

Operaciones Unitarias Farmacéuticas

Dra. Beatriz Espinosa Franco



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

■ Operaciones Unitarias Farmacéuticas

Dra. Beatriz Espinosa Franco

**Química Farmacéutica Bióloga
Maestría en Farmacia (Biofarmacia)
Facultad de Química, UNAM**

**Doctorado en Ciencias en Salud Colectiva
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco**

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza



Datos para catalogación bibliográfica

Autora: Beatriz Espinosa Franco.

Operaciones unitarias farmacéuticas.

UNAM, FES Zaragoza, julio de 2019.

Peso: 21.6 MB.

Imagen de portada: Freepik.es

Diseño y formación de interiores: Claudia Ahumada Ballesteros.

ISBN: 978-607-30-1996-5.

DERECHOS RESERVADOS

Queda prohibida la reproducción o transmisión total o parcial del texto o las ilustraciones de la presente obra bajo cualesquiera formas, electrónicas o mecánicas, incluyendo fotocopiado, almacenamiento en algún sistema de recuperación de información, dispositivo de memoria digital o grabado sin el consentimiento previo y por escrito del editor.

Operaciones unitarias farmacéuticas.

D.R. © Universidad Nacional Autónoma de México

Av. Universidad # 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México, C.U.,
Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Av. Guelatao # 66, Col. Ejército de Oriente,
Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, México.



Índice

Tema 1. Flujo de Fluidos	7
1. Tipo de fluidos	10
2. Viscosidad	13
3. Flujo de fluidos	22
3.1 Teorema de Bernoulli	22
3.2 Bombas	32
3.3 Medidores de flujo	36
3.4 Control de flujo	39
3.5 Tubos y aditamentos sanitarios	42
4. Bibliografía	43
Tema 2. Transferencia de Calor	44
1. Principios de transferencia de calor	45
1.1 Conducción	46
1.2 Convección	52
1.3 Radiación	54
2. Fuentes de energía calorífica	56
2.1 Combustión	56
2.2 Sistema de vapor	57
2.3 Sistema de líquido-térmico	58
2.4 Sistemas eléctricos	59
2.5 Sistemas de enfriamiento	60
3. Equipo para transferencia de calor	60
3.1 Baños de calentamiento	60
3.2 Marmitas	61
3.3 Intercambiadores de calor	62
4. Instrumentación y control	63
4.1 Medición de temperatura	63
4.2 Control de temperatura	66
5. Bibliografía	69

Tema 3. Secado	70
1. Teoría de secado	71
2. Psicometría	73
3. Principios generales	76
4. Comportamiento de los sólidos durante el secado	77
5. Clasificación de secadores	82
5.1 Secadores de lecho fijo	83
5.2 Secadores de lecho móvil	83
5.3 Secadores de lecho fluidizado	83
5.4 Secadores neumáticos	84
5.5 Sistemas de lecho fijo	84
5.6 Sistemas de lecho móvil	88
5.7 Sistemas de lecho fluidizado	89
5.8 Sistemas neumáticos	90
5.9 Otros métodos	93
6. Bibliografía	101
Tema 4. Molienda	102
1. Factores que afectan la molienda	104
2. Teoría de la molienda	107
3. Mecanismos y métodos de reducción del tamaño	108
4. Equipo	110
4.1 Componentes básicos	110
4.2 Molino de corte	110
4.3 Molino de compresión	111
4.4 Molino de impacto	112
4.5 Molino combinado de impacto y atricción	114
4.6 Molino coloidal	118
4.7 Selección de un molino	119
5. Técnicas de molienda	120
6. Distribución de tamaño de partícula	121
6.1 Análisis de tamaño de partícula	122
6.1.1 Tamizado	122
6.1.2 Método por microscopio	125
6.1.3 Sedimentación en gas o líquido	128
6.1.4 Medición de corriente	131
7. Bibliografía	133

Tema 5. Filtración	134
1. Factores que afectan la filtración	136
2. Mecanismos de filtración	139
3. Medio filtrante	141
4. Ayuda filtro	144
5. Selección del filtro	146
6. Operaciones estériles	147
7. Equipo de filtración	151
8. Bibliografía	159
Tema 6. Esterilización	159
1. Validación del proceso de esterilización	160
2. Procesos físicos de esterilización	165
2.1 Métodos térmicos	165
2.1.1 Calor seco	166
2.1.2 Calor húmedo	168
2.1.3 Indicadores para evaluar procesos de esterilización	171
2.1.4 Aplicación de métodos térmicos de esterilización	173
2.2 Métodos no térmicos	174
2.2.1 Luz ultravioleta	174
2.2.2 Radiaciones ionizantes	175
2.2.3 Filtración	177
2.2.4 Proceso químico de esterilización	180
3. Bibliografía	185



Presentación

El texto “Operaciones Unitarias Farmacéuticas” pretende ser un libro de apoyo para el estudiante de la Carrera de Química Farmacéutico Biológica, especialmente en el área de Tecnología Farmacéutica, ya que no existe un texto específico sobre Operaciones Unitarias con enfoque farmacéutico, solo se encuentran textos dirigidos hacia el área de Ingeniería Química.

Espero que este texto le sirva al alumno de la Carrera para entender la importancia de las operaciones unitarias y sus fundamentos, para que pueda aplicarlas tanto en el desarrollo como en la fabricación de medicamentos, porque son la base de estas etapas.

Estas operaciones unitarias también se aplican en otros módulos de la carrera como en la microbiología, en el tema de esterilización, y en los diferentes laboratorios de la carrera, en temas como transferencia de calor, secado, molienda y filtración.

1.

Flujo de fluidos

Dra. Beatriz Espinosa Franco

El Tema 1 abarcará la operación unitaria de Flujo de Fluidos la cual se enfocara al área farmacéutica, sobre todo la aplicación en esta área más que a la deducción de fórmulas y diseño de equipos, como en Ingeniería Química.

Este tema abordará la terminología de los fluidos, la importancia que tiene en el área farmacéutica, la clasificación de los fluidos de acuerdo a su comportamiento reológico y como determinarla, los instrumentos que sirven para medir la viscosidad, el manejo de los fluidos al ser transportados por una tubería, Teorema de Bernoulli, y como se calcula la potencia de una bomba; así como que es una bomba, una válvula y un medidor de flujo y como se clasifican. Todos estos puntos enfocados principalmente a líquidos ya que en el área farmacéutica se manejan más formas farmacéuticas líquidas que en forma de gases.

Introducción

Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas difieren de las sólidas en que cuando se someten a una fuerza ellos tienden a deformarse en forma y flujo. El fenómeno de flujo implica un movimiento relativo entre diferentes porciones de la sustancia. Este movimiento produce una transferencia de momento en la cual las moléculas que se mueven más rápidamente tienen un mayor momento en la dirección del flujo, transfiriendo el exceso de momento a las moléculas que se mueven más lentamente por contacto mecánico. El estudio de la deformación y el flujo resultante se llama reología (del griego *rheos* /flujol y *logos* /ciencia/).

El principio de la transferencia de momento y la reología se aplican a la formulación y producción de soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos y supositorios los cuales se mueven a través de un sistema de flujo, por ejemplo desde un tanque de fabricación a una máquina de llenado. También en otros campos como en el fisiológico, la reología gobierna la circulación de la sangre y linfa por capilares y grandes vasos.

Las formas fluidas se han reconocido como materiales que se vierten y fluyen, y que no poseen la capacidad de mantener su forma original cuando no están contenidos. Los semisólidos son agrupaciones más nebulosas, que mantienen su forma cuando no son contenidos pero pueden deformarse cuando se les aplica una fuerza externa. Los materiales que fácilmente se vierten desde botellas y forman charcos sin duda son fluidos. Las pastas y ungüentos que mantienen su forma después de salir de un tubo se asocian con formas semisólidas.

