



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**CUAUTILÁN**

**“DESARROLLO DE MATERIAL DIDÁCTICO  
EXPERIMENTAL PARA EL LABORATORIO DE  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II DE LA CARRERA DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A N :**

**MIRANDA GONZÁLEZ ROBERTO EFRAÍN  
NIETO ARIAS JOSÉ CARLOS**

ASESOR: DR. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA



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.

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	ii
RESUMEN	v
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: MOLIENDA	
3.1. INTRODUCCIÓN	4
3.2. OBJETIVOS	6
3.3. PRERREQUISITOS	6
3.4. MATERIAL	7
3.5. EQUIPOS	7
3.6. PROCEDIMIENTO	8
3.7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	14
3.8. REFERENCIAS	15
4. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: SECADO	
4.1. INTRODUCCIÓN	16
4.2. OBJETIVOS	20
4.3. PRERREQUISITOS	20
4.4. MATERIAL	20
4.5. REACTIVOS	21
4.6. EQUIPOS	21
4.7. FORMULACIÓN	24
4.8. PROCEDIMIENTO	24
4.9. ANÁLISIS DE RESULTADOS	29
4.10. REFERENCIAS	29
5. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: REOLOGÍA	
5.1. INTRODUCCIÓN	31
5.2. OBJETIVOS	33
5.3. PRERREQUISITOS	34
5.4. MATERIAL	34
5.5. REACTIVOS	34
5.6. EQUIPOS	34
5.7. PROCEDIMIENTO	36
5.8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	38
5.9. REFERENCIAS	39
6. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DE COMPRIMIDOS DE MEBENDAZOL	
6.1. INTRODUCCIÓN	40
6.2. OBJETIVOS	43
6.3. PRERREQUISITOS	43
6.4. MATERIAL	43

6.5.	REACTIVOS	44
6.6.	EQUIPOS	44
6.7.	PROCEDIMIENTO	46
6.8.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	47
6.9.	REFERENCIAS	49
7.	PRÁCTICA EXPERIMENTAL: DISOLUCIÓN DE GRANULOS DE MEBENDAZOL	
7.1.	INTRODUCCIÓN	50
7.2.	OBJETIVOS	52
7.3.	PRERREQUISITOS	52
7.4.	MATERIAL	53
7.5.	REACTIVOS	53
7.6.	EQUIPOS	53
7.7.	PROCEDIMIENTO	55
7.8.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	55
7.9.	REFERENCIAS	57
8.	PRÁCTICA EXPERIMENTAL: TEORÍA DE PERCOLACIÓN APLICADA A LA FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS	
8.1.	INTRODUCCIÓN	59
8.2.	OBJETIVOS	61
8.3.	PRERREQUISITOS	61
8.4.	MATERIAL	62
8.5.	REACTIVOS	62
8.6.	EQUIPOS	62
8.7.	FORMULACIÓN	64
8.8.	PROCEDIMIENTO	64
8.9.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	68
8.10.	REFERENCIAS	69
9.	CONCLUSIONES	70
10.	REFERENCIAS GENERALES	71

## LISTA DE ABREVIATURAS

<i>a</i>	Largo del alimentador
<i>A</i>	Factor pre-exponencial
$A_s$	Superficie del sólido expuesta a la solución
aprox	Aproximadamente
$\text{cm}^3$	Centímetro cúbico
<i>C</i>	Concentración del soluto disuelto a un tiempo
$C_s$	Valor de solubilidad
$^{\circ}\text{C}$	Grado centígrado
CMC	Carboximetilcelulosa
cp	Centipoise
<i>d</i>	Velocidad de cizalla
$\frac{dc}{dt}$	Velocidad de disolución del sólido
<i>D</i>	Diámetro
$D_f$	Coefficiente de difusión
<i>E<sub>a</sub></i>	Energía de activación
<i>E<sub>d</sub></i>	Edición
Exc	Excipiente
$\tau$	Esfuerzo de cizalla
<i>F</i>	Friabilidad
FD&C	Food Drugs and Cosmetology
FES-C	Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Fig	Figura
<i>g</i>	Gramo
<i>G</i>	Velocidad de disolución intrínseca
<i>h</i>	Grosor de la capa hidrodinámica
HCl	Ácido clorhídrico
HR	Humedad relativa
<i>k</i>	Constante de velocidad de secado
<i>K</i>	Constante de velocidad de disolución
$k_p$	Constante de proporcionalidad

$k_d$	Constante de disolución intrínseca
kg	Kilogramo
KN	Kilonewton
kp	Kilopondio
LEM	Laboratorio de Estudios Multidisciplinarios
ln	Logaritmo natural
log	Logaritmo
$m$	Pendiente
$m^2$	Metro cuadrado
$\mu m$	Micrómetro
mg	Miligramo
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
M	Masa de los comprimidos
$M_0$	Masa inicial de los comprimidos
$M_f$	Masa final de los comprimidos
N	Normalidad
$nm$	Nanómetro
$\eta$	Viscosidad
N°	Número
$N_c$	Velocidad crítica
%	Por ciento
$\rho$	Densidad
Pa	Pascal
PA	Principio Activo
pp	Precipitado
p.p.p.	Partes por millón
p/p	Proporción peso-peso
p/v	Proporción peso-volumen
Prom	Promedio
$r$	Distancia del centro de la corona al centro de la matriz

R	Constante universal de los gases
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundo
S	Solubilidad
T	Temperatura
t	Tiempo
$t_{50}$	Tiempo de secado al 50%
TBS	Temperatura de bulbo seco
$T_c$	Tiempo de contacto
USP	United States Pharmacopeia
vs	versus
V	Volumen
$w$	Masa del granulado para cada tiempo
$w_0$	Masa inicial del granulado
$w_\alpha$	Masa final del granulado
$W_t$	Masa de partícula a un tiempo
$W_0$	Masa inicial de la partícula
$\omega$	Velocidad de flujo del granulado
$\varpi$	Velocidad de la tableteadora
$\sigma$	Desviación estándar

## **RESUMEN**

En el presente trabajo se elaboró material didáctico experimental para el laboratorio de la asignatura Tecnología Farmacéutica II de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo. Los temas fueron elegidos para el desarrollo de cada una de las prácticas considerando las necesidades, exigencias y nuevas teorías surgidas recientemente como alternativas para explicar fenómenos de las diferentes formas farmacéuticas. Se llevó a cabo una investigación bibliográfica y el desarrollo experimental de cada uno de los temas seleccionados. Posteriormente se realizó por triplicado la experimentación práctica de cada tema, para establecer las condiciones adecuadas para el desarrollo, control y coordinación de tiempos que permitan ajustarse a la duración de la sesión experimental. Los resultados obtenidos para cada una de las prácticas fueron analizados bajo los conceptos teóricos de cada tema, siendo estos excelentes, lo cual nos permitió establecer el procedimiento y estandarización de las condiciones de operación mas adecuadas de los equipos utilizados para cada experimentación. Con lo que se pretende involucrar al alumno con situaciones lo más reales posibles a la industria farmacéutica.



## 1. INTRODUCCIÓN

La carrera de Químico Farmacéutico Biólogo (Plan, 1977) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (FES-C) a partir del octavo semestre se divide en dos orientaciones: Farmacia y Bioquímica Clínica. En la orientación Farmacia se encuentran las asignaturas de: Tecnología Farmacéutica II, Fisicoquímica Farmacéutica, Biofarmacia, Legislación y Administración Farmacéutica, Desarrollo Analítico, Diseño y Estabilidad de Medicamentos y Microbiología Farmacéutica.

Con la finalidad de apoyar las clases teóricas de la materia de Tecnología Farmacéutica II se elaboró un manual experimental, mediante el cual se pretende involucrar al alumno con equipo industrial y pueda experimentar situaciones lo mas reales posibles a la industria farmacéutica.

Los temas para el desarrollo de cada una de las prácticas fueron elegidos considerando las necesidades, exigencias y nuevas teorías las cuales han surgido recientemente como alternativas para explicar fenómenos en formas farmacéuticas, e involucrar al Químico Farmacéutico Biólogo con las necesidades y tendencias actuales dentro del desarrollo y fabricación de medicamentos. Dando origen a los siguientes temas:

- Molienda.
- Secado.
- Reología.
- Disolución.
- Percolación.

La asignatura de Tecnología Farmacéutica II dentro de su programa contempla sesiones teóricas y prácticas, esta ultima llevándose a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Estudios Multidisciplinarios de Farmacia (LEM-Farmacia), ubicado dentro de la FES-C Campo 1.

Para la enseñanza de las sesiones prácticas de la asignatura de Tecnología Farmacéutica II, actualmente se cuenta con un manual que contempla los temas ya antes mencionados, y otros más. Del manual ya existente se retomaron los temas de molienda, secado y reología. Estos temas se eligieron debido a que era necesario involucrar al alumno con equipo de uso industrial comúnmente empleado en las operaciones de fabricación de formas farmacéuticas: molino de bolas, reómetro, termómetro de infrarrojo e higrómetro, que se encuentran en las instalaciones de la FES-C Campo 1, así como involucrar al alumno con métodos y técnicas empleados para caracterizar excipientes farmacéuticos.

Considerándose para la experiencia práctica de cada tema que el alumno conozca las características y la operación de equipo industrial vinculado a la fabricación de medicamentos.

Para la elaboración de cada práctica se consideró lo siguiente:

- a) Tiempos que permitan ajustarse a la sesión experimental.
- b) Aplicación de la práctica dentro del ámbito farmacéutico.
- c) Reactivos con precios bajos, de fácil adquisición y de baja toxicidad.

Además el manual está diseñado con la finalidad de generar en el alumno responsabilidades a nivel industrial, con lo que se logrará obtener un panorama amplio del área farmacéutica.

## **2. OBJETIVOS**

### **GENERAL.**

- Desarrollar nuevas prácticas y actualizar las ya existentes para la enseñanza experimental de Tecnología Farmacéutica II de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo.

### **PARTICULARES.**

- Establecer los Procedimientos Normalizados de Operación en forma didáctica y sistematizada para ser incluidos dentro del manual de prácticas de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.
- Integrar los conocimientos adquiridos en la parte teórica del curso de Tecnología Farmacéutica II, con la parte experimental, a través del análisis de los fenómenos que ocurren en la producción de medicamentos.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 3. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: MOLIENDA.

#### 3.1. INTRODUCCIÓN:

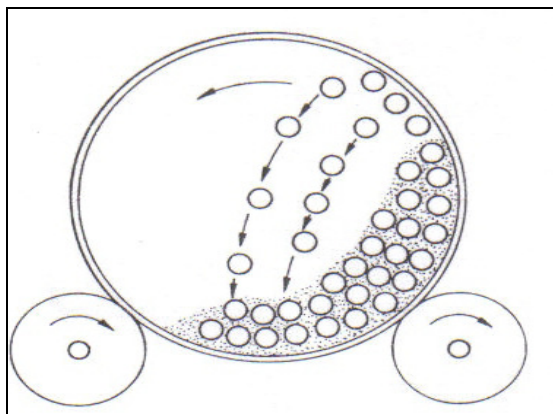
La molienda es una operación unitaria que reduce la talla promedio de las partículas de una muestra sólida. La reducción se lleva a cabo dividiendo o fraccionando la muestra por medios mecánicos hasta el tamaño deseado, algunos de los métodos empleados para la reducción del tamaño de partículas son por compresión, impacto y frotamiento de cizalla, cuando se reduce el tamaño de partícula de los polvos, se modifican sus propiedades, por lo que es necesario realizarle evaluaciones para conocer su comportamiento.

En la industria farmacéutica los polvos constituyen las materias primas para la elaboración de numerosas formas farmacéuticas, por lo tanto es necesario realizar un estudio del flujo de los polvos. Lo anterior se debe a que el flujo de los polvos influye sobre algunas operaciones básicas como son: mezclado, compresión, secado, entre otras; las cuales están implicadas en el proceso de elaboración de formas farmacéuticas por ejemplo: comprimidos, cápsulas, granulados, entre otras.

En la presente actividad experimental correspondiente al tema de molienda hace uso del molino de bolas, el cual consta de un tambor cilíndrico metálico que en su interior se encuentra recubierto de porcelana y contiene bolas de porcelana, acero o piedra. En este equipo se lleva acabo la mayor parte de la reducción del material por impacto. Cuando el molino gira sobre su propio eje provoca que las bolas sean arrastradas por el tambor giratorio y por gravedad, estas caigan en cascada causando un golpeteo sobre el material a moler (Fig. 3.1.).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 3.1.** Al girar el molino las bolas ruedan en el lecho del molino produciendo fricción. Posteriormente, debido al giro del molino, éstas caen en cascada triturando los sólidos por impacto. (Helman, 1984).

Cuando la velocidad del molino es muy lenta las bolas ruedan por la periferia del molino provocando la disminución del sólido por frotamiento entre las bolas y la pared del molino. Pero si la velocidad del molino es excesiva se supera la velocidad angular crítica del molino, en la cual la fuerza centrífuga se iguala a la fuerza de gravedad, provocando que las bolas se mantengan fijas a la periferia del tambor, por lo cual no ocurre ningún efecto de molienda (Helman, 1984).

La velocidad angular crítica está definida como  $N_c = \frac{76.63}{\sqrt{D}}$  donde  $N_c$  es la velocidad crítica en rpm, y D es el diámetro interno del molino en pies (Lieberman, 1996).

Debido a que durante el proceso de molienda cambian las características granulométricas del material es necesario conocer sus propiedades antes, durante y después del proceso, para lo cual se realiza un análisis granulométrico y algunas evaluaciones para determinar las propiedades de flujo entre las cuales se encuentran las siguientes: velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad consolidada, cada una de ellas dará una información parcial del flujo del material.










## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 3.2. OBJETIVOS:

El estudiante deberá ser capaz de:

- i. Conocer los principales parámetros involucrados en el proceso de molienda.
- ii. Operar el molino de bolas COMESA y conocer sus características principales.
- iii. Realizar la reducción del tamaño de partícula de una muestra de azúcar empleando el molino de bolas.
- iv. Realizar un análisis granulométrico y evaluaciones de flujo al material antes, durante y después del proceso de molienda.
- v. Establecer la influencia de la molienda en las propiedades del polvo.

