



Fase sólida. Clasificación de los polvos. Equipos. Pulverización de un sólido y su análisis reológico (velocidad de flujo y ángulo de reposo).

Expositor: Q.F . Dan Orlando Altamirano Sarmiento



CARACTERISTICAS DE LOS SOLIDOS DE INTERES FARMACEUTICO

ESTADO CRISTALINO : AMORFO, CRISTALINO, MIXTO.

- El **sólido amorfo** es un estado sólido de la materia, en el que las partículas que conforman el sólido carecen de una estructura ordenada.
- En los sólidos cristalinos los átomos están dispuestos de manera regular y ordenada formando redes cristalinas.



CARACTERISTICAS DE LOS SOLIDOS DE INTERES FARMACEUTICO

FRACTURAS SUPERFICIALES (Pureza. Método de cristalización etc.). **Comportamiento de la partícula, disminución del tamaño, Mezclado.**

IMPUREZAS

PUNTO DE FUSION



PROPIEDADES BASICAS DE LOS POLVOS

PROPIEDADES DE LAS PARTICULAS
SÒLIDAS INDIVIDUALES

ESPACIOS VACIOS ENTRE PARTICULAS

PROPIEDADES DE LAS COLECCIONES
DE PARTICULAS



PROPIEDADES DE LAS PARTICULAS SÓLIDAS

- FORMA
- TAMAÑO
- DENSIDAD
- AREA DE SUPERFICIE
- ESTRUCTURA CRISTALINA
- DUREZA
- POROSIDAD
- TEXTURA SUPERFICIAL
- FRAGILIDAD
- POLIMORFISMO inactivación, absorción modificada, solubilidad, Biodisponibilidad
- DUREZA (Escala Mohs)
- TEXTURA SUPERFICIAL (porosas y no porosas). Alta cohesión y fricción y bajo flujo.



CONSECUENCIAS FARMACOLÓGICAS E INDUSTRIALES DEL POLIMORFISMO

Características que derivan de su estructura en estado sólido:

- **FÍSICO:** dureza, densidad, conductividad eléctrica o térmica.
- **QUÍMICO:** reactividad, estabilidad, solubilidad, superficie específica.
- **FISICOQUÍMICO:** adsorción, estabilidad, punto de fusión.
- **TECNOLÓGICO:** piezoelectricidad, magnetismo, refracción, reflexión y absorción de la luz.
- **FARMACOLÓGICO:** biodisponibilidad, inefectividad.
- **TOXICIDAD:** contraindicaciones, efectos secundarios.

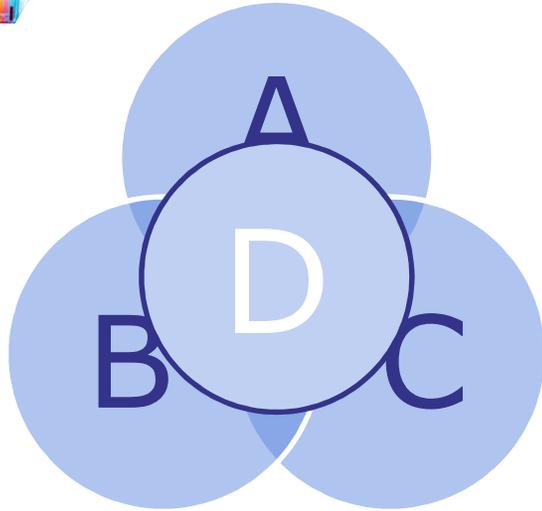
Tabla 1. Algunos fármacos y excipientes con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica¹

Fármacos	Excipientes
• Acetazolamida	• Ácido esteárico
• Acetohexamida	• Ácidos grasos, alcoholes
• Ácido acetilsalicílico	• Adeps sólido
• Allobarbitál	• Bases de supositorio
• Amoxicilina	• Butilhidroxianisol
• Azaperona	• Canola hidrogenada
• Benzocaína	• Celulosa
• Cefazolina	• Ciclodextrinas
• Cimetidina	• Chenodeoxycholic ácido
• Codeína	• Estearato magnésico
• Diclofenaco	• Fosfato cálcico
• Digitoxina	• Glicéridos
• Digoxina	• Gliceromonoestearato
• Efedrina	• Glicina hidróclorida
• Metildopa	• Lípidos
• Nifedipina	• Mentol
• Paracetamol	• Oxalato cálcico
• Piroxicam	• Parafina
• Reserpina	• Sorbitol
• Resorantel	• Sucrosa
• Resorcinol	
• Riboflavina	
• Rifampicina	

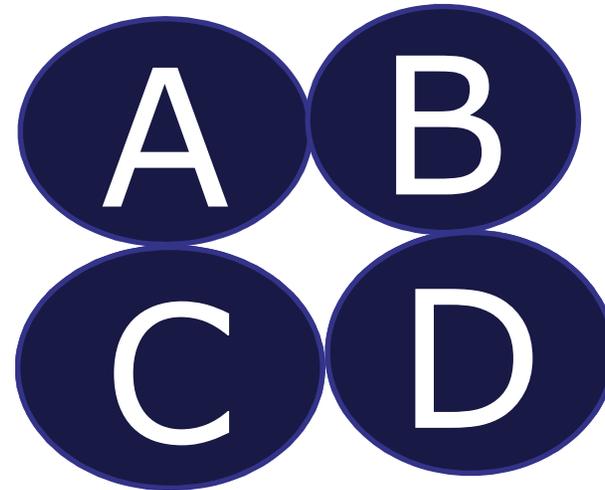
FUENTE: ÁFRICA MARTÍN ISLÁNA y ESTHER MOLINA MONTESB. (2006) Polimorfismo farmacéutico - Elsevier



