

Trabajo de Fin de Grado



Estudio de las propiedades de flujo de sólidos pulverulentos y granulados empleados en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas de administración oral.

Juan Carlos Acosta Hernández

5º Grado de Farmacia

Curso 2019-2020

Tutores:

José Bruno Celso Fariña Espinosa y Ana María Santoveña Estévez

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Índice.

ABSTRACT -----	3
RESUMEN -----	4
I. INTRODUCCIÓN -----	5
II. OBJETIVO -----	7
III. MATERIAL Y MÉTODOS -----	8
III.1. Materiales -----	8
III.2. Métodos -----	9
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN -----	10
V. CONCLUSIONES -----	16
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	17

Abstract.

The objective of the work was to characterize and compare the flow properties of different mixtures of pulverulent solids and granulated. We use the methods collected in the Real Farmacopea Española for the determination of the angle of repose and the apparent density obtaining the values of the Carr and Hausner index.

Once the results are obtained, we observe that the relationship between the different parameters allows us to establish frontiers, but these do not allow a correct analysis. The obtained values we observed that the granulate can be used in the elaboration of solid pharmaceutical forms, but in the case of mixtures of pulverulent solids we must take into account the excipients and the proportion in which we use them to adapt their flow properties.

Keywords: flow properties, angle of repose, Carr index, Hausner index, bulk density.

Resumen.

El objetivo del trabajo se centró en caracterizar y comparar las propiedades de flujo de diferentes mezclas de sólidos pulverulentos y granulado. Para ello utilizamos los métodos recogidos en la Real Farmacopea Española para la determinación del ángulo de reposo y la densidad aparente obteniendo los valores del índice de Carr y Hausner.

Una vez obtenidos los resultados, observamos que la relación entre los distintos parámetros nos permite establecer fronteras, pero éstas no permiten un análisis correcto. Con los valores obtenidos observamos que el granulado puede ser utilizado en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, pero en el caso de las mezclas de sólidos pulverulentos debemos tener en cuenta los excipientes y la proporción en que los empleamos para adecuar sus propiedades de flujo.

Palabras clave: propiedades de flujo, ángulo de reposo, índice de Carr, índice de Hausner, densidad aparente.

I. Introducción.

Para poder comprender las propiedades de flujo, debemos definir que es el flujo de un sólido pulverulento o granulado. Se entiende como flujo la capacidad de un sólido pulverulento o granulado para moverse cuando se le aplica una fuerza externa (gravedad o fuerza mecánica) (1) (2).

El conocimiento de las propiedades de flujo nos importa en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas como cápsulas y comprimidos en los que la dosificación del sólido se realiza por llenado volumétrico. Cuanto más sepamos sobre las propiedades de flujo de las materias primas empleadas mayor probabilidad de optimizar su selección y por tanto el proceso de elaboración de cápsulas y comprimidos (8).

Las propiedades de flujo van a depender del tamaño y distribución de las partículas, ya que nuestro material no fluirá de la misma manera si las partículas presentan un tamaño y distribución homogénea que si estas no lo son; de las fuerzas cohesivas que existan entre las partículas ya que si son elevadas harán que nuestro flujo sea menor, y de la forma de las partículas ya que si presenta una forma irregular no fluirá igual que si la forma es regular como una esfera.

La modificación de las propiedades de flujo se puede realizar por la adición de excipientes o usando operaciones como la granulación, estas nos permiten obtener partículas con forma, tamaño y distribución más homogénea, o disminuir las fuerzas cohesivas presentes entre las partículas mejorando así su capacidad para fluir.

Para caracterizar las propiedades de flujo podemos emplear métodos indirectos o directos.