La reología es el estudio del flujo o deformación causado por una fuerza. En investigaciones relacionadas a tecnología farmacéutica, las mediciones reológicas se utilizan para caracterizar la facilidad con la que se vierten de una botella, se expulsa de un tubo u otro contenedor deformable, mantener la forma del producto después de la extrusión, la facilidad para ser frotados en la piel, incluso la forma en que serán bombeados del equipo de mezclado y almacenaje al equipo de llenado. Otra aplicación importante, es en el desarrollo y aseguramiento de la calidad del producto, para mantener las características deseadas del cuerpo y flujo durante la vida de anaquel requerida para el producto.

Definiciones y conceptos fundamentales

Los conceptos básicos de la reología son fuerza y deformación. Cuando un cuerpo se somete a una fuerza externa el cuerpo tiende a deformarse. Si la deformación es temporal y desaparece cuando la fuerza se elimina, se denomina deformación elástica. Si la deformación es permanente se refiere a un flujo. Un cuerpo que fluye bajo una fuerza infinitesimal se le denomina fluido. La medida de la resistencia a fluir se determina como viscosidad. El concepto de viscosidad se investigó por Sir Isaac Newton en el siglo dieciséis.

La ley de Newton de un flujo viscoso se explica mejor observando la, Figura 1. Es un bloque de líquido, el cual consiste de placas paralelas de moléculas, similar a una baraja de cartas. Si una fuerza, F , se aplica

al plano superior, A, y el plano inferior, B, queda estacionario, los planos horizontales de líquido entre A y B se mueven a diferentes velocidades. La lámina cercana a A se mueve casi a la misma velocidad, la más lejana de A (más cerca de B) se mueve más lentamente.

Si A se mueve a velocidad constante, v , y la distancia entre los planos A y B se representan como x , el gradiente de velocidad entre los dos planos se expresa por la diferencial, dv/dx . Este gradiente de velocidad representa la velocidad de corte D , o $dv/dx = D$

Newton encontró que para muchos fluidos (fluidos Newtonianos) la fuerza de corte por unidad de área, F/A requerido para mantener el movimiento de un plano de un fluido a una velocidad constante es proporcional a la velocidad de corte. Si la fuerza de corte por unidad de área se representa por la fuerza de corte, S , la Ley de Newton se expresa como:

$$\mu = S/D$$

$$D = \phi S \quad \phi = 1/\mu$$

Donde μ es el coeficiente de viscosidad o simplemente viscosidad y ϕ es la fluidez o el inverso de la viscosidad. La unidad de la fluidez es el rhe igual a $(\text{poise})^{-1}$.

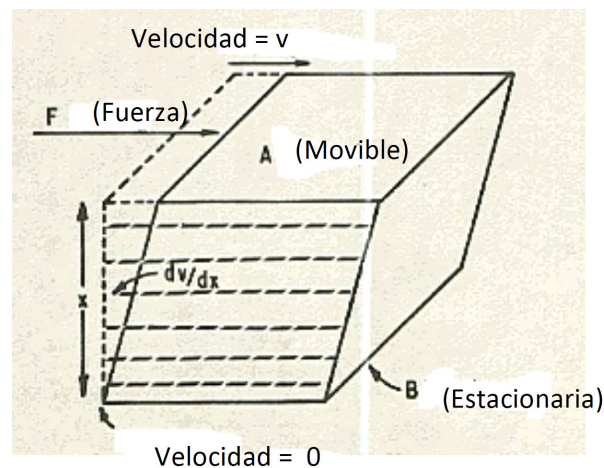


FIGURA 1. Modelo de viscosidad de Newton (De Lachman L, 1970).

La unidad de viscosidad es el poise, el cual se define como la fuerza necesaria para producir una velocidad de 1 cm/segundo entre dos planos paralelos de fluido, cada uno de ellos con 1 cm² de área y separado por una distancia de 1 cm. Las dimensiones del poise se demuestran con el siguiente análisis dimensional.

$$\eta = \frac{S}{D} = \frac{\text{fuerza/área}}{\text{diferencia de velocidad/distancia}} = \frac{\text{dina/cm}^2}{(\text{cm/segundo})/\text{cm}} = \text{dina seg cm}^{-2}$$

Sin embargo, la dina es la fuerza que actúa por un segundo para producir una velocidad de 1 cm/segundo en 1 g de masa. Por lo tanto, este análisis dimensional de la viscosidad se reduce a:

$$\frac{\text{dina seg}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{g} \times \frac{\text{cm}}{\text{seg}^2} \times \text{seg}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{g}}{\text{cm seg}} \quad \eta = \text{g cm}^{-1} \text{seg}^{-1} = \text{poise}$$

En el SI, el cual aún no se usa rutinariamente para referencias de viscosidad, el *pascal* (Pa) es la unidad de fuerza. Por lo tanto, hay una equivalencia entre centipoise y milipascal-segundo.

$$1 \text{ centipoise} = 0.01 \text{ poise}$$

$$\text{Pascal (Pa)} = \text{unidad de fuerza} = \text{newton/metro}^2$$

$$\text{Newton} = \text{Kg m/seg}^2$$

La **viscosidad cinemática** (ν) es la viscosidad newtoniana dividida por la densidad (ρ). Ahora la unidad es stoke, en honor al científico inglés que estudio los problemas de asentamiento gravitacional en fluidos. Como se discutirá después en este capítulo, ciertos viscosímetros dan valores en la escala cinemática.

1. Tipos de Fluidos

1.1 Fluidos Newtonianos

Son aquellos que representan una relación lineal entre la fuerza de corte y la velocidad de corte dando una línea recta que pasa por el origen. El inverso de la pendiente de la línea es la viscosidad del fluido. La pendiente de la línea es constante y por lo tanto la viscosidad es constante a una temperatura y presión determinada. Así una simple determinación de viscosidad a una fuerza de corte y una velocidad de corte es suficiente para caracterizar las propiedades del fluido newtoniano. Ejemplo: líquidos puros soluciones de bajo peso molecular y soluciones diluidas.

1.2 Fluidos no newtonianos

En muchos fluidos la velocidad de corte no es proporcional a la fuerza de corte por lo que se les llama fluidos no newtonianos. Las gráficas de esos materiales no son lineales y/o no pasan por el origen. Muchos líquidos en la industria farmacéutica no presentan comportamiento newtoniano, un simple valor no describe la viscosidad del fluido y se clasifican en: plásticos, pseudoplásticos y dilatantes, Figura 2.

1.2.1 Flujo plástico

Su flujo difiere de un newtoniano en que no pasa por el origen. Esto indica que el flujo no comienza hasta que la fuerza aplicada adquiere un cierto valor. Las sustancias que exhiben este tipo de flujo actúan como sólidos elásticos a fuerzas de corte superiores a un valor límite (valor de ruptura), más allá de este

valor empiezan a fluir. Como la fuerza de corte aumenta esos fluidos finalmente exhiben una línea recta. Tales sustancias son llamadas cuerpos de Bingham (pionero de la reología en el siglo veinte).