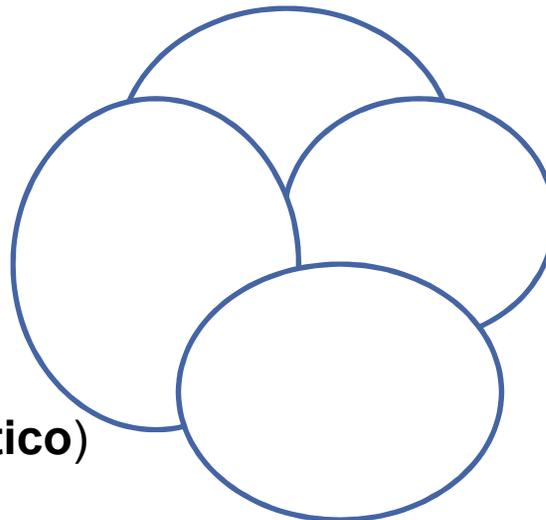
ESPACIOS VACIOS ENTRE LAS PARTICULAS



**Cerrado (25% de espacios vacíos)
Relleno cerrado**



**Abierto 48% de espacios vacíos
Relleno abierto**



Relleno al azar (estadístico)

$$\frac{\text{Densidad empacada- Densidad suelta}}{\text{Densidad empacada}}$$



COLECCIÓN DE PARTICULAS

- Distribución de tamaño de partícula
- Área de superficie
- Cohesión : adherencia (naturaleza química y tamaño de partícula), fricción (carga electrostática y de quimiosorción). Angulo de reposo.
- Flujo : libre (reloj de arena) y cohesivo (lidocaína), intermedio . Humedad y estática
- Segregación



OPERACIONES TECNOLOGICAS: **OPERACIONES CON SOLIDOS**

- **PULVERIZACION DE SOLIDOS.**
- **SEPARACIÓN DE PARTICULAS EN FUNCION DE SU TAMAÑO.**
- **MEZCLADO DE SOLIDOS.**



CARACTERÍSTICAS A CONSIDERAR EN EL MATERIAL A DIVIDIR

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

- Punto de Fusión.
- Estructura de la partícula.
- Sistema cristalino.
- Dureza y friabilidad o capacidad de erosión del producto.
- Contenido acuoso del sólido

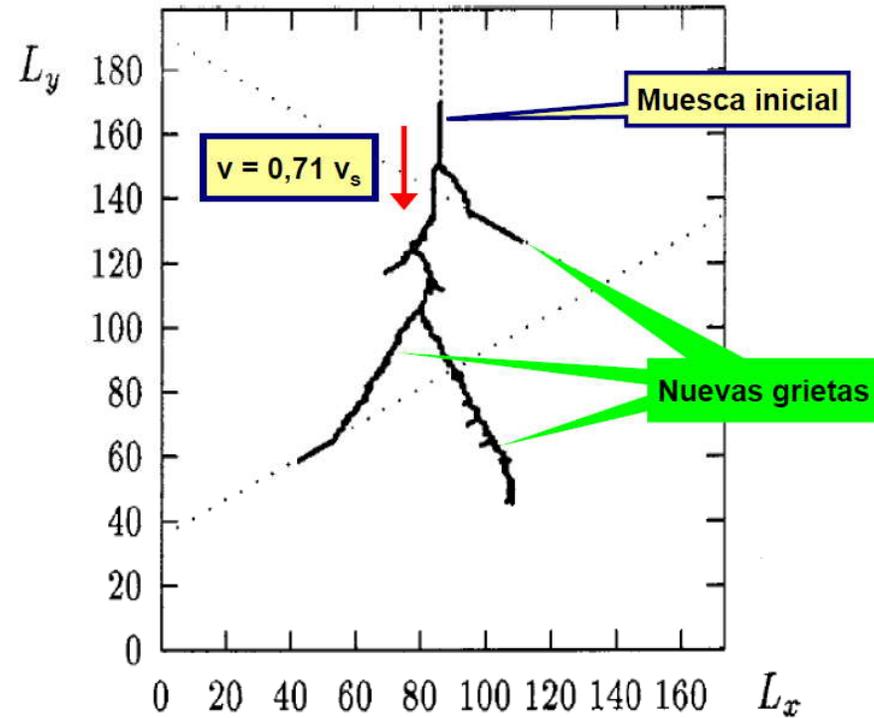
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

- Abrasividad.
- Corrosividad.
- Oxidabilidad.
- Higroscopicidad.
- Inflamabilidad.

CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS



Influencia de las propiedades del material en la reducción de tamaño



propagación de una fractura típica (el trazo vertical discontinuo representa la muesca inicial). Aparece siempre una primera zona de propagación recta.