En cuanto a los métodos indirectos más utilizados tenemos:

- *Determinación del ángulo de reposo*, definido como el ángulo formado por la horizontal y la superficie lateral del cono (6). El valor obtenido nos indica la capacidad de fluir del polvo o granulado y está relacionado con fricción interparticular o cohesión entre las partículas.
- *Determinación de la densidad*, definida como la relación entre una determinada cantidad de masa sólida y el volumen que esta ocupa, depende de la compactación del material y los cambios producidos a medida que se consolida. Se expresa en g/mL, si bien la U.I emplea el kg/m^3 o g/cm^3 (7). A partir de esta definición podemos determinar:
 - *Índice de Carr*, relacionado con la **compresibilidad** que es la capacidad de un material para compactarse (1), expresado en porcentaje. Basado en la relación de volumen antes y después de asentamiento.
 - *Índice de Hausner*, definido como la relación entre el volumen aparente antes de asentamiento y el volumen final después del asentamiento (7). Relacionado con la fricción que existe entre las partículas (2).

- *Determinación del factor F (5)*, nos permite caracterizar el grado de fluidez de un polvo, relacionando el ángulo de reposo y el grado de compresión obtenido a partir de la densidad aparente y la densidad después de asentamiento.
- *Determinación métodos de celdas de cizalladura*, nos permiten determinar la resistencia al desplazamiento, de dos capas sucesivas de partículas de sólido pulverulento que se encuentra dentro del recipiente (1). Se pueden emplear diferentes tipos de celda, como por ejemplo una matriz en movimiento y una tolva fija, lo que en este caso el desplazamiento es de traslación en lugar de ser rotacional, esto es una aproximación a la producción industrial (4).

Entre los métodos directos más utilizados en Tecnología Farmacéutica tenemos:

- *Velocidad de flujo en la tolva*, basado en medir la velocidad a la que sale el material por la tolva, por medio de un obturador colocado a la salida. Al dividir la cantidad de material que salió entre el tiempo que tardó en descargarse obtenemos la velocidad de flujo. (2)
- *Medidor registrador*, este método es similar al anterior, la diferencia es que la descarga del material se hace hacia una balanza. (2)

Las ventajas de los métodos indirectos se encuentran en el uso de aparatos sencillos y bajo costo, lo que nos permite obtener información de manera sencilla. En cuanto a sus desventajas está que los datos obtenidos no son propiedades intrínsecas del polvo y dependen de la metodología empleada.

También debemos tener en cuenta que el método de cizalladura podría considerarse un método directo ya que se aproxima a lo que ocurre en las máquinas rotativas algunos autores lo incluyen como un método indirecto. Este es más adecuado cuando las condiciones se aproximan al uso industrial, sin embargo, en aquellos casos en que las condiciones no sean similares el método puede ser poco relevante (8).

Las ventajas de los métodos directos es una mayor aproximación al funcionamiento de las máquinas rotativas y por tanto a la producción industrial. Las desventajas que presentan dependen de la metodología utilizada.

II. Objetivo.

El objetivo del trabajo es caracterizar y comparar las propiedades de flujo, utilizando métodos indirectos de mezclas de sólido pulverulentos y granulados empleados en la elaboración de cápsulas y comprimidos de paracetamol.

III. Material y métodos.

III.1 Materiales.

Se empleó:

- Balanza Analítica (440-49^a), (KERN & SOHN GmbH, Balingen, Alemania).
- Mezclador en "V".
- Aparato ERWEKA modelo SVM-223, para medir la densidad aparente. (Erweka GmbH, Heusenstamm, Alemania). (9)
- Aparato ERWEKA modelo GTB 2.11, para medir el ángulo de reposo. (Erwka GmbH, Heusenstamm, Alemania). (8)
- Paracetamol (Acofarma) (Barcelona, España). Densidad aparente de 0.65 g/cm³ (11).
- Lactosa monohidratada (Acofarma) (Barcelona, España). Densidad aparente de aproximadamente 0.5 g/cm³ y tamaño de partícula en torno a 150-250 µm. (12, 13)
- Talco Venecia (Acofarma) (Barcelona, España). Densidad aparente de aproximadamente 0.45 g/cm³ y tamaño de partícula en torno a 44-74 µm. (10,14)
- Granulado preparado previamente por granulación húmeda con tamaño de partícula inferior a 1,6 mm y composición:

Componentes	Cantidad para un comprimido (mg)
Paracetamol	500
Sacarosa	92,3
PVP	33,85
Talco	23,08
Almidón de maíz	46,15
Acido esteárico	9,23
Masa total (mg)	704,61

Tabla 1. Composición Granulado (GR) utilizado.

