

Tema 2

Formas Farmacéuticas sólidas

24T—32P

56h

2. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

2.1 Polvos. Definición, ventajas y desventajas. Proceso de manufactura: controles de proceso, equipos e instalaciones. Operaciones unitarias involucradas en la manufactura de polvos. Proceso de acondicionamiento. Validación del proceso de manufactura.

2.2 Cápsulas. Clasificación. Definición, ventajas y desventajas. Proceso de manufactura, controles de proceso, equipos e instalaciones. Operaciones unitarias involucradas en la manufactura. Proceso de acondicionamiento. Validación del proceso de manufactura.

2.3 Tabletas. Definición, clasificación, ventajas y desventajas. Proceso de manufactura: controles de proceso, equipos e instalaciones. Operaciones unitarias involucradas en la manufactura. Proceso de acondicionamiento. Validación del proceso de manufactura.

2.4 Tabletas recubiertas. Definición, clasificación, ventajas y desventajas. Proceso de manufactura: controles de proceso, equipos e instalaciones. Operaciones unitarias involucradas en la manufactura. Proceso de acondicionamiento. Validación del proceso de manufactura.

Clasificación

- .- Polvos: una o varias sustancias mezcladas
- .- Cápsulas: una dosis de medicamento que se reblandecen, desintegran y disuelven a distintos niveles de la vía de administración
- .- Tabletas o pastillas: formadas por el medicamento, azúcar y goma arábiga. Si se aglutinan en frío (tabletas) y si es en caliente (pastillas).

Clasificación

- .- Comprimidos o tabletas: polvos medicamentosos compactados.
- .- Tabletas recubiertas (Grageas): cubiertas con capa de azúcar, recubrimiento enterico o polímeros
- .- Supositorios: preparado de forma cónica se ablanda o disuelve a temperatura del cuerpo.
- .- Óvulos: forma medicamentosa de forma ovoidea para administración vaginal

Características fisicoquímicas

Apariencia

- .- Polvos
- .- Cápsulas
- .- Tabletas

Caracterización fisicoquímica

- .- Liberación rápida
- .- Liberación modificada
- .- Recubrimiento entérico
- .- Otros recubrimientos

Características fisicoquímicas

Termodinamicamente estable

.- Polvos

Menos estable termodinamicamente

.- Cápsulas

.- Tabletas

“Cuando algo es termodinámicamente estable mantiene su forma”

Características fisicoquímicas

Polvos

Dispersión gruesa de sólidos

Cápsulas

- .- Polvos
- .- Gránulos
- .- Gránulos recubiertos

Tabletas

- .- Una capa
- .- Multicapa

Características biológicas

Polvos

Acción rápida

Problemas de aceptación

Cápsulas

Acción más lenta

Posible liberación modificada

Evita o disminuye mal sabor y olor

Tabletas

Problemas de aceptación

No inicia acción en el instante

Polvos

Polvos

DEFINICIÓN



La FEUM define a los polvos como formas farmacéuticas sólidas que contiene el o los principios activos y aditivos ***finamente*** molidos y mezclados para garantizar su homogeneidad.

- Los polvos son la forma farmacéutica más simple y es base de otras como, tabletas, cápsulas, suspensiones etc

Polvos

DEFINICIÓN



- APLICACIONES
 - ORAL
 - PARENTERAL
 - TÓPICA
 - **PULMONAR**

Granulados

- La FEUM define a los granulados como formas farmacéuticas sólidas que contiene el o los principios activos y excipientes en ***conglomerados de polvos***. Las partículas sólidas individuales difieren en forma, tamaño y masa dentro de ciertos límites.
- APLICACIONES
 - EFERVESCENTES
 - RECUBIERTOS (Con azúcar o capa entérica)
 - Liberación Controlada

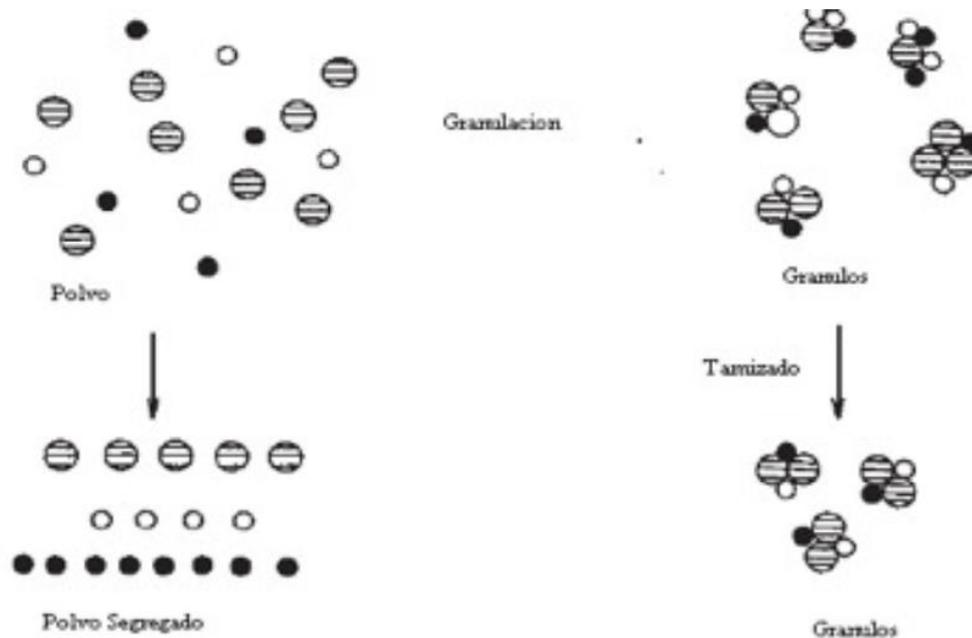
Granulados

Es el proceso de incremento del tamaño de partícula. En este proceso, Las partículas pequeñas se unen para formar una más grande (con diámetros de 0,1 a cerca de 2 mm) en el que las partículas originales pueden identificarse. El proceso puede ser seco o húmedo. En este último, se utiliza un líquido para aglomeración seguido de un proceso de secado. La granulación es el proceso más importante en la industria farmacéutica.

Granulados

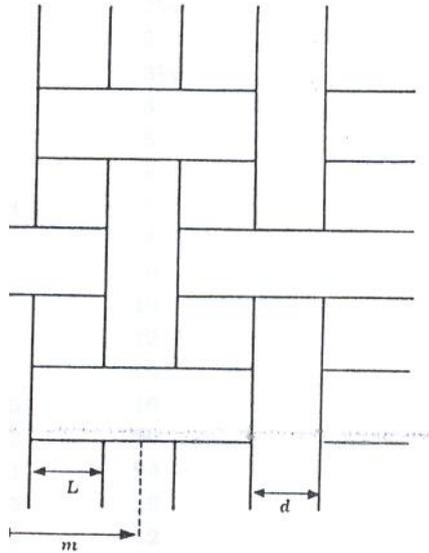
Objeto de la granulación

- Mejoramiento de las propiedades de flujo del granulado.
- Prevención de la segregación de los ingredientes mezclados.
- Mejoramiento de las características de los comprimidos (dureza, friabilidad, peso promedio.)



Polvos

DEFINICIÓN



L= Abertura de Malla

d = diámetro de alambre

m= ancho de malla (L+ d)

n= numero de mallas 1/m

1mm=1000 micrones (μm)=0.0394 pulgadas

Tamaño de Partícula			
Malla		Abertura	
Estandar U.S.	TYLER	Micrones (μm)	Pulgadas
45	42	355	0.0139
50	48	300	0.0117
60	60	250	0.0098
70	65	212	0.0083
80	80	180	0.0070
100	100	150	0.0059
120	115	125	0.0049
140	150	106	0.0041
170	170	90	0.0035
200	200	75	0.0029
230	250	63	0.0025
270	270	53	0.0021
325	325	45	0.0017
400	400	38	0.0015

Clasificación de los tamices

(USP 23 y ASTM E11-70)

	No. Tamiz	Luz del tamiz (mm)
Efervescentes Granulados para tabletas	8	2,38
	10	2,00
	14	1,40
	16	1,18
	20	0,850
	25	0,710
	30	0,600
	40	0,425
	60	0,250
	80	0,180
Adsorbentes inhalaciones	100	0,150
	200	0,075
	325	0,045
	400	0,038

Efervescentes

Clasificación de los Polvos según USP

Clasificación del Polvo	No. de Tamiz	
	Farmacos de origen vegetal	Sustancias químicas
Muy grueso	8	-
Grueso	20	20
Moderadamente grueso	40	40
Fino	60	80
Muy fino	80	120

ASTM: American Society for testing and materials

Polvos

USOS

Materiales 2380-420 μm (malla 8 a 40): gránulos, polvos efervescentes y granulados para tabletas

Materiales 297-125 μm (malla 50 a 120) se usan como polvos efervescentes

Materiales 74-37 μm (malla 200 a 400) se usan como adsorbentes, entre otras aplicaciones

Polvos

VENTAJAS

- .- Mayor estabilidad que en disolución
- .- Flexibilidad de la vía de administración
- .- Proceso de fabricación es rápido
- .- Rápida absorción (amplia área superficial)
- .- Fáciles de transportar y administrar (sobres)
- .- Facilita el ajuste de dosis

Polvos

DESVENTAJAS

- .- Pueden contaminarse y adsorber gases o humedad
- .- No enmascara sabor desagradable
- .- Se puede presentar segregación
- .- No apto para personas inconscientes, por vía oral

Polvos

EXCIPIENTES

- Mantener la apariencia
 - Color
- Proteger los ingredientes activos
 - Conservadores: parabenos y ácido sórbico
 - Antioxidantes
- Evitar o disminuir mal sabor y/o olor
 - Azúcares (sacarosa), edulcorantes (sorbitol, aspartame, sacarina Na), saborizantes
- Deslizantes (estearato de magnesio)

No se encuentran en los sobres, ya que son insolubles en agua y forman natas

Se usa talco o sílice coloidal

EXCIPIENTES

➤ Aglutinantes

Povidona

Carmelosa sódica (acuosa)

Almidón (acuoso)

➤ Lubricantes:

Macrogol o Lauril sulfato de sodio

➤ Salificantes

Ac. Cítrico, NaH_2PO_4 , NaCit, NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Na_2HPO_4

➤ Humectantes

Lauril sulfato de sodio

Agentes supensores

➤ Mantener el volumen (Diluyentes)

Sacarosa

Celulosa microcristalina

Sorbitol

Lactosa

EXCIPIENTES

• → ADSORBENTES

¶
Son excipientes de elevada S_e , de pequeño tamaño de partícula, que adsorben sobre su superficie un principio activo líquido, volviéndolo un polvo sólido. La limitación a su empleo es que el p.a. sea líquido y que su dosis no sea muy alta. Se emplean diluyentes de elevada S_e . ¶

¶ • → TAMPONANTES

¶
Son ácidos y bases en conjunción débil – fuerte que estabilizan el pH de la solución originada o de la mezcla en seco de los polvos. ¶

¶ • → EFERVESCENTES

¶
Son mezclas estequiométricas de ácido con bicarbonato: ¶

• → ÁCIDO CÍTRICO / BICARBONATO SÓDICO ¶

• → ÁCIDO TARTÁRICO / BICARBONATO SÓDICO ¶

¶

**PROCESO DE
MANUFACTURA:
CONTROLES DE PROCESO,
EQUIPO, INSTALACIONES**

- Molienda y granulaci3n

 - .- Polvos y gránulos

- Secado:

 - Reduce la humedad, contenido de disolvente
 - Establece enlaces fuertes entre las partículas s3lidas dentro del gránulo

- Tamizado:

 - Se hacen las partículas m3s uniformes

- Mezclado

 - Adici3n de todos los excipientes al mezclador para conseguir que el producto tenga buena consistencia y buen flujo.

OPERACIONES UNITARIAS FARMACÉUTICAS

Parte indivisible del proceso de transformación de la materia prima (fármacos y excipientes) en medicamento.

En este caso involucra cambios físicos como agregación de la materia y cambios energéticos.

MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

División de sólidos - Reducción de tamaño de partículas

TRITURACIÓN : Reducción gruesa de tamaño, cuando se parte de un material cuya dimensión característica excede de 5cm, llegando a valores de 120 a 150 μm para algunas sustancias.

MOLIENDA: Se parte de un material con dimensiones menores a la trituración , se habla de molienda media, fina y ultrafina.

En la industria farmacéutica es muy difícil encontrarse con un problema de trituración y lo normal son casos de molienda fina y ultrafina.



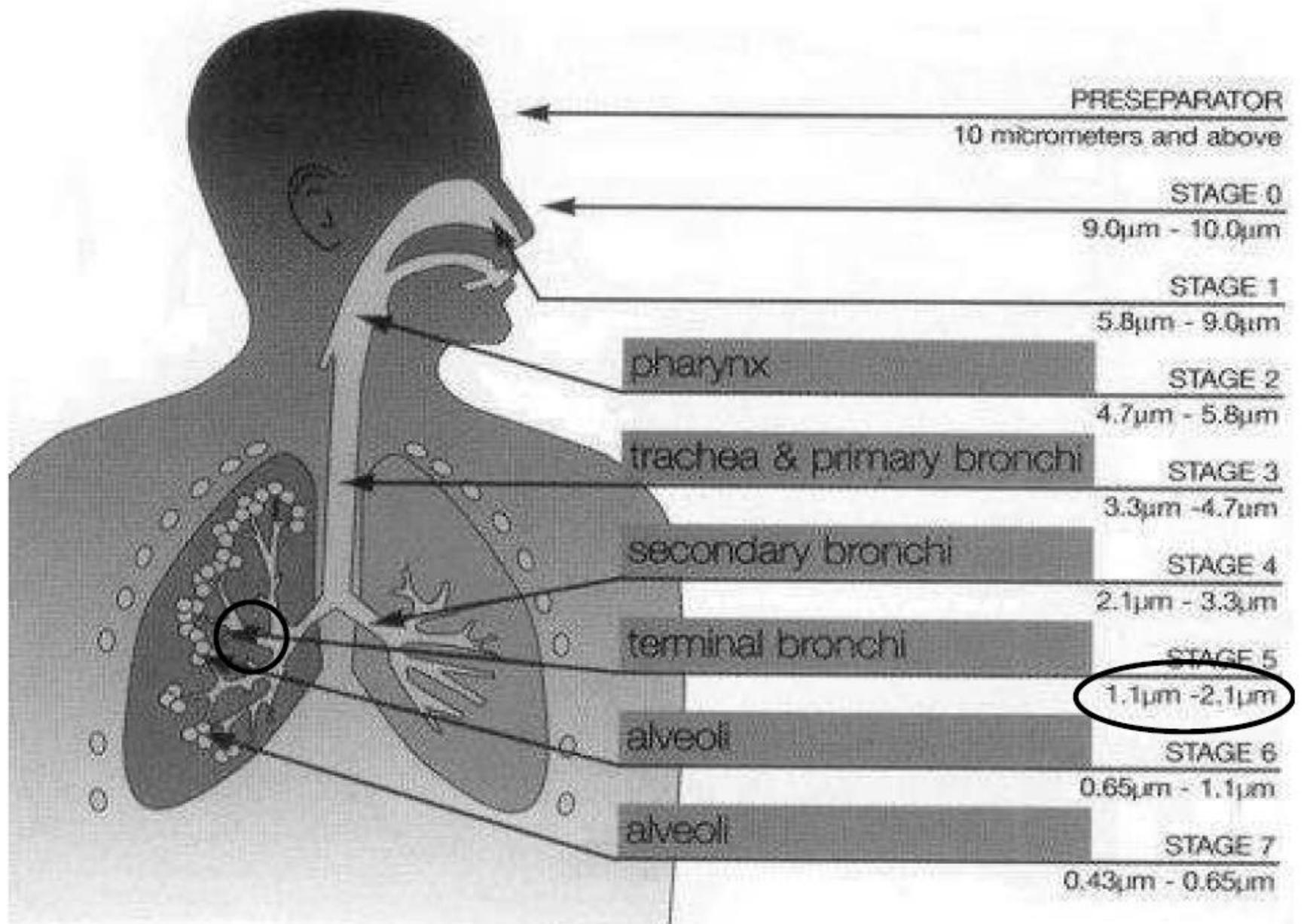
MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

División de sólidos - Reducción de tamaño de partículas

Razones:

- Aumentar la posibilidad de **dispersión** del sólido en un líquido.
- Aumentar la velocidad de **disolución** de un sólido en un líquido.
- Facilitar la **reacción química** entre dos productos, aumentando además la velocidad de reacción.
- Facilitar el **secado**
- Facilitar un **proceso extractivo**.
- Mejorar la **biodisponibilidad** del producto.
- Mejorar la **capacidad de cobertura** en el caso de emplear el sólido para hacer recubrimientos.
- Para la obtención de preparados galénicos, favorecer el **mezclado**, como son los polvos simples y los polvos compuestos.





MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

Características a considerar en el material a dividir

• Características físicas

- Punto de Fusión o temperatura de transición vítrea (Tg).
- Estructura de la partícula.
- Sistema cristalino.
- Dureza y friabilidad o capacidad de erosión del producto.
- Contenido acuoso del sólido y contenido en grasas y aceites
- Coeficiente de fricción
- Tendencia a adherirse o empastarse

• Características químicas

- Abrasividad.
- Corrosividad.
- Oxidabilidad.
- Higroscopicidad.
- Capacidad de explosión.
- Inflamabilidad.

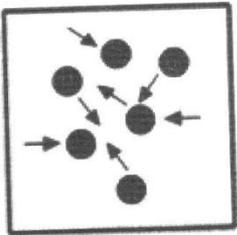
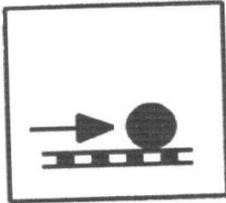
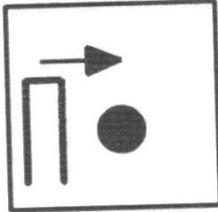
• Características toxicológicas

MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

Escala de Durezas de Mohr			
1°	Talco	6°	Feldespatos <small>Alumosilicatos de Na,K ,Ca y Ba</small>
2°	Yeso	7°	Cuarzo
3°	Calcita	8°	Topacio
4°	Fluorita	9°	Carborúndum SiC
5°	Apatita	10°	Diamante
1° a 3° materiales blandos 4° a 6° materiales de dureza intermedia 7° al 10° materiales duros			

MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

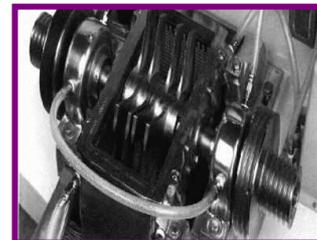
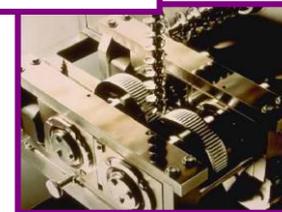
Clasificación de los equipos empleados en la pulverización

MECANISMO	RESULTADO	VENTAJAS	
<p>✦ <i>Impacto</i>: La reducción se obtiene al aplicar una fuerza perpendicular a la superficie de la partícula/aglomerado. La fuerza puede por colisión partícula-partícula o partícula-molino.</p>	Partículas muy finas	Tamaño muy fino	
<p>○ <i>Fricción</i>: La disminución se produce al aplicar una fuerza paralela a la superficie de la partícula.</p>	Tamaño uniforme al orificio	Simple	
<p>✦ <i>Compresión</i>: la reducción de tamaño se consigue aplicando lentamente una fuerza perpendicular (como la de impacto) en dirección al centro de la partícula</p>	Partículas finas	Tamaño fino	
<p>⊕ <i>Corte</i>: la disminución se logra al aplicar una fuerza de corte al material.</p>	Tamaño uniforme al orificio	Baja producción de calor	

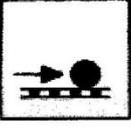
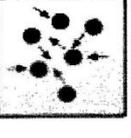
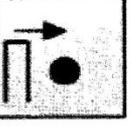
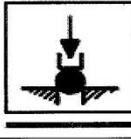
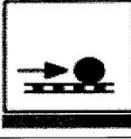
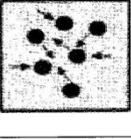
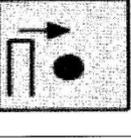
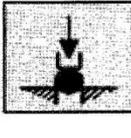
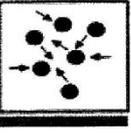
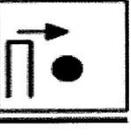
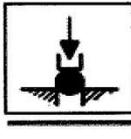
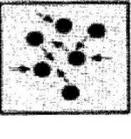
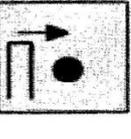
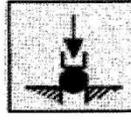
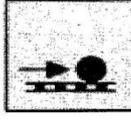
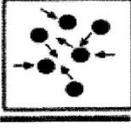
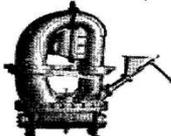
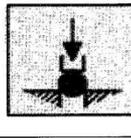
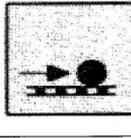
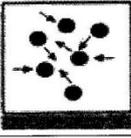
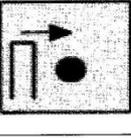
MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

Clasificación de los equipos empleados en la pulverización

- División por compresión
 - Molino de rodillos
- División por percusión (impacto)
 - Molino de martillos
 - Molino de puas
 - Micronizador
- División por percusión y fricción (abrasión)
 - Molino de bolas
- División por corte y fricción
 - Molino de Cuchillas
 - Molino coloidal



MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

Tipo de molino	Mecanismos predominantes			
	Presión	Fricción	Choque	Impacto
Trituración 				
Malla oscilante 				
Cónico 				
Rotatorio 				
Martillos 				
Molino de flujo 				

Cortesía de Carlos D. Ochoa Frewitt

MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

- Trituradoras (gruesos y finos) (IMPACTO y/o compresión)
 - Trituradoras de mandíbula
 - Trituradores giratorios
 - Trituradores de rodillos

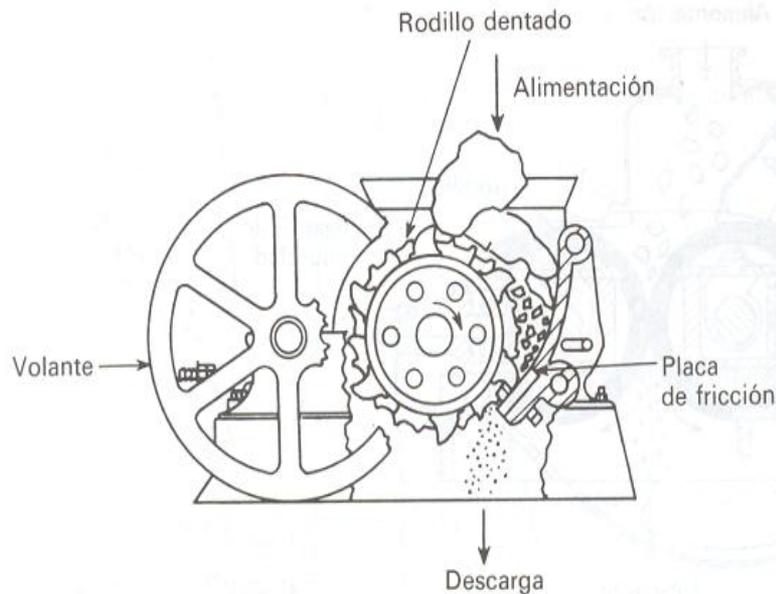


Figura 27.5. Trituradora de un solo rodillo dentado.

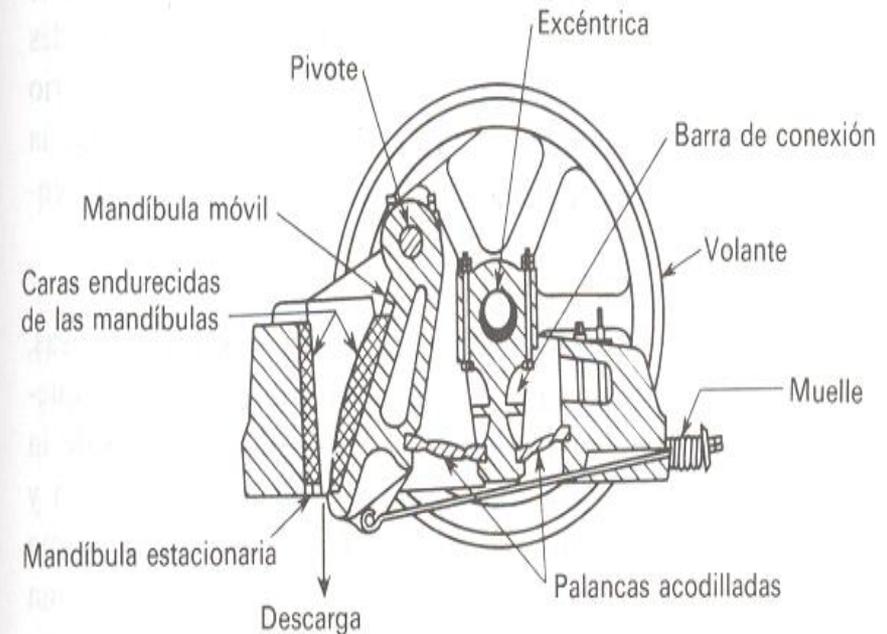


Figura 27.2. Quebrantador de mandíbulas de Blake.

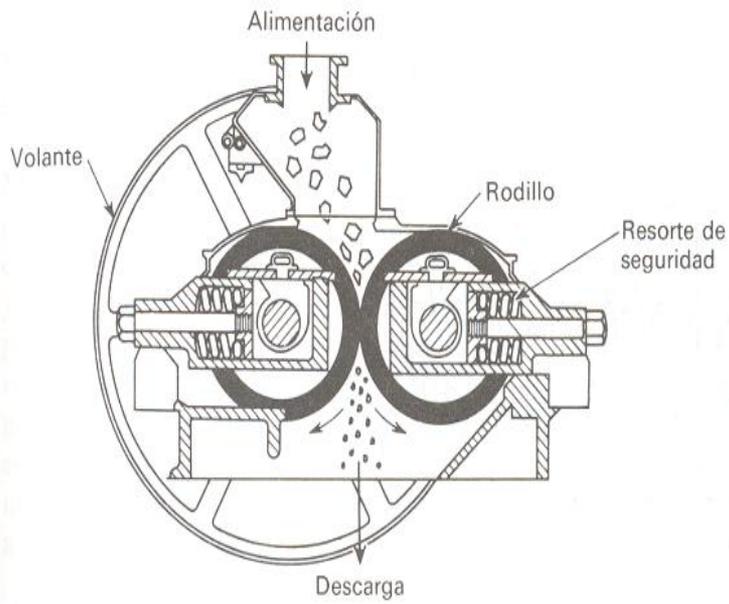


Figura 27.4. Quebrantador de rodillos lisos.

Molino de Rodillos

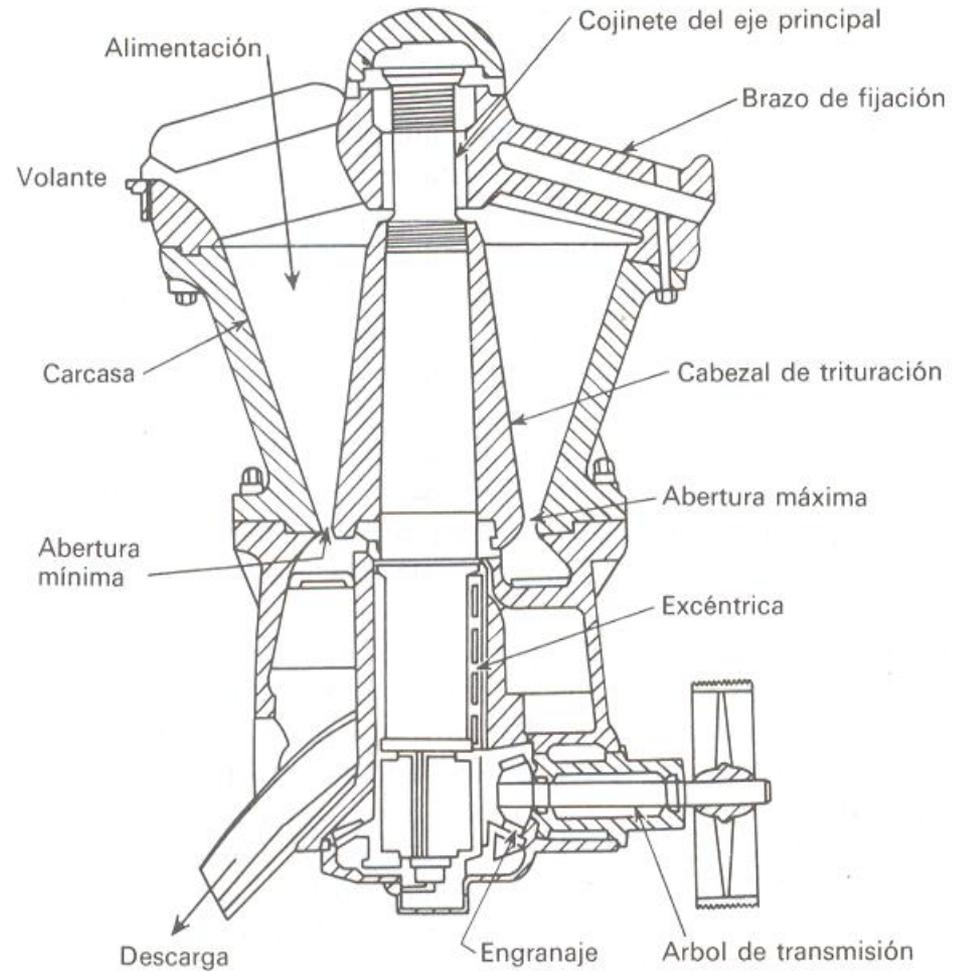
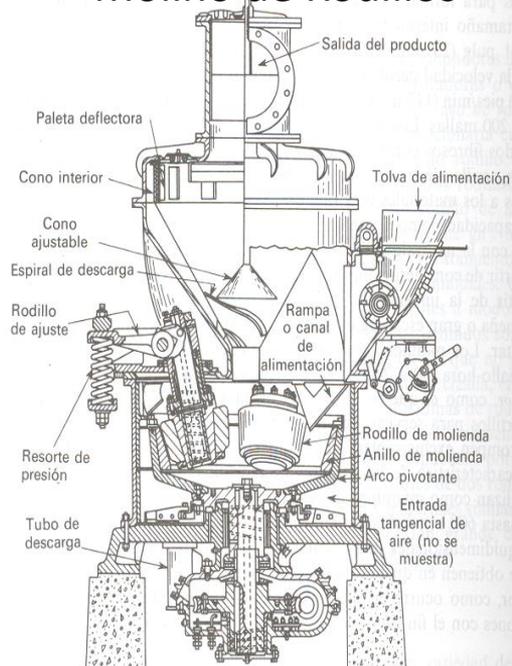