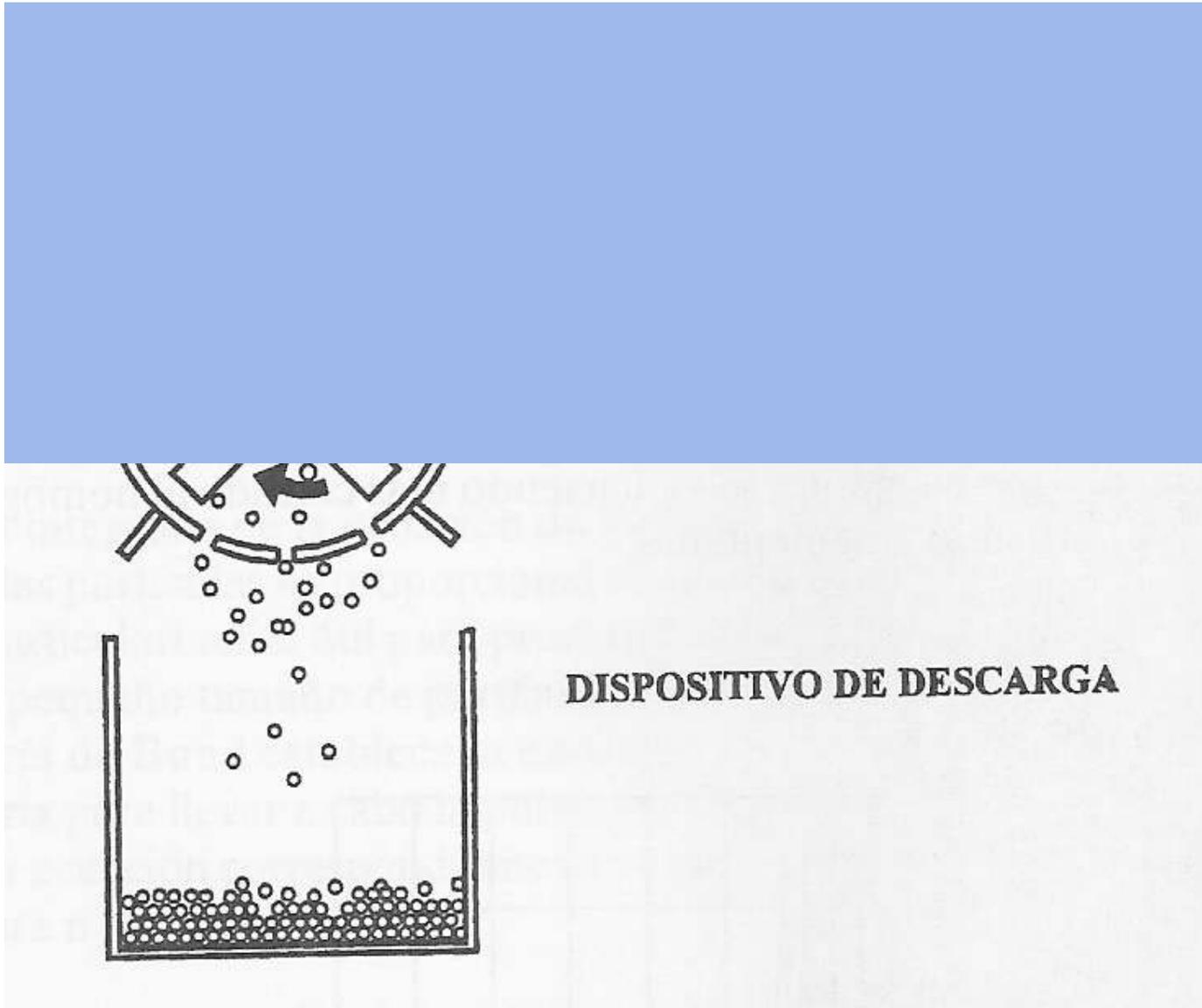
CLASIFICACION DE EQUIPOS

1. División por compresión
Molino de rodillos.
2. División por percusión
Molino de martillos
Molino de púas
Micronizador.
3. División por percusión y fricción
Molino de bolas.
4. División por corte y fricción
Molino de Cuchillas
Molino coloidal.