Para la realización del estudio se utilizaron tres mezclas de sólidos pulverulentos utilizadas habitualmente en la elaboración de cápsulas de paracetamol.

Clave	
P	Paracetamol
PL	Paracetamol/Lactosa (57:43) (p/p)
PLT-1	Paracetamol/Lactosa/Talco 1% (56,43:42,57:1) (p/p)
PLT-2	Paracetamol/Lactosa/Talco 5% (54,17:40,86:5) (p/p)

Tabla 2. Composición mezcla de sólido pulverulentos utilizados.

Pulverizamos el paracetamol previamente para disminuir el tamaño de partícula. Para las mezclas realizamos un pre-mezclado en mortero y a continuación lo pasamos al mezclador en V durante 5 minutos. El granulado estaba previamente elaborado por granulación húmeda con la composición que se recoge en la tabla 1 y que empleamos para la elaboración de comprimidos en las prácticas de Tecnología Farmacéutica III.

III.2 Métodos.

Para realizar la medición de la densidad aparente de los diferentes sólidos pulverulentos y granulados utilizamos dos métodos que se recogen en la Real Farmacopea Española (7).

Para el método 1 empleamos una probeta de 100 mL en la que introducimos lentamente la muestra, evitando su compactación, a continuación, nivelamos la probeta para leer el volumen aparente no asentado (V_0) redondeando a la graduación más próxima si fuese necesario. Con estos datos calculamos la densidad aparente antes de asentamiento en g/mL utilizando la fórmula m/V_0 . Para obtener la densidad después de asentamiento empleamos el aparato ERWEKA SVM-233 que para el método 1 produce 300 caídas por minuto desde una altura de 14 ± 2 mm; se efectúan 10, 500, 1250 caídas sobre la muestra y leemos los volúmenes correspondientes a V_{10} , V_{500} y V_{1250} redondeando a la unidad de graduación más próxima si fuese necesario. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es inferior o igual a 2 ml V_{1250} es el volumen después de asentamiento, en cambio, si esta diferencia fuese mayor a 2 mL debemos repetir el asentamiento por incrementos, por ejemplo, de 1250 caídas, hasta que la diferencia entre 2 medidas sucesivas sea inferior o igual a 2 mL. Para calcular la densidad del polvo asentado, en g/mL utilizamos la fórmula m/V_f (en la que V_f es el volumen después de asentamiento).

Para el método 2 se procede con en el método 1 variando el número de caídas producidas, en este caso serían 250 caídas por minuto desde una altura de $3 \pm 0,2$ mm.

Para determinar el ángulo de reposo empleamos el aparato ERWEKA GTB 2.11, en el que empleamos un embudo con diámetro de orificio de 15 mm y con el sistema de agitación a la mínima velocidad.

El factor F, se define como $F = 2\sqrt{AR * Cp}$, donde AR (ángulo de reposo) y Cp (grado de compresión).

Cp se obtiene a partir de $Cp = \frac{(\rho_t - \rho_b)}{\rho_t} * 100$, donde ρ_b (densidad aparente (g/mL)) y ρ_t (densidad compactada (g/mL)).

IV. Resultados y Discusión.

En la tabla 3 se recogen los resultados obtenidos para la densidad aparente, índice de Carr, relación de Hausner, ángulo de reposo, factor F.