### 3.3. PRERREQUISITOS:

- |   |   |
|---|---|
|  Definición de molienda        |  Uso de papel probabilidad y log- probabilidad |
|  Tipos de molinos              |  Distribución normal y log-normal              |
|  Usos farmacéuticos del azúcar |  Ecuaciones de Hatch y Choate                  |
|  Granulometría                 |   |



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 3.4. MATERIAL:

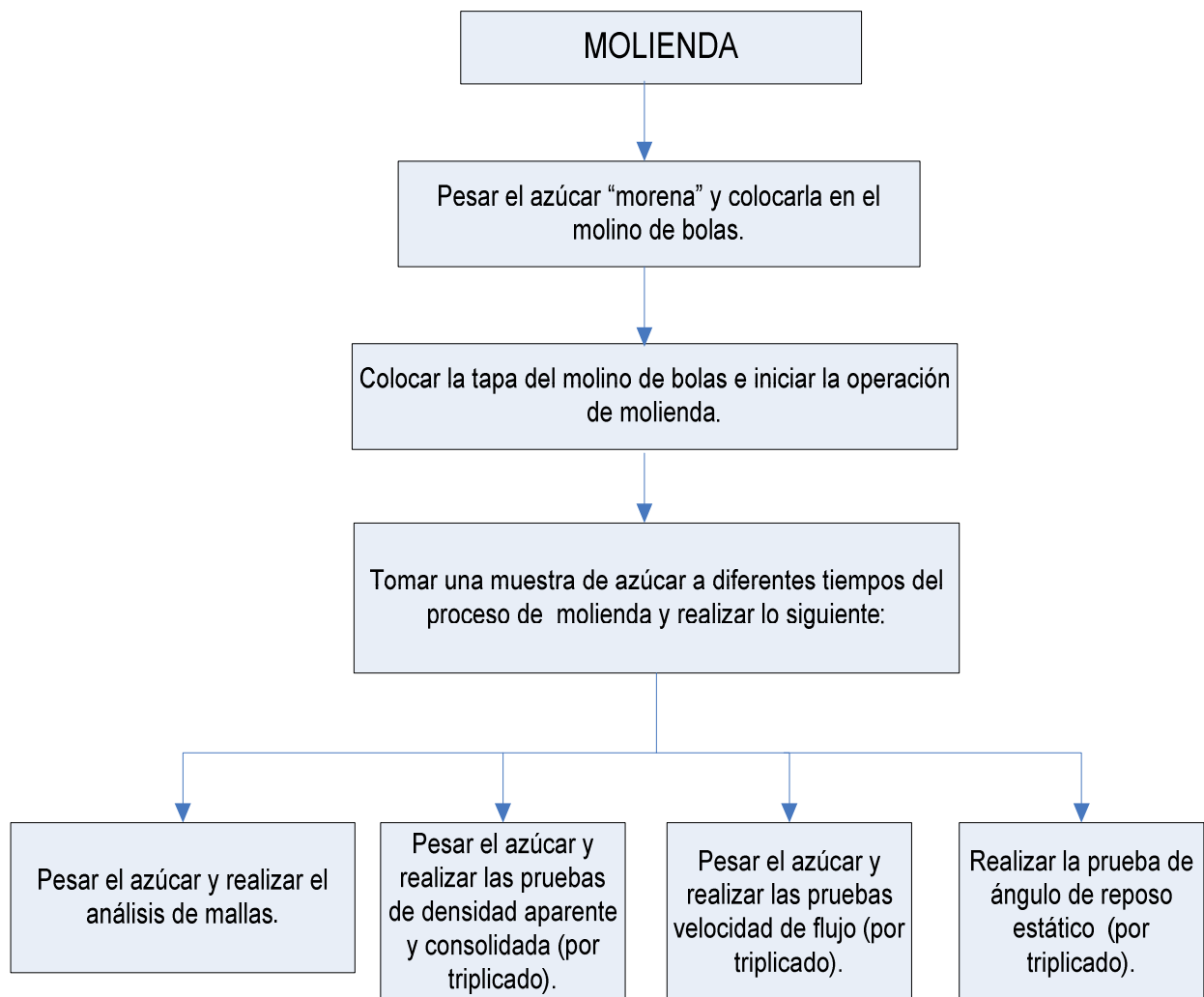
- Juego de tamices (N° 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 y 120).
- Ángulo de reposo estático.
- Transportador.
- Brocha.
- Balanza.
- Espátula.
- 2 Vasos de precipitados de 100 ml.
- Probeta de 100 ml.
- Soporte universal.
- Pinza de tres dedos y nuez.
- 3 kg de azúcar morena.
- Papel Probabilidad.
- Papel log-Probabilidad.

### 3.5. EQUIPOS:

- Molino de Bolas (COMESA).
- Flujómetro (Erweka).
- Vibrador (Erweka).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



*Fig. 3.2. Diagrama de flujo del proceso de molienda.*

### 3.6. PROCEDIMIENTO:

#### Operación del molino de bolas.

1. Verificar que el molino se encuentre apagado y el interruptor de alimentación de energía eléctrica abajo.
2. Retirar el tornillo que sujeta la tapa al molino.
3. Retirar la solera.
4. Retirar la tapa.





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

5. Revisar que el molino se encuentre limpio, de no ser así proceder a realizar la limpieza. (*revisar el apartado de limpieza del molino*)
6. Pesar 3 kg de azúcar morena y colocarla en el interior del molino utilizando 30 bolas.
7. Colocar la tapa y posteriormente colocar la solera.
8. Sujetar la solera y la tapa con el tornillo.
9. Subir el interruptor de alimentación de energía eléctrica.
10. Encender el molino (54 rpm).

*NOTA: No se debe rebasar la línea de seguridad cuando el molino esté operando.*

### Caracterización del azúcar durante el proceso de molienda.

1. Tomar una muestra de 150 g de azúcar a los 0, 3, 6, 9, 12 y 15 min del proceso de molienda.
2. De la muestra anterior tomar 50 g de azúcar de cada tiempo de muestreo y realizar análisis de tamices durante 10 min en el vibrador utilizando los siguientes tamices: N<sup>o</sup> 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 y 120 (Registrar los resultados en las tablas 3.1-3.6).
3. Realizar las siguientes evaluaciones al azúcar a cada tiempo de muestreo (por triplicado).
  - Tomar la muestra de azúcar necesaria y realizar la prueba de ángulo de reposo estático (Registrar los resultados en la tabla 3.7).
  - Tomar 50 g de azúcar y realizar las pruebas de densidad consolidada y densidad aparente (Registrar los resultados en las tablas 3.8 y 3.9).
  - Tomar 50 g de azúcar y realizar la prueba velocidad de flujo en el flujómetro (Registrar los resultados en la tabla 3.10).
4. Realizar la limpieza de los equipos utilizados.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### Limpieza del molino bolas.

1. Verificar que el molino se encuentre apagado y el interruptor de alimentación de energía eléctrica abajo.
2. Retirar el tornillo que sujeta la tapa al molino.
3. Retirar la solera.
4. Retirar la tapa del molino.
5. Quitar el tornillo que se encuentra en la parte inferior del molino y hacer fluir a través de él la mayor cantidad de material que se pueda.
6. Retirar el material restante agregando agua (repetir cuantas veces sea necesario).
7. Tapar el molino.

**Tabla 3.1. Resultados obtenidos del proceso de tamizado a 0 min de molienda.**

Nº de malla	Apertura de malla ( $\mu m$ )	Corte de malla ( $\mu m$ )	Masa retenida (g)
10	2000		
20	850		
30	600		
40	425		
60	250		
80	180		
100	150		
120	125		
Base	0		



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 3.2. Resultados obtenidos del proceso de tamizado a 3 min de molienda.**

Nº de malla	Apertura de malla ( $\mu m$ )	Corte de malla ( $\mu m$ )	Masa retenida (g)
10	2000		
20	850		
30	600		
40	425		
60	250		
80	180		
100	150		
120	125		
Base	0		

**Tabla 3.3. Resultados obtenidos del proceso de tamizado a 6 min de molienda.**

Nº de malla	Apertura de malla ( $\mu m$ )	Corte de malla ( $\mu m$ )	Masa retenida (g)
10	2000		
20	850		
30	600		
40	425		
60	250		
80	180		
100	150		
120	125		
Base	0		



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 3.4. Resultados obtenidos del proceso de tamizado a 9 min de molienda.**

Nº de malla	Apertura de malla ( $\mu m$ )	Corte de malla ( $\mu m$ )	Masa retenida (g)
10	2000		
20	850		
30	600		
40	425		
60	250		
80	180		
100	150		
120	125		
Base	0		

**Tabla 3.5. Resultados obtenidos del proceso de tamizado a 12 min de molienda.**

Nº de malla	Apertura de malla ( $\mu m$ )	Corte de malla ( $\mu m$ )	Masa retenida (g)
10	2000		
20	850		
30	600		
40	425		
60	250		
80	180		
100	150		
120	125		
Base	0		



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 3.6. Resultados obtenidos del proceso de tamizado a 15 min de molienda.**

Nº de malla	Apertura de malla ( $\mu m$ )	Corte de malla ( $\mu m$ )	Masa retenida (g)
10	2000		
20	850		
30	600		
40	425		
60	250		
80	180		
100	150		
120	125		
Base	0		

**Tabla 3.7. Resultados obtenidos del ángulo de reposo estático a diferentes tiempos de molienda.**

Muestra N°	Tiempo de Molienda (min)					
	0	3	6	9	12	15
1						
2						
3						
Prom.						

**Tabla 3.8. Resultados obtenidos de densidad consolidada a diferentes tiempos de molienda.**

Muestra N°	Tiempo de molienda (min)					
	0	3	6	9	12	15
1						
2						
3						
Prom.						



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 3.9. Resultados obtenidos de densidad aparente a diferentes tiempos de molienda.**

Muestra N°	Tiempo de molienda (min)					
	0	3	6	9	12	15
1						
2						
3						
Prom.						

**Tabla 3.10. Resultados obtenidos de velocidad de flujo a diferentes tiempos de molienda.**

Muestra N°	Tiempo de molienda (min)					
	0	3	6	9	12	15
1						
2						
3						
Prom.						

### 3.7. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1. En papel probabilidad, normal probabilidad y log probabilidad graficar el corte de malla vs masa retenida y determinar el tipo de distribución.
2. Trace un gráfico de ángulo de reposo vs tiempo de muestreo de molienda.
3. Trace un gráfico de densidad compactada vs tiempo de muestreo de molienda.
4. Trace un gráfico de densidad aparente vs tiempo de muestreo de molienda.
5. Trace un gráfico de velocidad de flujo vs tiempo de muestreo de molienda.
6. Trace un gráfico de % de porosidad vs tiempo de muestreo de molienda.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

7. Trace un gráfico de los resultados obtenidos de la masa retenida del proceso de tamizado a diferentes tiempos de muestreo en papel probabilidad y log-probabilidad.
8. Calcular numéricamente y gráficamente el diámetro promedio aritmético, diámetro geométrico, diámetro volumen superficie, así como su desviación estándar, en una distribución por peso.
9. Empleando las ecuaciones Hatch y Choate, calcular el diámetro promedio aritmético, diámetro geométrico, diámetro volumen superficie, en una distribución por número.
10. Resuma en una tabla los diferentes diámetros obtenidos (numéricos y máxicos) a cada tiempo de muestreo, la densidad aparente, la densidad compactada, ángulo de reposo, porosidad y velocidad de flujo.
11. ¿Cuál es la importancia de realizar el proceso de molienda en la industria farmacéutica?
12. Con base a los objetivos y el análisis de resultados realice sus conclusiones.

### 3.8. REFERENCIAS:

- Ghosh, T.; Jasti, B. 2005. Theory and practice of contemporary pharmaceuticals. Londres, CRC Press.
- Helman, J.; Rieger, M.; Banker, G. 1984. Farmacotécnica teórica y práctica. Vol. IV. 4<sup>a</sup> ed. México, Continental.
- Liberman, J.; Reiger, M.; Banker, G. 1996. Pharmaceutical dosage form. Vol. II. Nueva York, Marcel Dekker.
- Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and & Febiger.
- Vila, J. 2001. Tecnología farmacéutica: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. España, Síntesis.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 4. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: SECADO.

#### 4.1. INTRODUCCIÓN:

El secado térmico es una operación unitaria que consiste en la eliminación de líquido de un sólido, por medio de la vaporización del líquido, el cual es arrastrado por un gas no saturado. Esta evaporación se lleva a cabo de modo térmico, siendo de gran importancia su estudio en la industria farmacéutica, ya que condiciona la aplicación de algunas operaciones básicas como son: mezclado, compresión, entre otras las cuales están implicadas en la elaboración de comprimidos por granulación vía húmeda, por lo tanto es necesario conocer la cinética del secado durante todo el proceso.

Cuando un sólido granular es sometido a un secado térmico se observan dos procesos los cuales son:

- a) Transferencia de energía en forma de calor del medio ambiente que rodea al sólido para evaporar la humedad de la superficie.
- b) Transferencia de la humedad interna del sólido hacia la superficie de este y su subsecuente evaporación.

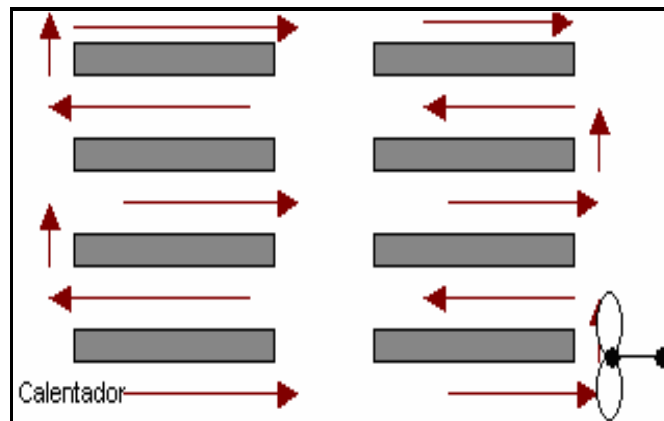
Estos procesos se pueden ver afectados por las siguientes condiciones: temperatura, humedad, flujo de aire, características físicas del sólido y tipo de secador empleado, por lo que es necesario controlar estas variables ya que condicionan la eficiencia del secado.

