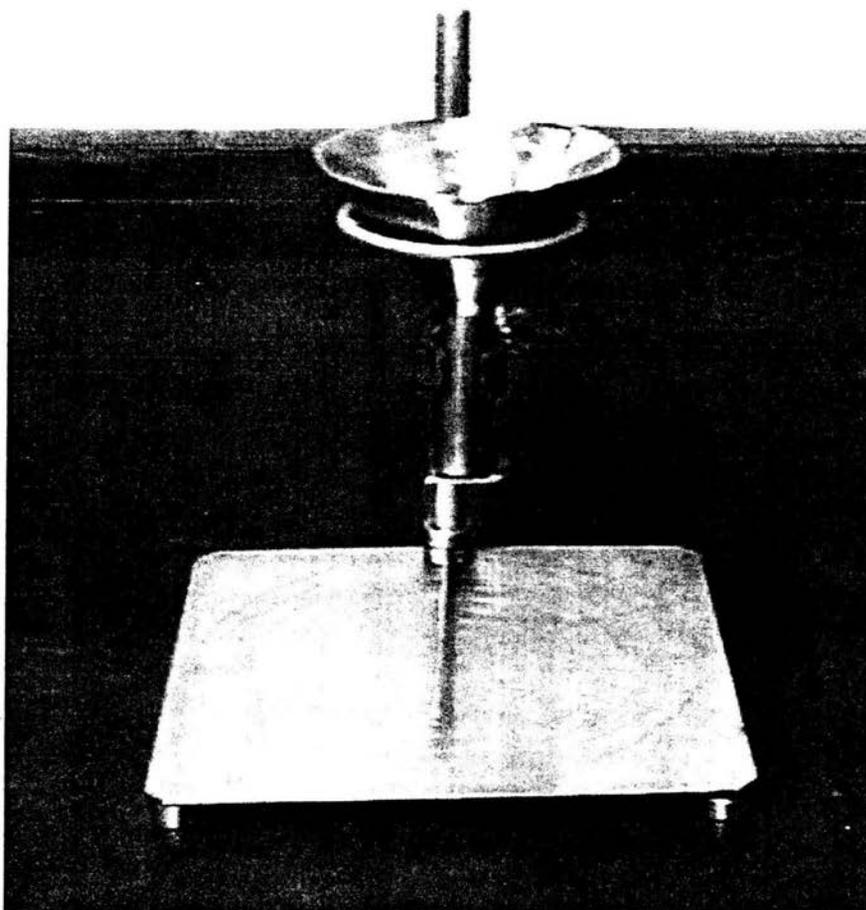


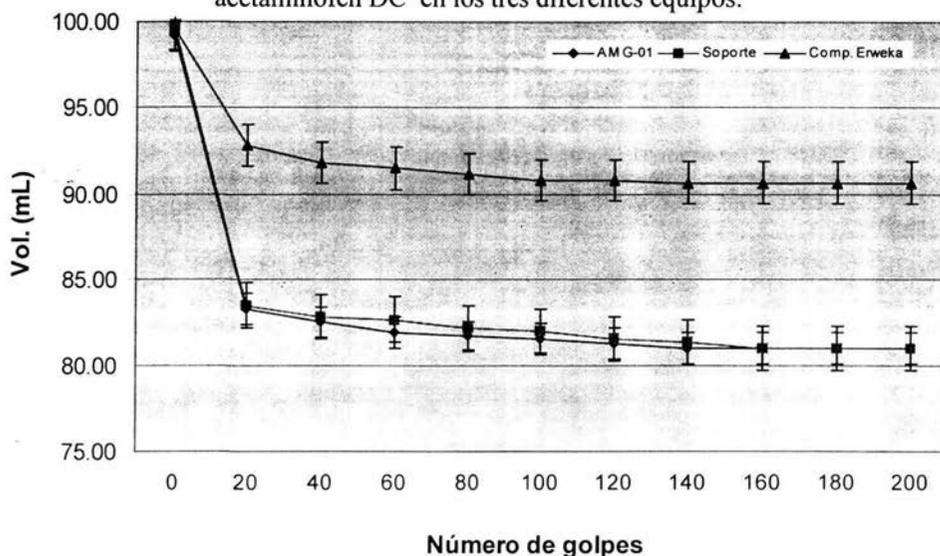
Figura 14. Equipo propuesto modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

## 7.2 Comparación del funcionamiento de los equipos compactadores de polvo.

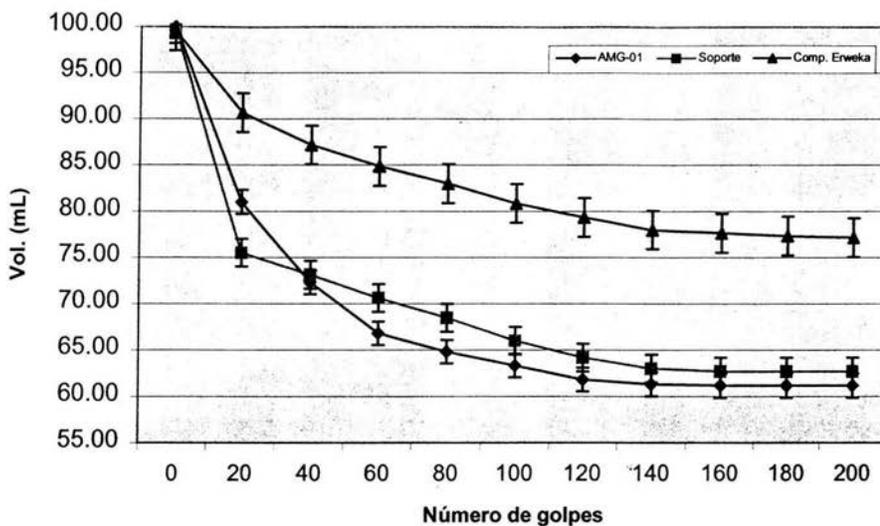
Las siguientes graficas (1-11) muestran la comparación del funcionamiento del equipo propuesto AMG-01, soporte y el compactador Erweka SVM1/VZ hasta 200 golpes, tomando el volumen que presentaba la materia prima cada 20 golpes.

Al finalizar la prueba se determinó su valor medio, desviación estándar, coeficiente de variación, índice de Carr e índice de Hausner (Cuadros 1-4). Además se llevó a cabo un estudio de análisis de varianza de un solo factor y una comparación múltiple para la prueba de Student-Newman-Keuls, a continuación se muestran las graficas obtenidas:

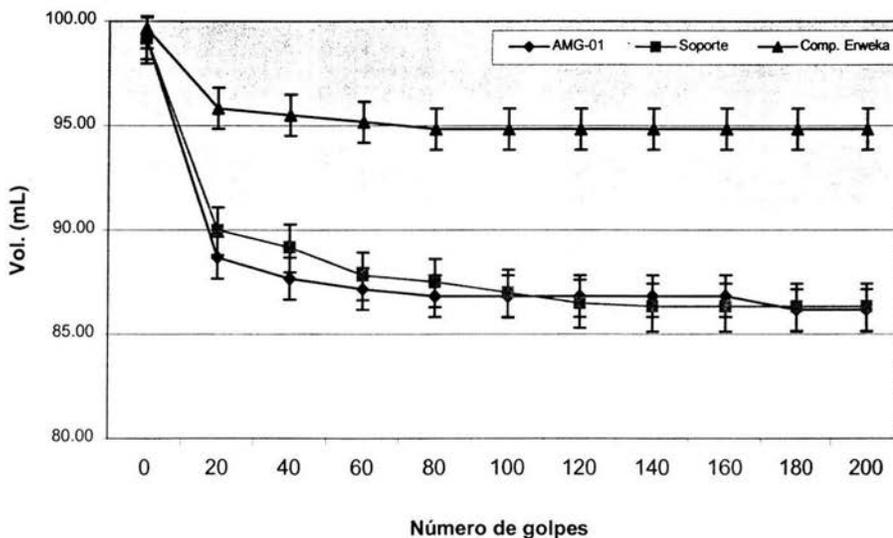
Gráfica 1. Relación de volumen contra el número de golpes del acetaminofén DC en los tres diferentes equipos.