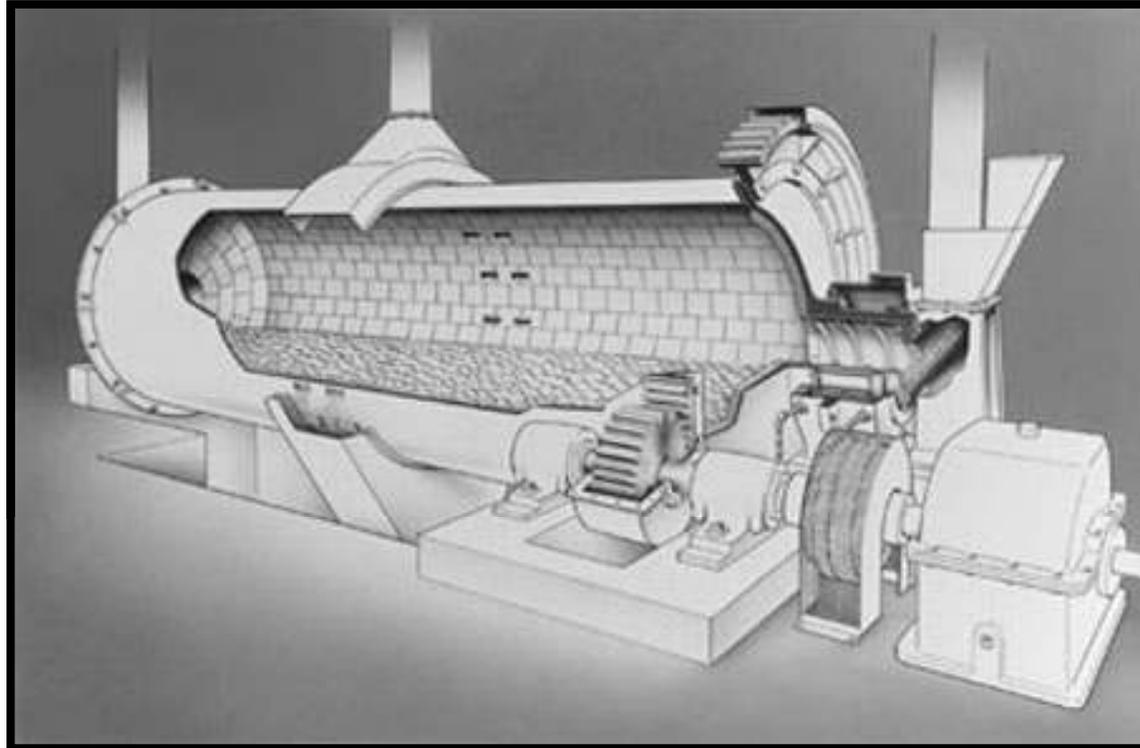


CLASIFICACION DE EQUIPOS





MOLINO DE BOLAS



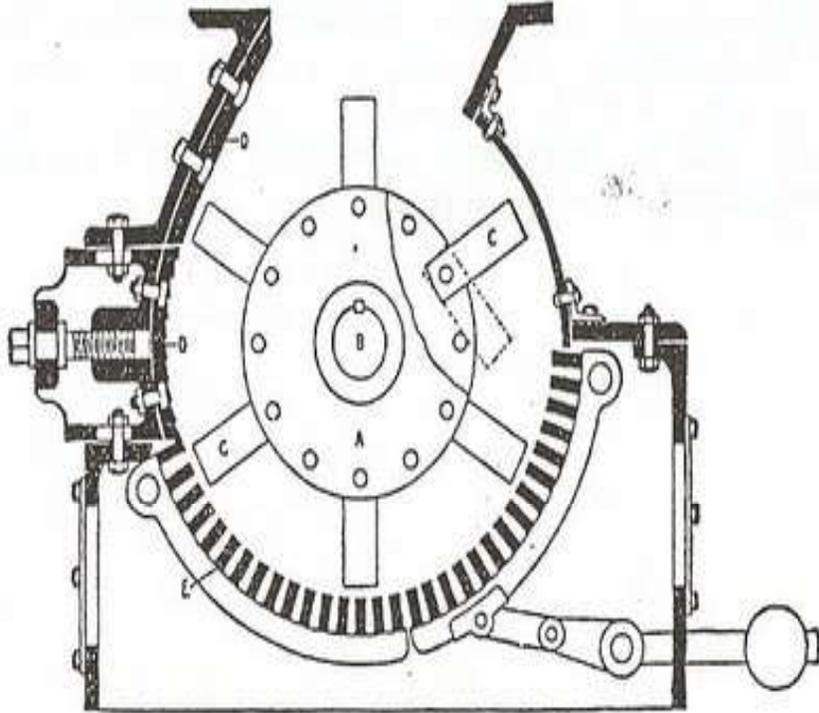
Recipiente cilíndrico rotatorio (metálico o cerámico). Carga de bolas (acero inoxidable): elemento activo, se desplazan por efecto de la rotación

Mecanismo: impacto y roce o desgaste **Útil:** materiales duros y abrasivos

Tamaño partículas: 10 μm



MOLINO DE MARTILLOS Y RODILLO



- Mecanismo: IMPACTO
- Útil: QUEBRADIZOS
- POCO ABRASIVOS
- Tamaño partículas: 20-50 μm
- DISTRIBUCION DE TAMAÑO HOMOGENEO



MOLINO COLOIDAL



- El molino coloidal tiene como función principal la de triturar, moler o refinar los componentes de una mezcla húmeda, logrando como resultado una dispersión -homogenización fina, con tamaños de partículas cercanos a la micra

Tamaño partícula final:
 $0.2 - 0.001 \mu$



SELECCION DEL DISPOSITIVO PULVERIZADOR

- **Forma de las partículas.**
- **Formación de finos a que da origen.**
- **Relación de reducción (admiten partículas por debajo de un tamaño mínimo y producen partículas por encima de un tamaño mínimo).**
- **Cantidad de masa a tratar.**
- **Costo del proceso y del mantenimiento del equipo.**
- **Características del material:**

Dureza

Elasticidad de la superficie

Porosidad

Humedad

Termolabilidad



TIPO DE MOLINO	MECANISMO DE PULVERIZACIÓN	TAMAÑO DE PARTÍCULA (μm)	MATERIALES ADECUADOS	MATERIALES NO ADECUADOS
Rodillos	Compresión	> 100	Blandos Friables	Abrasivos Fibrosos
Martillos	Impacto+fricción	50-100	Friables No abrasivos o poco abrasivos	Fibrosos Adhesivos Bajo punto de fusión
Puas o agujas	Impacto+fricción	50	Friables No abrasivos o poco abrasivos	Fibrosos Adhesivos Abrasivos
Cuchillas	Cizalladura	50-100	Fibrosos	Duros Friables Abrasivos
Bolas	Impacto+fricción	10-50	Moderadamente duros Abrasivos	Fibrosos Blandos
Molino de platos	Fricción+cizalladura	> 100	Muy duros Friables	Fibrosos Blandos
Molino coloidal	Fricción+cizalladura	1-10	Suspensiones	Productos solubles
Micronizadores	Impacto+fricción	0,5-5	Moderadamente duros Friables	Fibrosos Adhesivos

TAMICES

TAMIZACIÓN

Operación unitaria que tiene por objeto separar las distintas fracciones de una mezcla pulverulenta o granulada en función de su tamaño.