En este manual la experimentación relativa al tema de secado hace uso del secador de charolas, el cual consiste en un gabinete para alojar los materiales a secar en el cual se hace fluir la suficiente cantidad de aire caliente y seco, de modo que éste pueda arrastrar suficiente agua para obtener un secado eficiente (Fig. 4.1.).





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 4.1. Funcionamiento del secador de charolas, en el cual el aire es calentado y recirculado por medio de un ventilador, el cual hace fluir el aire entre las charolas de forma lineal interactuando con la superficie del sólido (Helman, 1984)**

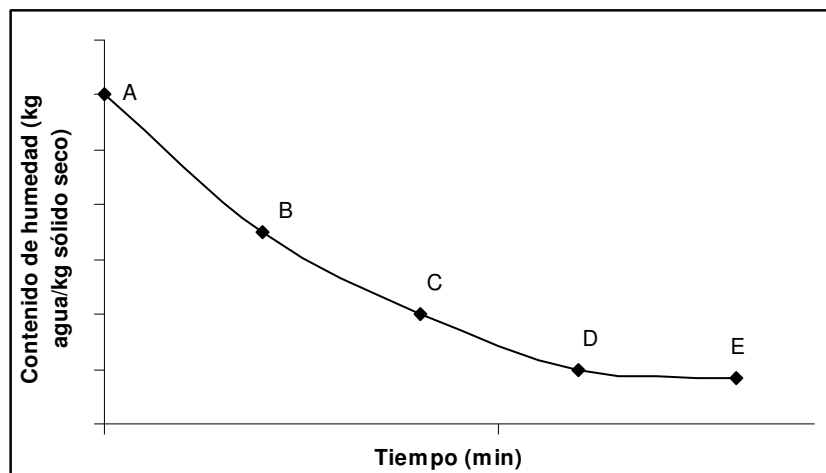
Cuando se calienta el aire con vapor no saturado, deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos, si nos situamos en la carta psicrométrica, el aire a utilizar, debe poseer una temperatura de bulbo húmedo alta, pero una humedad relativa baja. Debido a que la operación de secado, depende del tiempo de contacto interfacial, el área de contacto interfacial, el gradiente de temperatura y el gradiente de humedad, en este tipo de secadores, las variables que pueden fijarse o variarse son los gradientes, ahí la importancia que el aire no entre frío ni húmedo, puesto que esto minimiza el gradiente y elimina la eficiencia del secador (Perry, 1992).

El comportamiento de los sólidos durante el proceso de secado se puede verificar haciendo uso de gráficos de perfiles de secado, por medio de una curva de contenido de humedad vs tiempo de secado y/o por medio de una curva de velocidad de secado vs contenido de humedad.

En una curva de contenido de humedad vs tiempo de secado se observa que la humedad del sólido con respecto del tiempo disminuye desde el valor inicial hasta llegar a la humedad de equilibrio, la cual se considera como el contenido de humedad mínimo para una humedad de aire determinada (Fig. 4.2.).

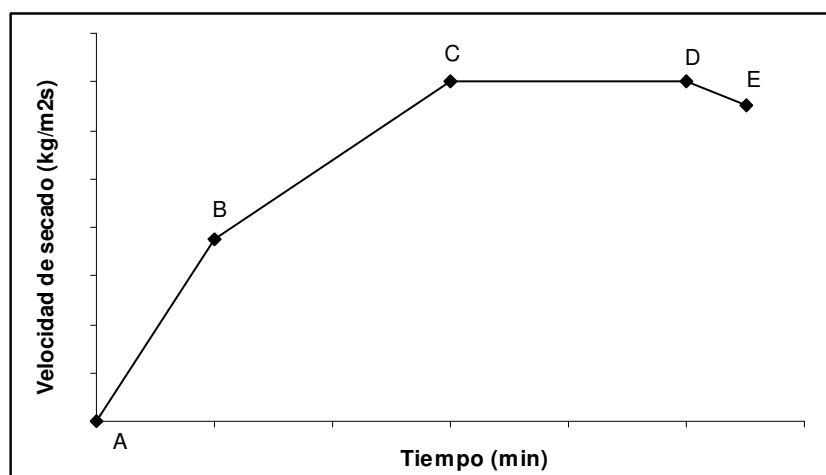


## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 4.2. Contenido de humedad en función del tiempo de secado.**

En una curva de velocidad de secado vs contenido de humedad de la muestra, se observan cuatro segmentos en donde en la primera etapa la velocidad de secado es creciente, en forma exponencial, es decir, que en este punto la eficiencia del secado es sumamente alto, una vez que se prosigue se crece en forma lineal, en este punto el secado sigue acelerando, pero ya no en la misma proporción que solía ser en la parte exponencial, posteriormente se llega a una sección en que la velocidad de secado es constante y finalmente se observa que la velocidad de secado es decreciente (Fig. 4.3.).



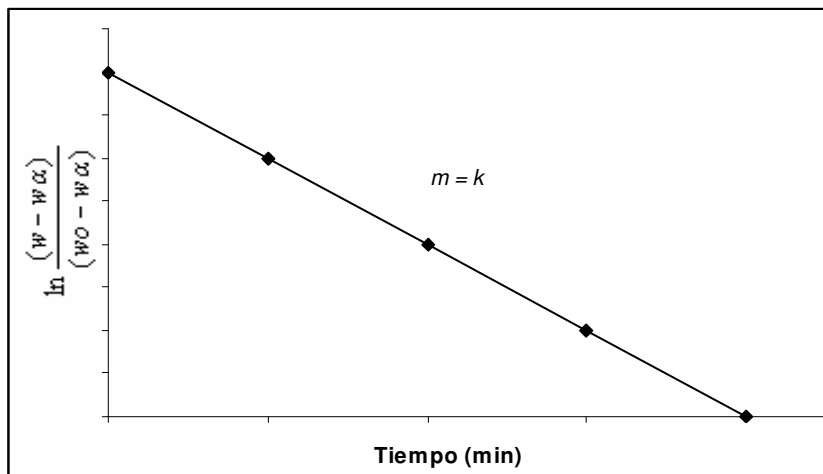
**Fig. 4.3. Velocidad de secado en función del contenido de humedad de la muestra.**

Cuando la superficie ya no está totalmente mojada, la humedad debe desplazarse desde el interior del sólido hasta la superficie lo que provoca una



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

caída en la velocidad de secado. En este periodo la velocidad de secado es una función exponencial con respecto a la humedad y estará dada por la siguiente ecuación:  $\ln \frac{(w - w\alpha)}{(w_0 - w\alpha)} = -k t$ , el comportamiento de esta ecuación se puede observar en la (Fig. 4.4.).



**Fig. 4.4. Cinética de secado.**

En donde:

$k$  = Constante de velocidad de secado.

$w\alpha$  = Masa final del granulado.

$w$  = Masa muestra para cada tiempo.

$w_0$  = Masa inicial del granulado.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 4.2. OBJETIVOS:

El estudiante deberá ser capaz de:

- i. Conocer los principales parámetros relacionados con el proceso de secado térmico de un granulado.
- ii. Comprender la importancia del proceso de secado térmico.
- iii. Operar el secador de charolas y conocer sus principales características.
- iv. Conocer e identificar las diferentes etapas del proceso de secado térmico.
- v. Conocer los factores que afectan el proceso de secado térmico de un granulado.
- vi. Calcular la constante de velocidad de secado en una granulación por vía húmeda.

### 4.3. PRERREQUISITOS:

- |   |   |
|---|---|
|  Secado            |  Tamaño de partícula |
|  Granulación       |  Psicrometría        |
|  Etapas del secado |   |

### 4.4. MATERIAL:

- Vaso de precipitado de 50 ml.
- Varilla de vidrio.
- Probeta de 100 ml.
- Parrilla eléctrica.
- Vaso de precipitado de 250 ml.
- Charola.
- Higrómetro.
- Tamices N° 10 y 14.
- Termómetro.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

- Termómetro infrarrojo.
- Espátula.
- Ángulo de reposo.
- Canastilla para desintegración.
- Vernier.

### 4.5. REACTIVOS:

- Almidón USP.
- Lactosa USP.
- Colorante amarillo N° 5 FD&C.
- Agua destilada.
- Estearato de magnesio.
- Talco.

### 4.6. EQUIPOS:

- Desintegrador (Erweka).
- Friabilizador (Erweka).
- Tableteadora (Chuang Yung).
- Durómetro (Varian).
- Secador de charolas (VECO).



# LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

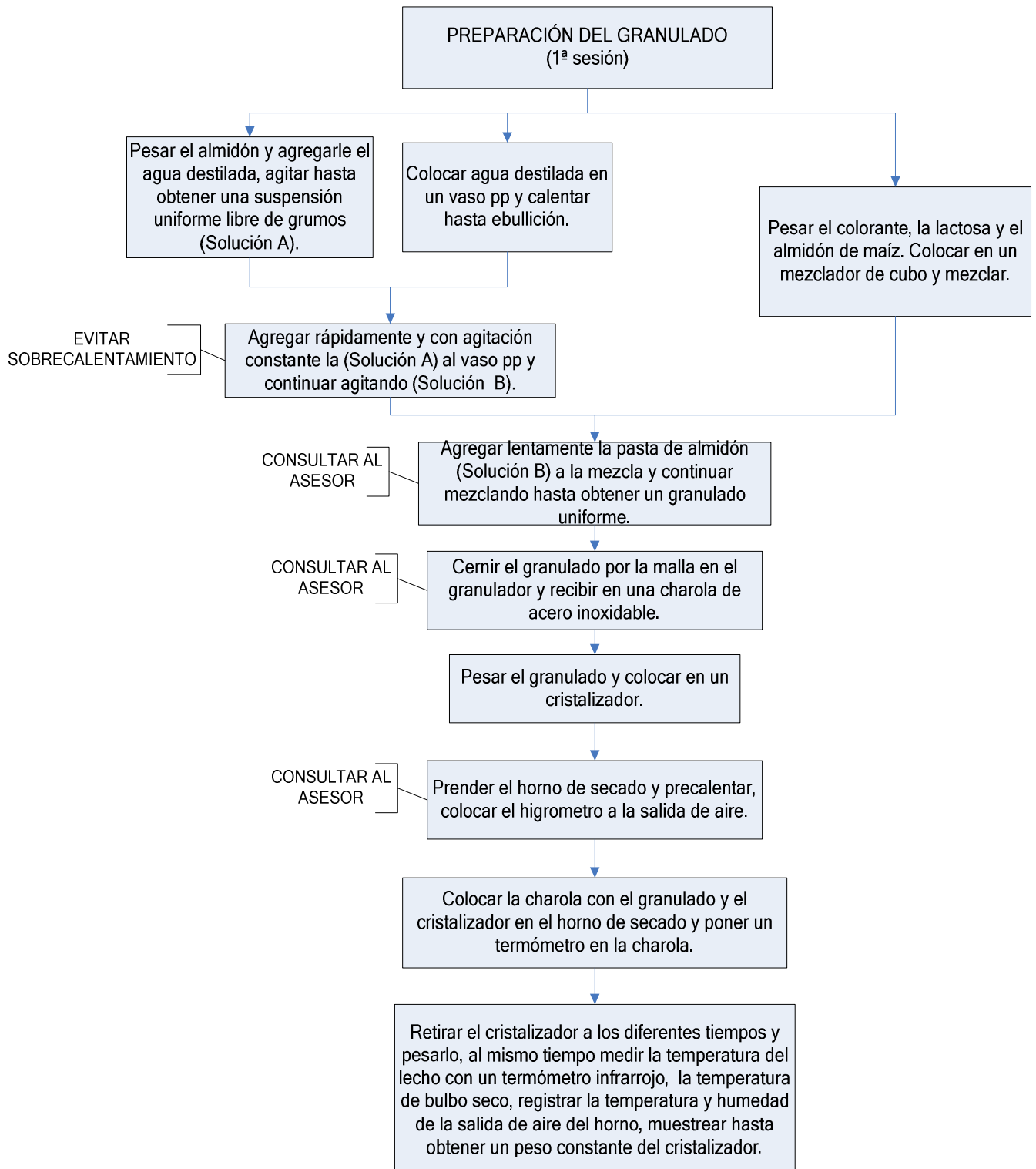


Fig. 4.5. Diagrama de flujo del proceso de granulación por vía húmeda y secado.



# LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

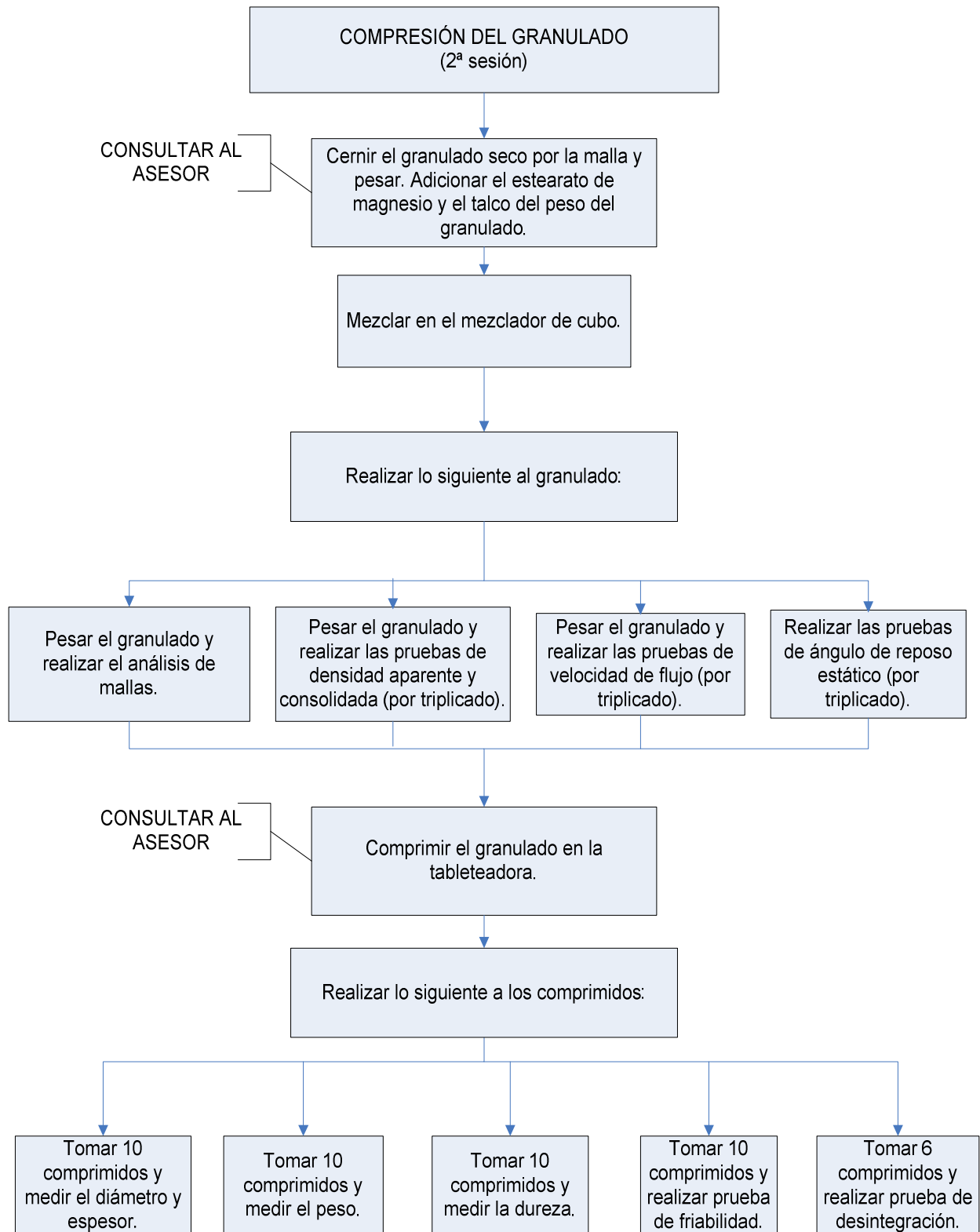


Fig. 4.6. Diagrama de flujo del proceso de compresión.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 4.7. FORMULACIÓN:

Realice los cálculos necesarios y complete la tabla con las cantidades necesarias para elaborar 500 g de granulado.

*Tabla 4.1. Proporciones de la formulación del granulado.*

Función del ingrediente	Ingrediente	% P/P	Cantidad por lote (g)
Colorante	Colorante amarillo N° 5 FD&C	0.29	
Desintegrante	Almidón de maíz USP (agregado seco)	10.31	
Diluyente	Lactosa USP	86.82	
Aglutinante	Almidón de maíz USP (Pasta de almidón)	2.58	

### 4.8. PROCEDIMIENTO:

#### Preparación del granulado (1ª sesión).

1. Pesar el almidón USP sobre un vaso de precipitado, adicionar 29 ml de agua destilada, agitar con una varilla de vidrio hasta obtener una suspensión uniforme libre de grumos (solución A).
2. En un vaso de precipitado agregar 100 ml de agua destilada y calentar hasta ebullición.
3. Agregue rápidamente y con agitación constante la (solución A) al vaso de precipitado del paso (2) y continúe agitando vigorosamente de 2-3 min, evitar sobrecalentamiento (solución B) [Consultar con el asesor].
4. Pesar el colorante, la lactosa y el almidón de maíz y transferir a un mezclador de cubo y mezclar durante 10 min.





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

5. Agregar la pasta de almidón (solución B) lentamente a la mezcla del paso 4, y continuar mezclando hasta obtener un granulado uniforme (Consultar con el asesor).
6. Pasar el granulado por la malla N° 12 ó N° 14 de acuerdo a la que se les asigne y recibirla en una charola de acero inoxidable (Consultar con el asesor).
7. Pesar en un cristalizador 100 g del granulado, registrando lo siguiente:

Peso del cristalizador vacío=
-------------------------------

Peso del cristalizador con muestra=
-------------------------------------

8. Colocar el termohigrómetro en la salida de aire del horno y precalentar el horno a 60 °C (Consultar al asesor).
9. Colocar la charola junto con el cristalizador conteniendo el granulado en el horno y colocar un termómetro sobre el granulado en la charola.
10. Retirar el cristalizador a los siguientes intervalos (0,5,10,15,20,40,60,80,120,140 y 160 min) y pesarlo, al mismo tiempo medir con un termómetro infrarrojo la temperatura del lecho, la temperatura de bulbo seco, la humedad y temperatura de salida de aire del horno, (registrar los resultados obtenidos en la tabla 4.2.).

*NOTA: Se debe de pesar el granulado hasta obtener una masa constante la cual se alcanza en aprox. 160 min.*



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 4.2. Resultados de los diferentes parámetros a los tiempos de secado.**

Tiempo (min)	w (g)	(w-w $\alpha$ ) (g)	% HR	T salida (°C)	T lecho (°C)	TBS (°C)
0						
5						
10						
15						
20						
40						
60						
80						
120						
140						
160						

En donde:

w = Masa del granulado para cada tiempo de muestreo.

w $\alpha$  = Masa final del granulado.

w<sub>0</sub> = Masa inicial del granulado.

(w-w $\alpha$ ) = Contenido de agua.

% HR = Humedad relativa.

T = Temperatura.

TBS = Temperatura de bulbo seco.

### Compresión del granulado (2ª sesión).

11. Cernir el granulado seco por malla N° 10 ó 14 de acuerdo a la malla que les haya correspondido en la primera sesión, adicionar el 1% de estearato de magnesio y el 1% de talco, al peso del granulado. Mezclar durante 10 min en el mezclador de cubo.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### Evaluaciones al granulado.

12. Realizar las siguientes evaluaciones al granulado seco, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad consolidada y velocidad de flujo. (Registrar los resultados obtenidos en la tabla 4.3.).

**Tabla 4.3. Resultados de las evaluaciones realizadas al granulado seco.**

Ángulo de reposo estático (°)		Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	
Muestra N°		Muestra N°	
1		1	
2		2	
3		3	
Densidad consolidada (g/cm <sup>3</sup> )		Velocidad de flujo (g/min)	
Muestra N°		Muestra N°	
1		1	
2		2	
3		3	

13. Comprimir el granulado en la tableteadora a 500 mg ± 5%.
14. Calcule el tiempo de contacto, empleando la siguiente ecuación:

$$T_c = \frac{a}{2 * \pi * \omega * r}$$

En donde:

$\omega$  = Velocidad de la tableteadora (16 rpm).

$r$  = Distancia del centro de la corona al centro de la matriz (11 cm).

$a$  = Largo del alimentador (21 cm).

$T_c$  = Tiempo de contacto.

*NOTA: Los valores corresponden a la tableteadora (marca Chuang Yung) ubicada en el LEM-F*



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

15. Calcule la velocidad de flujo requerida por la tableteadora, empleando la siguiente ecuación:

$$\varpi = \frac{2 * \pi * \omega * r * M}{a}$$

En donde:

$\varpi$  = Velocidad de la tableteadora (16 rpm).

$r$  = Distancia del centro de la corona al centro de la matriz (11 cm).

$M$  = Masa de los comprimidos.

$a$  = Largo del alimentador (21 cm).

$\omega$  = Velocidad de flujo del granulado.

16. Realizar las siguientes evaluaciones a los comprimidos, propiedades físicas, peso, espesor, diámetro, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración. (Registrar los resultados en la tabla 4.4.).

**Tabla 4.4. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos.**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

Tiempo de desintegración (6 comprimidos): \_\_\_\_\_

%Friabilidad (10 comprimidos):  $\%F = \frac{M_f}{M_0} \times 100 =$  \_\_\_\_\_

En donde

$\%F$  = Porcentaje de friabilidad.

$M_f$  = Masa final de los comprimidos.

$M_0$  = Masa inicial de los comprimidos.

### 4.9. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1. Grafique  $(w-w\alpha)$  en función del tiempo.
2. Grafique la siguiente ecuación  $\ln \frac{(w-w\alpha)}{(w_0-w\alpha)}$  en función del tiempo y calcule la constante de velocidad de secado y  $t_{50}$ .
3. Identifique las fases del proceso de secado en sus gráficos y compare las que fueron cernidas por la malla N° 10 y 14.
4. Con base a los resultados obtenidos ¿Cuál es el tiempo óptimo de secado?
5. ¿Cuál es la importancia de medir la velocidad de flujo del granulado y la velocidad de flujo de la tableteadora así como el tiempo de contacto durante la compactación?
6. Durante la compresión, ¿de que manera influye la presencia de humedad o el secado excesivo? (Justifique su respuesta).
7. ¿Cuál es la importancia del secado en la industria farmacéutica?
8. Con base a los objetivos y el análisis de resultados realice sus conclusiones.

### 4.10. REFERENCIAS:

- Helman, J.; Rieger, M.; Banker, G. 1984. Farmacotécnica teórica y práctica. Vol. 4. 4ª ed. México, D.F, Continental.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

- Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and Febiger.
- Mc Cabe, W; Smith, J; Harriot, P. 2002. Operaciones unitarias en ingeniería química. Trad. Lanto, M.; Colli, M.; Osorio, A. 6ª ed. México, D.F, Mc GRAW-HILL.
- Perry, R.; Chilton, C. 1992. Manual del Ingeniero Químico. 3ª ed. México, D.F, Mc GRAW-HILL.
- Vila, J. 2001. Tecnología farmacéutica: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. España, Síntesis.
- Welty, J; Wicks, C.; Wilson, R. 2000. Fundamentals of momentum, heat and mass transfer. 3ª ed. New York, John Wiley and Sons.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 5. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: REOLOGÍA.

#### 5.1. INTRODUCCIÓN:

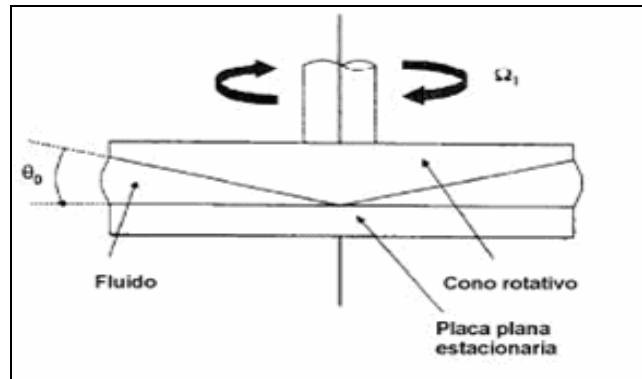
La reología es la ciencia que estudia la deformación y el flujo de los materiales sometidos a esfuerzos externos. La deformación se obtiene a partir de la relación existente entre un sistema de fuerzas externas y las características fisicoquímicas del fluido. Dicho sistema se representa matemáticamente mediante el esfuerzo de cizalla  $\tau$ , versus la respuesta dinámica del fluido, y esto es la velocidad de cizalla  $d$ .

En la industria farmacéutica los fluidos constituyen una de las materias primas para la elaboración de numerosas formas farmacéuticas, por lo tanto es necesario realizar un estudio del comportamiento de flujo de estos materiales. Lo anterior se debe a que el flujo influye sobre algunas operaciones básicas como son: mezclado, envasado, estabilidad física e incluso su textura al momento del consumo, entre otras.

En este manual la actividad experimental correspondiente al tema de reología se hace uso del reómetro cono-placa, el cual consta de un elemento cónico en la parte superior y una placa fija en la parte inferior. En este equipo se coloca el fluido entre el elemento cónico y la placa fija, donde el elemento cónico se mueva a una velocidad constante bajo la influencia de una fuerza aplicada. El fluido resiste al movimiento del elemento cónico superior y esta resistencia esta determinada por la viscosidad del fluido (Fig. 5.1.).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 5.1. Esquemización del funcionamiento del reómetro cono-placa, en donde se coloca el fluido entre el cono rotativo superior el cual se mueve a una velocidad constante y la placa fija inferior. (Tanner, 2000)**

En base a las características de resistencia que presentan los fluidos cuando son sometidos a una fuerza externa se clasifican en los siguientes:

Fluido newtoniano: En este tipo de fluido la viscosidad es constante independientemente del esfuerzo de cizalla que se aplique.

Fluido no newtoniano: En este tipo de fluido la relación que existe entre el esfuerzo de cizalla y la velocidad de cizalla no es directamente proporcional.

Fluidos viscoelásticos: Este tipo de fluidos presentan propiedades de líquidos y sólidos.

Los fluidos no newtonianos son los siguientes:

Fluido pseudoplástico: En este tipo de fluido la viscosidad disminuye al aumentar la velocidad de cizalla.

Fluido plástico: Este tipo de fluido se comporta como un sólido y a medida que aumenta la velocidad de cizalla la estructura interna del fluido se rompe y el sistema comienza a fluir.

Fluido dilatante: En este tipo de fluido la viscosidad se incrementa al aumentar la velocidad de cizalla.





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

Algunos fluidos no newtonianos presentan los siguientes comportamientos:

**Comportamiento tixotrópico:** La viscosidad de los fluidos disminuye al aumentar la velocidad de cizalla y tras un tiempo de reposo la viscosidad aumenta, debido a la reestructuración de su estructura, observándose un fenómeno de histéresis.

**Comportamiento reopéctico:** La viscosidad de los fluidos se incrementa al aumentar la velocidad de cizalla y tras un tiempo de reposo la viscosidad disminuye, debido a la destrucción de los enlaces que se hayan formado, observándose un fenómeno de histéresis.