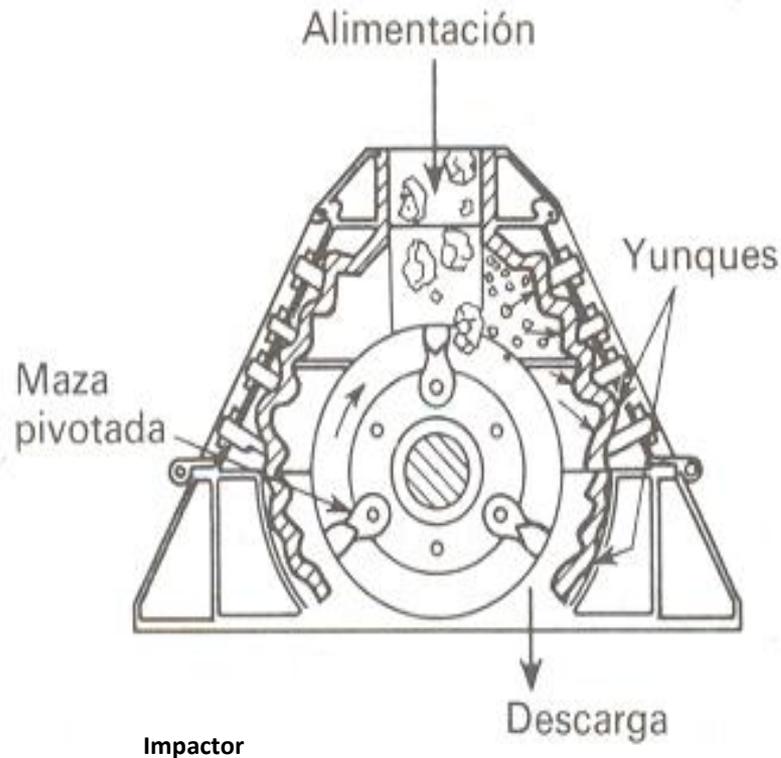
Figura 27.3. Quebrantador giratorio.

- **Molino de cuchillas**
- Molino de rodillos
- Molino de bolas
- Micronizadores



MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

- Molienda Intermedia: Molinos de Martillos; impactores, Molinos de rodadura-compresión como Molinos de rulos y rodillos, etc.



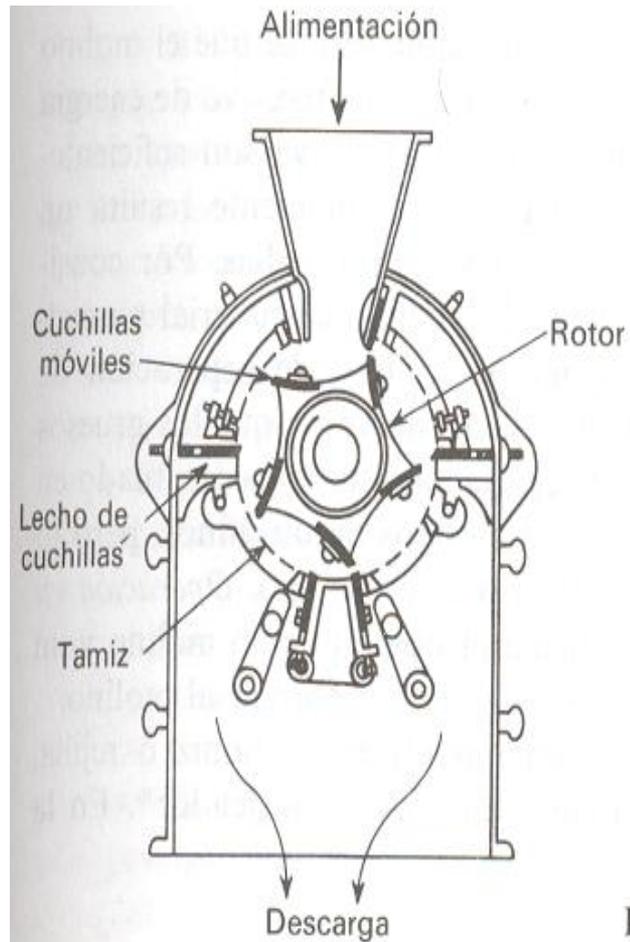
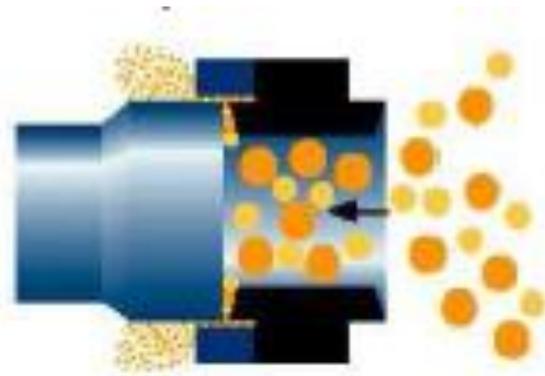


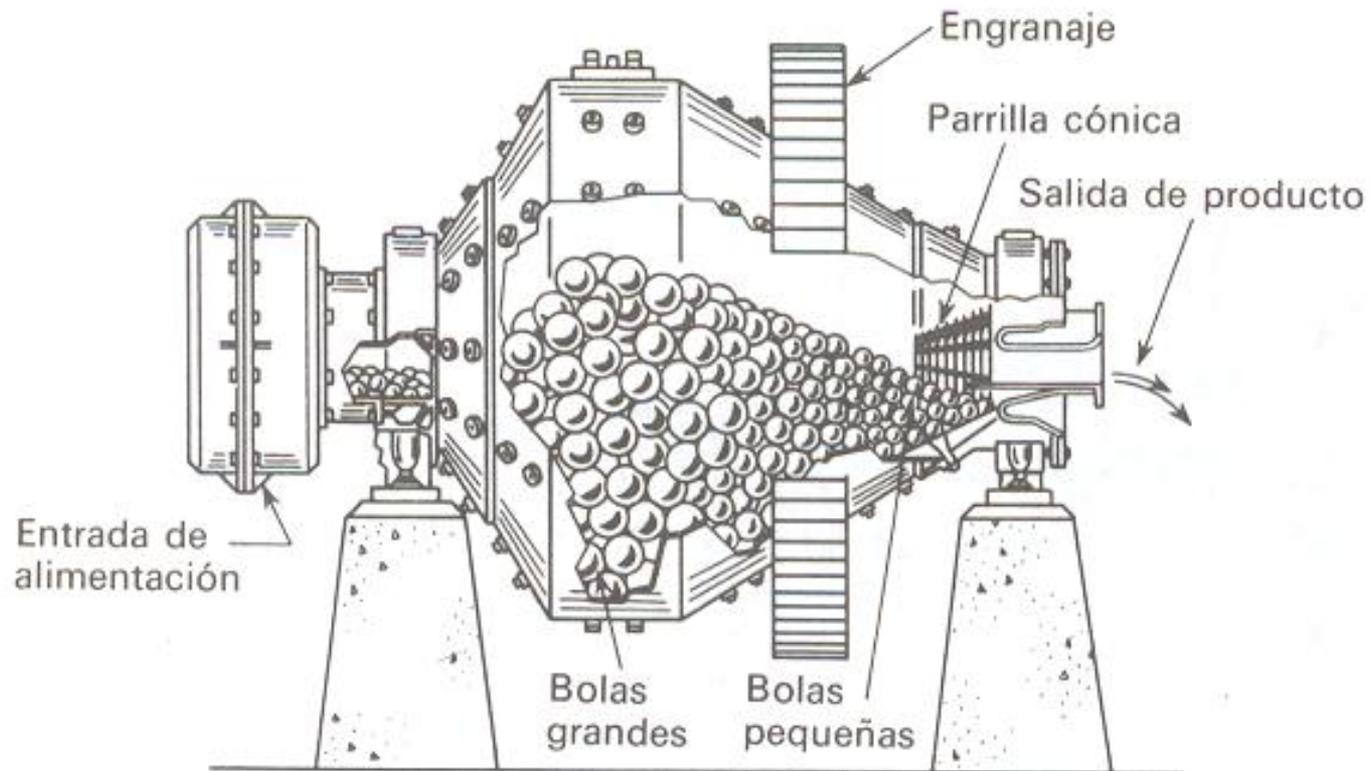
Figura 27.13. Cortador rotatorio de cuchillas.

Corte (pocos finos)

•Molienda Fina y Ultrafina

- Molino de martillos
- Molino de cuchillas
- Molino de rodillos
- Molino de bolas
- **Micronizadores**





Molino de bolas (percusión y abrasión)
Muy finos

- Molino de martillos
- Molino de cuchillas
- Molino de rodillos
- **Molino de bolas**
- Micronizadores



MINERAL LEVANTADOR
LATERAL LINTER



MINERAL ELANFICADOR
GLANDOTYVA LINTER

Tipo de molino	Mecanismo pulverización	Límite inferior tp (micras)	Materiales adecuados	Materiales no adecuados
Martillos	Impacto + roce	40	<ul style="list-style-type: none"> • Quebradizos • No o poco abrasivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosos • Adhesivos • Bajo PF
Cuchillas	Corte	100	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosos 	<ul style="list-style-type: none"> • Duros • Friables • Abrasivos
Rodillos	Compresión	75	<ul style="list-style-type: none"> • Blandos 	<ul style="list-style-type: none"> • Abrasivos • Fibrosos
Bolas	Impacto + roce	10	<ul style="list-style-type: none"> • Moderadamente duros • Abrasivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosos • Blandos
Micronizadores	Roce + impacto	0,5	<ul style="list-style-type: none"> • Moderadamente duros • Friables 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosos • Adhesivos

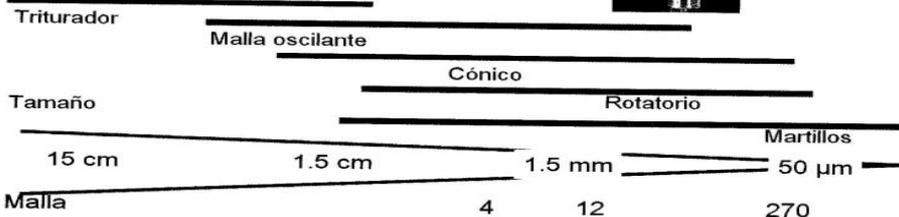
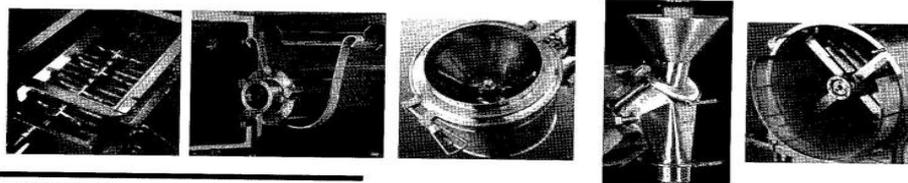
FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS

ALPIZAR, HERNÁNDEZ

Tipo de molino	Intervalo de trabajo	Grado de molienda 'n'	Observaciones
Trituración	30 cm → 1 cm	4 a 15	Pre molienda
Malla oscilante	5 cm → 2 cm a 250 μm	5 a 10	Tamaño exacto
Cónico	3 cm → 1 cm a 500 μm	5 a 15	Deaglomeración
Rotatorio	1 cm → 1 mm a 150 μm	10 a 20	Deaglomeración
Martillos	2 cm → 1 mm a 150 μm	10 a 20	Fino
Molino de flujo	200 μm → 50 μm a 0.5 μm	> 50	Muy fino

La operación de molienda es ineficiente ya que un molino de rodillos tiene una eficiencia de 80%, un molino de martillos del 40%, un molino de bolas de 10% y un molino de energía fluida de 1%.

n= grado de molienda. Se considera el tamaño en el que se encuentra el 80% del material



■ EQUIPOS DE MOLIENDA

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
Molinos de Jet	Jet Tangencial	Alpine (Hosokawa) Fluid Energy	Jetpharma Sturtevant Aljet
	Ciclo/Oval	Fluid Energy Aljet	
	Jet Opuesto (JO)	Garlock	
	JO con clasificador dinámico	Alpine (Hosokawa)	Fluid Energy Aljet
Molinos de impacto	Martillo Air Swept	Alpine (Hosokawa)	Sturtevant Bepex (Hosokawa)
	Martillo convencional	Alpine (Hosokawa) Fitzpatrick Fluid Air	Mikro (Hosokawa) Rietz (Hosokawa) Stokes-Merrill
	Disco	Alpine (Hosokawa)	Sturtevant Kemutec
	Cage	Stedman	
Molinos de corte		Alpine (Hosokawa) Fitzpatrick	Urschel
Molinos de Compresión		MCA International	
Molinos de tamiz	Impulsor giratorio	Bepex (Hosokawa) Fitzpatrick Fluid Air Jetpharma	Kemutec Quadro Stokes-Merrill Zanchetta (Romaco)
	Tamiz giratorio	Glatt	
	Barra oscilatoria	Bepex (Hosokawa) Jackson-Crockatt	Stokes-Merrill Vector Frewitt
Molinos tambor	Bolas	US Stoneware	
	Vibración	Sweco	

MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

Energía necesaria para la reducción de tamaño

1.- 1867. Kart von Rittinger

2.- 1885. Ley de Kick

$$\frac{1}{m_z} \frac{\partial W}{\partial D} = -Cd^n$$

3.- Fred Bond

Mz: masa a ser molida

W: trabajo de molienda

D: tamaño inicial

C: constante

d: tamaño final

N: relación producto-molino

MOLIENDA O PULVERIZACIÓN

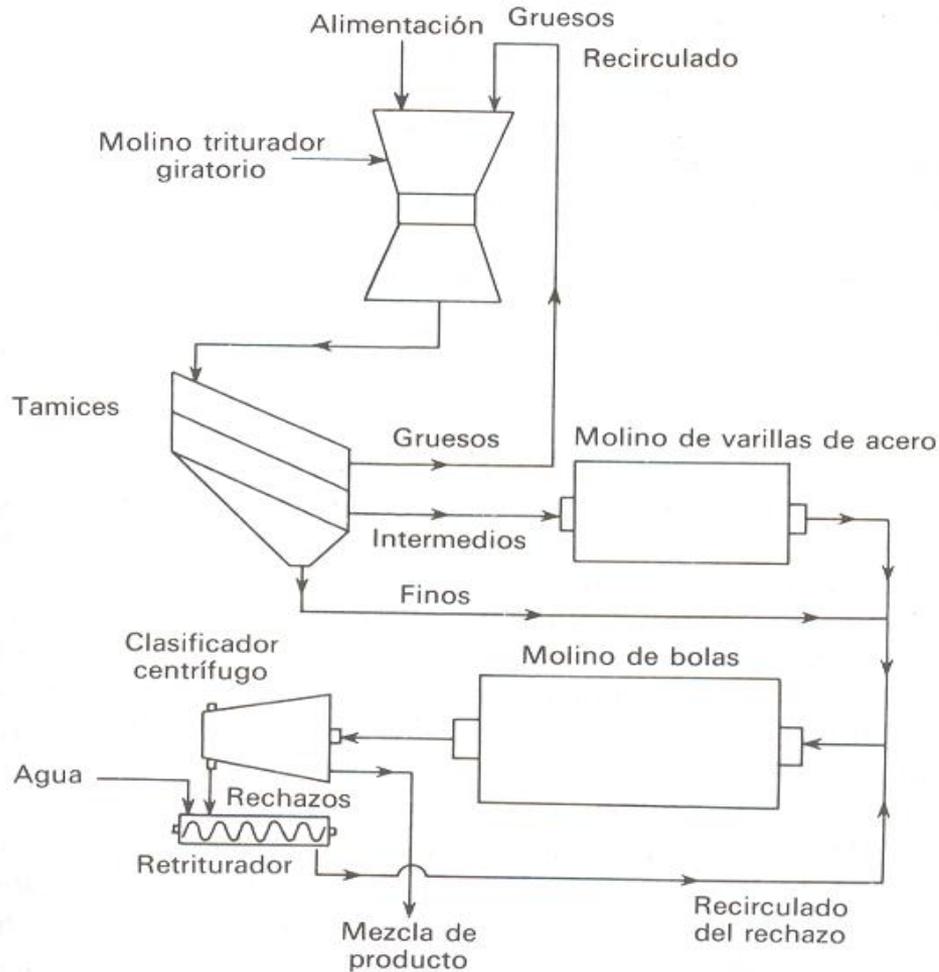


Figura 27.14. Diagrama de flujo para molienda en circuito cerrado.

Artículo de lectura

*Zang, Johnson, “Effect of drug particle size on content uniformity of low-dose solid dosage forms”, *Int. J. Pharm.*, **154(1997)**

TAMIZADO

Proceso que tiene por objeto separar las distintas fracciones de una mezcla pulverulenta o granulado en función de su tamaño.

Equipo

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



TAMIZADO



TAMIZADO



MEZCLADO

Es una operación unitaria que tiene por objeto conseguir una distribución al azar de partículas dentro de un sistema, o bien lograr un sistema en el que las partículas presentan un patrón repetitivo (mezcla ordenada).

Su objetivo es conseguir una mezcla uniforme de los componentes del medicamento, de tal modo que cualquier porción de esa mezcla de materiales tenga idéntica composición que otra porción y que el total de la muestra.

MEZCLADO

Consideraciones

- El ***Mezclado*** es la operación unitaria de mayor relevancia en la fabricación de polvos; por ende la validación de esta etapa es de suma importancia.
- La adición de excipientes con propiedades deslizantes favorece un buen flujo.

MEZCLADO

Consideraciones

- Se debe mezclar sólidos de una distribución de tamaño de partícula igual o semejante para evitar la segregación.
- Si la densidad de los sólidos es diferente se puede producir segregación.
- Las proporciones de mezclado deben de ser equivalentes para obtener un buen mezclado.

MEZCLADO

Características a considerar de los materiales a ser mezclados

•Físicas

- Estructura del sólido.
- Forma cristalina.
- Granulometría.
- Friabilidad y dureza.
- Volumen aparente y Volumen real.
- Comportamiento reológico.
- Electricidad estática.
- Humedad.
- Estabilidad de la mezcla

•Estabilidad de la mezcla

- Comportamiento del producto frente a la humedad
- Punto eutéctico.
- Punto de fusión muy bajo.
- Capacidad de oxidación.
- Capacidad de hidrólisis.
- Capacidad de reacción química entre sólidos.
- Dispersión granulométrica de la mezcla.

MEZCLADO DE SÓLIDOS

Mecanismos de mezclado

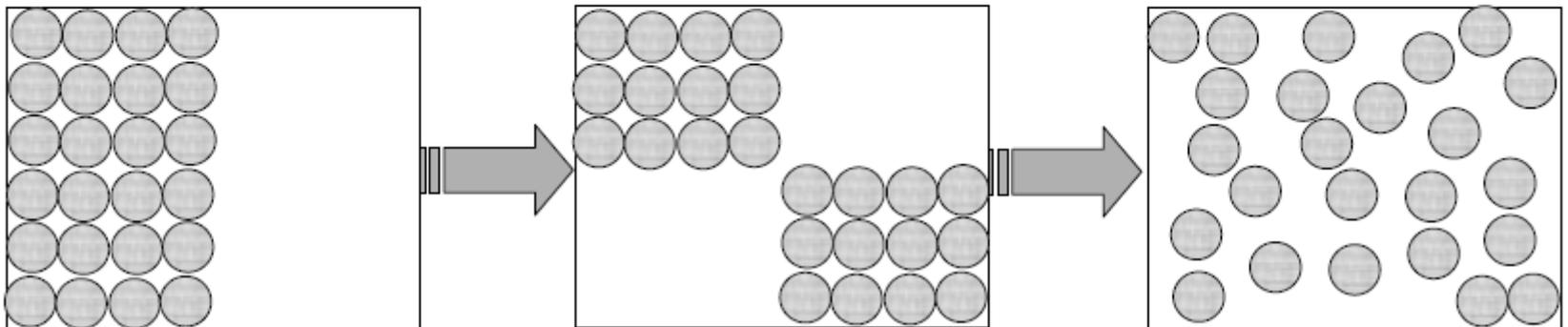
- Movimiento convectivo
- Mezclado por difusión
- Mezclado por cizalla

MEZCLADO DE SÓLIDOS

Mecanismos de mezclado

■ **Movimiento convectivo**

- Implica un movimiento de **masas** relativamente grandes de polvo.
- Este movimiento puede consistir en la inversión del lecho de polvo completo, en caso de mezcladores de volteo o bien puede producirse por arrastre mediante una hélice, mediante un tornillo sin-fin, etc.



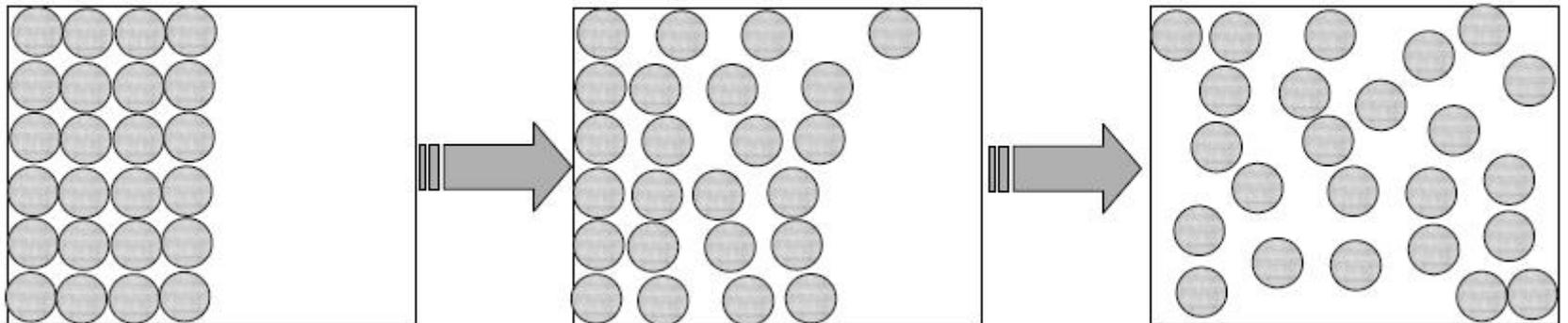
Mezcladores con elementos internos de mezclado (listón)

MEZCLADO DE SÓLIDOS

Mecanismos de mezclado

- **Mezclado por difusión**
 - Se debe al movimiento aleatorio **individual de las partículas.**

Mezcladores de volteo

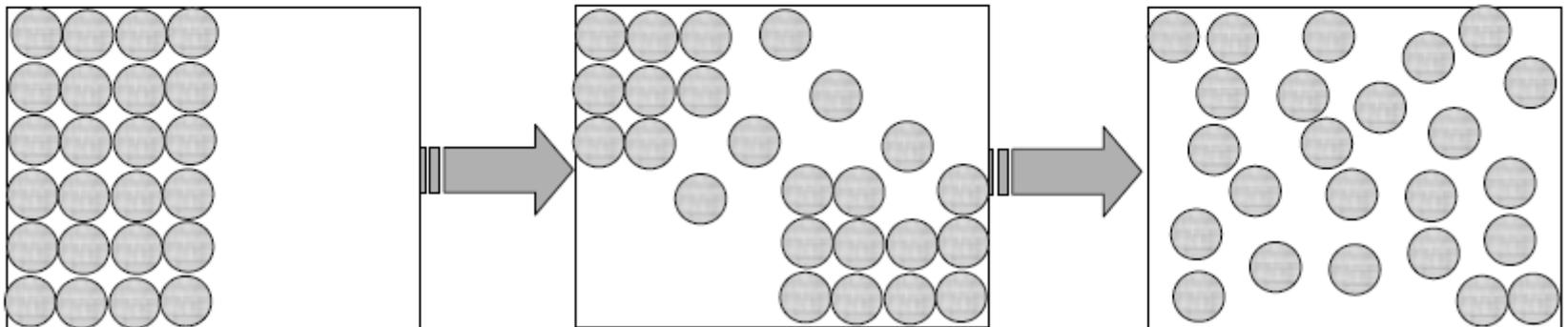


MEZCLADO DE SÓLIDOS

Mecanismos de mezclado

- **Mezclado por cizalla (o corte)**
 - **Planos de deslizamiento** en la masa de polvo en el interior del mezclador.

¿MEZCLA DE LOS MECANISMOS ANTERIORES?



MEZCLADO DE SÓLIDOS

Mecanismos de mezclado

Mezclado neumático

Las partículas se desplazan por la expansión del lecho del polvo al entrar un gas

MEZCLADO

Equipos

Comúnmente llamados bombos mezcladores. El volumen de llenado del contenedor esta en función del tipo de mezclador y de las características del producto a mezclar.

Normalmente, no debe ocuparse mas del 60% de la capacidad total del mezclador para obtener una buena mezcla.



MEZCLADO

Equipos

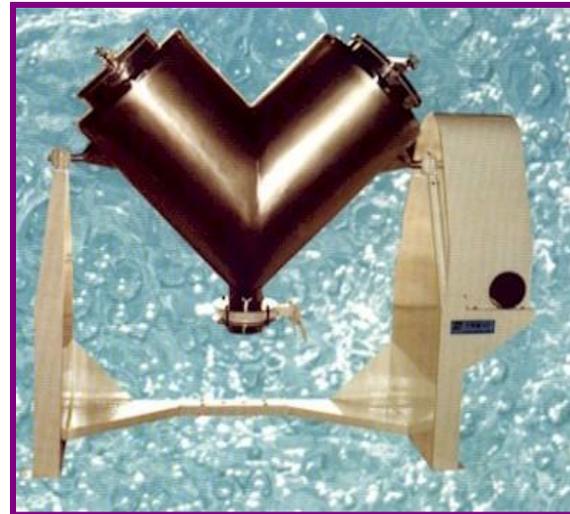
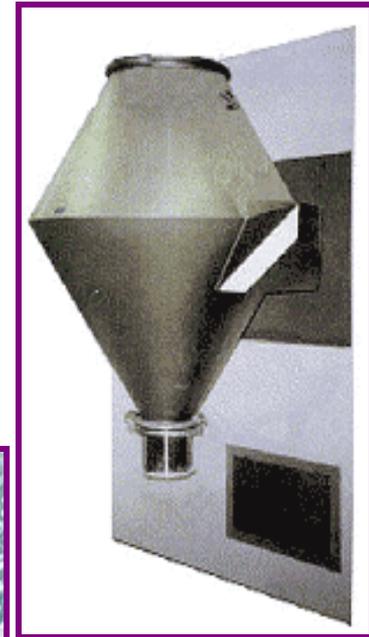
Tipos

Contenedor móvil:

- Cilíndrico o cúbico
- Doble cono.
- V.

Contenedor Fijo:

- Horizontales.
- Verticales.



MEZCLADO

Equipos

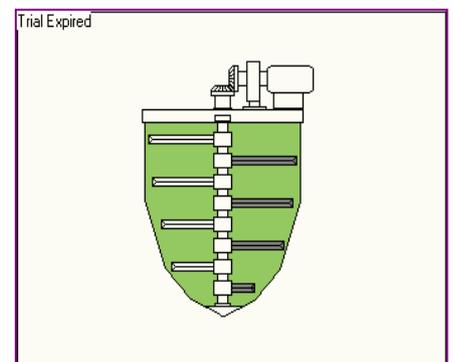
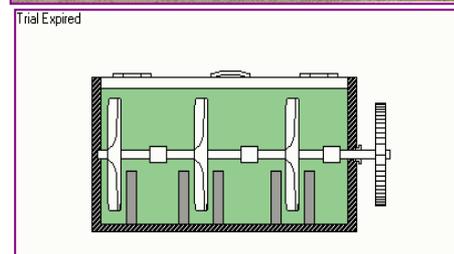
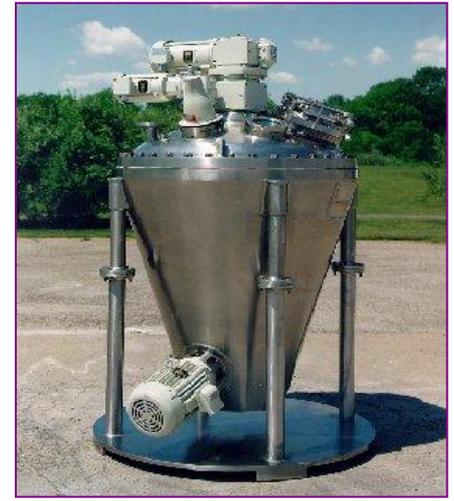
Tipos

Contenedor móvil:

- Cilíndrico o cúbico
- Doble cono.
- V.