EQUIPO TAMIZADOR

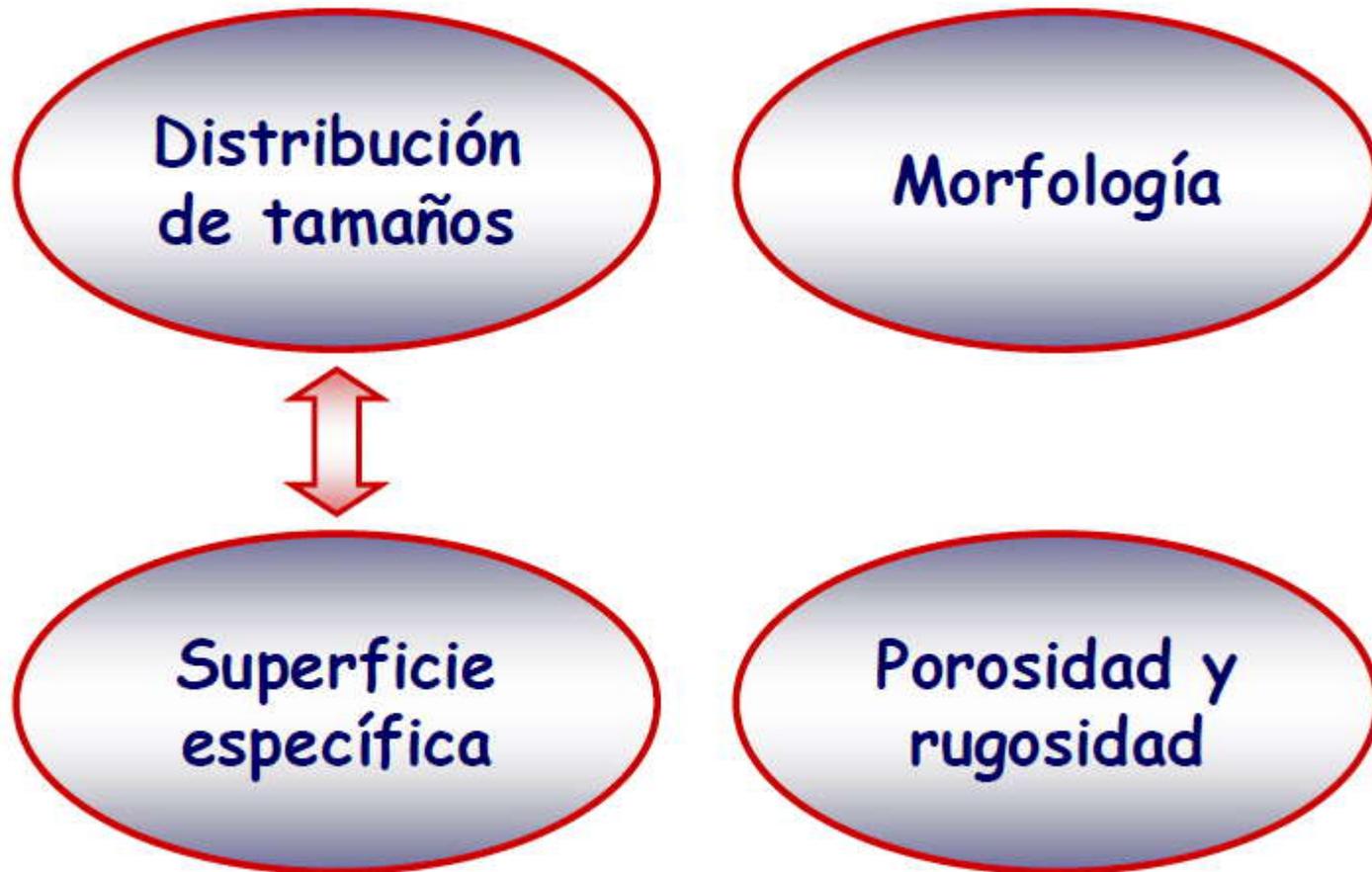
Tamices: Recipiente con base agujereada o malla, con aberturas de dimensiones determinadas y específicas.