### 5.2. OBJETIVOS:










El estudiante deberá ser capaz de:

- i. Caracterizar el comportamiento reológico que presentan las soluciones de carboximetilcelulosa sódica a diferentes concentraciones (0.7, 1.1 y 1.5 % p/v) y el aceite mineral en un reómetro cono/placa LS100.
- ii. Clasificar los diferentes tipos de fluidos en newtonianos y no newtonianos dependiendo de la relación que presenten entre el esfuerzo de cizalla vs velocidad de cizalla y la viscosidad vs velocidad de cizalla.
- iii. Determinar si la CMC sódica al 0.7 % presenta características de fluido tixotrópico.
- iv. Determinar el efecto que provoca la temperatura sobre la viscosidad de la solución de CMC sódica al 1.1%.
- v. Determinar la energía de activación necesaria para el flujo de la solución de CMC sódica al 1.1 % a diferentes velocidades de cizalla (1.5, 10 y 114 1/s), aplicando la ecuación de Arrhenius.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 5.3. PRERREQUISITOS:

 Reología	 Variables que afectan la viscosidad de los fluidos
 Tipos de fluidos	 Ecuaciones de Arrhenius
 Tixotropía	 Tipos de reómetros
 Velocidad y esfuerzo de cizalla	 Propiedades fisicoquímicas del Aceite Mineral y CMC
 Viscosidad	

### 5.4. MATERIAL:

- Balanza.
- Vaso metálico de 250 ml.
- Parrilla eléctrica.
- Soporte H.
- Agitador mecánico de velocidad variable.
- Espátula.
- Piseta.
- Probeta.
- Cronometro.
- Termómetro.
- Jeringa de 3 ml.
- Disquete 3.5".

### 5.5. REACTIVOS:

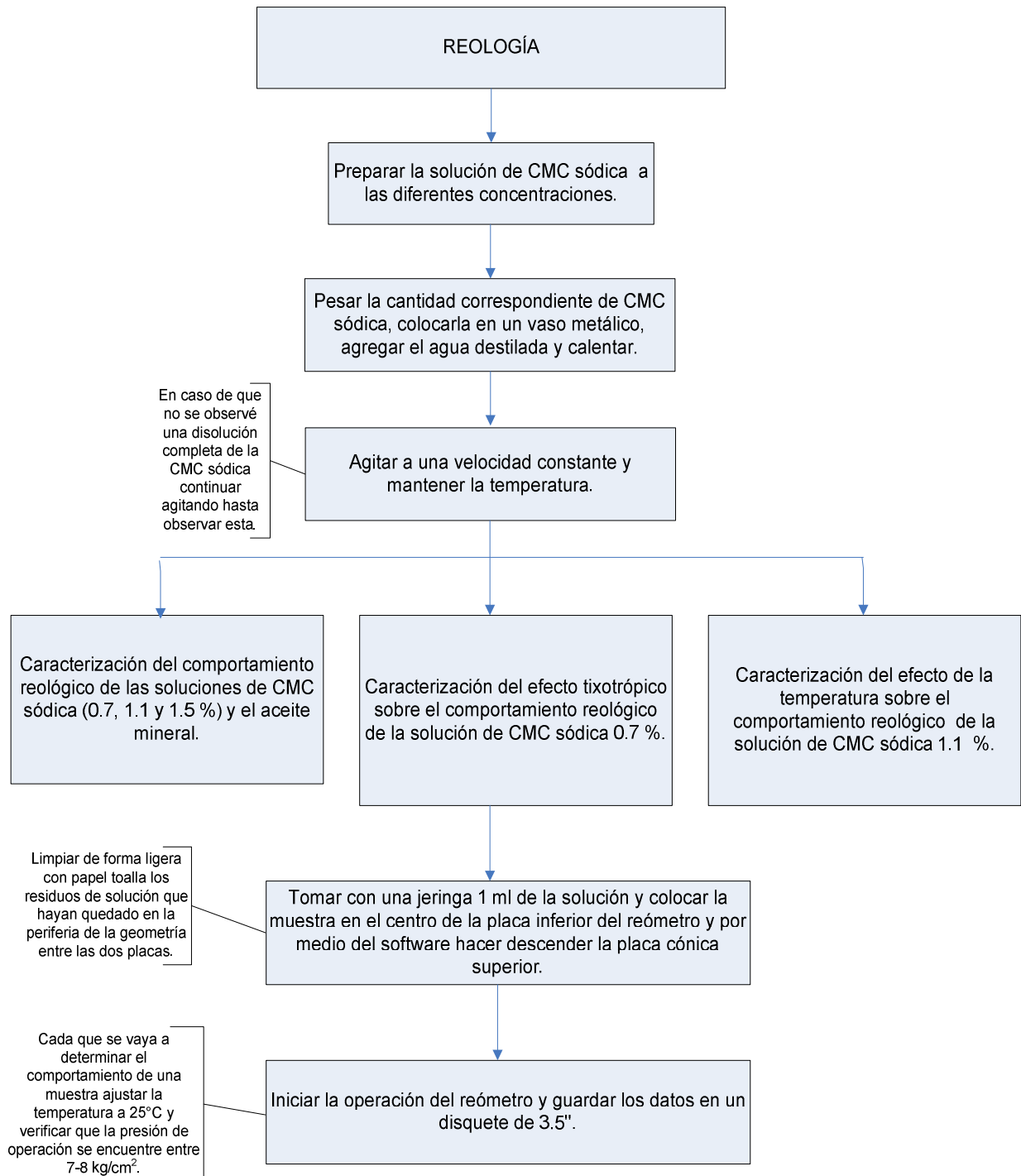
- CMC sódica.
- Aceite mineral.
- Agua destilada.

### 5.6. EQUIPOS:

- Reómetro LS 100.



# LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 5.2. Diagrama de flujo del proceso de reología.**



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 5.7. PROCEDIMIENTO:

#### Preparación de soluciones.

1. Preparar 100 ml de solución de CMC sódica a las siguientes concentraciones (0.7, 1.1 y 1.5 % p/v).
2. Pesar la cantidad correspondiente de CMC sódica y colocarla en un vaso metálico de 250 ml y agregar 100 ml de agua destilada y calentar a 50 °C.
3. Agitar durante 15 min a una velocidad constante aprox. 75 rpm manteniendo la temperatura a 50 °C.

*NOTA: En caso de que no se observe una disolución completa de la CMC sódica, continuar agitando hasta observar ésta.*

#### Caracterización del comportamiento reológico de las soluciones.

4. Dejar enfriar la solución de CMC sódica a temperatura ambiente y con una jeringa tomar 1 ml de la solución, colocar la muestra en el centro de la placa inferior del reómetro y por medio del software del equipo hacer descender la placa cónica superior.

*NOTA: Limpiar de forma ligera con papel toalla los residuos de solución que hayan quedado en la periferia de la geometría del cono y placa del reómetro.*

5. Ajustar las condiciones de operación del equipo por medio del software, las cuales son las siguientes: temperatura (25 °C), velocidad de cizalla (1-200 1/s) y tomando 30 puntos de muestreo.

*NOTA: Cada que se vaya a determinar el comportamiento reológico de una muestra ajustar la temperatura y verificar que la presión de operación se encuentre entre 7-8 kg/cm<sup>2</sup>.*

6. Iniciar la operación del equipo para la medición de viscosidad y esfuerzo de cizalla.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

*NOTA: Guardar los datos obtenidos en un disquete de 3.5" para su posterior análisis de datos.*

7. Realizar los pasos del 1 al 3 para las diferentes soluciones de CMC sódica y aceite mineral.

Determinar el efecto tixotrópico sobre el comportamiento reológico de la solución de CMC sódica al 0.7 %.

8. Con la ayuda de una jeringa tomar 1 ml de la solución de CMC sódica al 0.7 % y colocar la muestra en el centro de la placa inferior del reómetro y por medio del software hacer descender la placa cónica superior.

*NOTA: Limpiar de forma ligera con papel toalla los residuos de solución que hayan quedado en la periferia de la geometría del cono y placa del reómetro.*

9. Ajustar las condiciones de operación del equipo por medio del software, las cuales son las siguientes: temperatura (25 °C), velocidad de cizalla (1-200 y 200-1 1/s), tomando 30 puntos de muestreo y mantener 5 puntos en 200 1/s.

10. Iniciar la operación del equipo para la medición de viscosidad y esfuerzo de cizalla.

*NOTA: Guardar los datos obtenidos en un disquete de 3.5" para su posterior análisis de datos.*

Determinar el efecto de la temperatura sobre el comportamiento reológico de la solución de CMC sódica al 1.1 %.

11. Con la ayuda de una jeringa tomar 1 ml de la solución de CMC sódica al 1.1 % y colocar la muestra en el centro de la placa inferior del reómetro y por medio del software hacer descender la placa cónica superior.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

*NOTA: Limpiar de forma ligera con papel toalla los residuos de solución que hayan quedado en la periferia de la geometría del cono y placa del reómetro.*

12. Ajustar las condiciones de operación del equipo por medio del software, las cuales son las siguientes: temperatura (25, 35, 45 y 55 °C), velocidad de cizalla (1-200 1/s), tomando 30 puntos de muestreo.

*NOTA: Cada que se vaya a determinar el comportamiento reológico de una muestra ajustar la temperatura correspondiente y verificar que la presión de operación se encuentre entre 7-8 kg/cm<sup>2</sup>.*

13. Iniciar la operación del equipo para la medición de viscosidad y esfuerzo de cizalla.

*NOTA: Guardar los datos obtenidos en un disquete de 3.5" para su posterior análisis de datos.*

### 5.8. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1. Graficar el esfuerzo de cizalla vs velocidad de cizalla para todas las muestras.
2. Graficar la viscosidad (cp) vs velocidad de cizalla para todas las muestras.
3. De acuerdo a las gráficas 1 y 2 que puede decir acerca del tipo de comportamiento reológico que presentan la CMC y el Aceite Mineral, se observa o no el efecto tixotrópico en la solución de CMC 1.1%. Justifique su respuesta.
4. Graficar el ln de la viscosidad vs 1/T para la solución de CMC sódica al 1.1 % para un esfuerzo de cizalla de (1.5, 10 y 114 Pa).
5. Calcular la energía de activación, de acuerdo a la ecuación de Arrhenius ( $\ln \eta = E_a/R * 1/T + \ln A$ ).

En donde:

$\eta$ = Viscosidad

$E_a$ = Energía de activación



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

R= Constante universal de los gases

T= Temperatura

A= Factor pre-exponencial

6. ¿Cuál es el significado físico del valor de la energía de activación?
7. Con base a lo visto en teoría y la realización de la parte experimental de reología, ¿Cual es la importancia de caracterizar un fluido en la Industria Farmacéutica?
8. Con base a los objetivos y análisis de resultados realice sus conclusiones.

### 5.9. REFERENCIAS:

- Gallegos, C.; Franco, J.M. 1998. *"Rheology of food, cosmetics and pharmaceuticals."* Colloid and Interface Science. 4. 288-293.
- Hoefler A. Sodium Carboxymethyl Cellulose: Chemistry, Funcionality, and Applications. (en línea). Food Ingredients Group, Hercules Incorporated Wilmington, Delaware. 15 Jun. 2007. Disponible en: <http://www.herc.com/foodgums/index.htm>
- Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and & Febiger.
- Tanner, R. 2000. Engineering Rheology. 2<sup>a</sup> ed. Sydney, Oxford engineering science series.
- Yaseen, E.I.; Herald, T.J.; Aramouni, F.M.; Alavi S. 2005. *"Rheological properties of selected gum solutions."* Food Research Internacional. 38. 111-119.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 6. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: DISOLUCIÓN INTRÍNSECA DE COMPRIMIDOS DE MEBENDAZOL.

#### 6.1. INTRODUCCIÓN:

La absorción de un fármaco de una forma farmacéutica sólida, depende de la liberación del principio activo desde la forma medicamentosa bajo condiciones fisiológicas y de la permeabilidad a través del sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante en la predicción del rendimiento *in vivo*. En base a esta consideración general, en la industria farmacéutica se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas farmacéuticas sólidas, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; para el desarrollo de nuevas formulaciones; para asegurar la calidad y el rendimiento del producto, entre otras (Helman, 1984).

Nernst y Brunner postularon que sobre la superficie del sólido introducido en un líquido se forma una capa saturada de espesor  $h$  desde donde el soluto difunde hacia el seno de la solución. En esta película estática existe un flujo laminar, en donde el líquido circula en capas separadas y superpuestas las unas a las otras a una velocidad idéntica. En cambio, en el seno de la solución existe un flujo turbulento; por lo tanto Nernst y Brunner modificaron la ecuación de Noyes y Whitney, la cual se expresa como:

$$\frac{dM}{dc} = \frac{D_f A_s}{h} * (C_s - C)$$

O bien:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D_f A_s}{Vh} * (C_s - C) = \frac{k_d * A_s}{V} * (C_s - C)$$

En donde:





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

$C$  = Concentración del soluto disuelto a un tiempo

$C_s$  = Valor de la solubilidad del soluto

$\frac{dc}{dt}$  = Velocidad de disolución del sólido

$D_f$  = Coeficiente de difusión del soluto en la solución

$A_s$  = Superficie del sólido expuesta a la solución

$h$  = Grosor de la capa hidrodinámica

$k_d$  = Constante de disolución intrínseca

$V$  = Volumen

Obteniendo el valor de la constante de disolución intrínseca se calcula la constante de velocidad de disolución, la cual se expresa en masa/(tiempo\*área) bajo condiciones sink, ya que la masa disuelta no excede el 15% de su solubilidad.

$$G = k_d * C_s$$

En donde:

$C_s$  = Valor de solubilidad

$k_d$  = Constante de disolución intrínseca

$G$  = Constante de velocidad de disolución

La velocidad de disolución es de gran utilidad en el ámbito farmacéutico ya que predice las características de disolución en una forma farmacéutica sólida. Una velocidad de disolución mayor de  $1 \frac{mg}{cm^2 * min}$  no provocaría problemas de biodisponibilidad; en cambio si la velocidad es inferior a  $0.1 \frac{mg}{cm^2 * min}$  podría producir problemas en la absorción (Martin, 1983).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

El valor de la constante de velocidad de disolución depende de los factores que afectan la prueba de disolución de las formas farmacéuticas, por ello es necesario mencionar las variables que deben ser consideradas en la prueba.

a) Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del principio activo.

- Efecto de la solubilidad sobre la disolución.
- Efecto del tamaño de la partícula sobre la disolución.

b) Factores que se relacionan con la forma farmacéutica.