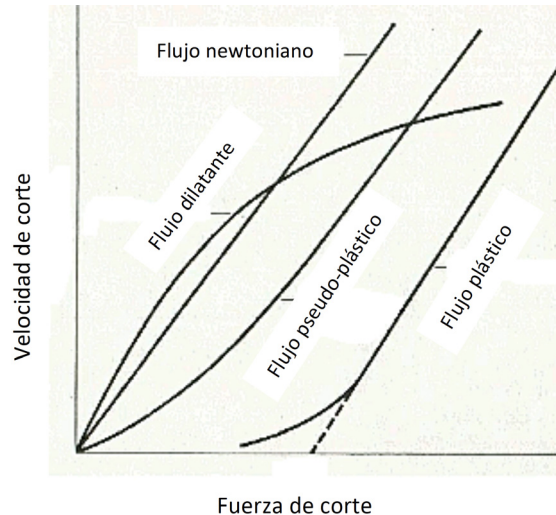


FIGURA 2. Tipos de Flujo. (De Shotton E, 1974).

Existen ciertas fuerzas de atracción entre las partículas del fluido en estado de reposo por lo que es necesario ejercer sobre él una fuerza de intensidad mayor para sobrepasarla y que el fluido empiece a fluir. Una vez que el flujo ha iniciado las moléculas o partículas no se reagrupan y a partir de este punto es una línea recta. El comportamiento es típico de la catsup, pasta de dientes, suspensiones floculadas. Cuando la fuerza de corte es eliminada la estructura se reforma. El valor de ruptura se puede aumentar por la adición de agentes suspensores, disminuyendo el tamaño de partícula, adición de partículas dispersas. La adición de agentes tensoactivos disminuye el valor de ruptura en suspensiones.

1.2.2 Flujo pseudoplástico

El flujo se inicia en el origen, lo que indica que la aplicación de una fuerza muy pequeña es suficiente para iniciar el desplazamiento de un fluido. Difiere de los fluidos newtonianos y del plástico en que no es lineal a velocidades de corte moderadas y altas, pero llega a ser cóncava como aumenta la velocidad de corte. La pendiente de la curva no es constante y aumenta con la velocidad de corte. Así la viscosidad aparente disminuye con el aumento de la velocidad de corte. Lo exhiben soluciones de polímeros como alginatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y muchos sistemas semisólidos que contienen componentes poliméricos. En estado de reposo, las macromoléculas se dispersan al azar en la solución. Cuando la solución se somete a un aumento de la velocidad de corte las moléculas se alinean causando una menor resistencia a la fricción entre las capas adyacentes con una reducción en la viscosidad. Cuando la fuerza de corte se reduce o se elimina la naturaleza elástica de las moléculas de cadena larga vuelven a tener un arreglo al azar, con el aumento de la viscosidad. Una diferencia entre el sistema plástico y pseudoplástico depende de la sensibilidad del método de medida a baja velocidad de corte.

1.2.3 Flujo dilatante

La curva del flujo dilatante difiere del pseudoplástico en la forma convexa. Inicia en el origen, la pendiente de la curva del flujo dilatante disminuye con el aumento de la velocidad de corte. Así la viscosidad aparente aumenta con el aumento de la velocidad de corte. Lo exhiben dispersiones conteniendo grandes cantidades de sólidos, como las pastas, suspensiones concentradas de pigmentos, suspensiones de agua-arena y algunas pinturas. A baja velocidad de corte el líquido que rodea a cada partícula sirve como lubricante, permitiendo que las partículas se deslicen una sobre otra, por lo que su viscosidad es más baja. Al aumentar la velocidad de corte tienden a comprimirse, porque los líquidos se eliminan de esos espacios lo que provoca una mayor fricción entre las partículas y por lo tanto aumenta la viscosidad. La estructura se recupera cuando se elimina la fuerza de corte es eliminada.

1.3 Tixotropía

Se asume que si la velocidad de corte se disminuye una vez que el máximo se ha alcanzado, la curva de bajada debería ser idéntica y superponerse con la curva de subida. Esto es verdadero para fluidos newtonianos, pero la curva de bajada para los fluidos no-newtonianos se puede desplazar de la curva de subida. Con los fluidos pseudoplásticos la curva de bajada es frecuentemente desplazada hacia la izquierda de la curva de subida demostrando que el material tiene una consistencia menor en alguna de las velocidades de corte en la curva de bajada en comparación con la curva de subida. Esto indica un rompimiento de la estructura que no se reforma inmediatamente cuando la fuerza se elimina o se reduce. Este fenómeno se conoce como tixotropía y se ha definido como una isoterma con una lenta recuperación al material original con una pérdida de consistencia a través de un corte, que depende del tiempo. Este proceso es reversible, así la viscosidad aparente del material regresa a su valor original después de eliminar la fuerza de corte y dejar reposar durante un periodo de tiempo. La curva de subida difiere de la curva de bajada produciendo una curva de histéresis, el área de esta curva es una indicación de la proporción de rompimiento del sistema. Este comportamiento se puede presentar con el flujo plástico y pseudoplástico, Figura 3.

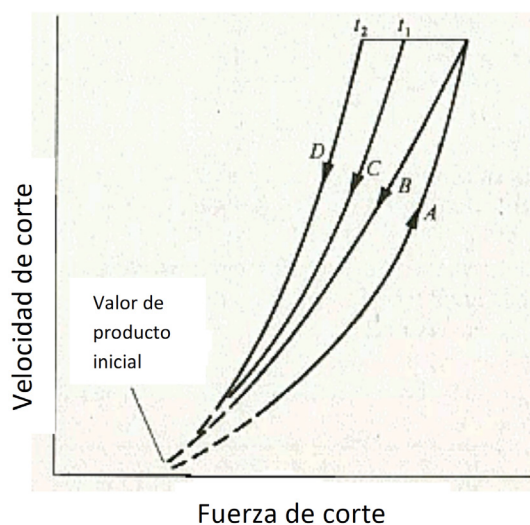


FIGURA 3. Curvas de comportamiento tixotrópico. (De Shotton E, 1974).

El termino reopéctico es usado para describir sistemas viscosos y presentan una reversión observable a su consistencia original cuando la fuerza de corte es eliminada.

2. Viscosidad

Una propiedad fundamental de los fluidos es que al aplicarles una fuerza les producirá un flujo. Una simple descripción molecular de un líquido que fluye, es el deslizamiento uniforme de planos de moléculas uno sobre otro, los planos más veloces comparten su momentum con los más lentos que se encuentran adyacentes. Aunque los fluidos ceden inmediatamente a una fuerza de corte aplicada, una vez que el movimiento ha iniciado se ofrece resistencia al mismo. Esta resistencia al movimiento relativo de planos adyacentes en el líquido se debe a la fricción interna o viscosidad del fluido. Este tipo de flujo se denomina viscoso o laminar.

2. 1 Viscosímetros

Es el instrumento para medir las propiedades del flujo de un fluido y se clasifican en dos grupos:

- A) Los que determinan las propiedades de flujo bajo una simple velocidad de corte. Son útiles para fluidos newtonianos y para propósitos de control de calidad en el que se comparan contra un estándar. No son adecuados para describir las propiedades reológicas de fluidos no newtonianos, estos requieren de viscosímetros del segundo tipo.
- B) Los que pueden ser usados para determinar las propiedades de flujo bajo un número diferente de velocidades de corte. Sirven para determinar la curva de deformación, medida de valor de ruptura y efectos dependientes del tiempo.

Los viscosímetros se clasifican en 4 grandes categorías: capilares, orificio, objetos que caen y rotacionales, Figura 4.