Contenedor Fijo:

- Horizontales.
- Verticales.



MEZCLADO

A. Mezcladores estáticos

- recipiente en posición horizontal o vertical con aspas o palas internas

a.1. Mezcladores de cintas (*ribbon blenders*)

- obtiene mezcla convectiva.
- no válido para materiales friables
- inconveniente: dejar zonas muertas sin mezclar, en los extremos de la cámara

a.2. Mezclador de aspas con forma de Z (*sigmablade blender*)

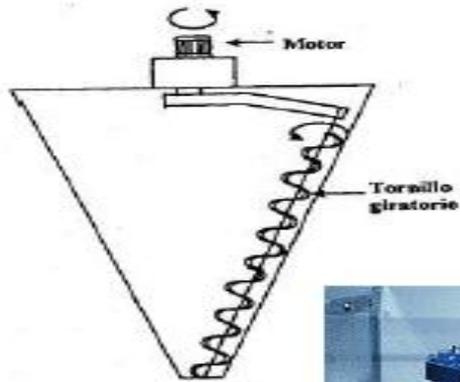
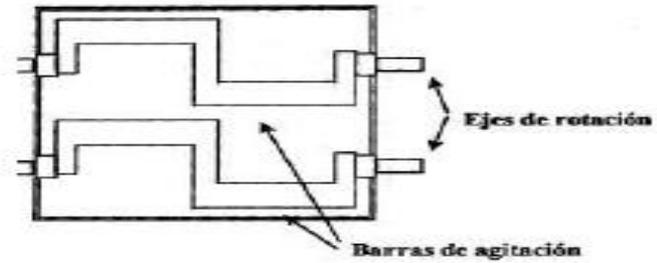
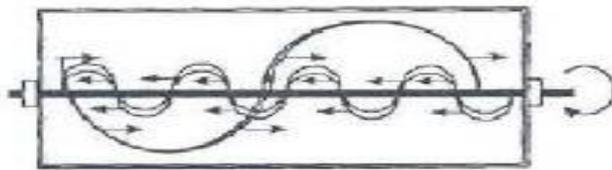
- efecto de amasado
- hay modelos con «doble Z» (*double sigma-blader*): premezcla de materiales destinados a la granulación por vía húmeda y para amasar masas humectadas.

- la geometría de las aspas **reduce al mínimo las zonas muertas**

a.3. Mezclador estático de contenedor troncocónico, orbital y con tornillo interno (*screw mixer*)

- recipiente cónico, en el que se inserta un tornillo sinfin que efectúa **movimiento planetario**
- los componentes se mezclan por difusión y convección

MEZCLADO



MEZCLADO

Eficiencia de mezclado:

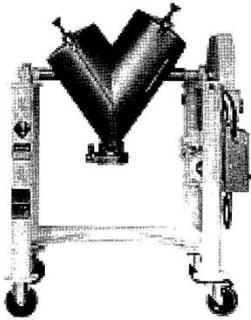
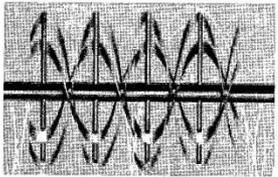
- .- Tipo de mezclador
- .- Velocidad de mezclado
- .- Tiempo de mezclado

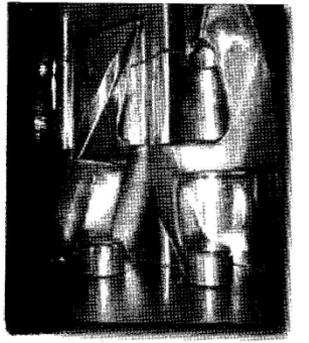
Selección de un mezclador:

- .- Propiedades físicas de los materiales (densidad, tamaño, forma, rugosidad, elasticidad)
- .- Consideraciones mecánicas (potencia, impulsores, mecanismos de mezclado, velocidad)
- .- Consideraciones económicas (costo y mantenimiento)

OJO: segregación

■ EQUIPOS DE MEZCLADO

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
Mezcladores por difusión (de tambor) 	Mezcladores en V	Aaron Paul O. Abbe Gemco Jaygo Kemutec Lleal Lowe	Patterson-Kelley Pneuvac Zanchetta (Romaco) O'Hara
	De doble cono	Aaron Paul O. Abbe Gemco Jaygo Kemutec Lleal MO Industries	Patterson-Kelley Pneuvac ServoLift Zanchetta (Romaco) Lowe
	De cono sesgado	Emco Lleal	Patterson-Kelley
	De cubo	Lightnin ServoLift	Zanchetta (Romaco)
	Bin	Paul O. Abbe L. B. Bohle Cora International CONSEP Creative Design & Machine Custom Metal Craft GEI-Gallay (GEI International/Patriot) Zanchetta (Romaco)	Gemco Glatt Jenike & Johanson Kemutec Matcon, USA Scholl (MO Industries) ServoLift Tote Systems
		Tambor horizontal o vertical	Munson Mill Machinery
	Estáticos y continuos	Ross	
	Dinámicos y continuos	Patterson-Kelley	
Mezcladores convectivos 	De listones	Aaron Paul O. Abbe Automatic Industry Machines Azo-Ruberg Custom Metal Craft	Kemutec Lowe Pneuvac Ross Vrieco-Nauta (Hosokawa) Jaygo
	Orbitales	Aaron Jaygo Littleford Day	Ross Vrieco-Nauta (Hosokawa)
	Planetarios	Aaron Aeschbach AMF GEI-Collette (GEI International) Hobart	Jaygo Littleford Day Ross Vrieco

	Forberg	Paul O. Abbe	Dynamic Air
	Horizontales de doble brazo	Aaron Paul O. Abbe Custom Metal Craft Dynamic Air Jaygo	Kemutec Littleford Day Ross Sigma Teledyne Readco
		Horizontales de alta intensidad (lateral)	Littleford Day Lodge
	Verticales de alta intensidad (Top or Bottom Driven)	Aeromatic-Fielder (GEA-Niro) APV Baker-Perkins L.B. Bohle Dierks & Shone Diosna (Fluid Air) GEI-Collette (GEI International)	Key International Littleford Day Lodge Powrex (Glatt) Processall Werner & Pfeiderer Zanchetta (Romaco)
Mezcladores convectivos (cont)	De tambor con intensificador/agitador	Paul O. Abbe Gemco	Patterson-Kelley
	Neumáticos	Dynamic Air	Reimelt

SECADO

Operación mediante la cual se elimina agua y otros solventes o sustancias volátiles de un cuerpo sólido, mediante transferencia de calor y masa.

Humedad absoluta

Cantidad de vapor de agua (generalmente medida en gramos) por unidad de volumen de aire (medido en metros cúbicos).

Humedad relativa

Humedad que contiene una masa de aire, en relación con la máxima humedad absoluta que podría admitir sin producirse condensación, conservando las mismas condiciones de temperatura y presión atmosférica. Se expresa en tanto por ciento

Contenido de humedad

Cantidad de agua existente en un sólido, líquido o gas. Se conoce mediante el peso de muestra antes y después del proceso de secado.

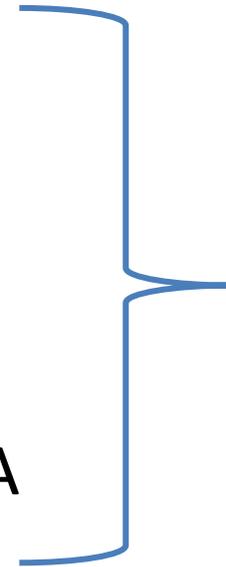
$$\text{Humedad} = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100$$

m_1 = Masa de la muestra recién extraída.

m_2 = Masa de la muestra después de estar en el horno.

PROPOSITO DEL SECADO

- FABRICACION (GRANULADO)
- PROCESAMIENTO DE MATERIA PRIMA
- PRESERVACION MICROBIOLÓGICA
- AUMENTA ESTABILIDAD FÍSICA
- DISMINUYE REACTIVIDAD QUIMICA



Estabilidad

OJO: PRODUCTOS TERMOLABILES

FORMAS DE SECADO

- EBULLICIÓN, SUBLIMACIÓN, ADSORCIÓN O ARRASTRE

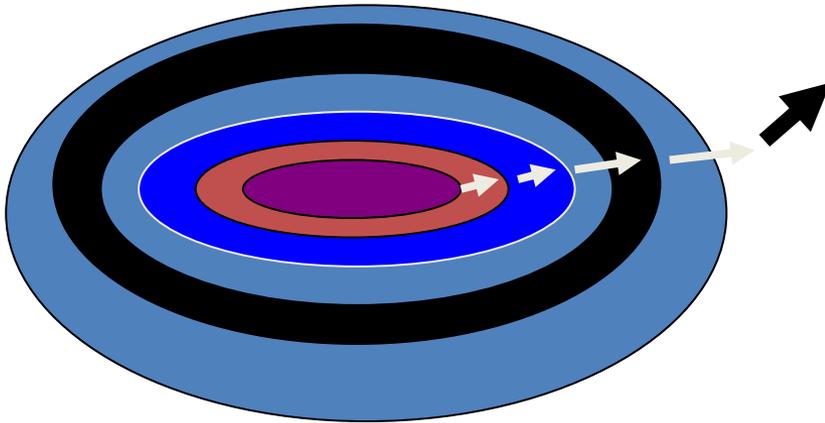
MECANISMO

TRANSFERENCIA DE CALOR

TRANSFERENCIA DE MASA

¿DE QUÉ DEPENDE EL SECADO?

1.- CARACTERISTICAS DEL MATERIAL: ESTRUCTURA DEL SÓLIDO



.- DIFUSIÓN

.- FLUJO CAPILAR

2.- CONDICIONES DE SECADO:

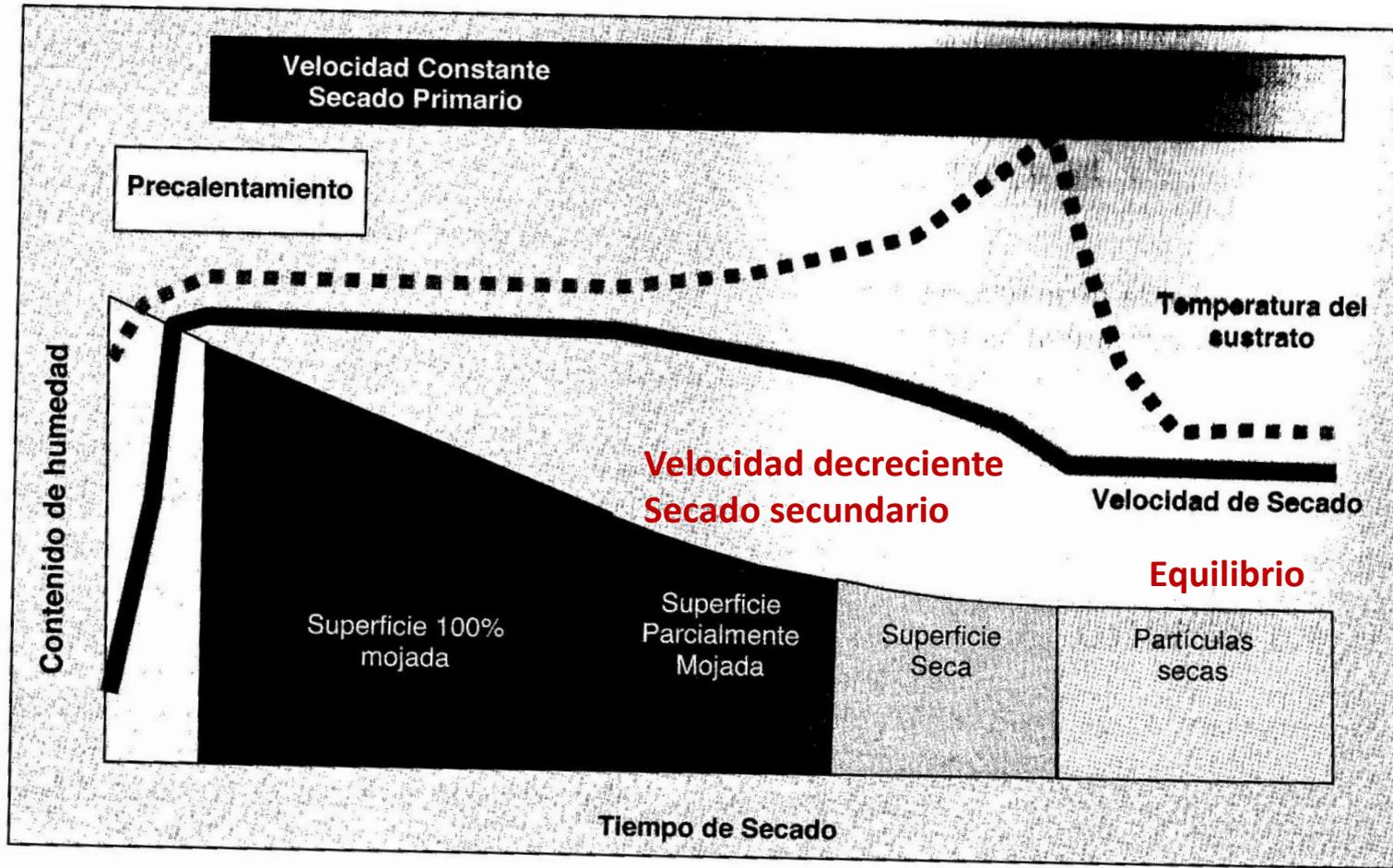
- TEMPERATURA DEL AIRE DE SECADO Y TIEMPO
- HUMEDAD DEL AIRE DE SECADO
- FLUJO DEL AIRE DE SECADO
- METODO DE ALIMENTACION DEL MATERIAL
- CONTACTO SUPERFICIE CALIENTE-SOLIDO (TAMAÑO DEL LOTE)
- AGITACION DEL SOLIDO (SUPERFICIE DE INTERCAMBIO, GROSOR)

PSICROMETRÍA

- CARTAS PSICROMETRICAS:

ES LA REPRESENTACION GRAFICA DE LA RELACION ENTRE LA TEMPERATURA Y LA HUMEDAD DEL SISTEMA AIRE-VAPOR DE AGUA A PRESION CONSTANTE.