- Diluyentes y desintegrantes.
- Efecto de los lubricantes sobre la disolución.
- Efecto de los factores de procesamiento sobre las velocidades de disolución de los comprimidos.

c) Efectos de variables en la prueba disolución.

- Agitación.
- Temperatura.
- pH del medio de disolución.
- Tensión superficial del medio de disolución.
- Viscosidad del medio.

En este manual la actividad experimental correspondiente al tema de disolución intrínseca, se estudia el modelo matemático propuesto por Nernst y Brunner el cual describe la disolución intrínseca de los comprimidos bajo determinadas condiciones, para lo cual se hace uso del aparato de Wood, que consta de una matriz y un punzón; se introduce el fármaco en la matriz, se coloca el punzón y se comprime. El punzón se deja colocado y mediante un dispositivo atornillado



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

en el cuerpo de la matriz se conecta a un motor. Finalmente la matriz se sumerge en el medio de disolución y se hace rotar a la velocidad deseada.

### 6.2. OBJETIVOS:

El estudiante deberá ser capaz de:

- i. Conocer los factores involucrados en la disolución intrínseca.
- ii. Diferenciar los conceptos de trabajar en condiciones Sink y no Sink.
- iii. Emplear el modelo de disolución intrínseca, en comprimidos de mebendazol.
- iv. Calcular la constante de disolución intrínseca y la velocidad de disolución intrínseca.
- v. Interpretar el valor de la velocidad de disolución intrínseca.

### 6.3. PRERREQUISITOS:

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| Disolución                                   | Aparato de Wood                 |
| Tipos de disolutores USP                     | Modelo de disolución intrínseca |
| Clasificación biofarmacéutica del mebendazol | Condiciones Sink y no Sink      |

### 6.4. MATERIAL:

- 16 Tubos de ensaye.
- Gradilla.
- Pipeta volumétrica de 3 ml.
- Piseta.
- Vaso de precipitado de 250 ml.
- Juego de celdas de cuarzo.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 6.5. REACTIVOS:

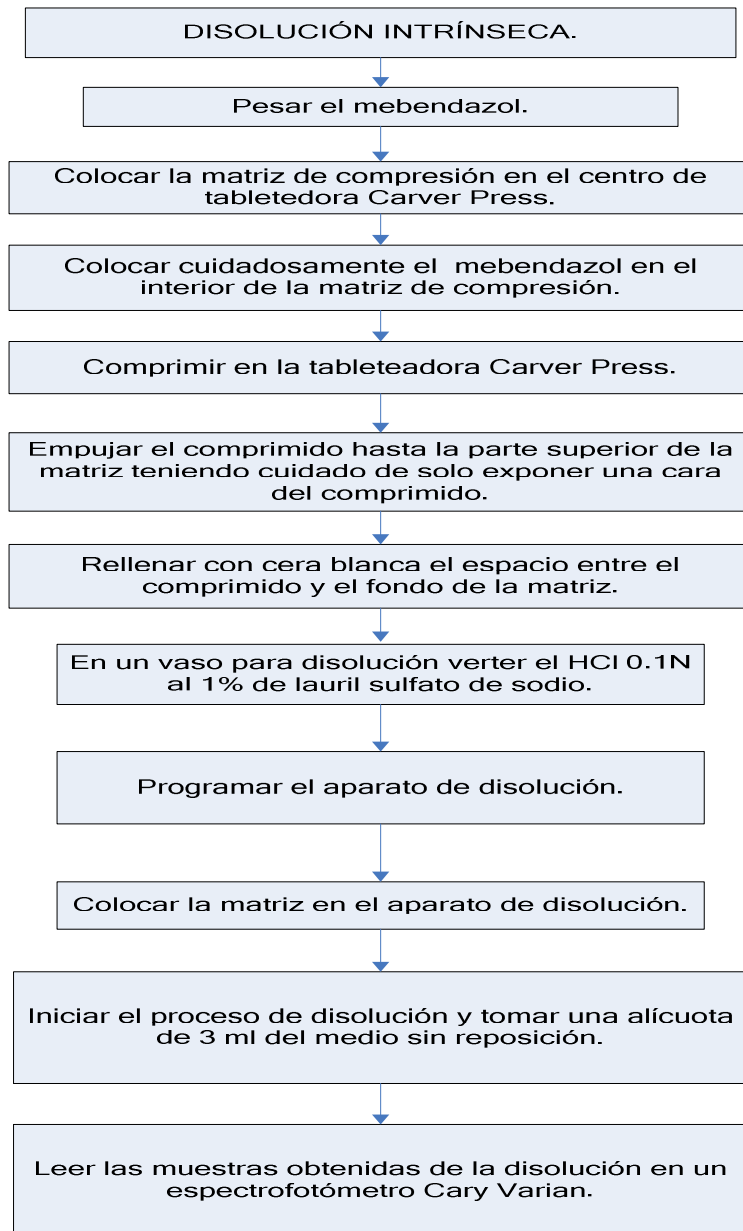
- Mebendazol grado farmacéutico.
- HCl 0.1 N al 1% de lauril sulfato de sodio.
- Agua destilada.

### 6.6. EQUIPOS:

- Espectrofotómetro (Cary Varian).
- Disolutor de paletas (Elecsa).
- Tableteadora para compresión directa (Carver Press).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 6.1. Diagrama de flujo para realizar la prueba de disolución intrínseca de comprimidos de mebendazol.**

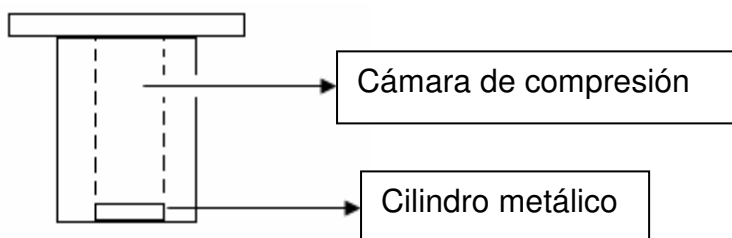


## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

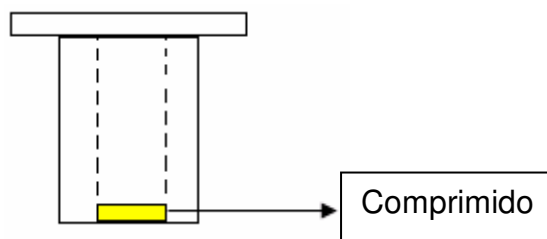
### 6.7. PROCEDIMIENTO:

#### Elaboración de comprimidos de mebendazol.

1. En la balanza analítica pesar 500 mg de mebendazol grado farmacéutico.
2. Colocar la matriz de compresión en la tableteadora Carver Press y adicionar cuidadosamente los 500 mg de mebendazol dentro de la matriz.



3. Comprimir en la tableteadora a 2.5 toneladas por 10 s.
4. Empujar el comprimido hasta la parte superior de la matriz teniendo cuidado de sólo exponer una cara del comprimido.



5. Rellenar con cera blanca el espacio vacío entre el comprimido y el fondo de la matriz.

#### Prueba de disolución intrínseca.

6. En un vaso para disolución verter 900 ml de HCl 0.1 N al 1 % de lauril sulfato de sodio.
7. Programar el disolutor a 75 rpm y llevarlo a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C.
8. Colocar la matriz en el disolutor.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

9. Iniciar el proceso de disolución del comprimido y tomar 3 ml del medio de disolución sin reposición a lo siguientes tiempos: 3,6,9,12,15,20,25,30,40,50,60,70,80,90,100 y 120 min.
10. Leer las muestras a 254 nm en el espectrofotómetro Cary Varian y registrar las absorbancias obtenidas en la tabla 6.1.

**Tabla 6.1. Tabla de registro de absorbancias a diferentes tiempos del proceso de disolución intrínseca.**

Tiempo (min)	3	6	9	12	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	120
Absorbancia																

### 6.8. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

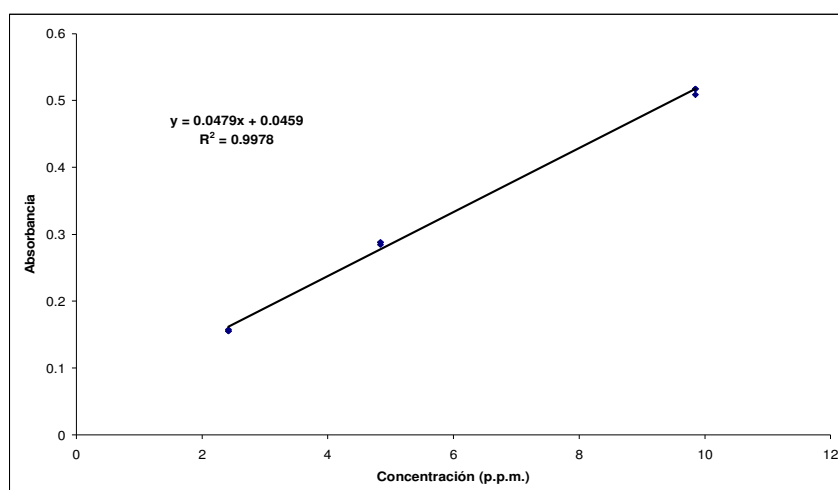
1. Realizar una gráfica de concentración de Mebendazol vs tiempo de muestreo. (*Emplear los datos de la curva de calibración de la fig. 6.2*)
2. Ajustar los datos obtenidos a la ecuación de Nernst y Brunner.
3. Calcular el valor de la constante de disolución intrínseca.
4. Calcular el valor de la velocidad de disolución intrínseca.
5. Evaluar el valor obtenido de la velocidad de disolución intrínseca.
6. De acuerdo al valor de velocidad de disolución intrínseca obtenido, como afecta esté a un comprimido. En caso de ser necesario proponga una solución para resolver el problema.
7. ¿Cuál es la importancia de calcular la constante de disolución intrínseca y la velocidad de disolución intrínseca en la industria farmacéutica?
8. Con base a los objetivos y análisis de resultados realice sus conclusiones.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla. 6.2. Valores de absorbancia reportados para cada una de las concentraciones de la curva de calibración de mebendazol en una solución acuosa de HCl 0.1 N al 1 % de lauril sulfato de sodio.**

Concentración (p.p.m.)	Absorbancia
9.85	0.5088
9.85	0.5173
9.85	0.5174
4.8403	0.284
4.8403	0.2876
4.8403	0.288
2.4201	0.1572
2.4201	0.1548
2.4201	0.1551



**Fig. 6.2. Curva de calibración de mebendazol en medio acuoso con HCl 0.1 N al 1 % de lauril sulfato de sodio.**

**NOTA:** Se empleó mebendazol grado analítico con una pureza de 98.5 %.





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 6.9. REFERENCIAS:

- Helman, J.; Rieger, M.; Banker, G. 1984. Farmacotécnica teórica y práctica. Vol. 4. 4<sup>a</sup> ed. México, D.F, Continental.
- Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and & Febiger.
- Perry, R.; Chilton, C. 1992. Manual del Ingeniero Químico. 3<sup>a</sup> ed. México, D.F, Mc GRAW-HILL.
- United States Pharmacopeia, Convention USP XXII: United States Pharmacopeia. 22 ed. Eastan: Marck Printing 1990.

#### **NOTA: CARACTERÍSTICAS DEL MEBENDAZOL.**

Densidad: 1.5 g/cm<sup>3</sup>.

Diámetro promedio: 5.5 x 10<sup>-4</sup> cm.

Solubilidad: 0.40 g/cm<sup>3</sup>.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 7. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: DISOLUCIÓN DE GRANULOS.

#### 7.1. INTRODUCCIÓN:

El estudio de la disolución de gránulos es de gran importancia en la industria farmacéutica ya que es un parámetro crítico que afecta directamente la biodisponibilidad del principio activo.

El proceso de disolución ha sido estudiado ampliamente, de este estudio se han derivado diversos modelos matemáticos para describir el fenómeno que ocurre durante el proceso, los cuales son los siguientes:

Hixson y Crowell dedujeron la ecuación de la raíz cúbica que se emplea para polvos monodispersos conformados por partículas esféricas con un cambio de área superficial, la cual se expresa (Martin, 1983).

$$W_t^{1/3} = W_o^{1/3} - K_{1/3}t$$

En donde:

$K_{1/3}$  = Constante de velocidad de disolución de Hixson-Crowell

$W_t$  = Masa del sólido sin disolver a un tiempo  $t$

$W_o$  = Masa inicial del sólido

$t$  = Tiempo

Bajo condiciones sink, la constante de velocidad de disolución  $K_{1/3}$ , se obtiene a partir de la siguiente expresión:

$$(4n\pi/3\rho^2)^{1/3} * D_i C_s / h$$

En donde:

$C_s$  = Valor de la solubilidad.

$h$  = Grosor de la capa hidrodinámica.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

$\rho$  = Densidad del sólido.

$n$  = Número de partículas que conforman el polvo.

$D_f$  = Coeficiente de difusión del soluto.

No todas las disoluciones pueden ser explicadas con la ecuación cúbica, también se puede utilizar la ecuación de Niebergall y Goyan que se deriva de la ecuación cuadrática que se expresa (Martin, 1983):

$$W_t^{1/2} = W_o^{1/2} - K_{1/2}t$$

Bajo condiciones sink, la constante de velocidad disolución  $K_{1/2}$  se obtiene a partir de la siguiente expresión (Martin, 1983):

$$(3\pi/2\rho^2)^{1/2} * D_f C_s / k_p$$

En donde:

$k_p$  = Constante de proporcionalidad

$C_s$  = Valor de la solubilidad

$D_f$  = Coeficiente de difusión del soluto

$\rho$  = Densidad del sólido

En este modelo, Niebergall y Goyan asumen que el tamaño de la capa de difusión exhibe una dependencia cuadrática sobre el tamaño de la partícula. El modelo puede describir la disolución de partículas esféricas de tamaño muy pequeño. Higuchi y Hiestand (Martin, 1983) realizaron un estudio con sistemas de disolución de partículas, en el cual era mucho más pequeño el tamaño de partícula que la capa de difusión. Con esta suposición se deriva la siguiente expresión:

$$W_t^{2/3} = W_o^{2/3} - K_{2/3}t$$



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

Bajo condiciones sink, la constante de velocidad de disolución se obtiene a partir de la siguiente expresión:

$$\left(2\sqrt{2/3}\sqrt{\rho}^{2/3}\right) D_f C_s$$





En este manual la actividad experimental correspondiente al tema de disolución de gránulos, se estudia el modelo matemático propuesto por Niebergall y Goyan el cual describe la disolución de gránulos bajo determinadas condiciones, para lo cual se hace uso del disolutor de paletas.