2.1.1 Selección del viscosímetro

Una adecuada determinación y evaluación de las propiedades reológicas de un sistema, depende en gran parte de la selección del método instrumental correcto. Porque la velocidad de corte en un flujo Newtoniano es directamente proporcional a la fuerza de corte, se puede utilizar el instrumento que opera a una sola velocidad de corte. Se debe conocer de antemano si el material presenta un comportamiento Newtoniano; desafortunadamente esto no siempre es posible. Si el sistema presenta un comportamiento no Newtoniano la determinación de un solo punto no es útil para caracterizar sus propiedades de flujo. Por lo tanto para los fluidos no Newtonianos es necesario utilizar instrumentos que puedan operar a diferentes velocidades de corte. Ya que los instrumentos con una sola velocidad de corte pueden dar resultados erróneos si se utilizan para evaluar a los fluidos no Newtonianos porque sus propiedades de flujo varían significativamente a pesar de medir la viscosidad de manera idéntica.

2.2. Viscosímetros capilares (tubos en U)

El método fue desarrollado por Ostwald y se basa en la ecuación de Poiseville. Se debe determinar la velocidad de flujo de un líquido a través de un capilar de dimensiones conocidas. Una forma simple de un viscosímetro de tubo en U se muestra en la Figura 5. Las dimensiones de los bulbos y capilares se han definido para una serie de viscosímetros. Cada instrumento varía ligeramente, por lo que primero debe ser calibrado usando un líquido de viscosidad conocida.

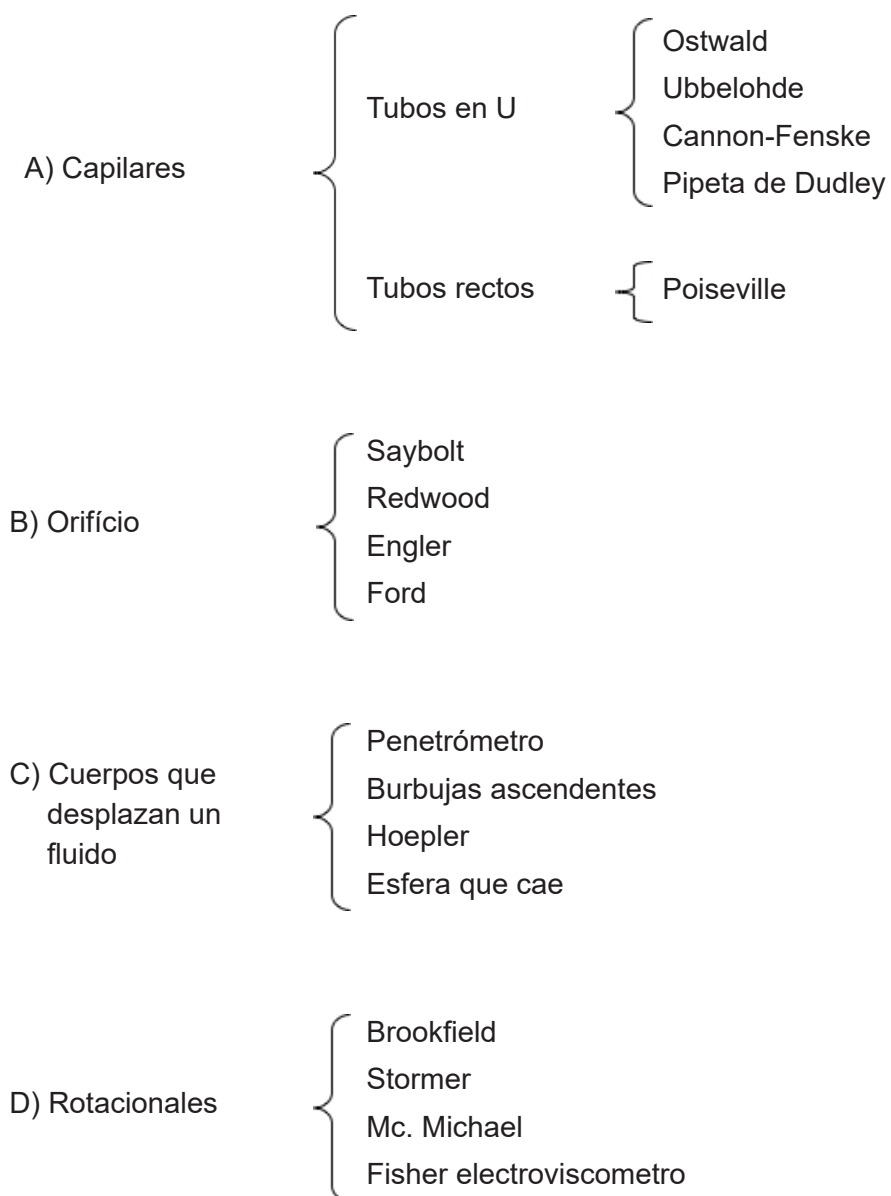


FIGURA 4. Clasificación de los viscosímetros.

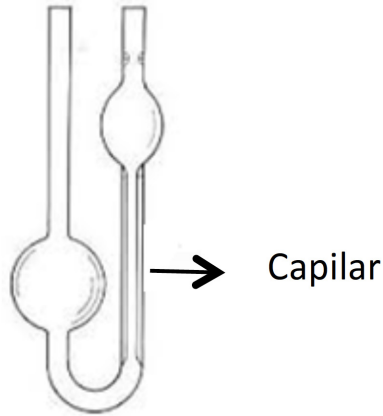


FIGURA 5. Viscosímetro de tubo en U.

La diferencia de presión depende de la densidad ρ del líquido a medir, la aceleración de la gravedad y la diferencia de alturas de los niveles del líquido en los brazos del viscosímetro. La aceleración de la gravedad es una constante, sin embargo si los niveles en el capilar se mantienen constantes para todos los líquidos, esos términos se pueden incorporar en la constante y las viscosidades de los líquidos estándar y desconocido se pueden escribir como:

$$\eta_1 = K' t_1 \rho_1 \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\eta_2 = K' t_2 \rho_2 \quad \text{Ecuación 4}$$

Por lo tanto cuando los flujos de los dos líquidos son comparados en el mismo viscosímetro capilar, la división de la ecuación 3 con la ecuación 4 nos da la ecuación 5.

Denotando las propiedades del líquido estándar como 1 y las del líquido problema como 2.

$$\frac{\eta_2}{\eta_1} = \frac{\rho_2 t_2}{\rho_1 t_1} \quad \text{Ecuación 5}$$

$$\therefore \eta_2 = \frac{\eta_1}{\rho_1 t_1} \rho_2 t_2 \quad \text{Ecuación 6}$$

Considerando que ρ_2 es conocida y midiendo t_2 es posible calcular η_2 .

2.2.1. Ejemplo 1

Se utilizó un viscosímetro de Ostwald para determinar la viscosidad de la acetona. El tiempo que requiere la acetona para fluir entre las dos marcas del viscosímetro es de 45 seg y el tiempo para el agua es de 100 seg, a 25°C. La densidad de la acetona es 0.786 g/cm³ y la del agua es de 0.997 g/cm³ a 25°C, la viscosidad del agua a esta temperatura es de 0.8904 cp. Calcular la viscosidad de la acetona.