	P	PL	PLT-1	PLT-2	GR
Método 1					
Volumen sin apelmazar (mL)	99	99	98	99	88
V ₁₀ (mL)	89	92	92	89	76
V ₅₀₀ (mL)	50	51	50	50	69
V ₁₂₅₀ (mL)	48	50	49	48	68
Método 2					
Volumen sin apelmazar	95	92	88	92	85
V ₁₀ (mL)	85	85	82	85	75
V ₅₀₀ (mL)	60	69	62	62	74
V ₁₂₅₀ (mL)	59	62	62	62	73
V ₂₅₀₀ (mL)		62			
Masa (g)	31	39	37,8	38,5	51,5
Índice de Carr (%)					
Método 1	51,5	49,5	50	51,5	22,7
Método 2	37,9	32,6	29,6	32,6	14,2
Índice de Hausner					
Método 1	2,06	1,98	2	2,06	1,29
Método 2	1,61	1,48	1,42	1,48	1,16
Ángulo de Reposo	35,7	31,7	32,3	35,3	40,9
Densidad aparente ρ_b (g/mL)					
Método 1	0,31	0,39	0,39	0,39	0,59
Método 2	0,33	0,42	0,43	0,42	0,61
Densidad compactada ρ_t (g/mL)					
Método 1	0,65	0,78	0,77	0,80	0,76
Método 2	0,53	0,63	0,61	0,62	0,71
Cp (%)					
Método 1	52,3	50	49,4	51,3	22,4
Método 2	37,7	33,3	29,5	32,3	14,1
AR	35,7	31,7	32,3	35,3	40,9
F					
Método 1	86,4	79,7	79,9	85,1	60,5
Método 2	73,4	65	61,8	67,5	48

Tabla 3. Valores obtenidos de los diferentes parámetros estudiados para las mezclas de sólidos pulverulentos y granulado (P: paracetamol, PL: paracetamol-lactosa, PLT-1: paracetamol-lactosa-talco 1%, PLT-2: paracetamol-lactosa-talco 5%, GR: granulado).

La diferencia entre el método 1 y el método 2 descrito (7), se basa en el número de caídas y la velocidad a la que se producen. Esto hace que el método 2 presente menor variación respecto al método 1, ya que el número de caídas y la velocidad a la que se producen afecta al ordenamiento de las partículas, y por lo tanto, a la eliminación de los espacios interparticulares, lo que se traduce en una mayor compactación del material por el método 2.

AR	IH	IC	
25	1,11	10	Excelente
31	1,18	15	Bueno
36	1,25	20	Bastante Bueno
41	1,34	25	Aceptable
46	1,45	31	Mediocre
56	1,59	37	Muy Mediocre

Tabla 4. Valores de referencia (6) para AR (ángulo de reposo), IH (índice de Hausner), IC (índice de Carr).

	IC (%)		IH (%)		AR	Factor F	
	Método 1	Método 2	Método 1	Método 2		Método 1	Método 2
P	51,5	37,9	2,06	1,61	35,7	86,4	73,4
PL	49,5	32,6	1,98	1,48	31,7	79,6	65
PLT-1	50	29,6	2	1,42	32,3	79,9	61,8
PLT-2	51,5	32,6	2,06	1,48	35,3	85,1	67,5
GR	22,7	14,2	1,29	1,16	40,9	60,5	48

Tabla 5. Valores de IC (índice de Carr), IH (índice de Hausner), AR (ángulo de reposo) y factor F para las mezclas de sólidos pulverulentos y granulados

Los valores de IC para los sólidos pulverulentos analizados están dentro del rango mediocre y muy mediocre, en cambio para el granulado estos están entre bueno y bastante bueno. Los valores de IH para sólidos pulverulentos se encuentran dentro del rango mediocre y muy mediocre, pero para el granulado están entre aceptable y bueno. Por el contrario, los valores de AR están entre bastante bueno a aceptable para todos los materiales.