### 7.2. OBJETIVOS:

El estudiante debe ser capaz de:

- i. Conocer los factores involucrados en la disolución de gránulos de un fármaco y como afectan a está.
- ii. Calcular la constante de velocidad de disolución, empleando la ecuación de Niebergall y Goyan.
- iii. Comparar el valor de la constante de disolución intrínseca obtenida por el modelo de Niebergall y Goyan y valor de la constante de disolución intrínseca obtenida en la prueba con el aparato de Wood.

### 7.3. PRERREQUISITOS:

-  Disolución
-  Disolutores USP
-  Clasificación biofarmacéutica del mebendazol
-  Modelo de Niebergall y Goyan



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 7.4. MATERIAL:

- 13 Tubos de ensaye.
- Gradilla.
- Pipeta volumétrica de 3 ml.
- Piseta.
- Vaso de precipitado de 250 ml.
- Juego de celdas de cuarzo.
- 6 vasos para disolutor.
- Espátula.
- Probeta 1000 ml.

### 7.5. REACTIVOS:

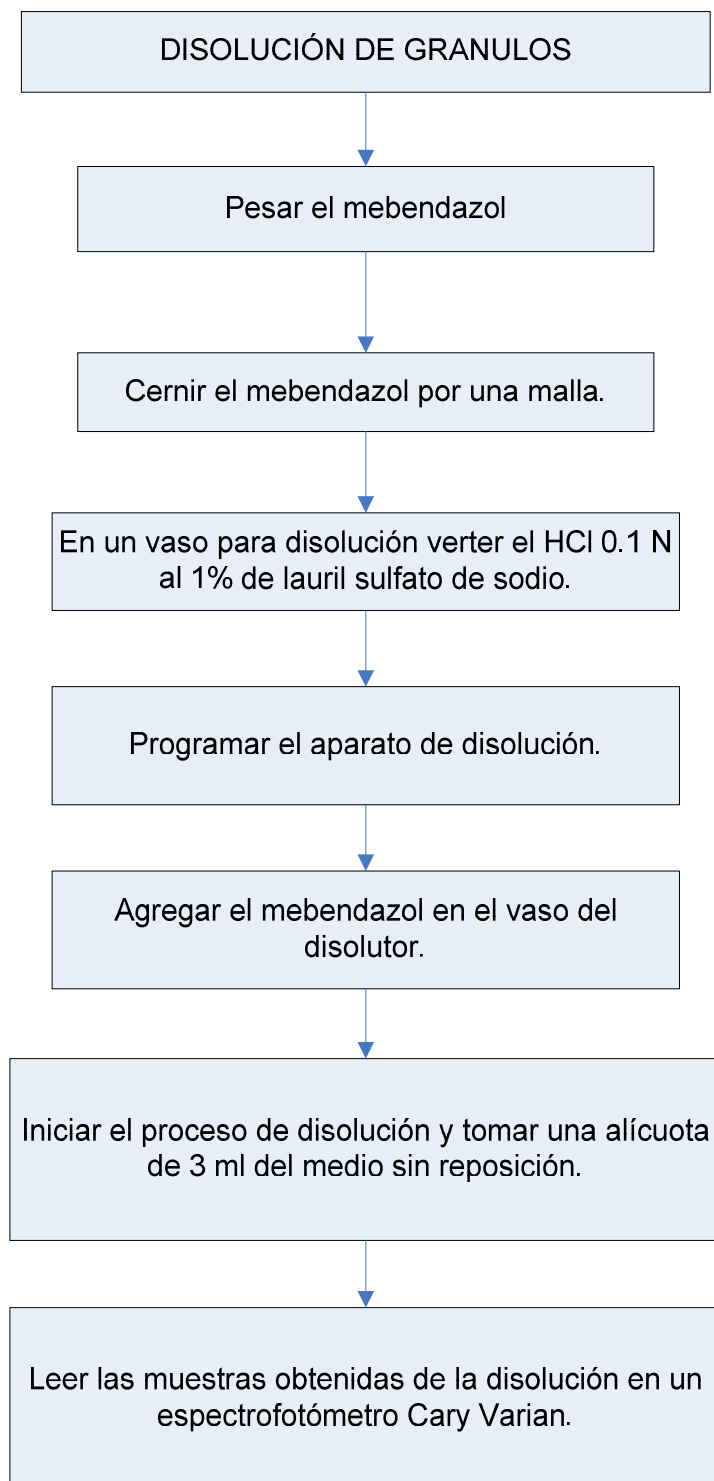
- HCl 0.1 N al 1% de lauril sulfato de sodio.
- Mebendazol grado farmacéutico.
- Agua destilada.

### 7.6. EQUIPOS:

- Espectrofotómetro (Cary Varian).
- Disolutor de paletas (Erweka).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 7.1. Diagrama de flujo para realizar la prueba de disolución de gránulos de mebendazol.**



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 7.7. PROCEDIMIENTO:

1. Pesar 40 mg. de mebendazol grado farmacéutico y pasar por un corte de malla 100  $\mu m$ .
2. En un vaso para disolución verter 900 ml de HCl 0.1 N al 1% de lauril sulfato de sodio.
3. Programar la velocidad del disolutor a 75 r.p.m. y a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C.
4. Agregar cuidadosamente los 40 mg de mebendazol grado farmacéutico en el vaso de disolución.
5. Iniciar el proceso de disolución y tomar 3 ml del medio de disolución, sin reposición del mismo, a los siguientes tiempos 1, 3, 6, 9, 12, 15, 17, 20, 25 30, 40, 50 y 60 min.
6. Leer las muestras a 254 nm en el espectrofotómetro Cary Varian y registrar las absorbancias obtenidas en la tabla 7.1.

**Tabla 7.1. Tabla de registro de absorbancias a diferentes tiempos del proceso de disolución de gránulos.**

Tiempo (min)	1	3	6	9	12	15	17	20	25	30	40	50	60
Absorbancia													

### 7.8. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1. Realizar una gráfica de concentración de Mebendazol vs. tiempo de muestreo. (*Emplear los datos de la curva de calibración de la fig. 7.2*)
2. Ajustar los datos obtenidos a la ecuación de Niebergall y Goyan.
3. Calcule el número de partículas presentes en los 40 mg de mebendazol.
4. Calcule el factor de forma.
5. Con los valores obtenidos calcule la constante de disolución, así como el valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

6. Compare el valor de la constante de disolución intrínseca obtenido en la práctica de disolución intrínseca con la constante calculada por medio de la ecuación de Niebergall y Goyan.
7. ¿Qué ventajas y desventajas tiene el emplear la ecuación de Niebergall y Goyan, en la prueba de disolución de gránulos comparada con la ecuación de Hixson-Crowell?
8. ¿Qué importancia tiene el realizar la prueba de disolución de gránulos en la industria farmacéutica?
9. Con base a lo visto en teoría y haber realizado la parte experimental de disolución, ¿Cuál es la importancia de realizar una prueba de disolución de gránulos en la Industria Farmacéutica?
10. Con base a los objetivos y análisis de resultados realice sus conclusiones.

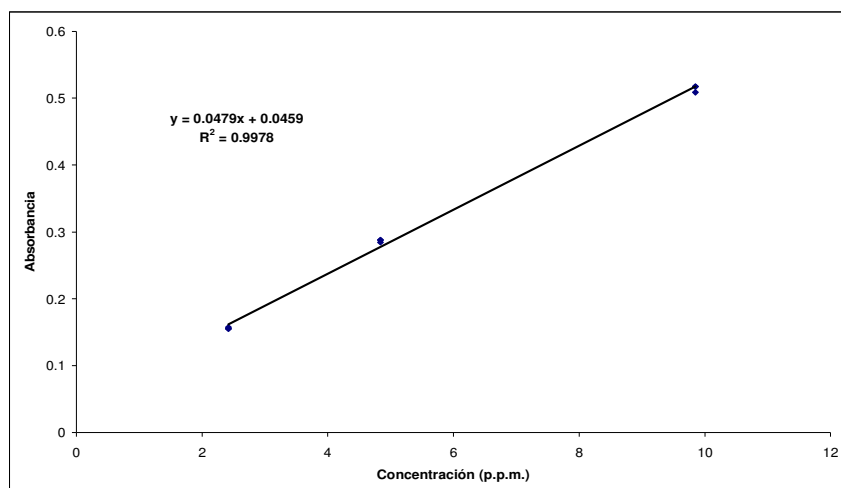
**Tabla. 7.2. Valores de absorbancia reportados para cada una de las concentraciones de la curva de calibración de mebendazol en una solución acuosa de HCl 0.1 N al 1 % de lauril sulfato de sodio.**

Concentración (p.p.m.)	Absorbancia
9.85	0.5088
9.85	0.5173
9.85	0.5174
4.8403	0.284
4.8403	0.2876
4.8403	0.288
2.4201	0.1572
2.4201	0.1548
2.4201	0.1551





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig.7.2. Curva de calibración de mebendazol en medio acuoso con HCl 0.1 N al 1 % de lauril sulfato de sodio.**

*NOTA: Se empleó mebendazol grado analítico con una pureza de 98.5 %.*

### 7.9. REFERENCIAS:

- Clarke, E. G. C. 1986. Isolation and identification of drug. 2<sup>a</sup> ed. Londres, The Pharmaceutical Press.
- Horkovics, S. 2004 “*Characterization of active pharmaceutical ingredient by its dissolution properties amoxicillin trihydrate as model drug*” Journal of experimental and critical chemotherapy. 50. 234-244.
- Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and & Febiger.
- Niebergall, P.J.; Goyan J. 1962. “*Dissolution rate studies I: continuous recording technique for following rapid reaction in solution.*” Journal of Pharmaceutical science. 60. 29-31.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

- Niebergall, P.J.; Goyan J. 1962. *“Dissolution rate studies II: Dissolution of particles under conditions of rapid agitation.”* Journal of Pharmaceutical science. 52. 236-241.
- Remington, A.G. 2000. Farmacia. 20<sup>a</sup> ed. Madrid, Medica Panamericana SACF.
- Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; de Villiers, M. 2003 *“Quality evaluation of generic drugs by dissolution test changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs.”* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 55. 345-349.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 8. PRÁCTICA EXPERIMENTAL: TEORÍA DE PERCOLACIÓN APLICADA A LA FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS.

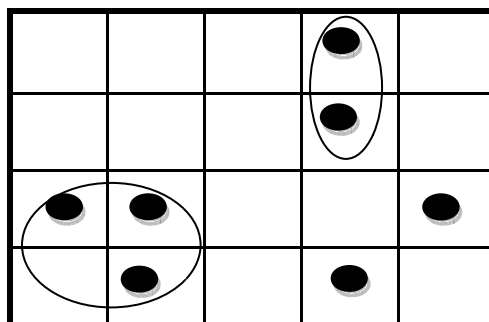
#### 8.1. INTRODUCCIÓN:

La percolación es el modelo más sencillo para un número considerable de fenómenos físicos en los cuales el desorden está presente; además es una herramienta teórica estadística que permite la predicción de propiedades morfológicas y de transporte de materiales heterogéneos o bien de sistemas porosos.

Es bien sabido que los comprimidos continúan siendo una de las formas farmacéuticas más utilizadas, esto debido a todas las ventajas que tienen con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas la estabilidad del principio activo en un medio seco, su fácil administración, manejo, almacenamiento y distribución. En las últimas dos décadas la teoría de la percolación ha recibido gran interés por parte del área farmacéutica, ya que esta teoría nos permite predecir el comportamiento de un comprimido, explicar el proceso de compactación, el mecanismo de desintegración de un comprimido o bien el comportamiento de los sistemas de liberación modificada; para comprender lo que implica esta teoría es necesario imaginar una malla donde existan sitios vacíos los cuales son los poros por donde transitará el principio activo y sitios ocupados los cuales se consideran como partículas de fármaco o excipiente, los cuales pueden estar formando agregados, en percolación hablar de un agregado implica imaginar un grupo de partículas vecinas entre sí, dichas partículas deben compartir un extremo, no es suficiente que compartan una esquina (Fig. 8.1).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 8.1.** Se ejemplifica la malla en la cual se observan los sitios vacíos y los puntos negros son los sitios ocupados (Martínez, 2007).

Aplicando la teoría de la percolación se podrá calcular el umbral de percolación; el cual se va encontrar en la composición crítica del comprimido, en donde los agregados de partículas abandonan su estado fraccional y adoptan una estructura continua, o viceversa.

Los métodos para determinar el umbral de percolación del fármaco son los siguientes:

- a) Método por medidas de conductividad.
- b) Método por propiedades mecánicas de un medio matricial.
- c) Método de Bonny y Leunberger.
- d) Método propuesto por Villalobos et al (Villalobos, 2000).

En la elaboración de los comprimidos existen diversos escenarios de compresibilidad. En cualquiera de ellos el excipiente debe presentar las siguientes características; buenas propiedades de compactación, baja sensibilidad al lubricante, buenas propiedades de flujo, que sea compatible con el principio activo, que no interfiera con la biodisponibilidad, bajo costo, entre otras. En algunos casos que el principio activo presenta pobres propiedades de compactación. Bajo estas condiciones cuando se tiene una concentración muy baja de excipiente en un proceso de compresión la mezcla no formará una matriz mecánicamente estable, es decir después del proceso de compresión el sistema tiende a disgregarse. Conforme se aumenta la concentración del excipiente se llega a una concentración crítica en donde el comprimido presenta un mínimo de resistencia a la tensión y este punto corresponde con la



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

formación de un agregado infinito de excipiente. Si se aumenta la concentración de excipiente la resistencia a la tensión se incrementa de manera marcada en función de la proporción fármaco-excipiente. A partir de los resultados obtenidos de resistencia a la tensión en función de la composición del medio matricial es posible determinar el umbral de percolación.