Utilizando la ecuación 6 nos da:

$$\eta_2 = \frac{0.8904 \times 0.786 \times 45.0}{0.997 \times 100}$$

$$\eta_2 = 0.316$$

Otra medida de la viscosidad es la *viscosidad cinemática* (v), la cual es la viscosidad absoluta dividida entre la densidad. Entonces:

$$v = \frac{\eta}{\rho} = \frac{\text{poise}}{\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}} = \text{stoke}$$

Las unidades de la viscosidad cinemática son los stokes (s) y centistokes (sc).

$$\mu_{rel} = \frac{\eta_2}{\eta_1}$$

Otra medida de viscosidad es la *viscosidad relativa* (μ)

2.2.2. Ejemplo 2

Calcular la viscosidad cinemática y relativa de la acetona con los datos del ejemplo 1.

$$v = \frac{0.316 \text{ cp}}{0.786 \text{ g/cm}^3} = 0.402 \text{ cstoke}$$

$$\mu_{rel} = \frac{0.316 \text{ cp}}{0.8904 \text{ cp}} = 0.355 \text{ (adimensional)}$$

En los viscosímetros de capilar el volumen del líquido utilizado es constante. En la Figura 6 se muestra el viscosímetro de Ostwald donde el líquido se introduce por el extremo 1 arriba del bulbo E y a nivel del

inicio del capilar en el extremo 2 a una temperatura dada. Para realizar la medida, el líquido se succiona por el extremo 2 y se toma el tiempo que tarda en desplazarse del punto A al C. Se toman los tiempos tanto para el líquido estándar como la del problema. En la Figura 7, se toma el tiempo que tarda en desplazarse del punto E al punto F.

Se debe elegir un viscosímetro con un diámetro de capilar idóneo de acuerdo a la viscosidad de los líquidos a medir. El valor de la viscosidad se calcula con el promedio de tres lecturas sucesivas.

Los viscosímetros de capilar son ampliamente utilizados para medir la viscosidad de fluidos Newtonianos de baja viscosidad, entre el rango de 0.01 a 100 cp.

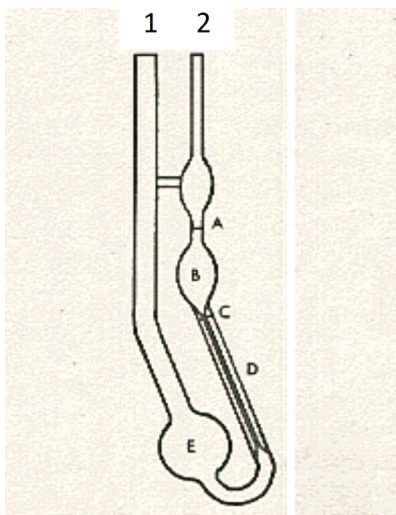


FIGURA 6. Viscosímetro de Ostwald-Cannon-Fenske. (De Lachman L, 1970).

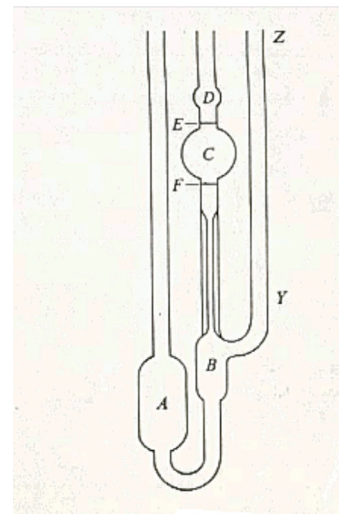


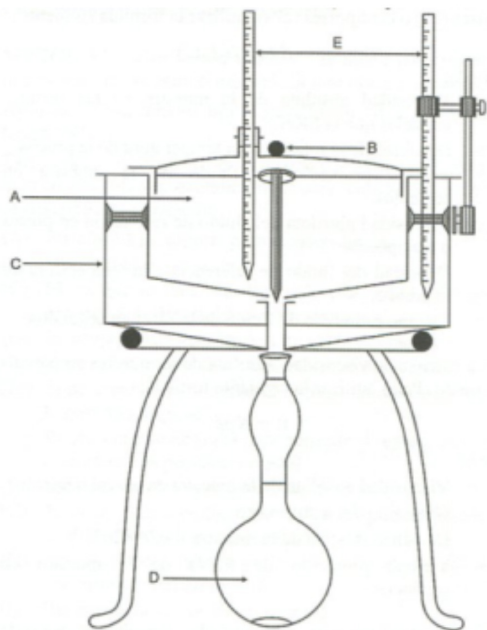
FIGURA 7. Viscosímetro de Ubbelohde. (De Shotton E, 1974).

2.3. Viscosímetros de Orificio

Se utilizan extensamente para pruebas de rutina de aceites. Estos instrumentos se calibran empíricamente en base a las dimensiones específicas de sus componentes. Su orificio tiene longitudes relativamente cortas en comparación con sus diámetros, haciendo difícil la interpretación de las características de flujo del líquido de prueba. Estos instrumentos son útiles solo para medir la viscosidad de fluidos Newtonianos porque esta se determina en un simple punto. Las medidas se reportan usualmente en unidades empíricas para cada instrumento. Figura 8.

2.3.1. Viscosímetro de Redwood

El líquido de prueba se coloca en el compartimiento central rodeado por una chaqueta a temperatura constante. Cuando se alcanza el equilibrio térmico se retira el tapón esférico del orificio y se toma el tiempo que tardan en caer 50 cm^3 a un matraz volumétrico colocado bajo el orificio, Figura 9.



- A. Recipiente calibrado para la muestra con orificio inferior
- B. Tapón para el orificio
- C. Baño para mantener la temperatura constante
- D. Envase aforado
- E. Termómetros

FIGURA 8. Viscosímetro de Saybolt. (De FEUM, 2014).

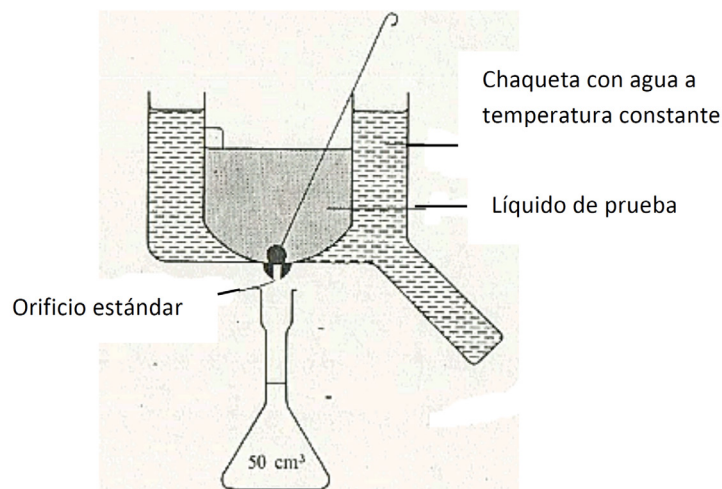


FIGURA 9. Viscosímetro de Redwood. (Shotton E, 1974).

La viscosidad se expresa como el tiempo de flujo en segundos: en el viscosímetro estándar de Redwood No. 1, el orificio debe ser de tamaño tal que permita coleccionar 50 cm^3 de agua a 20°C en 27 segundos. Se permiten variaciones en el diámetro siempre y cuando se multiplique el flujo por el factor de corrección donde x es el tiempo, en segundos, del agua a 20°C .

Una disolución de goma de tragacanto en polvo, preparada bajo condiciones estándar, debe tener un tiempo de flujo no menor a 100 seg.

2.4. Método de esfera que cae

Los viscosímetros de objetos que caen miden la consistencia de un fluido o semisólido, determinando la resistencia que presenta un sistema a dejar caer un objeto rígido.

El aparato consiste de un tubo de vidrio con calibre uniforme, el cual se encuentra sumergido en un baño a temperatura constante. El tubo deberá estar en posición vertical y tener una serie de graduaciones horizontales, en milímetros, a distancias especificadas a partir del fondo. El tubo se llena a un nivel por encima de la mayor graduación y se inserta un tubo angosto a través del tapón por debajo del nivel del líquido, pero por encima de la mayor graduación, de tal manera que cuando la esfera caiga lo haga axialmente al tubo del viscosímetro.