TAMICES





TAMAÑO, FORMA Y SUPERFICIE DE POLVOS



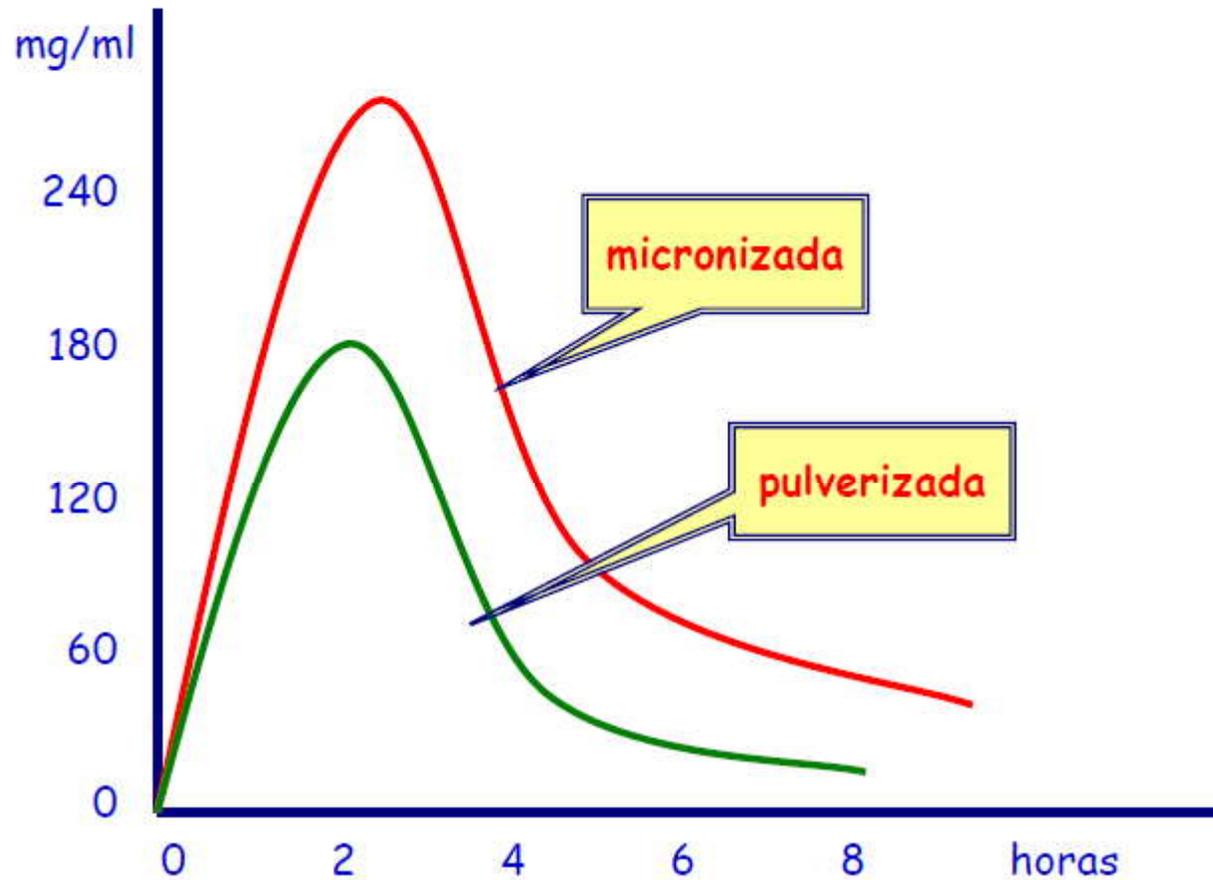


TAMAÑO, FORMA Y SUPERFICIE DE POLVOS

Diámetro promedio (μm)	Superficie específica (m^2/g)	EJEMPLOS
1000	0.006	Polvos gruesos
100	0.06	Polvos finos
40	0.15	Polvos impalpables
10	0.6	
5	1.2	Polvos micronizados
1	6	(límite industrial)
0.5	12	
0.1	60	Humo de tabaco
0.02	300	Sílice coloidal