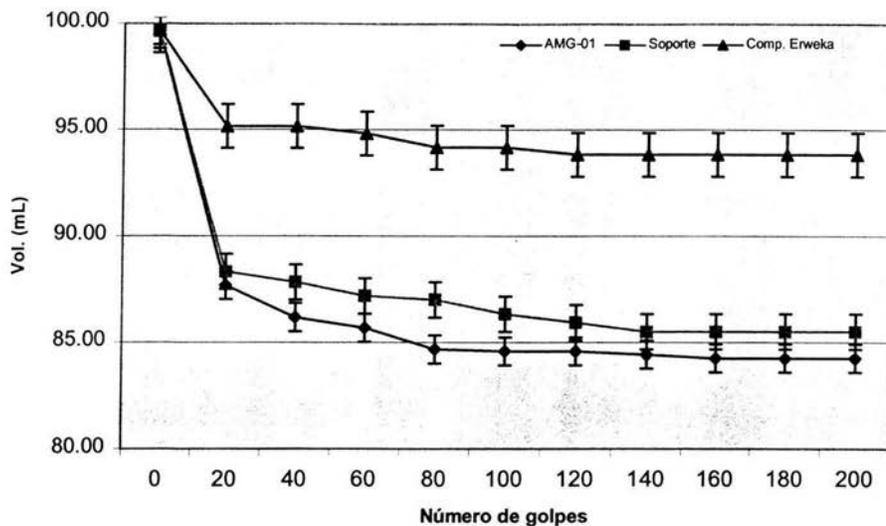
Gráfica 2. Relación de volumen contra el número de golpes del acetaminofén USP en los tres diferentes equipos.



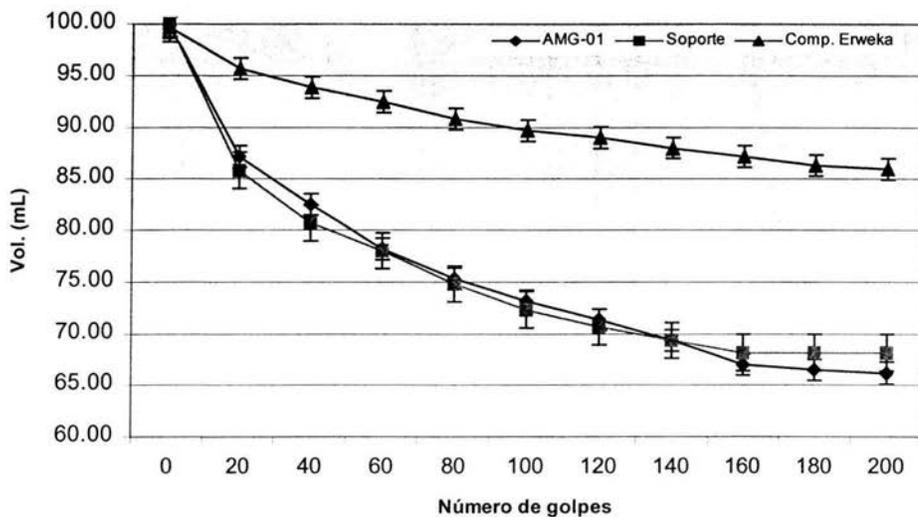
Gráfica 3. Relación de volumen contra el número de golpes del ácido acetilsalicílico granulado en los tres diferentes equipos.



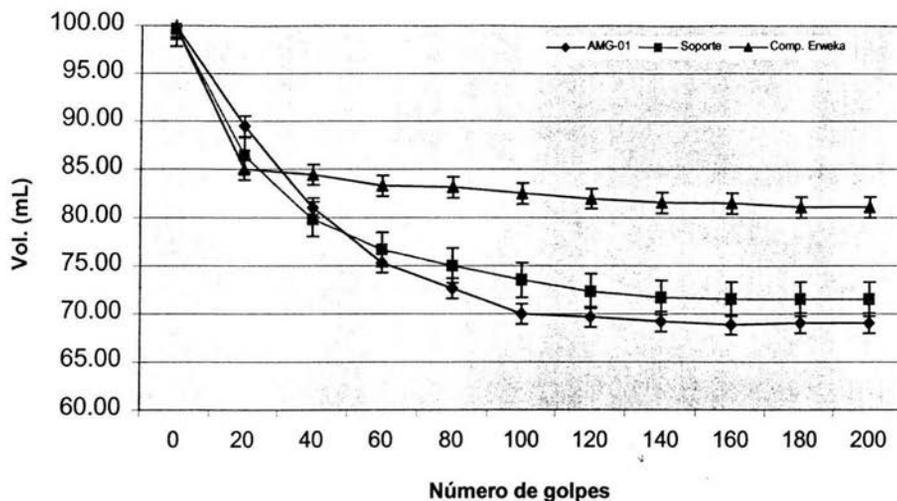
Gráfica 4. Relación de volumen contra el número de golpes del azúcar compressible en los tres diferentes equipos



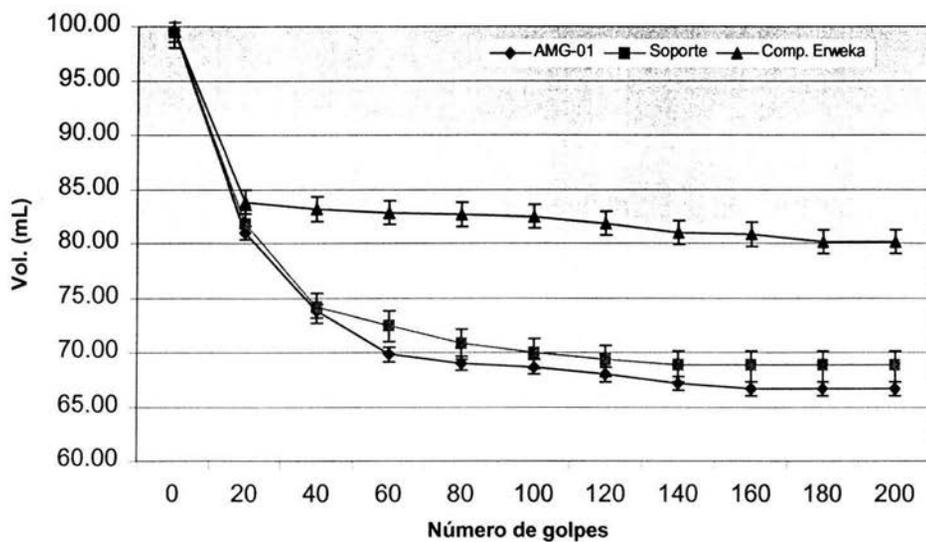
Gráfica 5. Relación de volumen contra el número de golpes del fosfato de calcio dibásico anhidro en los tres diferentes equipos.



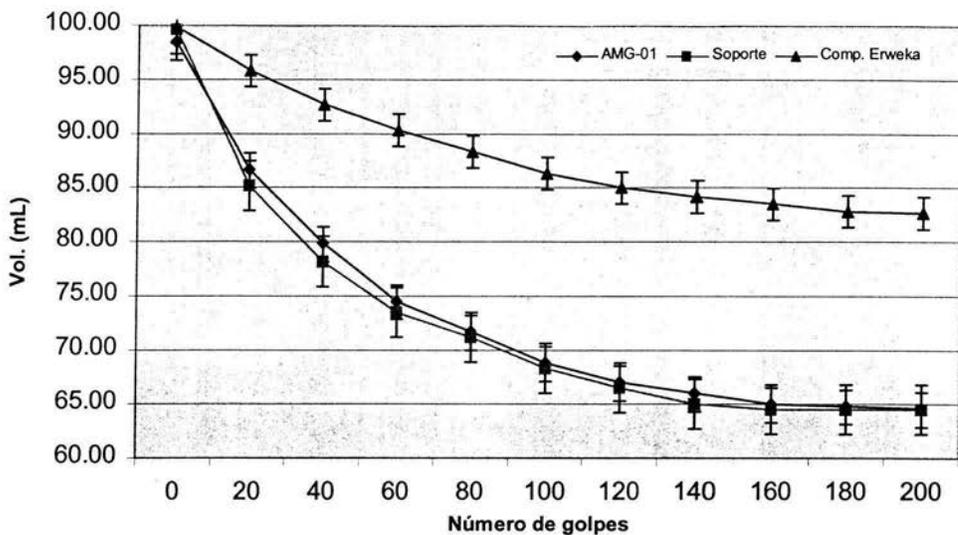
Gráfica 6. Relación de volumen contra el número de golpes del Helmccl 100 en los tres diferentes equipos