La velocidad terminal debe checarse determinando la velocidad de caída entre graduaciones sucesivas, se debe obtener un valor constante, y una vez que esta condición ha sido satisfecha la distancia elegida deberá ser suficiente para tener un tiempo de caída adecuada para una medición precisa. El diámetro y densidad de la esfera afectan la velocidad, y se debe evitar la turbulencia por la esfera elegida.

En fluidos Newtonianos, la velocidad de caída de la esfera está relacionada a la viscosidad del fluido por la siguiente relación, basada en la ley de Stokes.

$$\eta = \frac{2g r^2 (\rho_1 - \rho_2)}{9 v}$$

Donde ρ_1 , es la densidad de la esfera, ρ_2 es la densidad del fluido, g es la aceleración de la gravedad, r es el radio de la esfera y v es la velocidad de caída. En la práctica normal, el viscosímetro se calibra con un fluido de viscosidad y densidad conocida y la ecuación queda como:

$$\eta = K (\rho_1 - \rho_2) t$$

Donde K es la constante del instrumento y t es el tiempo requerido para que la esfera caiga entre dos marcas del cilindro.

Los viscosímetros de bola que cae se utilizan para medir fluidos con rangos de viscosidad bajos hasta líquidos viscosos (10^3 poise).

Un aparato moderno de esfera que cae se muestra en la Figura 10.

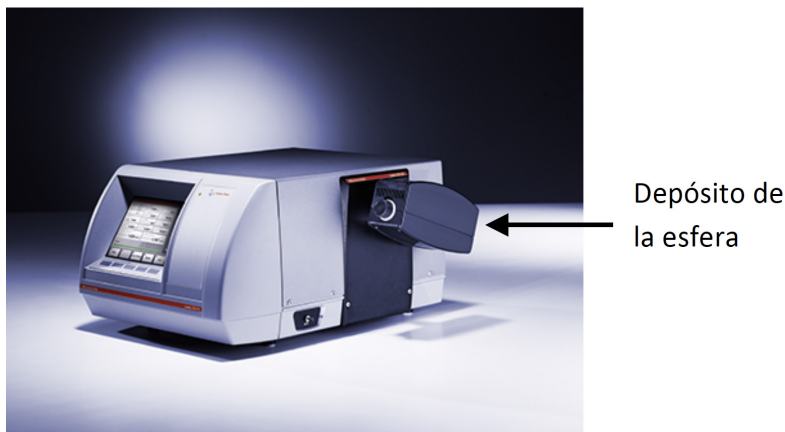


FIGURA 10. Viscosímetro de esfera que cae.
(Fuente: Croce & Wir. Anton-Paar-Lab-Viscosímetro).

2.5. Penetrómetros

Se utilizan para sustancias con viscosidades mayores de 10^3 poises, los cuales no pueden ser manejados satisfactoriamente en viscosímetros de esfera que cae. Este instrumento consiste de un cono o embolo con extremo de aguja, el cual se fuerza a caer en el material de prueba por un peso asociado. La profundidad de penetración del embolo es una medida empírica de la consistencia de material, Figura 11. Los penetrómetros son utilizados para medir materiales como: ceras, grasas, supositorios, y lápiz labial.

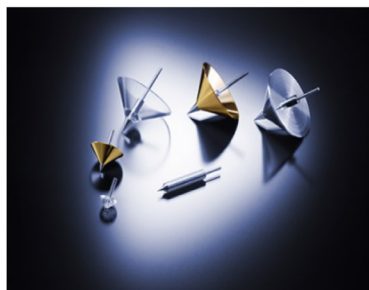
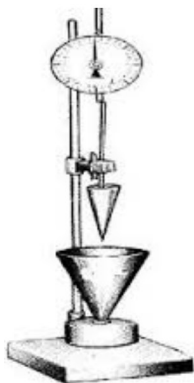


FIGURA 11. Penetrómetro y tipos de conos. (Fuente: Anton- Paar, Anamin group).

2.6. Viscosímetro rotacional

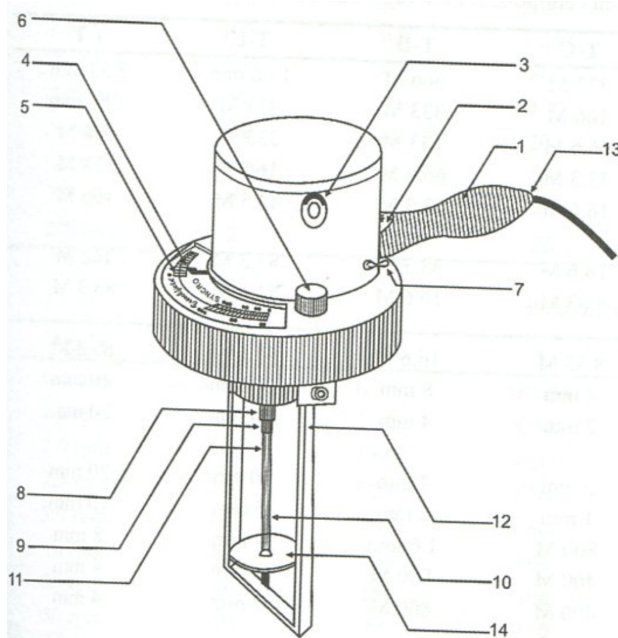
Los viscosímetros rotacionales dependen del fenómeno de arrastre viscoso o fuerza retardada ejercida por un líquido cuando un cuerpo rotando es sumergido en él. La cantidad de arrastre está en función de la velocidad de rotación y del comportamiento de flujo del líquido. En el viscosímetro rotacional, el líquido se somete a corte entre las paredes del recipiente y la aguja sumergida en el fluido. La fuerza de corte

se ejerce por el movimiento relativo entre el recipiente y la aguja, ya sea entre un recipiente estacionario y la aguja rotando o entre un recipiente rotando y una aguja estacionaria. El recipiente y la aguja pueden ser de diferentes formas o de una configuración común.

La medida proporcionada por el viscosímetro rotacional es la velocidad angular del elemento en rotación y el torque ejercido por la aguja. La velocidad angular es una medida de la fuerza de corte en el fluido y el torque de la aguja es una medida del esfuerzo cortante. El diseño de muchos de los viscosímetros permite realizar medidas continuas a determinadas velocidades de corte. La velocidad de corte se puede alterar simplemente cambiando la velocidad del elemento en rotación. Así las curvas de fuerza de corte y de dependencia del tiempo de fluidos no Newtonianos se pueden determinar con facilidad, comparado con otros tipos de viscosímetros. Por esas razones, los viscosímetros rotacionales son los más extensamente utilizados para estudios reológicos. Varios instrumentos de este tipo pueden medir viscosidades aparentes tan bajas como 5×10^{-3} poise y tan altas como 10^9 poise.

Las lecturas del instrumento se convierten a unidades estándares por el uso de la constante del viscosímetro, la cual depende de las dimensiones de la combinación particular del recipiente y de la aguja en el viscosímetro.

Un instrumento comúnmente utilizado es el viscosímetro de Brookfield el cuál se puede utilizar para rangos de viscosidad de 10^{-2} a 10^6 poise, dependiendo del modelo y aguja utilizado, Figura 12.



2. Embrague para detener la escala.
3. Perilla selectora de viscosidad en rpm.
4. Aguja para señalar la lectura en la escala.
5. Escala rotatoria, en forma de disco, graduada de 0-100 o de 0-500, proporcional a la viscosidad del fluido.
6. Burbuja para nivelación.
7. Interruptor para encendido o apagado.
8. Tornillo macho para fijar la aguja.
9. Tornillo hembra, parte de la aguja.
10. marca a una altura determinada.
11. Juego de agujas numeradas.
12. Barra de protección para evitar rozamientos.
14. Disco en la parte inferior, que varía en diámetro según el número de aguja.