ETAPAS DEL SECADO

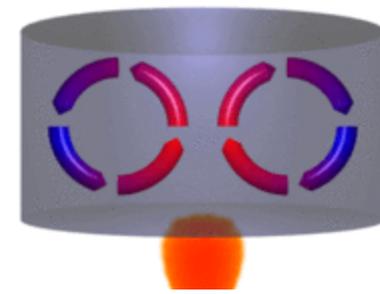


Esquema general del secado primario y secundario, incluyendo el perfil de temperatura, de velocidad de secado y de contenido de humedad

TRANSFERENCIA DE CALOR

- CONDUCCION
- CONVECCION
- RADIACION

SECADO



- Convección: se produce por intermedio de un fluido (aire, agua) que transporta el calor entre zonas con diferentes temperaturas.
 - Dinámicos: Lecho fluido, atomizador (spray dryer).
 - Estáticos (lecho fijo): Estufa, túnel de desecación.

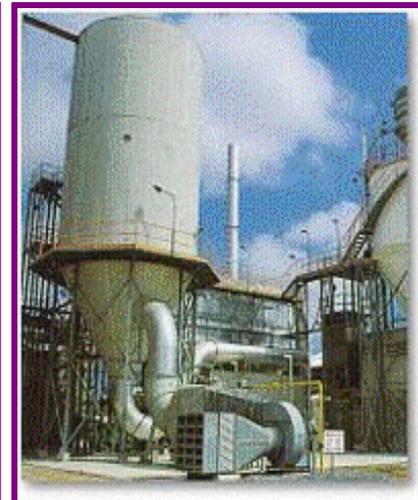
Estufa

- .- Charolas perforadas o no
- .- Resistencias



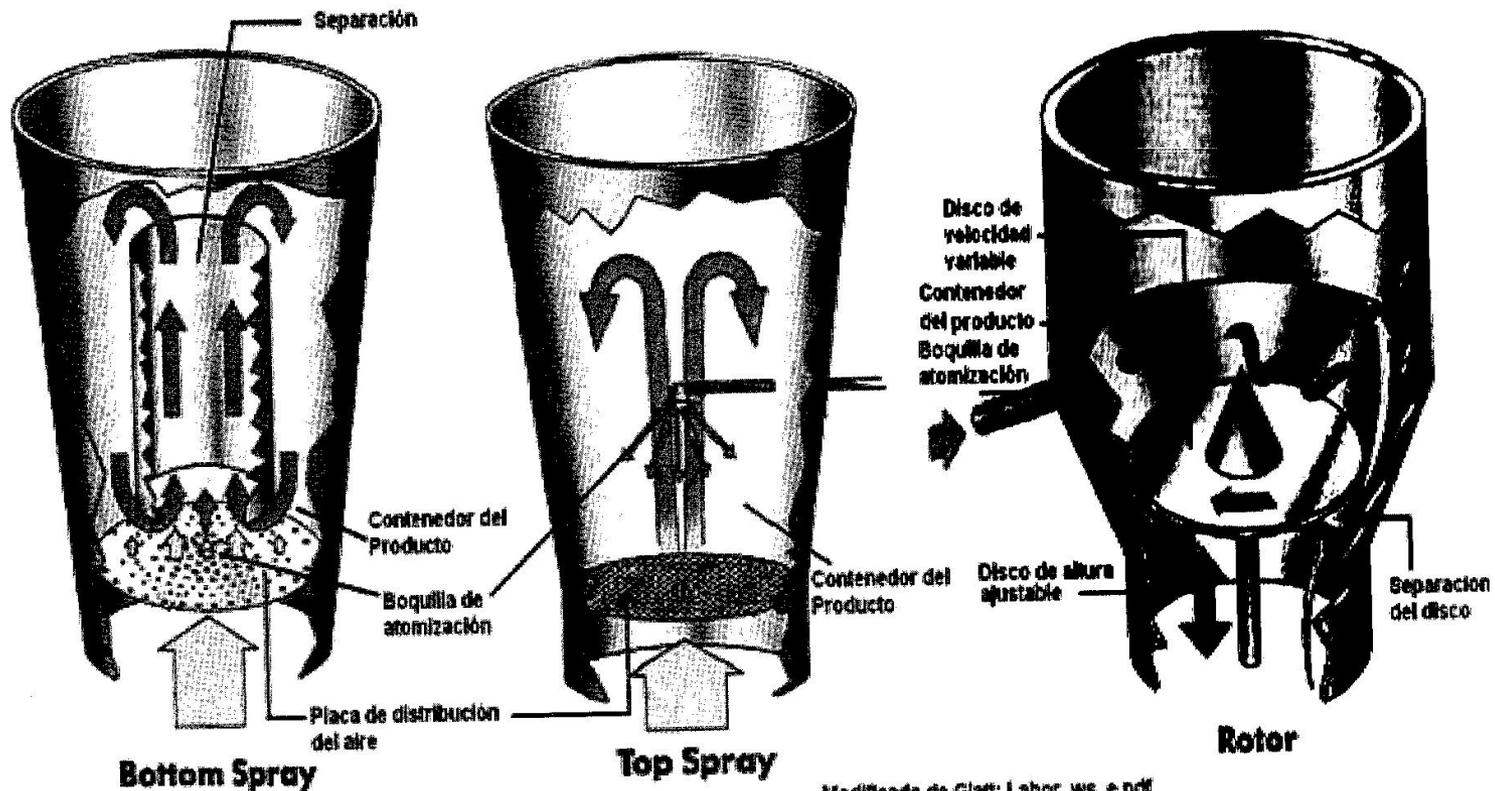
Lecho fluido

- .- Recipiente de base perforada (Material)
- .- Ventilador
- .- Calentador



SECADO

- **Secadores por aspersión o nebulización (spray dry).**- La aspersión consiste en dispersar el material a secar en una niebla de gotas muy finas, en el seno de una corriente de aire caliente (aprox. 150º) que instantáneamente evapora el agua del sólido y lo convierte en polvo seco. Los equipos consisten en un sistema de aspersión, una cámara de secado y un separador tipo ciclón.



La posición de la pistola de atomización define el nombre del método a utilizar: en la posición inferior (bottom spray, en la parte superior (top spray) y en la parte lateral (tangencial spray).

SECADO

- Conducción (contacto)

- Dinámicos: Bombo mezclador con calefacción.
- Estáticos: Rodillos calefactados, estufa de desecación por vacío.



- Radiación

- Infrarrojo o microondas

Especiales: Liofilizador.

SECADO

- Radiación (Transferencia de energía calórica(o cualquier energía radiante) entre dos cuerpos separadosy que no están en contacto uno de otro; la transferencia se hace por ondas electromagnéticas a través del espacio)
 - Infrarrojo o **microondas**
- Intervalo de frecuencia: 300MHz a 300GHz
- Proceso de secado: 2.45 GHz



TÚNELES DE SECADO

SECADO

Especiales:

Liofilizador : Congelación y posterior sublimación



PRODUCTO FINAL

Humedad baja

- Mezclado: segregación por exceso de finos
- Compresión: Laminación de los comprimidos
- Incremento de friabilidad

Humedad alta

- Mezclado no se pueda realizar.
- Mayor consistencia durante la compresión..
- Modificación de la desintegración.
- Moteado por la migración de la humedad.

■ EQUIPOS DE SECADO^{15*}

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
Calentamiento directo, lecho estático	De charolas	Colton Despatch Gruenberg Hot Pack	Lydon O'Hara Proctor & Schwartz Trent
	De cinturón	Despatch Proctor & Schwartz	
Calentamiento directo, lecho en movimiento	Charolas giratorias	Krauss Maffei Wyssmont	
	Transportador horizontal	Carrier Witte	
Calentamiento directo, lecho fluido		Aeromatic-Fielder (GEA- Niro) APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering)	Fluid Air Glatt Heinen Vector Diosna Fitzpatrick
Calentamiento directo, lecho fluido diluido		Allgaier APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering) GEA-Niro Glatt	
Calentamiento directo, lecho fluido diluido (secado flash)		Allgaier APV	GEA-Niro Micron (Hosokawa)
Calentamiento indirecto, lecho en movimiento	De paletas	Bepex (Hosokawa) Jaygo	Littleford Day Processall
	De tambor	Paul O. Abbe Gemco Glatt	Littleford Day Patterson- Kelley Processall Zanchetta (Romaco)
	De agitación	L. B. Bohle Diosna GEI-Collette (GEI International) Krauss-Maffei	Processall Vrieco-Nauta (Hosokawa) Zanchetta (Romaco)
Calentamiento indirecto, lecho fijo		Hull	
Calentamiento indirecto, liofilización		Amsco Hull	Serail Stokes
Secado con gas		Aeromatic-Fielder (GEA- Niro) L.B. Bohle Diosna (Fluid Air)	GEI-Collette (GEI International) Processall Zanchetta (Romaco)
Calentamiento indirecto por radiación, lecho en movimiento (microondas)		Aeromatic-Fielder (GEA- Niro) L. B. Bohle	Diosna GEI-Collette (GEI International)

*Guidance for Industry. SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 1999

CARACTERIZACIÓN DE LOS POLVOS

- Humedad
- Tamaño y morfología de Partícula
- Ángulo de reposo
- Velocidad de flujo
- Densidad aparente y compactada
- Índice de compresibilidad (índice de Carr)

HUMEDAD

Definiciones:

Humedad de equilibrio: Contenido de humedad de un material que permanece constante a una humedad relativa y temperatura definida.

Humedad relativa crítica (HR_0) es el %HR en el que el gradiente entre la presión de vapor de agua en la atmósfera y la presión de vapor de agua en la solución saturada en la superficie del material expuesto se vuelve cero, es decir, las presiones se igualan y no hay adsorción de humedad. Por ejemplo, si el HR_0 de un fármaco "A" es 30% HR y se almacena por debajo o en condiciones de 30% HR no se observará adsorción de humedad; si por el contrario se almacena a humedades relativas mayores de 30% adsorberá agua del ambiente a una velocidad que depende del %HR y la temperatura.

HUMEDAD

- **PROPIEDADES QUE SE AFECTAN POR LA HUMEDAD**

✎ Disolución

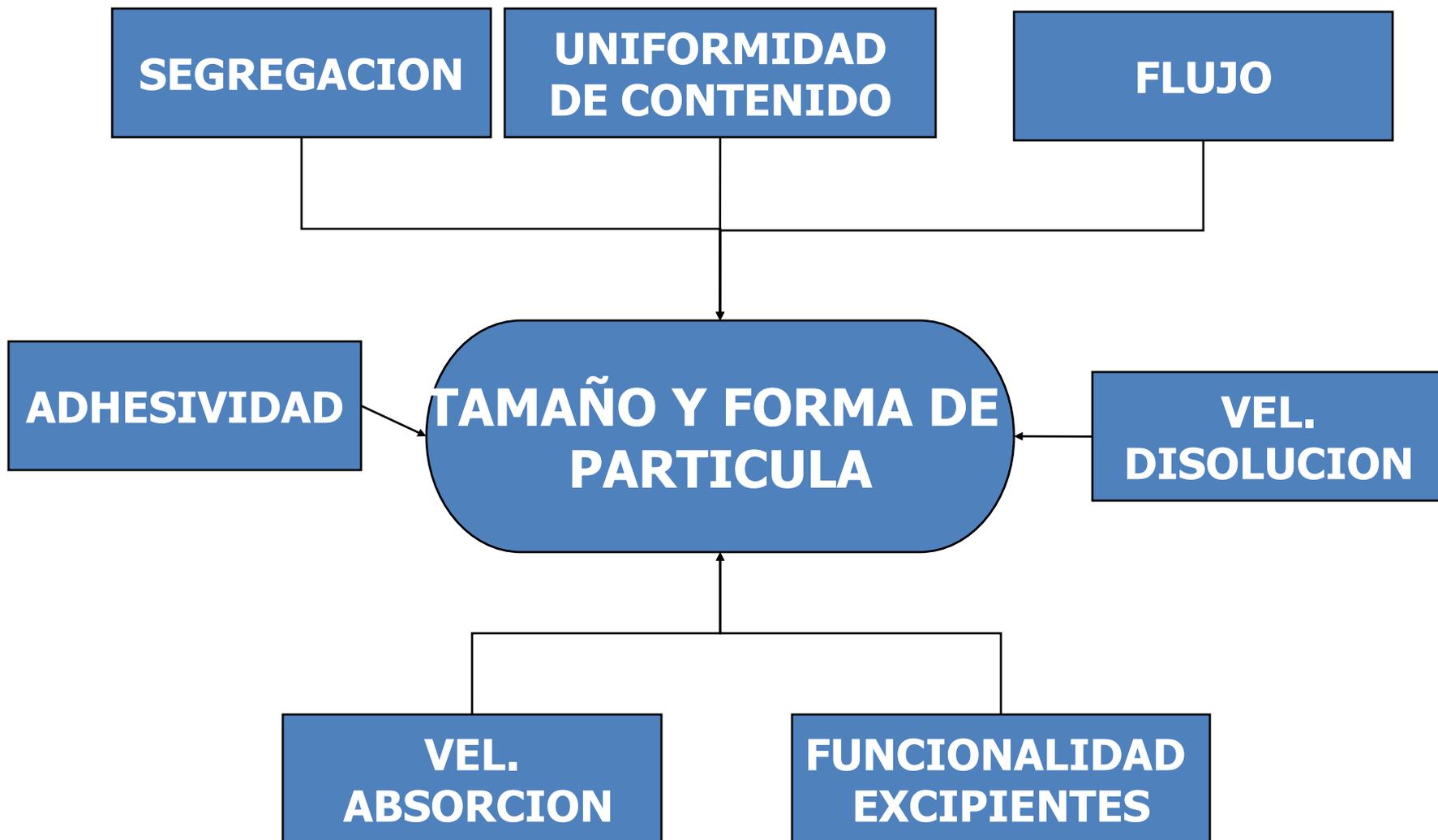
✎ Flujo (adhesión y cohesión)