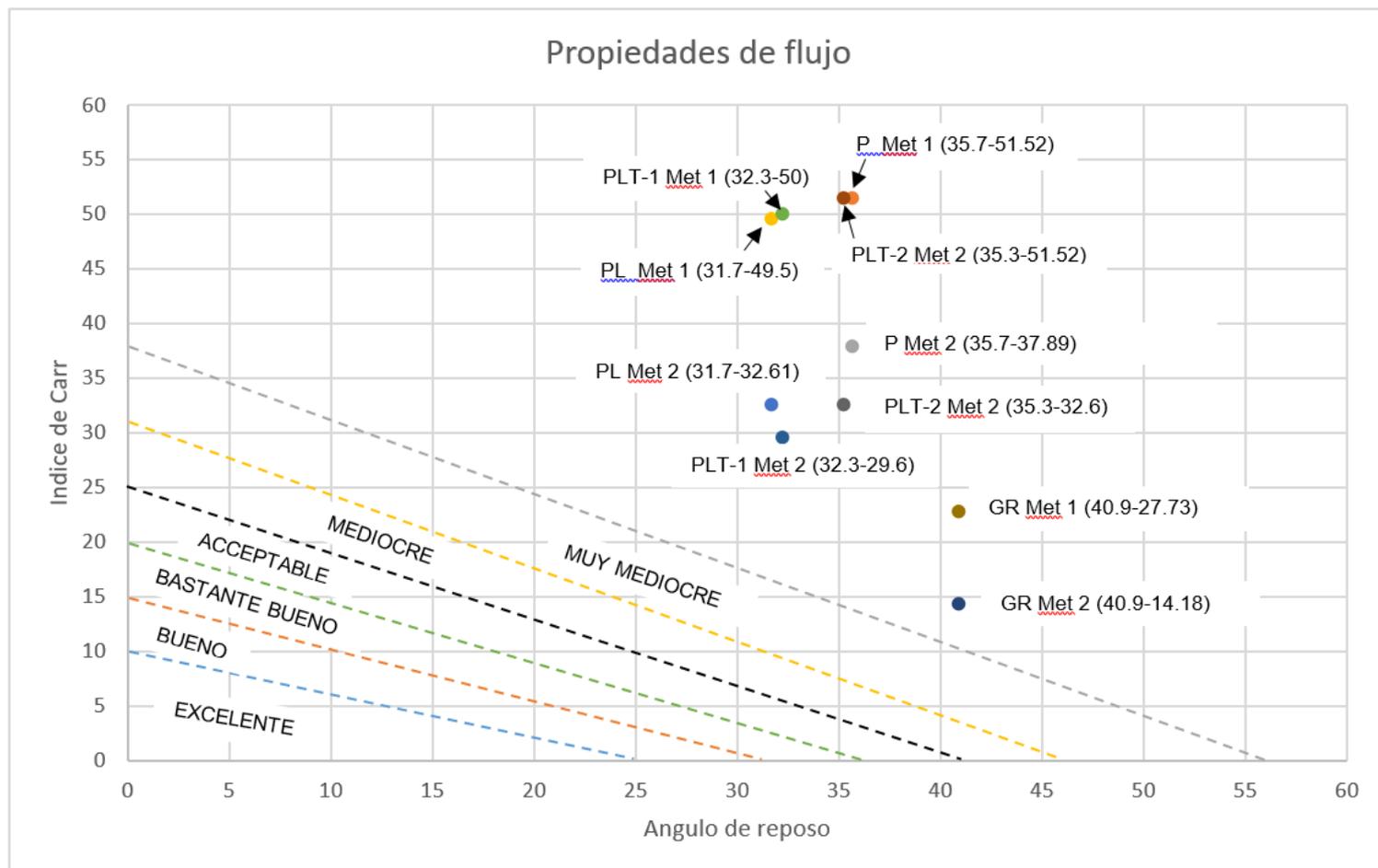
Al combinar los valores para el IC o el IH con los obtenidos para el ángulo de reposo de acuerdo con la tabla 4, observamos que el granulado presentaría mejores propiedades de flujo.