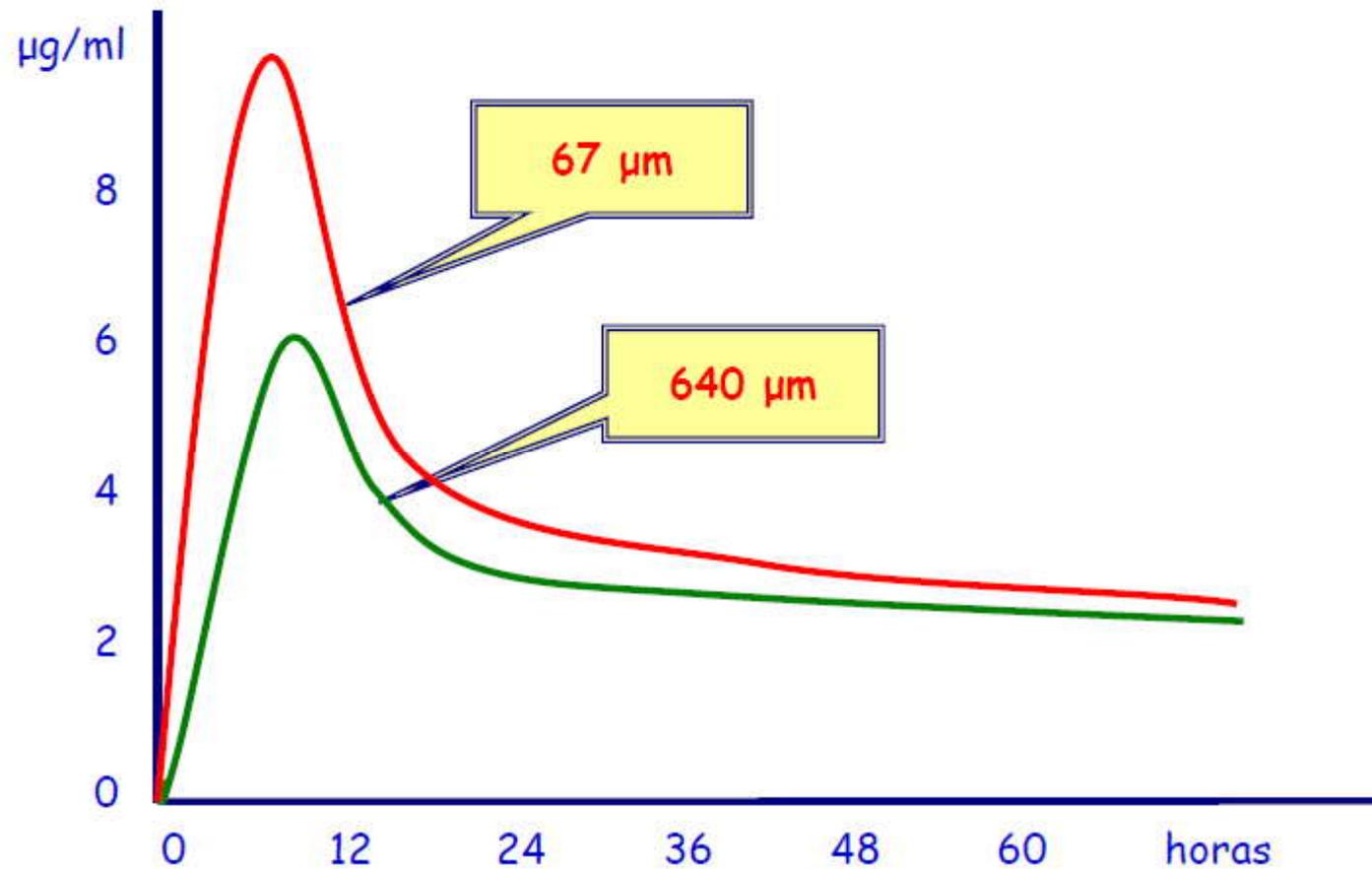
NIVELES PLASMÁTICOS DE ESPIRONOLACTONA



DISMINUCIÓN DIÁMETRO: - Aumento Superficie Específica
- Aumento de la velocidad de disolución (NOYES-WHITNEY)



NIVELES PLASMÁTICOS DE BENOXAPROFENO



DISMINUCIÓN DIÁMETRO: - Aumento Superficie Específica
- Mayor exposición a oxidación (menor estabilidad)



DISMINUCIÓN DIÁMETRO

TAMAÑOS MUY PEQUEÑOS

**Aumento de interacciones
electroestáticas
(agregación)**

APORTE DE ENERGÍA

**Posibilidad de
transformaciones polimórficas**



Farmacopea Europea

- Índice de compresibilidad o de Carr
- Índice de Hausner,
- Velocidad de flujo
- Ángulo de reposo
- Célula de corte o cizalla



Compresibilidad (índice de Carr [I_c])

La compresibilidad o índice de Carr se calcula mediante la siguiente expresión:

$$I_c = \frac{V_0 - V}{V_0} \cdot 100$$

Siendo V_0 el volumen inicial del sólido depositado en la probeta del voluminómetro, y V el volumen final del sólido tras el golpeteo.



Índice de Hausner (I_H)

Este parámetro también relaciona el volumen del sólido antes y después de que éste sea sometido a golpeteo.

El índice de Hausner se calcula mediante la siguiente expresión:

$$I_H = \frac{V_0}{V}$$



Clasificación de las propiedades de flujo en función de los valores de compresibilidad e índice de Hausner

Compresibilidad (%) (Índice de Carr)	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
0-10	Excelentes	1,00-1,11
11-15	Buenas	1,12-1,18
16-20	Correctas	1,19-1,25
21-25	Pasables*	1,26-1,34
26-31	Pobres*	1,35-1,45
32-37	Muy pobres	1,46-1,59
> 38	Extremadamente malas	> 1,6

**Puede mejorarse con un deslizante, por ejemplo, Aerosil® al 0,2%.*



ÁNGULO DE REPOSO

Los ángulos de reposo se utilizan como **métodos indirectos** para cuantificar la **fluidez de un polvo** debido a su relación con la cohesión entre las partículas.

Como norma general, las propiedades de flujo de los polvos con **ángulos de reposo superiores a 50°** son malas, mientras que los **ángulos mínimos cercanos a 25°** corresponden a propiedades de flujo muy buenas.