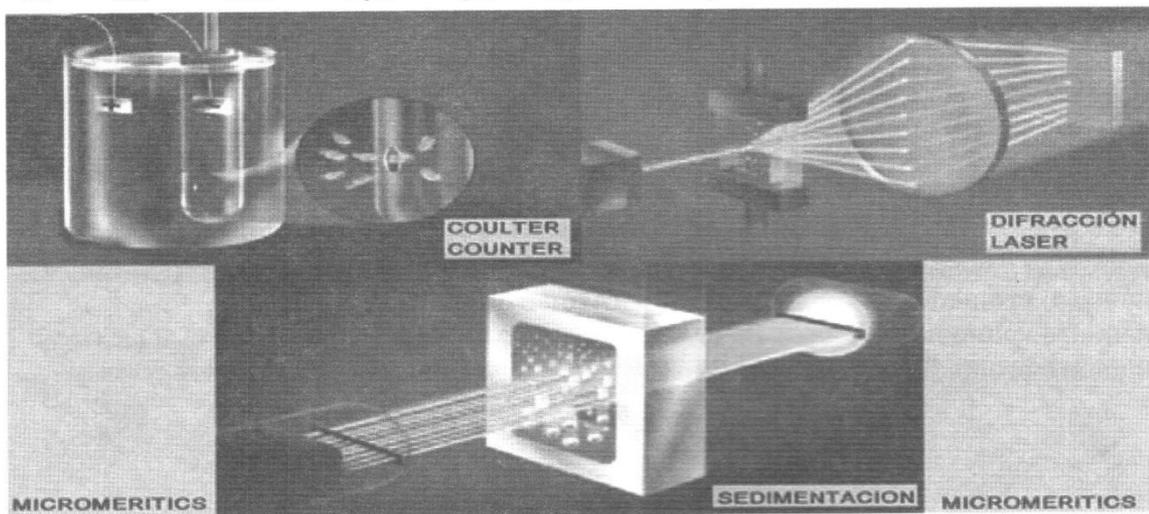
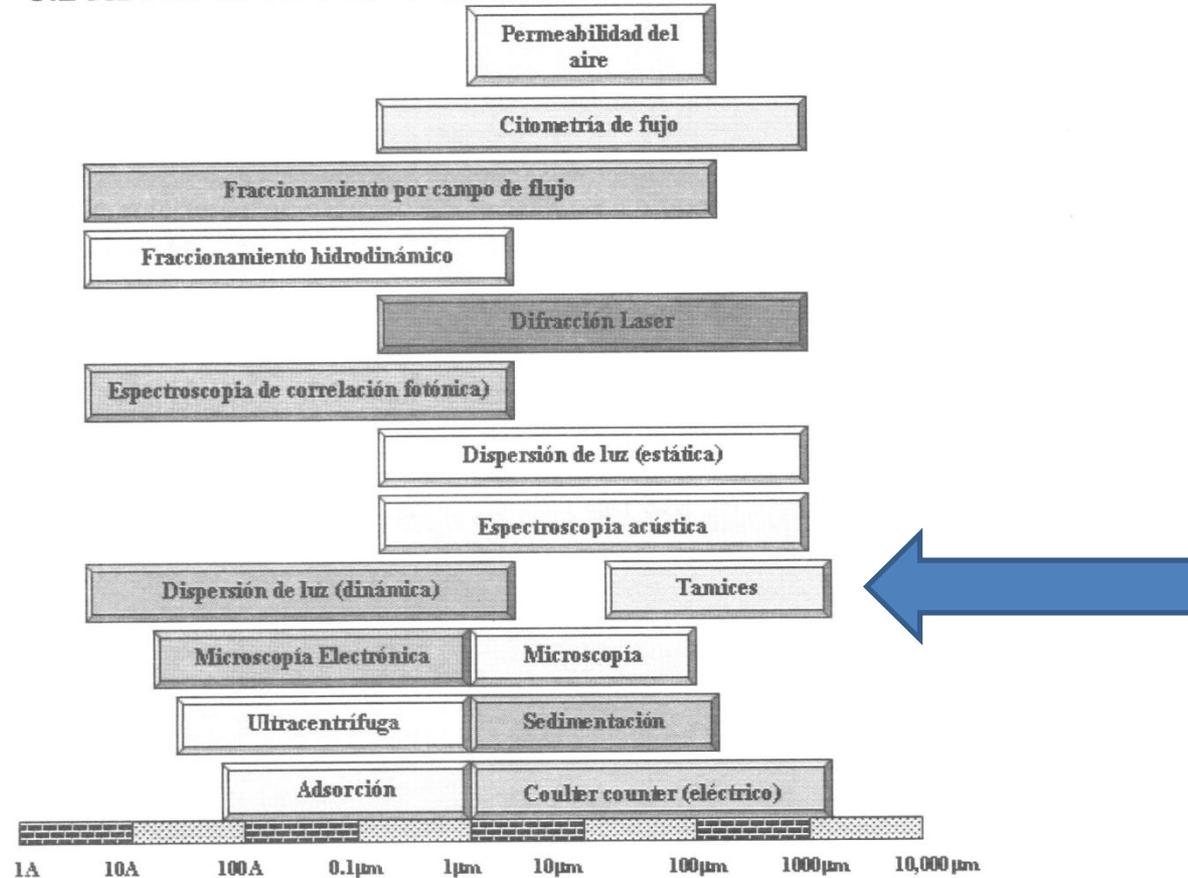
✎ Estabilidad química y física (polimorfos)

✎ Dureza

✎ Compactación







Intervalos aproximados de métodos usados para tamaño de partícula y superficie³²

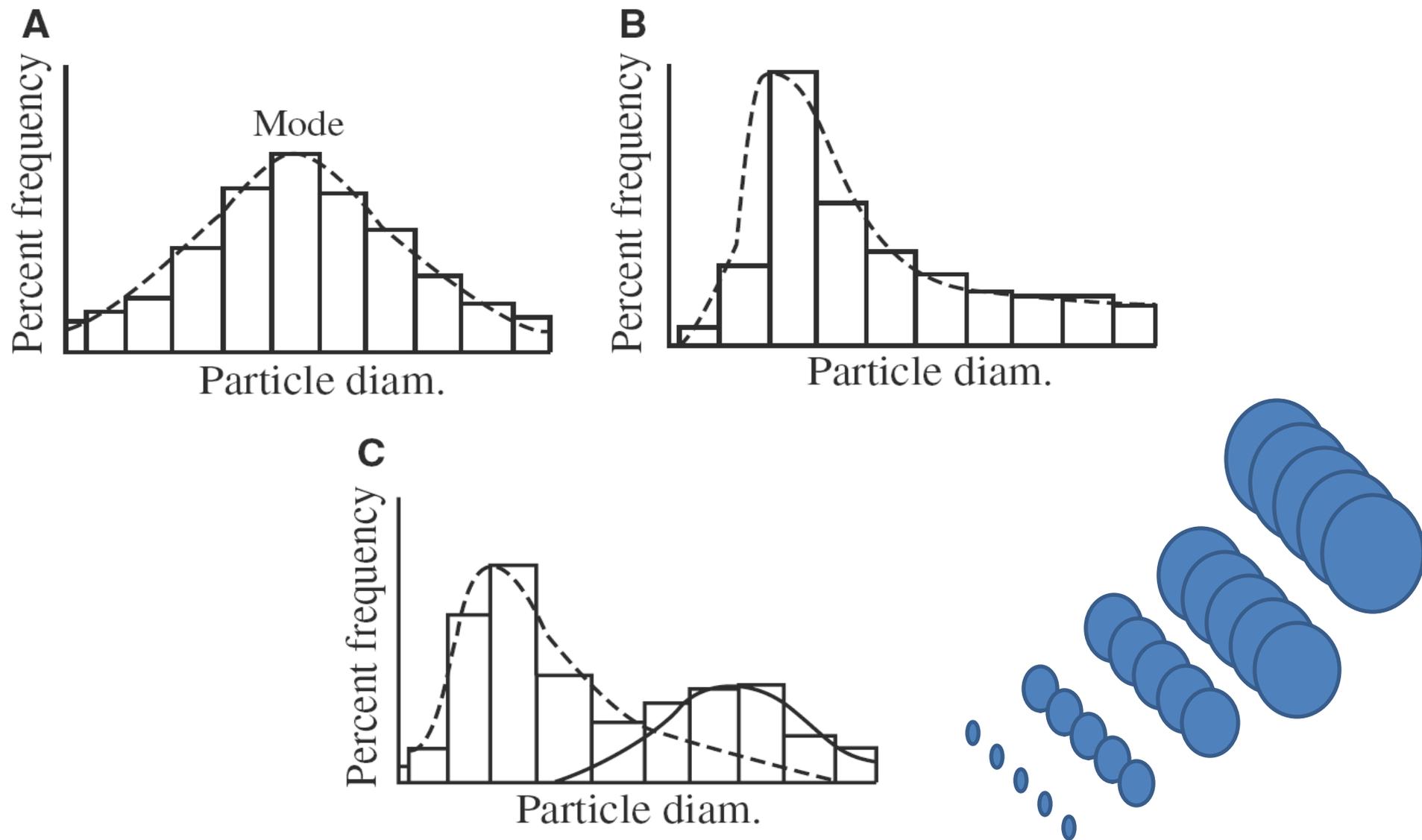


Fig. 2 Frequency distribution curves corresponding to (A) a normal distribution; (B) a positively skewed distribution; and (C) a bimodal distribution.

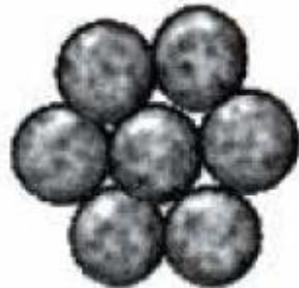
TABLE 7 Effect of Some General Particle Shapes on Powder Flow

General shapes

Effects on powder flow

(a) Spherical shape

Often produces good flowability



(b) Oblong shape with smooth edges

Often produces good flowability



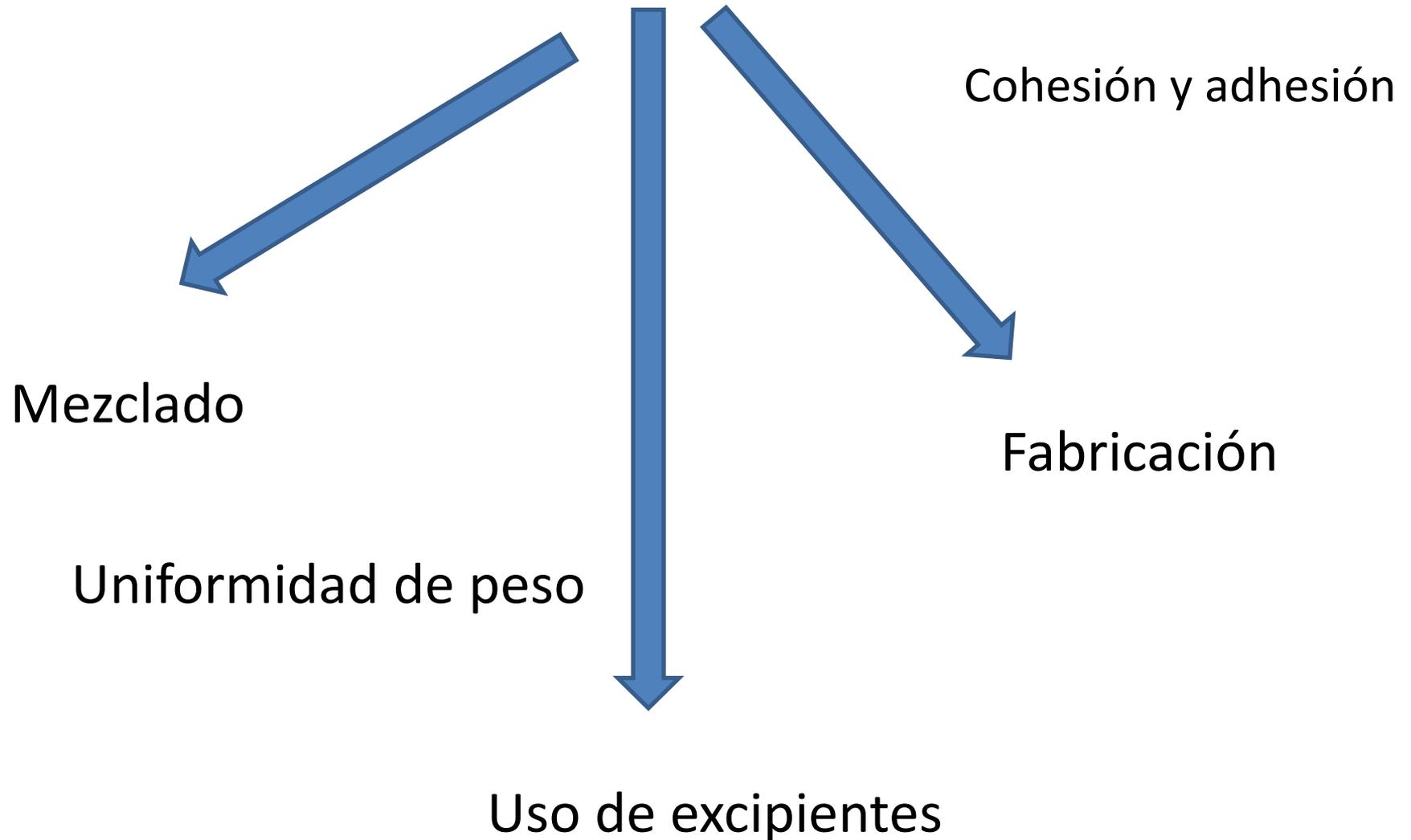
(c) Equidimensional shape with sharp edges

Less flowable than (a) or (b)