Durante la actividad experimental correspondiente al tema de percolación, se determinará el umbral de percolación por el método de propiedades mecánicas de un medio matricial para lo cual se elaboraron comprimidos utilizando una mezcla binaria de acetaminofén y avicel PH 200 a diferentes proporciones, haciendo uso de la tableteadora monopunzónica instrumentada.

### 8.2. OBJETIVOS:

El estudiante deberá ser capaz de:

- i. Realizar mezclas a diferentes proporciones de: principio activo no compresible, excipiente compresible.
- ii. Realizar comprimidos de las diferentes mezclas en una tableteadora monopunzónica instrumentada.
- iii. Analizar bajo conceptos de teoría de percolación el efecto de la composición de los comprimidos obtenidos a partir de las diferentes mezclas.

### 8.3. PRERREQUISITOS:

📖 Fundamentos de la teoría de percolación

📖 Características fisicoquímicas del acetaminofén

📖 Características

fisicoquímicas del avicel PH 200

📖 Evaluaciones físicas

realizadas a los comprimidos



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 8.4. MATERIAL:

- Espátula.
- Balanza.
- vidrio de reloj.

### 8.5. REACTIVOS:

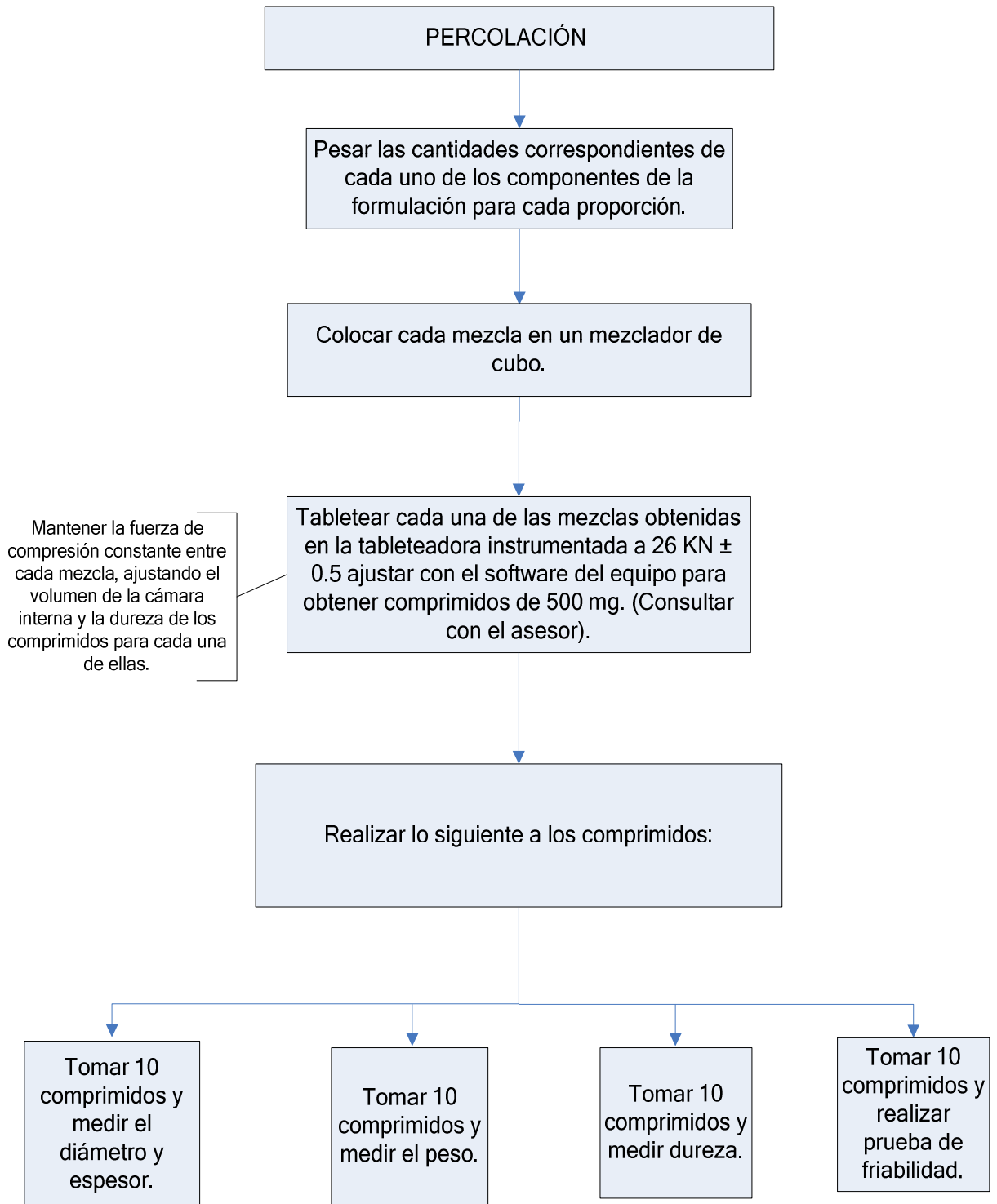
- Acetaminofén grado farmacéutico.
- Avicel PH 200.
- Estearato de magnesio.

### 8.6. EQUIPOS:

- Tableteadora monopunzónica instrumentada.
- Friabilizador (Erweka).
- Durómetro (Varian).



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II



**Fig. 8.2. Diagrama de flujo para elaborar comprimidos de acetaminofén.**



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 8.7. FORMULACIÓN:

**Tabla 8.1. Proporciones de las mezclas de la formulación de comprimidos de acetaminofén para un lote de 100 g.**

Proporción (PA/Exc)	60/40	50/50	40/60	30/70	20/80	10/90	0/100
Avicel PH 200 (g)	39.6	49.5	59.4	69.3	79.2	89.1	99
Acetaminofén (g)	59.4	49.5	39.6	29.7	19.8	9.9	0
Estearato de Magnesio.(g)	1	1	1	1	1	1	1
Total (g)	100	100	100	100	100	100	100

### 8.8. PROCEDIMIENTO:

#### Elaboración de comprimidos de acetaminofén.

1. Pesar las cantidades correspondientes de cada uno de los componentes de la formulación de acuerdo a la tabla 8.1.
2. Colocar cada mezcla en un mezclador de cubo y mezclar a 25 rpm por 10 min.
3. Tabletear cada una de las mezclas en la tableteadora instrumentada a  $26 \text{ KN} \pm 0.5$ , para obtener comprimidos de 500 mg.

*NOTA: Mantener la fuerza de compresión constante entre cada mezcla, ajustando el volumen de la cámara interna y la dureza de los comprimidos para cada una de ellas.*

4. Realizar las siguientes evaluaciones a los comprimidos, peso, diámetro, espesor, dureza y friabilidad (Registrar los resultados en las tablas 8.2.-8.9.)





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 8.2. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 60/40 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				

**Tabla 8.3. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 50/50 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 8.4. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 40/60 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				

**Tabla 8.5. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 30/70 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 8.6. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 20/80 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				

**Tabla 8.7. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 10/90 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

**Tabla 8.8. Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos para la proporción 0/100 (PA/Exc).**

Muestra N°	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Prom.				
$\sigma$				

**Tabla 8.9. Resultados del % de friabilidad de los comprimidos para las diferentes proporciones.**

Proporción (PA/Exc)	60/40	50/50	40/60	30/70	20/80	10/90	0/100
% Friabilidad							

$$\% \text{Friabilidad (10 comprimidos): } \% F = \frac{M_f}{M_0} \times 100 =$$

En donde:

$\% F$  = Porcentaje de friabilidad.

$M_f$  = Masa final de los comprimidos.

$M_0$  = Masa inicial de los comprimidos.

### 8.9. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1. Realizar una gráfica de dureza vs proporción de PA/Exc.
2. Realizar una gráfica de % de friabilidad vs proporción de PA/Exc.
3. Realizar una gráfica de masa vs proporción de PA/Exc.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

4. Realizar una gráfica de diámetro vs proporción de PA/Exc.
5. Realizar una gráfica de espesor vs proporción de PA/Exc.
6. Determinar el umbral de percolación haciendo uso de los gráficos obtenidos.
7. ¿Cuál es la importancia de determinar el umbral de percolación del excipiente en la fabricación de comprimidos?
8. Con base a los objetivos y el análisis de resultados realice sus conclusiones.

### 8.10. REFERENCIAS:

- Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and Febiger.
- Martínez L.A. 2007. Aplicación de la teoría de percolación al estudio de disolución a partir de sistemas matriciales cilíndricos nucleados [Tesis licenciatura]. FESC-UNAM. México.
- Mohammed, H.; Briscoe, B.J.; Pitt, K.G. 2005. "The interrelationship between the compaction behaviour and the mechanical strength of pure pharmaceutical tablets." *Chemical Engineering Science*. 60. 3941-3947.
- Suzuki, T.; Nakagami, H. 1999. "Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 47. 225-230.
- Van Veen B. 2003. Compaction of powder blends: Effect of pores, particles and percolation on tablet strength [Tesis doctoral]. Rijksuniversiteit Groningen. Holanda.
- Villalobos R. 2005. Estudio de la liberación de fármacos desde sistemas matriciales inertes por medio de métodos de Monte Carlo: Efecto de la proporción y de la distribución espacial de los componentes [Tesis doctoral]. U.A.M. México.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 9. CONCLUSIONES

- Se desarrollaron nuevas prácticas y se actualizaron las ya existentes para apoyar la enseñanza experimental de Tecnología Farmacéutica II.
- El desarrollo de cada práctica fue evaluada con parámetros específicos para dichos procedimientos.
- Se establecieron los procedimientos normalizados de operación en forma didáctica y sistemática y fueron incluidos en el manual de prácticas de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.
- Se integraron los conocimientos adquiridos en la parte teórica del curso de Tecnología Farmacéutica II, con la parte experimental, realizando el análisis de los fenómenos que ocurren en la producción de medicamentos.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

### 10. REFERENCIAS GENERALES

1. Clarke, E. G. C. 1986. Isolation and identification of drug. 2<sup>a</sup> ed. Londres, The Pharmaceutical Press.
2. Ghosh, T.; Jasti, B. 2005. Theory and practice of contemporary pharmaceuticals. Londres, CRC Press.
3. Gallegos, C.; Franco, J.M. 1998. "Rheology of food, cosmetics and pharmaceuticals." *Colloid and Interface Science*. 4: 288-293.
4. Helman, J.; Rieger, M.; Banker, G. 1984. Farmacotécnica teórica y práctica. Vol. IV. 4<sup>a</sup> ed. México, Continental.
5. Hoefler A. Sodium Carboxymethyl Cellulose: Chemistry, Funcionality, and Applications. (en línea). Food Ingredients Group, Hercules Incorporated Wilmington, Delaware. 15 Jun. 2007. Disponible en: <http://www.herc.com/foodgums/index.htm>
6. Horkovics, S. 2004 "Characterization of active pharmaceutical ingredient by its dissolution properties amoxicillin trihydrate as model drug" *Journal of experimental and critical chemotherapia* 50. 234-244.
7. Liberman, J.; Reiger, M.; Banker, G. 1996. Pharmaceutical dosage form. Vol. II. Nueva York, Marcel Dekker.
8. Martin, A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A. 1983. Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Science. USA, Lea and & Febiger.
9. Martínez L.A. 2007. Aplicación de la teoría de percolación al estudio de disolución a partir de sistemas matriciales cilíndricos nucleados [Tesis licenciatura]. FES-UNAM. México.
10. Mc Cabe, W; Smith, J; Harriot, P. 2002. Operaciones unitarias en ingeniería química. Trad. Lanto, M.; Colli, M.; Osorio, A. 6<sup>a</sup> ed. México, D.F, Mc GRAW-HILL.



## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

11. Mohammed, H.; Briscoe, B.J.; Pitt, K.G. 2005. *"The interrelationship between the compaction behaviour and the mechanical strength of pure pharmaceutical tablets."* Chemical Engineering Science. 60. 3941-3947.
12. Niebergall, P.J.; Goyan J. 1962. *"Dissolution rate studies I: continuous recording technique for following rapid reaction in solution."* Journal of Pharmaceutical science. 60. 29-31.
13. Niebergall, P.J.; Goyan J. 1962. *"Dissolution rate studies II: Dissolution of particles under conditions of rapid agitation."* Journal of Pharmaceutical science. 52. 236-241.
14. Perry, R.; Chilton, C. 1992. Manual del Ingeniero Químico. 3<sup>a</sup> ed. México, D.F, Mc GRAW-HILL.
15. Remington, A.G. 2000. Farmacología. 20<sup>a</sup> ed. Madrid, Medica Panamericana SACF.
16. Suzuki, T.; Nakagami, H. 1999. *"Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets."* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 47. 225-230.
17. Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; de Villiers, M. 2003 *"Quality evaluation of generic drugs by dissolution test changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs."* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 55. 345-349.
18. Tanner, R. 2000. Engineering Rheology. 2<sup>a</sup> ed. Sydney, Oxford engineering science series.
19. United States Pharmacopeia, Convention USP XXII: United States Pharmacopeia. 22 ed. Eastan: Marck Printing 1990.
20. Van Veen B. 2003. Compaction of powder blends: Effect of pores, particles and percolation on tablet strength [Tesis doctoral]. Rijksuniversiteit Groningen. Holanda.
21. Vila, J. 2001. Tecnología farmacéutica: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. España, Síntesis.





## LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

22. Villalobos R. 2005. Estudio de la liberación de fármacos desde sistemas matriciales inertes por medio de métodos de Monte Carlo: Efecto de la proporción y de la distribución espacial de los componentes [Tesis doctoral]. U.A.M. México.
23. Welty, J; Wicks, C.; Wilson, R. 2000. Fundamentals of momentum, heat and mass transfer. 3<sup>a</sup> ed. New York, John Wiley and Sons.
24. Yaseen, E.I.; Herald, T.J.; Aramouni, F.M.; Alavi S. 2005. "*Rheological properties of selected gum solutions.*" Food Research Internacional. 38: 111-119.