FIGURA 12. Viscosímetro de Brookfield. (De FEUM, 2014).

2.7. Viscosímetro de cono y plato

La preparación está contenida en el espacio formado entre un plato plano y un plato ligeramente cónico. La punta del cono toca el plato y el ángulo que se hace con el lado del cono y el plato (ψ) es pequeño y debe ser conocido exactamente. Bajo esas circunstancias el material entre el cono y el plato se corta a una velocidad uniforme, cuando se rota el cono o el plato.

Los instrumentos de cono y plato se pueden manejar en un amplio rango de velocidades y de fuerzas de corte, y medirlo a cada velocidad, de tal manera que la gráfica de fuerza de corte contra velocidad de corte se puede construir en un amplio rango, Figura 13.

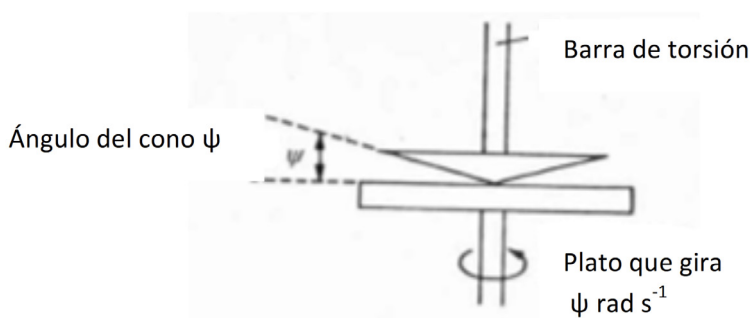


FIGURA 13. Viscosímetro de Brookfield. (De FEUM, 2014).

3. Flujo de Fluidos

Un requisito para que un fluido se desplace de un punto a otro es la aplicación de energía. En esta sección se describirá el método utilizado para estimar la energía requerida para mover una cantidad de fluido de una posición a otra.

3.1. Teorema de Bernoulli

La aproximación utilizada para desarrollar la ecuación que describa el flujo de un fluido está basada en el principio de la conservación de la energía, la cual se ha establecido en términos simples como: la energía de entrada a un sistema es igual a su energía de salida. Cuando este principio se aplica al flujo de un fluido, la ecuación del balance de energía resultante es el Teorema de Bernoulli, Figura 14.

Para sistemas en el cual el fluido sea incompresible la energía mecánica total se puede expresar en términos de los siguientes componentes:

- Energía potencial. Es la capacidad de un cuerpo para hacer un trabajo en razón a una posición relativa a algún centro de atracción. $(\Delta Z) \frac{g}{g_c}$

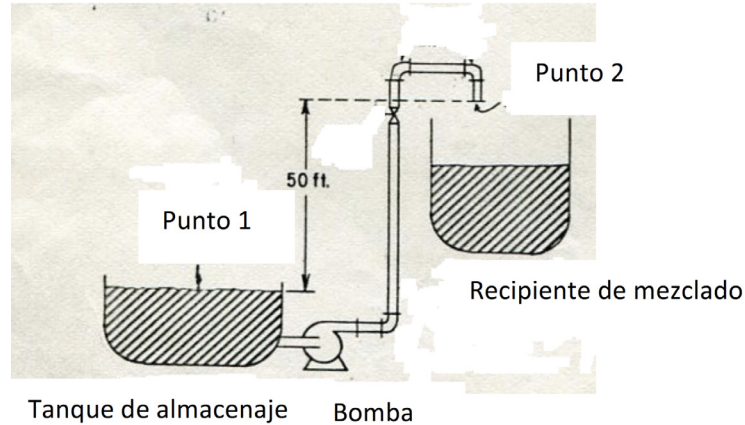


FIGURA 14. Viscosímetro de Brookfield. (De FEUM, 2014).

- Energía cinética. Es una forma de energía que posee un cuerpo en razón a su movimiento. Una unidad de masa de un fluido que se mueve en un tubo a una velocidad v tiene una energía cinética $v^2/2$. La velocidad que normalmente se mide es la velocidad promedio. $\frac{\Delta \bar{v}^2}{2g_c}$
- Energía interna. Es la energía que posee un fluido en razón de su movimiento molecular y de sus átomos, núcleo y electrones. Para los líquidos esto no cambia. $J\Delta E$
- Energía de presión. Es la energía que posee un fluido en razón de estar en el sistema. Es el producto de la presión y el volumen de una unidad de masa de un fluido. $\Delta(PV)$

Hay otros términos adicionales antes de balancear la ecuación.

- El trabajo hecho en el fluido. El camino usual para realizar trabajo en un fluido es a través de la acción de una bomba. W
- Fricción. La fricción se da entre el fluido y la pared del conducto por el cual fluye. La fricción generalmente es una energía pérdida. F
- Calor. Representan la energía transferida entre el fluido y el ambiente que lo rodea. El signo del término de calor es positivo, si el calor es absorbido por el fluido del medio. Si el calor es dado del fluido al medio, el signo es negativo. QJ

Un método conveniente y muy utilizado es dividir todo por g_c para que todas las cantidades sean expresadas en forma lineal del fluido que fluye a través de un sistema.

La ecuación queda como:

$$\frac{\Delta \bar{v}^2}{2g_c} + (\Delta Z) \frac{g}{g_c} + \Delta(PV) + J\Delta E + F = JQ + W$$

Dónde:

E = Energía interna, (BTU/lb de fluido)

g = Aceleración debida a la gravedad (ft/seg²) (valor usual = 32.17)

g_c = Constante de proporcionalidad, 32.17 (lb masa)(ft)/(lb fuerza)(seg)²

J = Equivalente mecánico de calor, 778 (ft)(lb fuerza)/BTU

P = Presión absoluta (lb fuerza)/ft²

Q = Calor de entrada (BTU/lb de fluido)

v = Velocidad promedio del fluido en un punto determinado (ft/seg)

V = Volumen específico del fluido (ft³/lb de fluido)

W = Trabajo hecho en el fluido por una fuente externa (ft)(lb fuerza)/lb masa

Z = Altura por encima de un plano horizontal (ft)

Δ = Cambio en el valor entre el punto 1 y el punto 2 (cantidad₂ – cantidad₁)

F = Fricción del sistema

F representa toda la energía mecánica que se convierte en calor por la fricción del fluido entre los dos puntos de donde se desplazara el fluido. La importancia de la perdida de energía friccional se refleja en el fenómeno de caída de presión en el sistema de flujo.

La fricción es una pérdida de energía mecánica, que se puede deber a dos fenómenos:

- **Desgaste superficial:** se produce cuando el fluido fluye sobre una superficie sólida. El fluido que se encuentra en contacto con la superficie sólida se adhiere a ésta y su velocidad es cercana de cero. El fluido lejano a la superficie presenta una mayor velocidad. El gradiente de velocidad resultante introduce una fuerza de corte, lo que convierte la energía mecánica del fluido en calor.
- **Desgaste por forma:** resulta cuando el fluido debe cambiar de camino al pasar alrededor de una obstrucción sólida. Porque el cambio repentino de dirección de las capas del fluido cercanas a la obstrucción forman remolinos, llamados vórtices, los cuales absorben la energía cinética de la corriente y la convierten en calor por la fuerza de corte. Los vórtices también se forman en puntos del sistema de flujo donde hay un repentino alargamiento o contracción del área de flujo. En cualquier caso, el flujo del fluido no se puede mover alrededor de una esquina fina y separarse de la pared y entrar nuevamente a la corriente, sin formar los vórtices que consumen la energía.