La combinación de estos parámetros nos permite conocer mejor la disposición de las partículas, los espacios interparticulares y la cohesividad que existe entre ellas. Para el caso de los sólidos pulverulentos estos pueden tener formas irregulares, presentar grandes espacios entre las partículas o que exista una alta cohesividad entre ellas lo que hace que sus propiedades de flujo no sean adecuadas, en el caso del granulado estos problemas se intentan solucionar haciendo que las partículas presenten una forma regular, los espacios entre partículas sean menores y la cohesividad entre ellas no sea muy elevada.

Por último, los valores obtenidos del factor F nos indica el grado de fluidez en tanto por cien, por lo que podemos establecer como adecuado un valor del 50%. Por tanto, para el caso de los sólidos pulverulentos este grado de fluidez no es adecuado comparado con el granulado. Además, si tenemos en cuenta la variación entre el método 1 y el método 2, observamos que el único adecuado será el valor del granulado analizado por el método 2 (5).

Relación entre el índice de Carr, la relación de Hausner y el ángulo de reposo.

La relación entre el IC y el AR se realizó a través de una gráfica en la que en el eje de abscisas se colocaron los valores de referencia del IC y en el eje de ordenada los valores de referencia del ángulo de reposo, que se muestran en la Tabla 6.

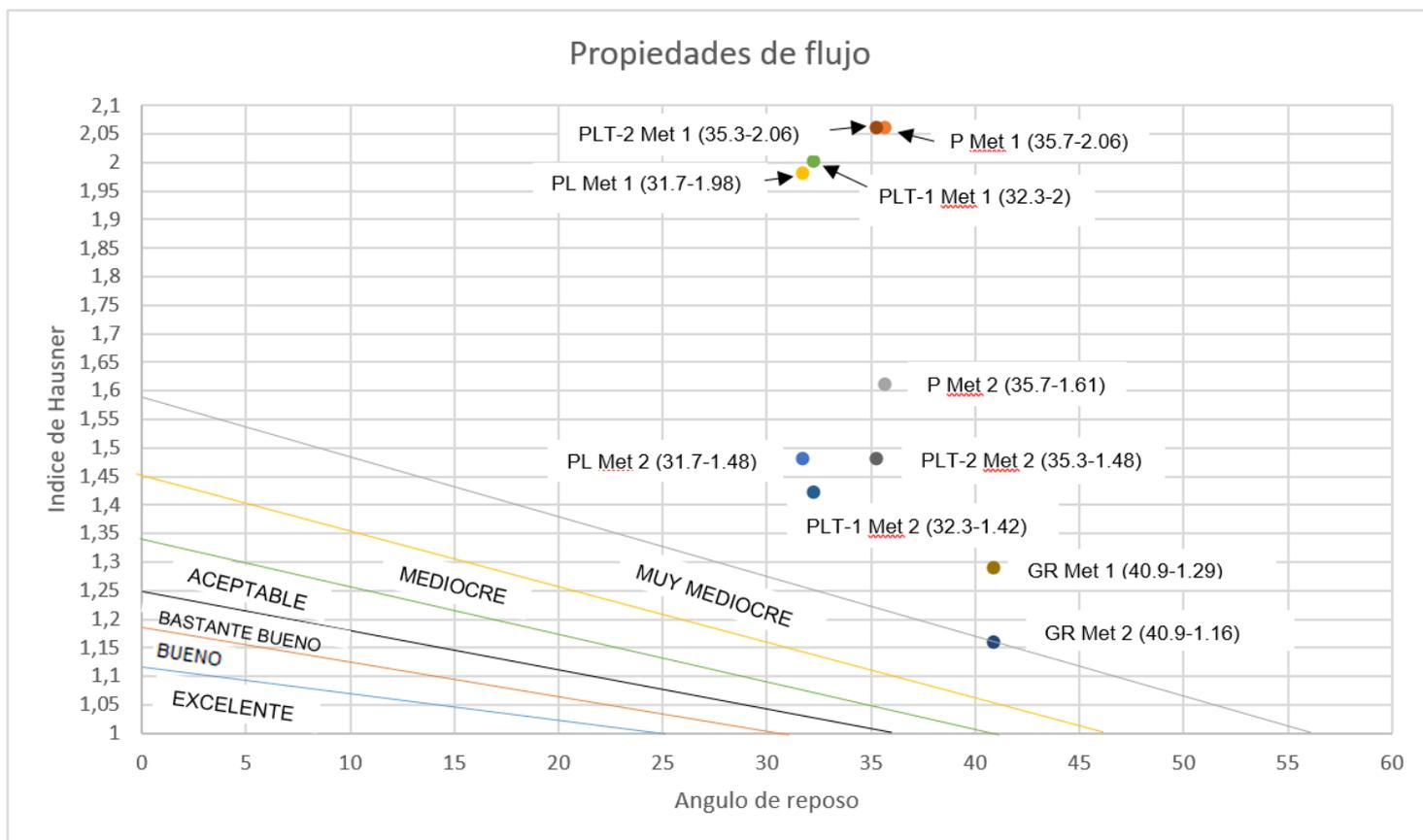


Gráfica 1. Relación entre el AR e IC. (P Paracetamol, PL Paracetamol/lactosa, PLT-1 Paracetamol/lactosa/talco 1%, PLT-2 Paracetamol/lactosa/talco 5%, GR Granulado).

AR	IC	
25	10	Excelente
31	15	Bueno
36	20	Bastante Bueno
41	25	Aceptable
46	31	Mediocre
56	37	Muy Mediocre

Tabla 6. Valores de referencia (6) para AR (ángulo de reposo) y IC (índice de Carr).