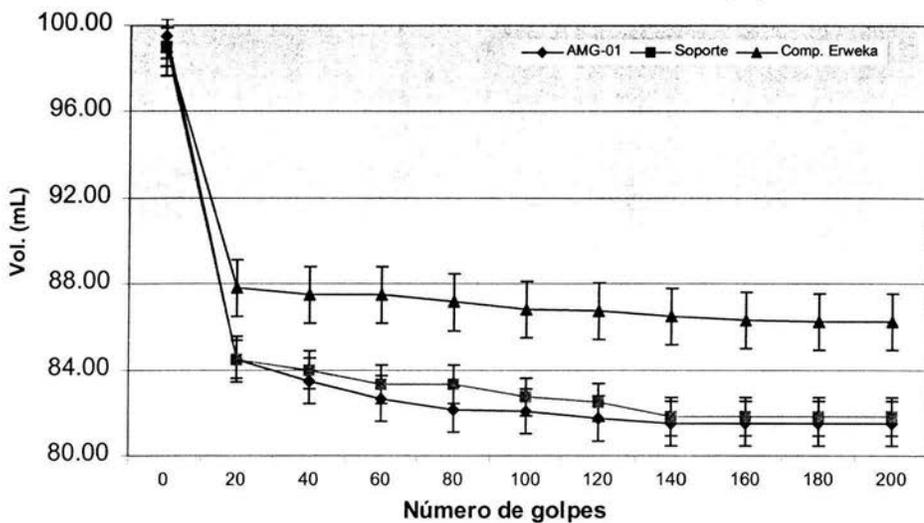
Gráfica 7. Relación de volumen contra el número de golpes del Helmccl 200 en los tres diferentes equipos.



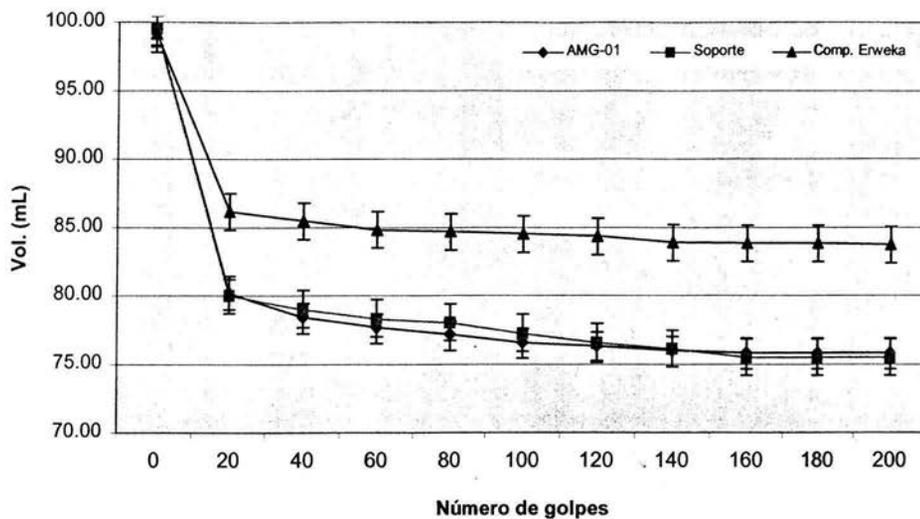
Gráfica 8. Relación de volumen contra el número de golpes de la Lactosa USP en los tres diferentes equipos.



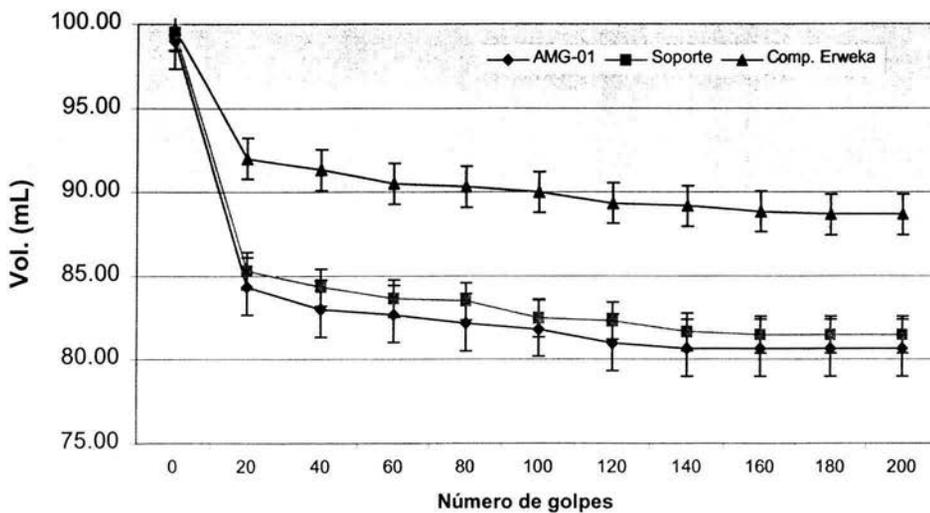
Gráfica 9. Relación de volumen contra el número de golpes del Pharmatose DCL-11 en los tres diferentes equipos.



Gráfica 10. Relación de volumen contra el número de golpes del Pharmatose DCL-21 en los tres diferentes equipos.



Gráfica 11. Relación de volumen contra el número de golpes del Tabletose en los tres diferentes equipos.



Cuadro 1. Densidad compactada, desviación estándar y coeficiente de variación de las materias primas, en los tres diferentes equipos a 200 golpes.

Materia prima	AMG-01		Soporte (no farmacopeico)		Erweka SVM1/VZ (Farmacopeico)	
	Densidad a 200 golpes (g/mL)	C. V. %	Densidad a 200 golpes (g/mL)	C. V. %	Densidad a 200 golpes (g/mL)	C. V. %
Acetaminofen DC <sup>1</sup> .	0.668 ±0.0056	0.84	0.665 ±0.00945	1.42	0.611 ±0.0027*	0.43
Acetaminofen polvo USP <sup>1</sup>	0.614 ±0.0133*	2.16	0.654 ±0.0174*	2.66	0.533 ±0.0105*	1.97
Ac. Acetilsalicílico granulado <sup>1</sup>	0.765 ±0.0042*	0.54	0.775 ±0.0058*	0.74	0.698 ±0.0025*	0.36
Azúcar compresible <sup>1</sup>	0.828 ±0.0047	0.56	0.827 ±0.0059	0.70	0.762 ±0.0056*	0.73
Fosfato de calcio dibásico anhidro <sup>1</sup>	1.088 ±0.0095*	0.87	1.057 ±0.0222*	2.1	0.84 ±0.0281*	3.34
Helmcel 100 <sup>1</sup>	0.537 ±0.0045*	0.84	0.530 ±0.0059*	1.11	0.434 ±0.0034*	0.79
Helmcel 200 <sup>1</sup>	0.539 ±0.0059*	1.10	0.552 ±0.0065*	1.19	0.428 ±0.0032*	0.75
Lactosa USP <sup>1</sup>	0.815 ±0.0120	1.47	0.859 ±0.0216	2.51	0.724 ±0.0166*	2.29
Pharmatose DCL-11 <sup>1</sup>	0.78 ±0.0029*	0.37	0.768 ±0.0080*	1.09	0.717 ±0.009*	1.30
Pharmatose DCL-21 <sup>1</sup>	0.814 ±0.0046	0.57	0.822 ± 0.0085	1.03	0.723 ±0.0043	0.59
Tablettose <sup>1</sup>	0.690 ±0.0036	0.52	0.685 ±0.0042	0.62	0.629 ±0.0077*	1.23

<sup>1</sup> Todos los factores muestran una diferencia significativa por medio de un análisis de varianza de un solo factor, con un  $\alpha = 0.05$

\* Muestran diferencia significativa por medio de la comparación múltiple (Método de Student-Newman-Keuls),  $p < 0.05$ .