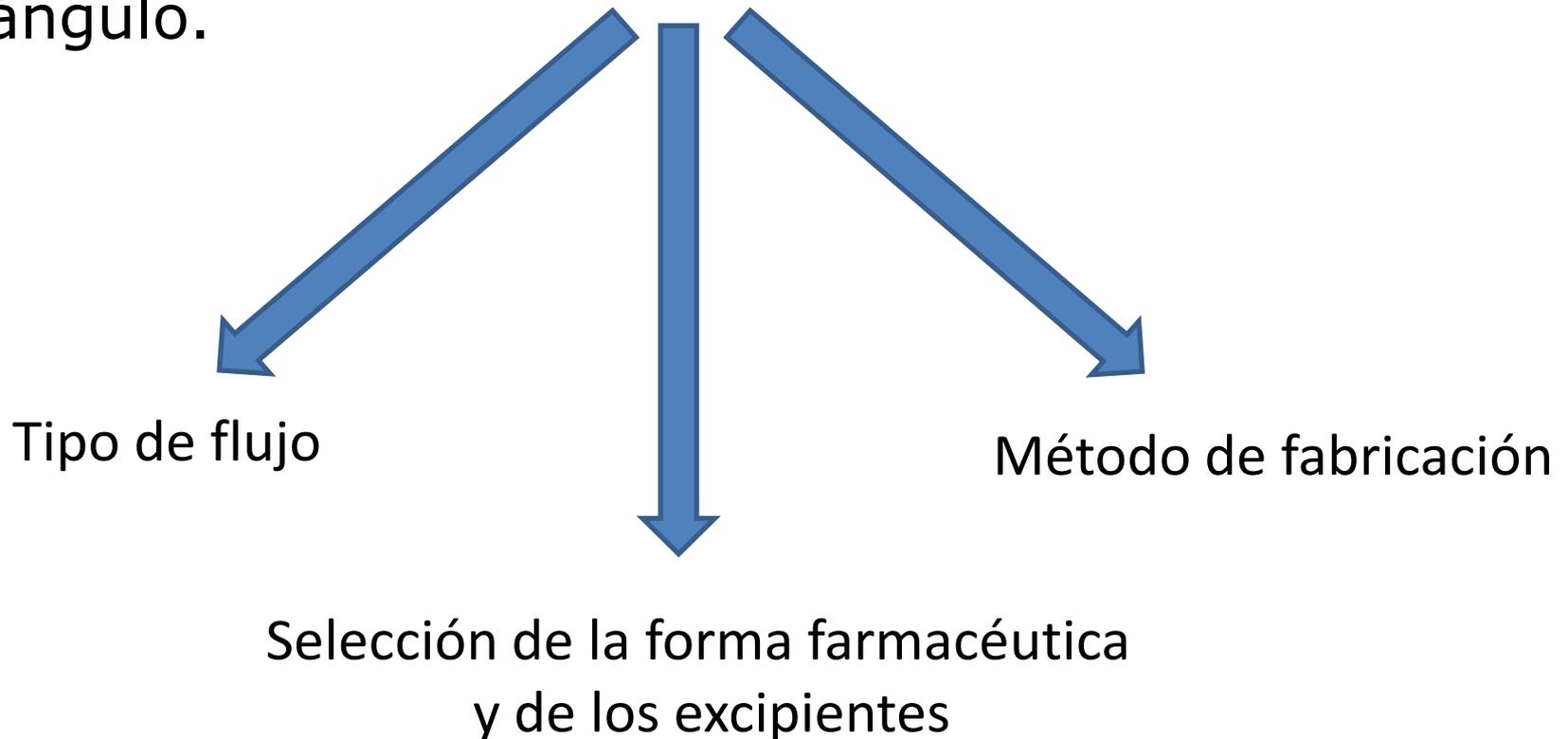
REOLOGÍA

Estudio de las propiedades de flujo de polvos



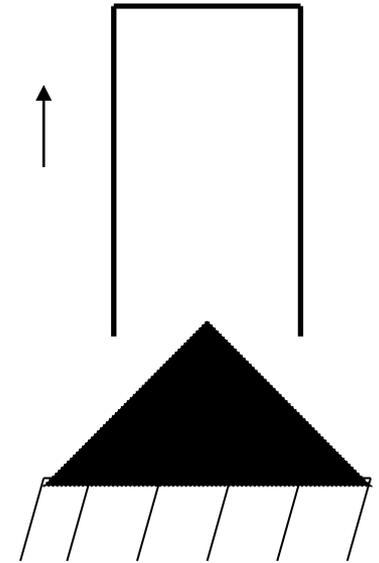
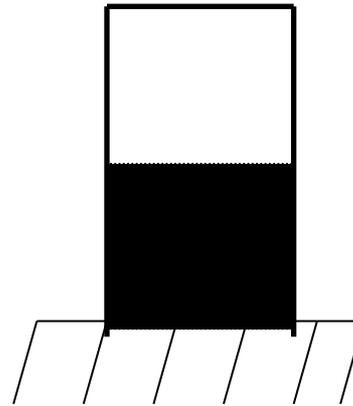
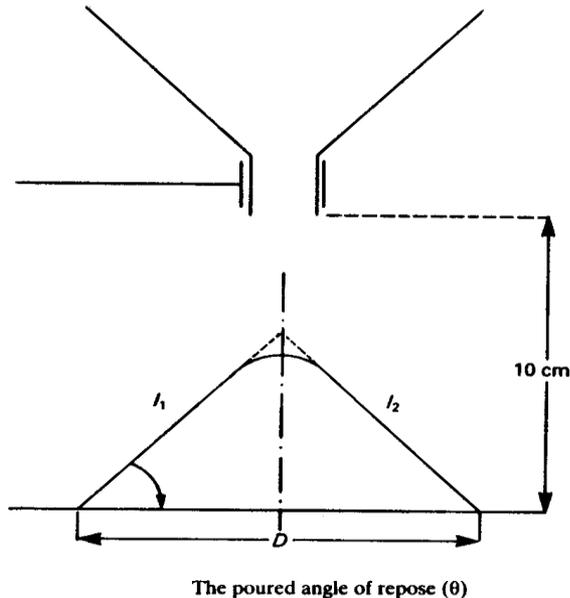
ANGULO DE REPOSO

Medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo. Entre mayor es la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo.



ANGULO DE REPOSO

Métodos de medición



ANGULO DE REPOSO(θ): $\text{arc cos}(D/L1+L2)$

$$\theta = \text{arc tan} (h / r)$$

$$\theta = 25-45^\circ$$

ANGULO DE REPOSO

Relación entre el ángulo de reposo y la fluidez

Angulo de reposo	Fluidez
< 25	Excelente
26 – 30	Buena
31 – 40 **	Regular
> 40	Pobre

** A partir de este ángulo se aconseja el uso de deslizantes

FLUJO

Interacciones principales que pueden afectar el flujo de un polvo:

(1) fuerzas de fricción (≥ 150 mm)

(2) fuerzas de tensión superficial

(3) fuerzas mecánicas entre las diferentes partículas de forma irregular (tamaños grandes)

(4) fuerzas electrostáticas

(5) fuerzas cohesivas de Van der Waals (polvos finos ≤ 150 mm)

VELOCIDAD DE FLUJO

Rapidez de movimiento de una cantidad determinada de polvo

Se toma el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo por el orificio de un embudo.



La única fuerza que influye en la caída del polvo es la gravedad.

La velocidad de flujo a través de un orificio depende del diámetro de este orificio y de la longitud del brazo del embudo por lo que son medidas que deben estandarizarse para evitar variaciones debidas a la técnica.

Se lleva a cabo a la par de la prueba de ángulo de reposo, así que la distancia del brazo del embudo al plano horizontal y la cantidad de muestra también están estandarizados.

DENSIDAD

Relación peso/volumen de una sustancia, se expresa en g/cm³

Densidad absoluta o verdadera (ρ_v)

Relación peso/volumen de las partículas sólidas de un polvo, sin tomar en cuenta los espacios vacíos entre las partículas. Se mide degasificando una cantidad conocida de polvo en un contenedor de volumen conocido, empleando un líquido que moje pero no disuelva la muestra. Así, se mide el espacio entre las partículas de polvo

$$\rho_v = \frac{W}{V_C - V_{CS}}$$

ρ_v = Densidad absoluta o verdadera

W = Peso de la muestra (polvo)

V_C = Volumen del contenedor

V_{CS} = Volumen del contenedor menos el volumen entre las partículas de la muestra

V_{C-CS} = Volumen de las partículas de polvo

DENSIDAD

Para determinar el volumen de un sólido se pesa el volumen de un fluido que ocupa los espacios vacíos de la muestra. El volumen de un fluido se calcula con la fórmula de la densidad:

$$\text{Volumen de un fluido} = \frac{\text{Peso del fluido}}{\text{Densidad del fluido}}$$

Ejemplo:

Se pesa un picnómetro de volumen conocido (22.0 g).

Se llena el picnómetro con agua a 25° C y se pesa, suponer que el agua no solubiliza al polvo (42.0 g).

Se vacía y es secado el picnómetro. Se añade la muestra y esta se pesa (25.0 g).

Se añade agua al picnómetro que contiene la muestra y se pesa de nuevo (43.0 g).

Se calcula la densidad:

Peso del agua:	42.0 g - 22.0 g = 20.0 g
Peso de la muestra:	25.0 g - 22.0 g = 3.0 g
Peso de la muestra + agua:	43.0 g - 22.0 g = 21.0 g
Peso del agua desplazado por la muestra:	20g - (21.0 g - 3.0 g) = 2g

$$\text{Volumen de la muestra} = \frac{\text{Peso del agua desplazado}}{\text{Densidad del agua a } 25^{\circ}\text{C}} = \frac{2.0 \text{ g}}{0.99707 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}} = 2.006 \text{ cm}^3$$

$$\text{Densidad verdadera } (\rho_v) = \frac{3.0 \text{ g}}{2.006 \text{ cm}^3} = 1.496 \text{ cm}^3$$

DENSIDAD

Densidad compactada (ρ_c)

Involucra la relación peso/volumen, los espacios vacíos internos de un polvo y también los espacios vacíos entre las partículas.

Se obtiene vertiendo un polvo en un cilindro graduado, el polvo se compacta dejándolo caer un determinado número de veces desde una determinada altura en un intervalo de tiempo dado hasta que no se observe variación de volumen (Determina el tamaño de los contenedores que se necesitan para el almacenamiento de un polvo y da idea el grado de compactación)



DENSIDAD

Densidad aparente (ρ_{ap})

Es la relación peso/volumen de un polvo antes de comenzar el proceso de compactación para determinar la densidad compactada.

Porosidad

Es la medida de los espacios vacíos dentro de un polvo y puede calcularse empleando la densidad verdadera y la densidad aparente. Se obtiene de la diferencia del recíproco de la densidad aparente y el recíproco de la densidad verdadera.

$$\text{Porosidad} = \left[1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho_v} \right] * 100$$

INDICE DE COMPRESIBILIDAD

$$\% \text{ COMPRESIBILIDAD: } \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad ap.}}{\text{Densidad compactada}} * 100$$

ρ ap.: Densidad aparente

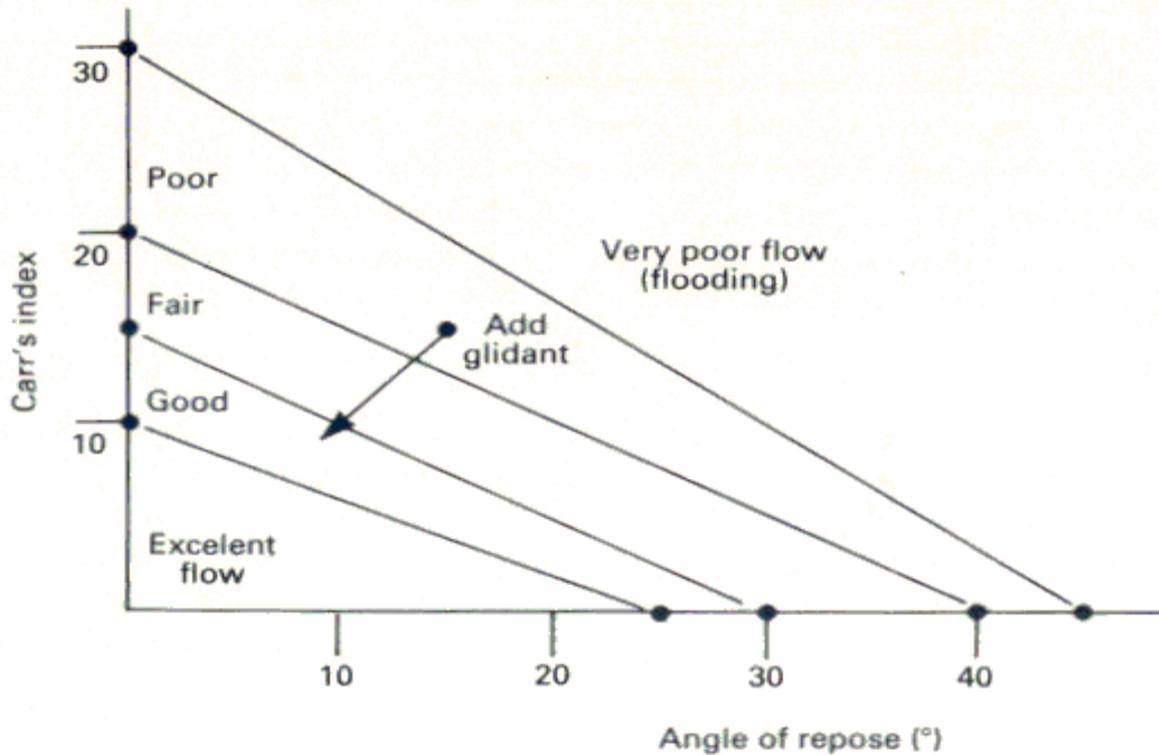
ρ comp.: Densidad compactada

INDICE DE COMPRESIBILIDAD

Interpretación del índice de Carr para el flujo de polvos

Índice de Carr (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Mucho muy pobre

RELACION DE INDICE DE CARR Y ANGULO DE REPOSO



Relationship between flow and θ and Carr's index.

RADIO DE HAUSNER

Al igual que el índice de Carr, se basa en las densidades aparente y compactada del polvo para proporcionar una relación empírica con el flujo

Radio de Hausner = ρ compactada / ρ aparente

valores < 1.25 son indicativos de buen flujo

valores > 1.5 indican flujo pobre

CONTROL DE CALIDAD DE POLVO Y GRANULADOS

a) → Controles previos al proceso

- Materias primas adecuadas, identificadas por IR
- Instalaciones y maquinarias limpias y preparadas para su uso.

b) → Controles en proceso

- Homogeneidad de la mezcla
- Humedad residual (fundamental): se calcula por pérdida de masa por desecación.
- Uniformidad de masa y peso medio
- Estanqueidad del sobre

Peso medio	Uniformidad de masa
$P_{medio} = \bar{x} = \frac{20 \text{ uds.}}{20}$	20 uds. pesadas individualmente.
$\frac{P_{media}}{P_{control}} \rightarrow 100\% \rightarrow x$	$\frac{P_{media}}{P_i} \rightarrow 100\% \rightarrow x$
% DE = $x - 100 \leq \pm 3\%$	% DE = $x - 100$

c) → Controles en producto terminado

1. → Ensayos físicos

- Aspecto y características organolépticas
- Peso medio
- Uniformidad de masa

2. → Ensayos farmacotécnicos

- Velocidad de disolución
- Humedad (pérdida de masa por desecación)

3. → Ensayos químicos

- Identidad y título del principio activo
- Uniformidad de contenido del p.a.
- Identidad y título de los excipientes sometidos a regulación específica (sacarosa por los diabéticos, lactosa por las alergias...)
- Sustancias relacionadas (impurezas con estructura parecida a la del p.a.)

4. → Ensayos microbiológicos

- Determinación de la carga microbiana (hasta 10.000 ufc/g, aunque ahora ha cambiado).
- Determinación de hongos (< 100 ufc/g)
- Ausencia de patógenos.

CONTROL
DE CALIDAD

PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

Operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a su presentación como producto terminado.

3.34 **Envasado**, a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

3.35 **Envase primario**, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento.

3.36 **Envase secundario** (materiales de acondicionamiento), a los elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.

Material impreso, a cualquier etiqueta o material de acondicionamiento presente en el producto final.

Acondicionamiento (NOM 059 y 072)

- .- dosificados en recipientes (por pesada o volumen)
multidosis (frascos vidrio)
- .- dosis unitarias (sobres oficinales, papelillos, **sobres**)

Controles:

- .- granulometría
- .- uniformidad de masa
- .- uniformidad de contenido

Ejemplos

- ingeridos previa disolución o suspensión en agua, en otra bebida o en el alimento
- fermentos lácticos, purgantes

POSIBLES LECTURAS

- An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer

Application of Powder Rheometer to Determine Powder Flow Properties and Lubrication Efficiency of Pharmaceutical Particulate Systems

Fin polvos y granulados