La relación entre el IH y el AR se realizó a través de una gráfica en la que en el eje de abscisas se colocaron los valores de referencia del Índice de Hausner y en el eje de ordenada los valores de referencia del ángulo de reposo, que se muestran en la Tabla 7.



Gráfica 2. Relación entre el AR e IH. (P Paracetamol, PL Paracetamol/lactosa, PLT-1 Paracetamol/lactosa/talco 1%, PLT-2 Paracetamol/lactosa/talco 5%, GR Granulado).

AR	IH	
25	1,11	Excelente
31	1,18	Bueno
36	1,25	Bastante Bueno
41	1,34	Aceptable
46	1,45	Mediocre
56	1,59	Muy Mediocre

Tabla 7. Valores de referencia (6) del AR (ángulo de reposo) e IH (índice de Hausner).

Comparando los resultados recogidos en la tabla 5, observamos que para PLT-1 el valor de IC obtenido por el método 1 nos indica que el material no podríamos emplearlo ya que sus propiedades de flujo no son adecuadas, en cambio al analizarlo por el método 2 vemos que si podríamos utilizarlo lo mismo ocurre con los valores de IH. En cuanto a los valores de AR observamos que podemos utilizarlo independientemente del método utilizado para analizarlo.

Al comparar el producto PLT-1 con el PLT-2 en el que hemos incrementado la cantidad de talco al 5%, observamos que los valores de IC y IH empeoran al igual que los valores de AR, esto nos indica que un aumento de la cantidad de talco no mejora las propiedades de flujo del producto.

En cuanto al granulado presenta valores adecuados de IC, IH y AR, por lo que sus propiedades de flujo son adecuadas para su empleo, al compararlo con PLT-1 observamos diferencias entre el sólido pulverulento y el granulado, ya que con la granulación conseguimos una forma regular de las partículas que permite un flujo libre, y reducimos los espacios interparticulares respecto al sólido pulverulento.