Cuadro 2. Índice de Carr obtenido de las diferentes materias primas a 200 golpes.

Materia prima	AMG - 01		Soporte (no farmacopeico)		Erweka SVM1/VZ (Farmacopeico)	
	I. Carr a 200 golpes (%)	C. V. %	I. Carr a 200 golpes (%)	C. V. %	I. Carr a 200 golpes (%)	C. V. %
Acetaminofen DC. <sup>1</sup>	18.323 ±0.542	2.95	18.725 ±0.925	4.94	8.88 ±0.192*	2.16
Acetaminofen polvo USP <sup>1</sup>	39.0 ±0.894*	2.29	37.123 ±0.191*	0.51	22.443 ±1.001*	4.46
Ac. Acetilsalicílico granulado <sup>1</sup>	13.108 ±0.653	4.98	12.937 ±1.429	11.04	4.850 ±0.417*	8.59
Azúcar compresible <sup>1</sup>	15.467 ±0.898*	5.80	14.213 ±0.391*	2.75	5.855 ±0.777*	13.27
Fosfato de calcio dibásico anhidro <sup>1</sup>	34.059 ±2.040*	5.99	31.833 ±0.753*	2.36	13.707 ±1.584*	11.55
Helmcel 100 <sup>1</sup>	30.887 ±0.856*	2.77	28.258 ±0.665*	2.35	18.647 ±1.056*	5.66
Helmcel 200 <sup>1</sup>	33.108 ±0.548*	1.65	30.655 ±0.718*	2.34	19.562 ±0.928*	4.74
Lactosa USP <sup>1</sup>	34.498 ±1.269	3.68	35.452 ±0.591	1.66	17.192 ±1.003*	5.83
Pharmatose DCL-11 <sup>1</sup>	18.088 ±1.076	5.95	17.338 ±0.426	2.46	12.881 ±0.822*	6.38
Pharmatose DCL-21 <sup>1</sup>	23.785 ±0.535	2.25	23.953 ±0.800	3.34	15.545 ±0.907*	5.83
Tabletose <sup>1</sup>	18.521 ±0.931	5.02	18.092 ±0.697	3.85	11.038 ±0.672*	6.08

<sup>1</sup> Todos los factores muestran una diferencia significativa por medio de un análisis de varianza de un solo factor, con un  $\alpha = 0.05$

\* Muestran diferencia significativa por medio de la comparación múltiple (Método de Student-Newman-Keuls),  $p < 0.05$ .

Cuadro 3. Índice de Hausner obtenido de las diferentes materias primas a 200 golpes.

Materia prima	AMG - 01		Soporte (no farmacopeico)		Erweka SVM1/VZ (Farmacopeico)	
	I. Hausner a 200 golpes	C. V. %	I. Hausner a 200 golpes	C. V. %	I. Hausner a 200 golpes	C. V. %
Acetaminofen DC. <sup>1</sup>	1.224 ±0.0080	0.65	1.231 ±0.0139	1.13	1.097 ±0.0088*	0.80
Acetaminofen polvo USP <sup>1</sup>	1.640 ±0.0169*	1.03	1.59 ±0.0242*	1.52	1.29 ±0.0052*	0.4
Ac. Acetilsalicílico granulado <sup>1</sup>	1.151 ±0.0085	0.74	1.149 ±0.0191	1.66	1.051 ±0.0045*	0.42
Azúcar compresible <sup>1</sup>	1.183 ±0.0089*	0.75	1.166 ±0.0059*	0.43	1.063 ±0.0086*	0.81
Fosfato de calcio dibásico anhidro <sup>1</sup>	1.518 ±0.0161	1.06	1.467 ±0.0166	1.13	1.216 ±0.0136*	1.11
Helmcel 100 <sup>1</sup>	1.448 ±0.0183*	1.26	1.394 ±0.0137*	0.98	1.23 ±0.0159*	1.29
Helmcel 200 <sup>1</sup>	1.495 ±0.0120*	0.80	1.442 ±0.0148*	1.02	1.243 ±0.0212*	1.07
Lactosa USP <sup>1</sup>	1.526 ±0.0304*	1.99	1.545 ±0.0166*	1.07	1.207 ±0.0164*	1.35
Pharmatose DCL-11 <sup>1</sup>	1.221 ±0.0159	1.30	1.21± 0.0062	0.51	1.148 ±0.0110*	0.96
Pharmatose DCL-21 <sup>1</sup>	1.301 ±0.0157	1.20	1.304 ±0.0159	1.22	1.184 ±0.0127*	1.07
Tabletose <sup>1</sup>	1.227 ±0.0105*	0.85	1.221 ±0.0143*	1.17	1.124 ±0.0085*	0.75

<sup>1</sup> Todos los factores muestran una diferencia significativa por medio de un análisis de varianza de un solo factor, con un  $\alpha = 0.05$

\* Muestran Diferencia significativa por medio de la comparación múltiple (Método de Student-Newman-Keuls),  $p < 0.05$ .

Cuadro 4. Número de golpes y volumen alcanzado en el cual la materia prima no se compacta en más de 2% en los tres diferentes equipos.

Materia prima	AMG - 01			Soporte (no farmacopeico)			Erweka SVM1/VZ (Farmacopeico)		
	# de golpes	Media	C. V.	# de golpes	Media	C. V.	# de golpes	Media	C. V.
Ac. Acetilsalicílico granulado. <sup>1</sup>	40	87.667 ±1.211	1.38	40	89.167 ±1.472	1.65	40	95.50 ±1.225*	1.28
Acetaminofen DC. <sup>1</sup>	40	82.500 ±1.378	1.67	40	82.833 ±1.169	1.41	40	91.833 ±0.983*	1.07
Acetaminofen polvo USP <sup>1</sup>	140	61.333 ±0.516	0.84	140	63.00 ±0.632	1.00	120	79.333 ±2.658*	3.35
Azúcar compresible <sup>1</sup>	40	86.167 ±0.969*	1.12	40	87.833 ±0.753*	0.85	40	95.167 ±0.983*	1.03
Fosfato de calcio dibásico anhidro <sup>1</sup>	180	66.50 ±1.074*	1.61	140	69.333 ±1.211*	1.74	40	93.833 ±0.753*	0.80
Helmcel 100 <sup>1</sup>	120	69.667 ±1.033*	1.48	120	72.333 ±0.516*	0.71	40	84.500 ±1.049*	1.24
Helmcel 200 <sup>1</sup>	80	69.00 ±0.632	0.91	100	70.00 ±1.095	1.56	40	83.167 ±1.169*	1.40
Lactosa USP <sup>1</sup>	140	66.00 ±1.366	2.07	160	64.50 ±1.049	1.62	120	85.00 ±2.683*	3.15
Pharmatose DCL-11 <sup>1</sup>	40	83.50 ±0.837	1.00	40	84.00 ±1.414	1.68	40	87.50 ±1.378*	1.57
Pharmatose DCL-21 <sup>1</sup>	60	77.167 ±1.169	1.51	40	79.00 ±2.191	2.77	40	85.50 ±1.225*	1.43
Tablettose <sup>1</sup>	40	83.00 ±1.197	1.44	40	84.333 ±1.633	1.93	40	91.333 ±1.211*	1.32

<sup>1</sup> Todos los factores muestran una diferencia significativa por medio de un análisis de varianza de un solo factor, con un  $\alpha = 0.05$

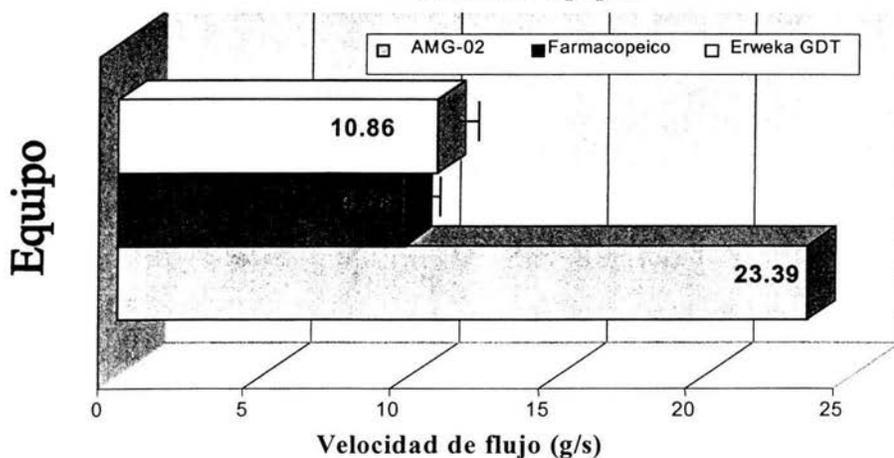
\* Muestran diferencia significativa por medio de la comparación múltiple (Método de Student-Newman-Keuls),  $p < 0.05$ .