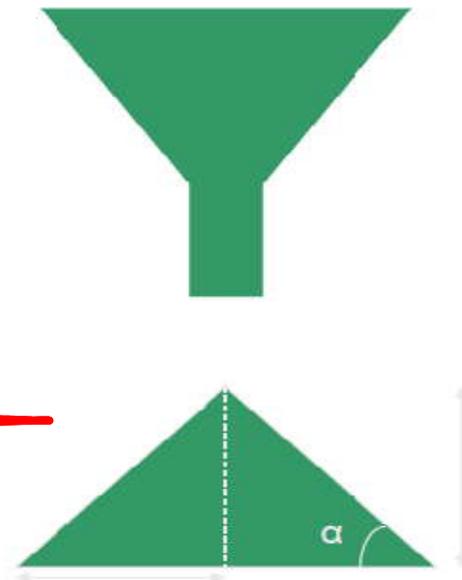


ÁNGULOS DE REPOSO Y LA FLUIDEZ DE UN POLVO

Aptitud al deslizamiento	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25-30
Buena	31-35
Bastante buena	36-40
Pasable (riesgo de bloqueo)	41-45
Mediocre (precisa agitación o vibración)	46-55
Muy mediocre	56-65
Extremadamente mediocre	> 66



DETERMINACION DEL ÁNGULOS DE REPOSO DE UN POLVO



$$\text{Tangente } \alpha = \frac{h}{r}$$



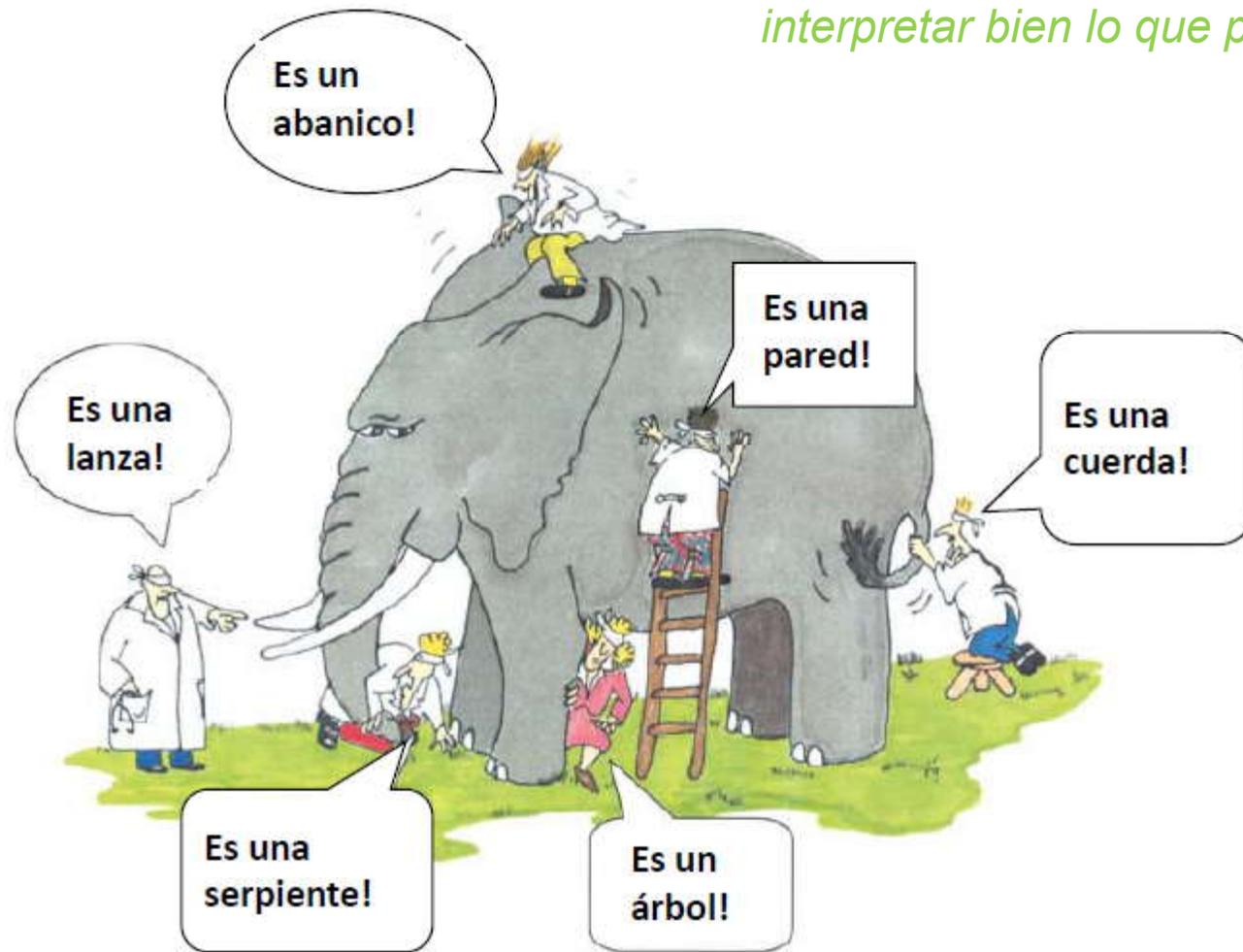
BIBLIOGRAFIA

- **Genaro, Alfonso. 20 ed. Remington. The Science and Practice of Pharmacy. Chapter 88. Philadelphia College of pharmacy and science. Philadelphia. pp. 1546.**
- **Helman, José. Farmacotecnia Teoría y práctica. 1982. ed. Continental. México. 1ra ed. 1980. Tomo II pp.1639-1643**
- **Glatt Labortecnic S.A. Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industria de medicamentos. Barcelona, enero de 2001.**
- **Voigt, Rudolf H. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Ed. Acribia. Zaragoza. España. 1982. pp. 405 – 414.**



“Los hombres ciegos y el elefante”

Es importante tener una visión global para interpretar bien lo que pasa





GRACIAS...!

Expositor: Q.F . Dan Orlando Altamirano Sarmiento