Al establecer la relación entre el índice IC y el AR observamos que ninguno de los materiales analizados podría ser empleado, lo mismo ocurre para el caso de la relación entre el IH y AR. Con estas relaciones se pretende obtener un método sencillo para clasificar los materiales dependiendo la zona en la que se encuentren los datos obtenidos.

V. Conclusiones.

Debemos tener en cuenta que las propiedades analizadas dependen de las condiciones en las que se realizan los ensayos, los materiales empleados, los aparatos utilizados y de la valoración subjetiva de los resultados obtenidos. Por lo que al reproducir las condiciones los resultados que se obtuvieran podrían no coincidir.

Las representaciones que se obtienen relacionando IC y AR o IH y AR son métodos restrictivos que solo establecen fronteras que no corresponden con los datos que se obtienen al analizar los resultados obtenidos de los parámetros por separado y de manera independiente. Por lo que estas relaciones no nos permiten analizar nuestros materiales de manera correcta.

Consideramos que la mejor forma de analizar las propiedades de flujo consiste en analizar los valores obtenidos para cada material de forma independiente comparándolos con los valores de referencia que se encuentran recogido en la bibliografía para así poder abordar las correcciones oportunas, optimizando de esta manera el proceso de elaboración.

VI. Referencias Bibliográficas.

1. Martínez Pacheco, Ramón. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Vol. I. Madrid: Síntesis; 2016. p. 94-105.
2. Aulton, Michael E. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p.199-212.
3. Szumilo M, Belniak P, Swiader K, Holody E, Poleszak E. Assessment of physical properties of granules with paracetamol and caffeine. Saudi Pharmaceutical Journal 2017; (25):900–905.
4. Hildebrandt C, Gopireddy SR, Fritsch AK, Profitlich T, Scherließ R, Urbanetz NA. Evaluation and prediction of powder flowability in pharmaceutical tableting. Pharmaceutical Development and Technology. 2017; 1–13.
5. Li XH, Zhao LJ, Ruan KP, Feng Y, Xu DS, Ruan KF. The application of factor analysis to evaluate deforming behaviors of directly compressed powders. Powder Technology. 2013; (247):47–54.
6. 2.9.36. Flujo de Polvo. Real Farmacopea Española. 5º ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Aprobada por la Orden SSI/23/2015, de 15 de enero (BOE de 21de enero de 2015).
7. 2.9.34. Densidad Aparente y Densidad después de asentamiento de los polvos. Real Farmacopea Española. 5º ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo: Aprobada por la Orden SSI/23/2015, de 15 de enero (BOE de 21de enero de 2015).
8. Clayton Jamie, Mollner Todd. Integrating Powder Characterization into Raw Material Selection and Process Optimization. Pharmaceutical Technology. 2019; 2-5.
9. Erweka GmbH. Granulate flow tester. Consultado febrero de 2020. Disponible en: <http://www.erweka.com/physical-testers/granulate-flow/item/gt.html>
10. Erweka GmbH. Tapped density tester SVM. Consultado febrero de 2020. Disponible en: <http://www.erweka.com/physical-testers/tapped-density-svm.html>
11. Acofarma Distribución S.A. Ficha de información técnica Talco Venecia. Consultado febrero de 2020. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f2e4022ddf1cc6cd.pdf>
12. Acofarma Distribución S.A. Ficha de información técnica Paracetamol. Consultado febrero de 2020. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f70b5f1ee8002edf.pdf>
13. Acofarma Distribución S.A. Ficha de información técnica Lactosa Monohidratda. Consultado febrero de 2020. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc0a7269451a4f1d.pdf>
14. Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian E. Handbook of pharmaceutical excipients. 6º ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p.364-369.
15. Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian E. Handbook of pharmaceutical excipients. 6º ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p.728-731.