### 7.3 Comparación del funcionamiento de los equipos de determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

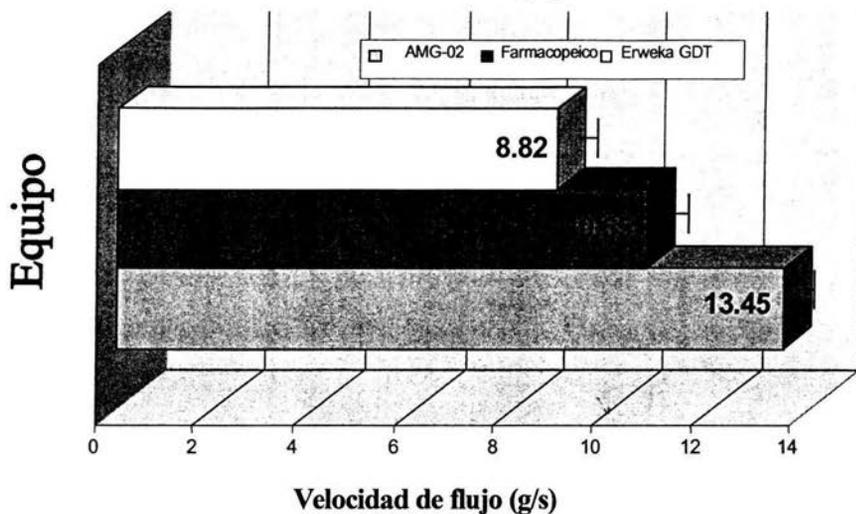
Las siguientes gráficas (12-23) muestran las diferentes velocidades de flujo y ángulo de reposo obtenidos en los tres diferentes equipos.

Al finalizar la prueba se determinó su ángulo de reposo y velocidad de flujo con lo cual se obtuvo su valor medio, desviación estándar, coeficiente de variación (Cuadros 5-6), y se llevó a cabo un estudio de análisis de varianza de un solo factor y una comparación múltiple por la prueba de Student-Newman-Keuls.

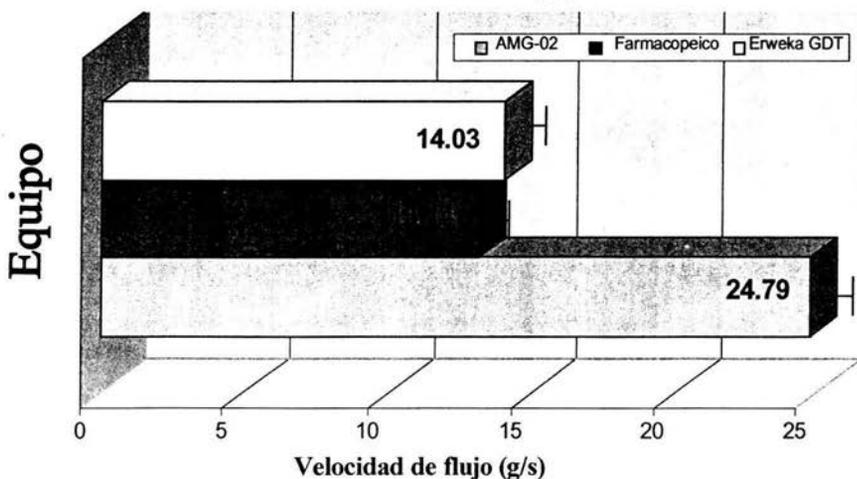
Gráfica 12. Velocidad de flujo del acetaminofén DC en los tres diferentes equipos.



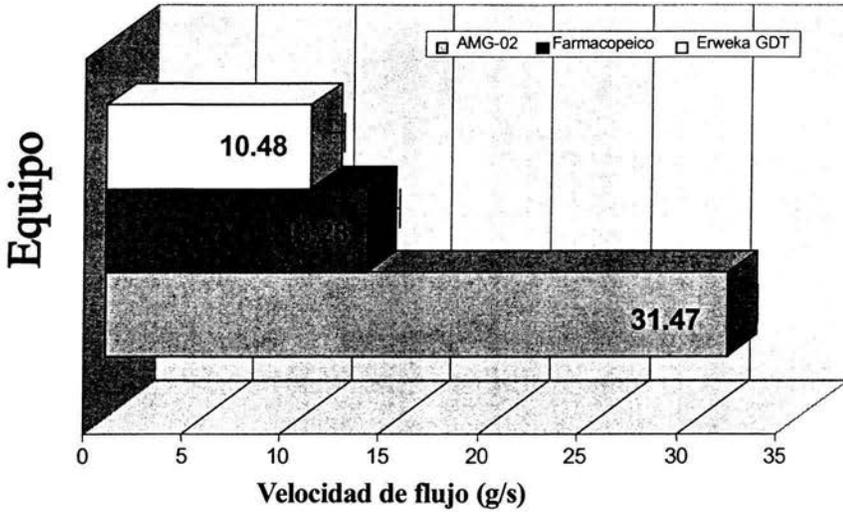
Gráfica 13. Velocidad de flujo del ácido acetilsalicílico granulado en los tres diferentes equipos.



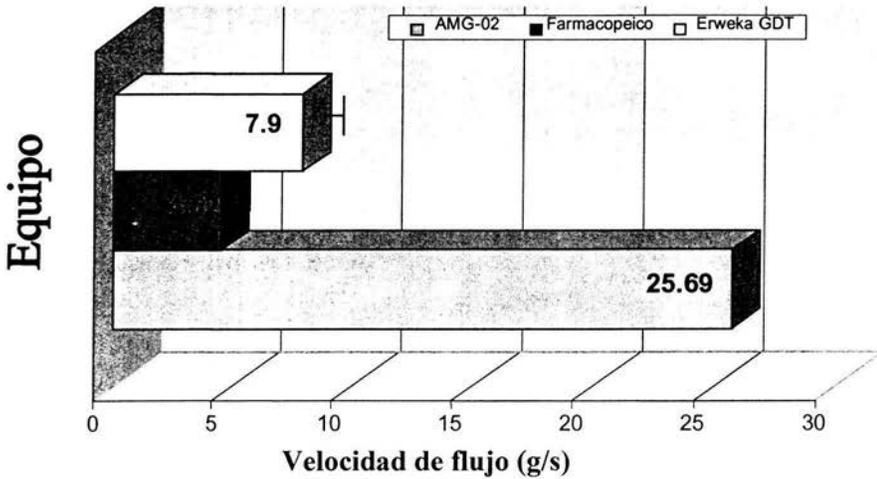
Gráfica 14. Velocidad de flujo del azúcar compresible en los tres diferentes equipos.



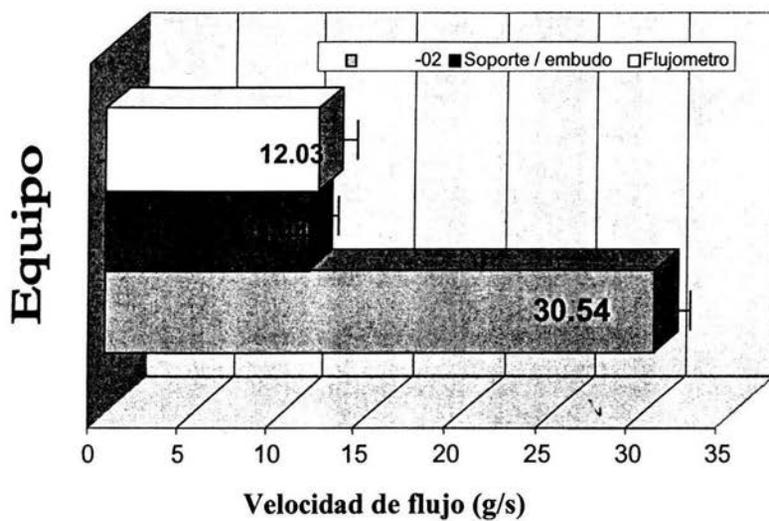
Gráfica 15. Velocidad de flujo del Pharmatose DCL-11 en los tres diferentes equipos.



Gráfica 16. Velocidad de flujo del Pharmatose DCL-21 en los tres diferentes equipos.



Gráfica 17. Velocidad de flujo del Tablettose en los tres diferentes equipos.



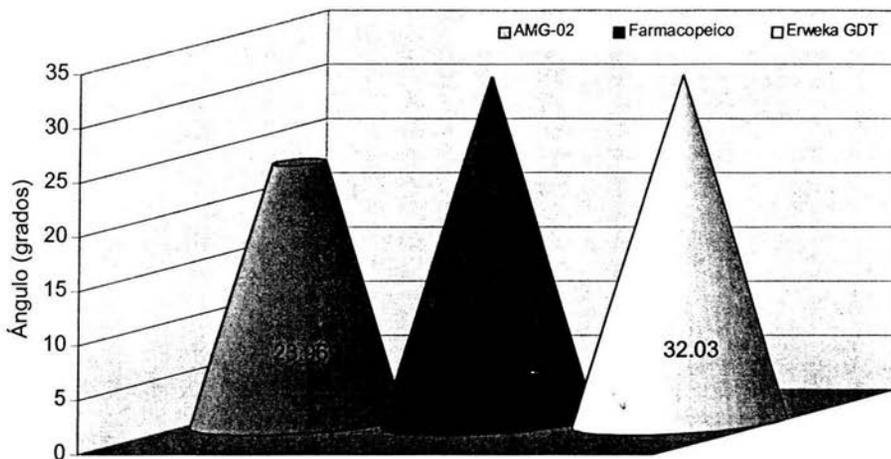
Cuadro 5. Velocidad de flujo (g/seg) en los tres diferentes equipos.

	AMG - 02		Farmacopeico		Erweka GDT	
	Velocidad de flujo (g/seg)	C. V. %	Velocidad de flujo (g/seg)	C. V. %	Velocidad de flujo (g/seg)	C. V. %
Materia prima						
Acetaminofen DC. <sup>1</sup>	23.387 ±0.356*	1.52	9.773 ±0.420*	4.29	10.865 ±0.529*	4.87
Ac. Acetilsalicílico granulado <sup>1</sup>	13.450 ±0.158*	1.17	10.650 ±0.424*	3.98	8.988 ±0.353*	3.92
Azúcar compresible <sup>1</sup>	24.458 ±0.142*	1.54	13.138 ±0.414	3.15	14.033 ±0.258	1.83
Pharmatose DCL-11 <sup>1</sup>	31.467 ±0.195*	0.62	13.283 ±0.346*	2.60	10.475 ±0.703*	6.71
Pharmatose DCL-21 <sup>1</sup>	25.683 ±0.212*	0.82	4.527 ±0.0799*	1.76	7.902 ±0.464*	5.87
Tabletose <sup>1</sup>	30.548 ±0.444*	1.45	11.44 ±0.179*	1.56	12.023 ±0.301*	2.50

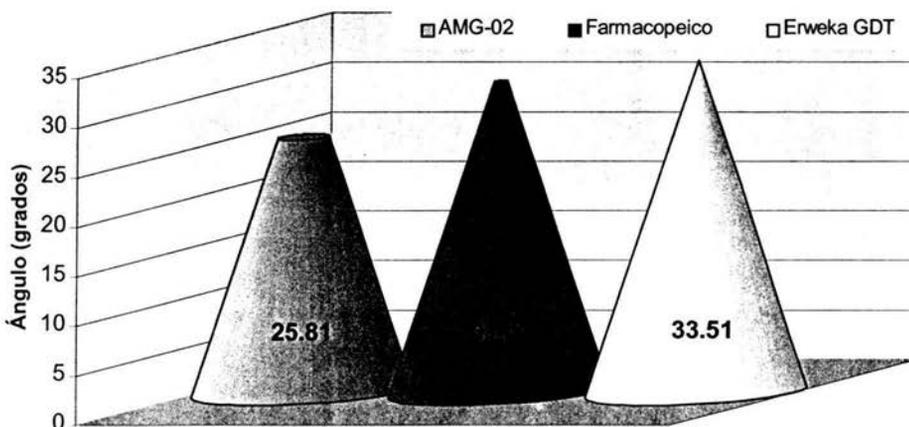
<sup>1</sup> Todos los factores muestran una diferencia significativa por medio de un análisis de varianza de un solo factor, con un  $\alpha = 0.05$

\* Muestran diferencia significativa por medio de la comparación múltiple (Método de Student-Newman-Keuls),  $p < 0.05$ .

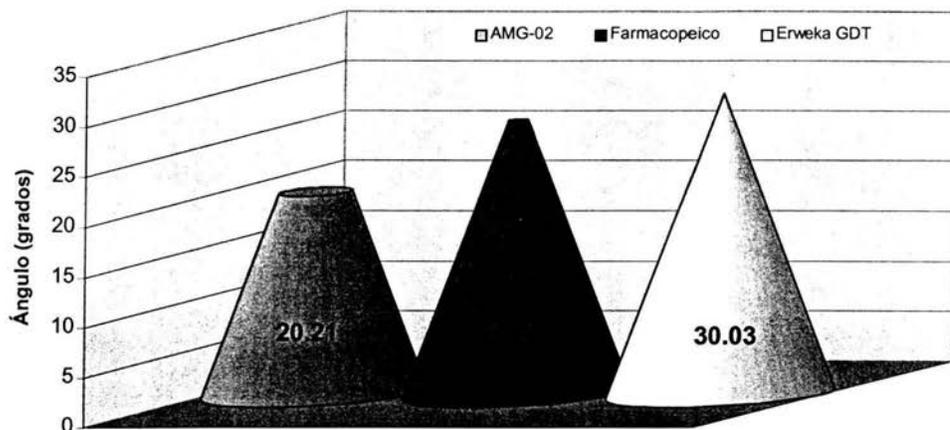
Gráfica 18. Ángulo de reposo del acetaminofén DC en los tres diferentes equipos.



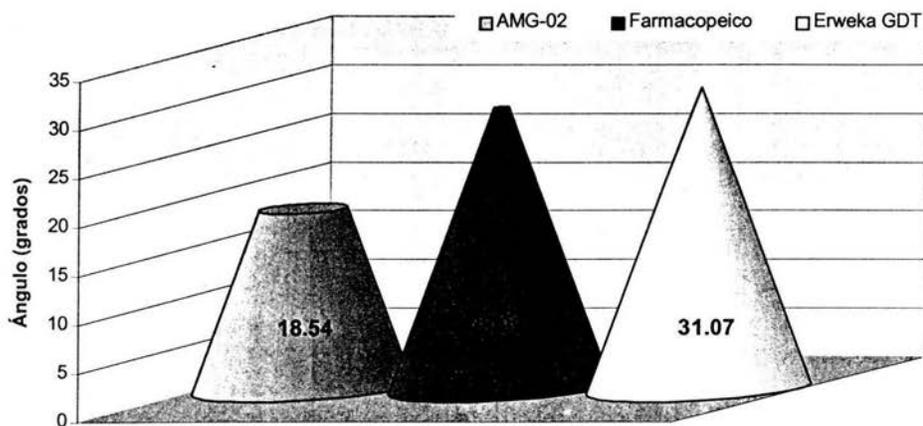
Gráfica 19. Ángulo de reposo del ácido acetilsalicílico granulado en los tres diferentes equipos.



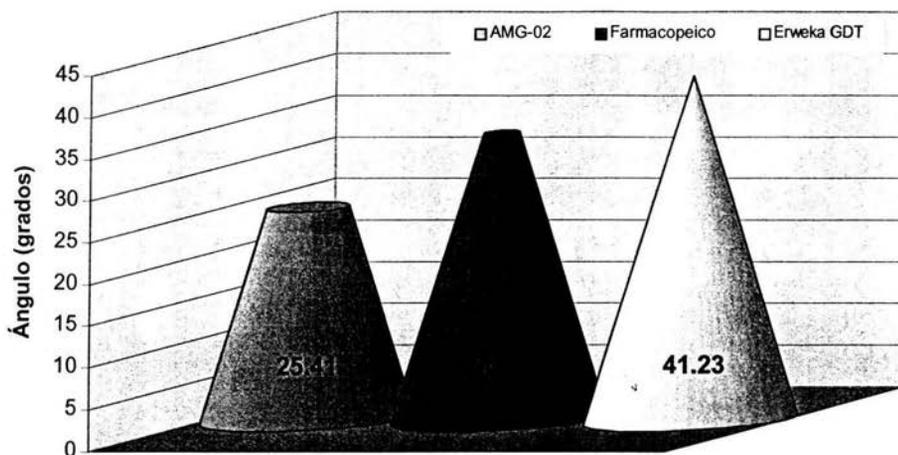
Grafica 20. Angulo de reposo del Pharmatose DCL-11 en los tres diferentes equipos.



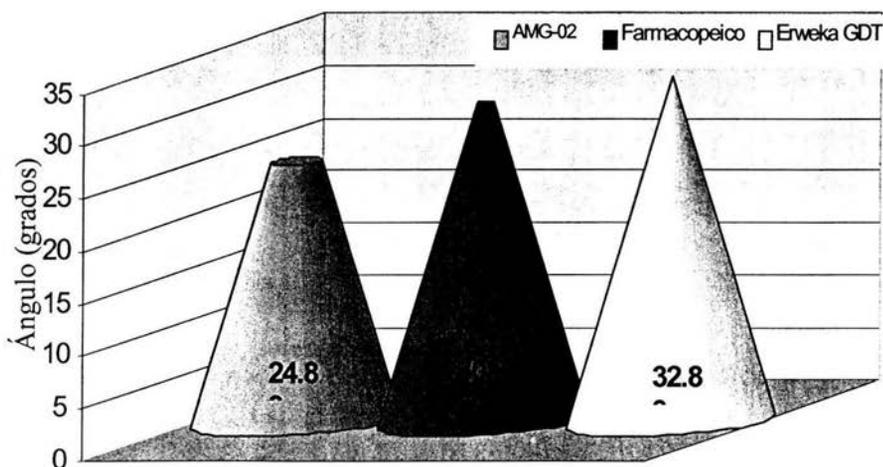
Gráfica 21. Angulo de reposo del azúcar compresible en los tres diferentes equipos.



Gráfica 22. Ángulo de reposo del Pharmatose DCL-21 en los tres diferentes equipos.



Gráfica 23. Ángulo de reposo del Tabletose en los tres diferentes equipos



Cuadro 6. Ángulo de reposo obtenido en los tres diferentes equipos.

Materia prima	AMG - 02		Farmacopeico		Erweka GDT	
	Angulo de reposo (°)	C. V. %	Angulo de reposo (°)	C. V. %	Angulo e reposo (°)	C. V. %
Acetaminofen DC <sup>1</sup> .	23.958 ±0.476*	1.98	31.763 ±1.637	5.15	32.082 ±1.347	4.20
Ac. Acetilsalicílico granulado <sup>1</sup>	25.765 ±0.312*	1.21	31.463 ±0.780*	2.48	33.513 ±1.238*	3.69
Azúcar compresible <sup>1</sup>	18.538 ±0.691*	3.72	28.987 ±0.584*	2.01	31.072 ±1.415*	4.55
Pharmatose DCL-11 <sup>1</sup>	20.212 ±0.429*	2.12	27.400 ±0.763*	2.78	30.030 ±1.441*	4.80
Pharmatose DCL-21 <sup>1</sup>	25.415 ±0.528*	2.07	34.445 ±0.870*	2.52	41.228 ±0.859*	2.08
Tabletose <sup>1</sup>	23.825 ±0.729*	3.06	30.372 ±1.068*	3.51	32.828 ±1.093*	5.79

<sup>1</sup> Todos los factores muestran una diferencia significativa por medio de un análisis de varianza de un solo factor, con un  $\alpha = 0.05$

\* Muestran diferencia significativa por medio de la comparación múltiple (Método de Student-Newman-Keuls),  $p < 0.05$ .

## **8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

Los equipos propuestos presentan ciertas ventajas sobre los equipos y métodos con los cuales se comparó su funcionamiento; por ejemplo, para el equipo modelo AMG-01 para la compactación de los polvos se tiene que:

- La base al tener un forro especial (poliuretano de baja densidad), disminuye el riesgo de estrellado de la probeta; además, sus tres soportes extras brindan mayor estabilidad a la base durante la prueba.
- El anillo que también está forrado de este material, tiene el mismo propósito de disminuir el riesgo de estrellado de la probeta.
- El soporte al poseer un tope a 3.5 cm de la base, brinda una altura fija, entre 4-4.5 cm de la base al anillo.

En un análisis de varianza de un solo factor, se muestra que existen diferencias significativas entre los tres equipos. Para saber cuáles tratamientos mostraban diferencia se utilizó el método de comparación múltiple (Prueba de Student-Newman-Keuls) en los tres grupos de datos, dando como resultado en la mayoría de los casos, que los resultados

obtenidos en el equipo AMG-01, y el método de soporte (graficas 1-11), difieren del compactador Erweka SMV1/VZ.

Así, lo similar de las curvas (AMG-01 y el método de soporte) se puede deber a que los equipos manuales, se basan principalmente en la fuerza del impacto que recibe la probeta, al momento de dejarla caer sobre la base; mientras que en el equipo Erweka modelo SMV1/VZ, que tiene un número fijo de revoluciones o golpes por minuto, levanta únicamente la probeta de 4-6 mm, lo que ocasiona que el polvo se compacte levemente no mostrando su compactación real (Villafuerte, 1998).

Por otra parte en la comparación entre los índices de Carr y Hausner, se puede observar también una similitud entre el equipo propuesto y el método de soporte.

Sin embargo, por un análisis de varianza de un solo factor, se muestra que los índices de Carr y Hausner de los tres equipos AMG-01, soporte y compactador Erweka SVM1/VZ, muestran diferencias significativas entre los tratamientos de datos, de todas las materias primas que se analizaron (Cuadros 2 y 3); lo que significa, que a pesar de la similitud de los resultados, uno o más grupos de datos varían entre sí.

Así, un análisis de comparación múltiple, muestra que existen similitudes entre los grupos de datos, tanto del índice de Carr como de Hausner, en su comparación entre los equipos propuestos y el de soporte. Es decir, los resultados obtenidos por estos dos métodos son similares (ver gráficas 1-11 y cuadros 2-3).

El equipo modelo AMG-02 que determina ángulo de reposo y velocidad de flujo, presenta las siguientes ventajas:

- La base grabada facilita la medición del diámetro formado por el polvo, obteniendo un dato mucho más preciso.
- El soporte grabado en centímetros y milímetros, sirve de apoyo al anillo, a las pinzas sujetadoras del embudo y principalmente como guía para la varilla de medición de la altura.
- La varilla que es parte del soporte, cumple con la función primordial de medir la altura del polvo, facilitando la precisión de la lectura.
- Las pinzas sujetadoras del embudo, ayudan a que éste se mantenga en un mismo lugar durante toda la prueba.

- El embudo al ser de acero inoxidable brinda una mayor confiabilidad de no contaminar la materia prima; así como su sistema de cerrado en la base, da la facilidad de permitir el flujo del polvo, sin tener que introducir objetos extraños al equipo.

En cuanto a la comparación del funcionamiento de los equipos para determinar ángulo de reposo y velocidad de flujo; se observa en las gráficas como el equipo propuesto obtiene un mejor flujo de polvo, contra el método farmacopeico y el equipo Erweka GDT. La anterior aseveración se basa en los datos obtenidos experimentalmente, y que se pueden observar en los cuadros 5 y 6.

Cabe resaltar que uno de los factores que aumentan la velocidad de flujo, es el diámetro de salida del embudo. Este factor se controló en el equipo propuesto fijando un diámetro de salida de embudo de 1 cm, diámetro idéntico al del equipo Erweka GDT, y solo superior por 1 mm al farmacopeico.

El ángulo de reposo también se ve disminuído en el equipo propuesto. Esto se puede deber a que a mayor velocidad de flujo las partículas tienden a acomodarse de tal forma que disminuyen su fricción durante la caída, realizando un mejor acomodo (Villafuerte, 1998).

Así también se llevó a cabo un análisis de varianza de un solo factor; dando como resultado una diferencia significativa entre los tratamientos, por lo que se realizó una comparación múltiple, lo que mostró que existe una diferencia entre todos los grupos (cuadro 6); es decir, que los tres equipos utilizados en el estudio, arrojaron resultados que muestran la existencia de claras ventajas en la utilización del equipo propuesto AMG-02 (ver gráficas 12-23), para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

## **9. CONCLUSIONES.**

Se puede concluir con base en los resultados obtenidos, que los dos equipos diseñados, tanto el compactador de polvos AMG-01 como el utilizado en la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo AMG-02, presentan características aceptables (ver gráficas 1-23 y cuadros 1-6); siendo superiores en cuanto al diseño a los ya existentes, es decir, que los equipos obtenidos cumplen para lo que fueron diseñados, determinación de parámetros reológicos.

El equipo AMG-01 para compactación de polvos, presenta esta superioridad principalmente frente al método de soporte. Los aspectos superiores son:

- Altura fija del anillo para golpear la probeta.
- Menor riesgo de romper la probeta.
- Mayor estabilidad durante la prueba
- Facilidad de armado y limpieza.
- Soporte ajustable.

En cuanto al equipo para determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo AMG-02, sus ventajas son:

- Lectura casi inmediata de la altura y el diámetro de la base del polvo vertido.
- Fácil armado.
- Muy resistente.
- Facilidad de limpieza.
- Disminución del tiempo de análisis.

En cuanto al objetivo de estandarización, se concluye que los diferentes métodos para la obtención de los parámetros reológicos: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo y ángulo de reposo, pueden ser utilizados por el analista, con la seguridad de que los resultados que se obtengan serán confiables y reproducibles, con base a las desviaciones estándar y coeficientes de variación calculados (cuadros 1-6).

## **10. PROPUESTAS.**

- Que los métodos de determinación de parámetros reológicos desarrollados en este trabajo, sean validados con la finalidad de dar una mayor confiabilidad a los resultados que se obtengan.
- Que exista un programa de desarrollo de equipos e instrumentos dentro de la institución, que apoye a los alumnos desde los primeros semestres de la carrera, hasta los que se encuentren en vías de titulación, con la finalidad de apoyar su creatividad en cuanto al diseño y construcción de equipos e instrumentos, dado que la sociedad en general no comprende lo que es un “prototipo”.

## 11. ANEXOS.

Los procedimientos normalizados de operación para cada equipo, se encuentran documentados con los siguientes códigos otorgados por los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

---

---

CÓDIGO	EQUIPO
PNO-0119-04-01	Modelo AMG-01 para la compactación de polvos.
PNO-0120-04-01	Modelo AMG-02 para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo.

---

---

## 12. REFERENCIAS.

- British Pharmacopoeia (1993). First edition. London, England; **II**: 733-757.
- Real Farmacopea Española (1997). Ministerio de Sanidad y Consumo. Barcelona, España: 146-147.
- Unites States Pharmacopeia (2002). 25<sup>th</sup> Edition: 2013-2025, 2056-2057, 2060.
- Brittain GH, (2001). Particle-size distribution – representations of particle shape, size, and distribution. *Pharmaceutical Technology*; **25**: 38-45
- Carr R, (1965). Evaluating flow properties of solids. *Chemical Engineering*; **72**: 163-168.
- Cazanave BA, Marchal P, Falk V, (1999). Experimental study of powder rheological behaviour. *Powder Technology*; **103**: 58-64.
- Chowhan TZ, (1994). Sampling of particulate systems. *Pharmaceutical Tecnology*; **18**: 48-56.

- Chowhan TZ, (1997). Functionality of excipients: Status of physicals test method chapters. *Pharmaceutical Tecnology*; **21**: 48-50.
  
- Clark LG, (1961). Enciclopedia de química. Barcelona, España: *Ediciones Omega*: 162-163, 514-533.
  
- Comisión Interinstitucional de Practicas Adecuadas de Manufactura, (1995). *Guía de practicas adecuadas en almacenes de la industria farmacéutica*. Monografía técnica No. 9, México DF: 19.
  
- Crowder MT, Hickey JA, (2000). La física del flujo de polvo aplicada a los sólidos farmacéuticos. *Latín América Pharmaceutical Technology*; **4**: 15-22.
  
- Gennaro RA, (1998). Farmacia. 19ª Edición. Buenos aires, Argentina: *Editorial Medica Panamericana*; **II**: 2446-2469.
  
- González EA, (1996). Caracterización de sólidos farmacéuticos. *Memorias del Simposium de tecnología para las formas farmacéuticas sólidas*; Asociación Farmacéutica Mexicana.

- [http://www.pretech.nu/products/Er\\_powder.htm](http://www.pretech.nu/products/Er_powder.htm). 4:10 pm. 16 de noviembre del 2003.
- <http://www.pharma-test.de/pdfs/powder.m/pttdl.pdf>. 3:55 pm. 17 de noviembre del 2003.
- Khan F, Pilpel N, (1988). The effect of moisture on the density, compaction and tensile strength of microcrystalline cellulose. *Powder Technology*; **54**: 161-164.
- Kukura J, Arratia CP, Szalai SE, (2002). Understanding pharmaceutical flows. *Pharmaceutical Technology*; **26**: 48-70.
- Lachman L, (1986). The theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third edition. Philadelphia, USA: *Lea & Febiger*: 66-77.
- Lieberman AH, (1989). Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets. Second edition. New York, USA: *Marcel Dekker*: 6-9, 32-41.
- Lunckham FP, (1989). The measurement of interparticle forces. *Powder Technology*; **58**: 75-91.

- Martínez LT, Ibarra TA, Villafuerte RL, (2001). Propiedades reológicas de los polvos farmacéuticos: Un nuevo equipo. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*; **32**: 11-15.
- Medécigo MC, Villafuerte RL, (1993). Compactibilidad de materiales con diferente tamaño de partícula. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*; **24**: 17-24.
- Montejo GGV, (1981). Tecnología farmacéutica-texto para el ingeniero farmacéutico. 4ª edición. Zaragoza, España: *Editorial Acribia*: 21-27, 184-187.
- Ramírez F, Villafuerte RL, (1994). Caracterización de polvos para compresión. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*; **25**: 19-25.
- Schwedes J, Schulze D, (1990). Measurement of flow properties of bulk solids. *Powder Technology*; **61**: 59-67.
- Secretaria de Salud, (2000). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición, México DF: 114-115, 1025-1035.
- Standish N, Yu AB, (1990). A study of particle size distributions. *Powder Technology*; **62**: 101-118.

- Standish N, Yu AB, Zou PR, (1991). Optimization of coal grind for maximum bulk density. *Powder Technology*; **68**: 175-186.
  
- Villafuerte RL, (1998). Productos farmacéuticos sólidos – Operaciones unitarias farmacéuticas. *Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional*, México DF; **I**: 96-108.
  
- Visser J, (1989). Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. *Powder Technology*; **58**: 1-10.
  
- VonBehren DA, (1997). Caracterización física de los excipientes en la practica. *Latín America Pharmaceutical Technology*; **1**: 22-24.