La pérdida de energía debida a la fricción del fluido en un flujo uniforme dentro de una tubería circular se puede evaluar con la ecuación de Fanning o Darcy, como sigue:

$$F = \left[\frac{4fL}{D} \right] \frac{\bar{v}^2}{2g_c}$$

Dónde

f = es el factor de fricción de Fanning (adimensional)

L = es la longitud de la tubería (ft)

D = es el diámetro de la tubería (ft)

La pérdida de fricción a través de válvulas y aditamentos se puede estimar considerando el equivalente a la longitud de tubería recta de cada uno de ellos. El camino más simple es utilizando la nomografía, Figura 15. El valor del factor de fricción está en función de la rugosidad de la tubería y la naturaleza del flujo.

3.1.1. Tipos de flujo

En tuberías de diámetro grande y a velocidades de flujo bajo, las partículas individuales del fluido fluyen en línea recta paralela a la pared de la tubería, dando el efecto de capas o laminas fluyendo una sobre otra, sin mezclado apreciable. Este tipo de movimiento de fluido se denomina laminar, corriente linear o flujo viscoso. En este caso, la rugosidad de la tubería tiene poco efecto en la resistencia al flujo, el cual se determina principalmente por las propiedades del fluido. Si el diámetro de la tubería se disminuye o la velocidad de flujo aumenta más allá de un cierto valor, la naturaleza del flujo puede cambiar radicalmente. El flujo resultante exhibe una gran parte de turbulencia, formando remolinos o vórtices los cuales disipan energía y aumentan la pérdida por fricción. Este tipo de flujo se denomina flujo turbulento. Cuando la turbulencia es suficientemente grande, las propiedades del fluido tienen menor efecto en la pérdida de fricción que en el flujo laminar, y la rugosidad de la tubería juega un importante papel.

El fenómeno de cambio de flujo laminar a flujo turbulento fue investigado por Osborne Reynolds. El encontró que las variables que determinan la naturaleza del flujo se pueden agrupar como una simple expresión adimensional. Este grupo adimensional se llama número de Reynolds en su honor, y se expresa como:

$$N_{Re} = \frac{Dv\rho}{\mu}$$

Dónde:

N_{Re} = número de Reynolds (adimensional)

D = diámetro de la tubería (ft)

v = velocidad promedio del fluido (ft/seg)

ρ = densidad del fluido (lb masa/ft³)

μ = viscosidad del fluido (lb masa/(ft)(seg))

El número de Reynolds debajo de 2100 el flujo es laminar. La región entre 2,100 y aproximadamente 4,000 es un rango de transición donde el modelo de flujo puede ser laminar o turbulento. Al aumentar el número de Reynolds por arriba de 4,000 la extensión de la turbulencia aumenta, hasta números de 10,000 y mayores donde el modelo de flujo es definitivamente turbulento.

3.1.1.1. Carta del factor de fricción

En la región del flujo laminar (número de Reynolds menor de 2,100) el factor de fricción, f , se puede determinar utilizando la siguiente relación:

$$f = \frac{16}{N_{Re}}$$

Con números de Reynolds mayores de 4,000, la relación entre f y el N_{Re} no es simple, pero se ha determinado experimentalmente. La información resultante se presenta en forma de una carta del factor de fricción, N_{Re} contra f , Figura 15. La línea recta (curva A) está en la región del número de Reynolds debajo de 2,100 que corresponde al flujo laminar. La línea punteada, curva B, representa la transición entre flujo laminar y flujo turbulento. Curva C y D representan los datos para el flujo turbulento en tubos lisos y tubos comerciales, respectivamente. Los valores se mantienen solamente cuando la tubería no esté sucia o corroída.

La utilidad del teorema de Bernoulli se demuestra en los siguientes ejemplos:

3.1.2. Ejemplo 3

Se desea bombear aceite mineral desde un tanque de almacenaje a una marmita de mezclado localizada varios pisos arriba. El sistema de flujo se demuestra en la Figura 14. La bomba extrae el aceite del tanque de almacenaje y lo descarga a través de un tubo de una pulgada de diámetro al recipiente de mezclado. El final del tubo de descarga está 50 pies por encima del nivel del tanque de almacenaje. El aceite tiene una densidad de 56.2 lb masa/ft³, una viscosidad de 100 cps. La tubería tiene 100 pies de largo, con 3 codos estándares, una válvula de globo abierta y una entrada ordinaria. ¿Qué presión debe desarrollar la bomba y cuantos caballos de fuerza teóricos son necesarios para bombear el aceite a un gasto de 25 galones por minuto?

Solución: La información necesaria se debe determinar aplicando la siguiente ecuación:

$$\frac{\Delta \bar{v}^2}{2g_c} + (\Delta Z) \frac{g}{g_c} + \Delta(PV) + J\Delta E + F = JQ + W$$

Se asume que no hay cambio en la energía interna, que no se añade calor, y el tanque de almacenaje es suficientemente grande para que el nivel del fluido quede constante.

$$P_1 = P_2$$

$$\Delta E = 0$$

$$V_1 = V_2$$

$$Q = 0$$

$$Z_1 = 0 \text{ ft}$$

$$G = 25 \text{ gal/min}$$

$$Z_2 = 50 \text{ ft}$$

$$\bar{v}_1 = 0 \text{ ft/seg}$$

$$\bar{v}_2 = \text{gasto /área del tubo } (G/\pi r^2)$$

$$\bar{v}_2 = \frac{\left[25 \frac{\text{gal}}{\text{min}}\right] \left[\frac{1 \text{ ft}^3}{7.48 \text{ gal}}\right] \left[\frac{1 \text{ min}}{60 \text{ seg}}\right]}{3.1416 \left(0.5 \text{ in } \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}\right)^2} = 10.2 \text{ ft/seg}$$

Sustituyendo en la siguiente ecuación:

$$\frac{\Delta \bar{v}^2}{2g_c} = \frac{[10.2 \text{ ft/seg}]^2 - [0]^2}{2 \times 32.17 \frac{(\text{lb masa})(\text{ft})}{(\text{lb fuerza})(\text{seg}^2)}} = 1.62 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}}$$

$$(\Delta Z) \frac{g}{g_c} = \frac{[50 \text{ ft} - 0 \text{ ft}][32.17 \frac{\text{ft}}{\text{seg}^2}]}{32.17 \frac{(\text{lb masa})(\text{ft})}{(\text{lb fuerza})(\text{seg}^2)}} = 50 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}}$$

$$F = \left[\frac{4fL}{D}\right] \frac{\bar{v}^2}{2g_c}$$

Para obtener el factor de fricción, f , se requiere calcular primero el número de Reynolds.

$$N_{Re} = \frac{Dv\rho}{\mu} = \frac{\left[1 \text{ in } \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}\right] \left[10.2 \frac{\text{ft}}{\text{seg}}\right] \left[56.2 \frac{\text{lb masa}}{\text{ft}^3}\right]}{\left[100 \text{ cps}\right] \left[\frac{6.72 \times 10^{-4} \frac{\text{lb masa}}{(\text{ft})(\text{seg})}}{1 \text{ cps}}\right]} = 710$$

El valor obtenido se encuentra en el rango de flujo laminar, por lo que se puede utilizar la ecuación siguiente o utilizar la carta de factor de fricción.

$$f = \frac{16}{N_{Re}} = \frac{16}{710} = 0.0225$$

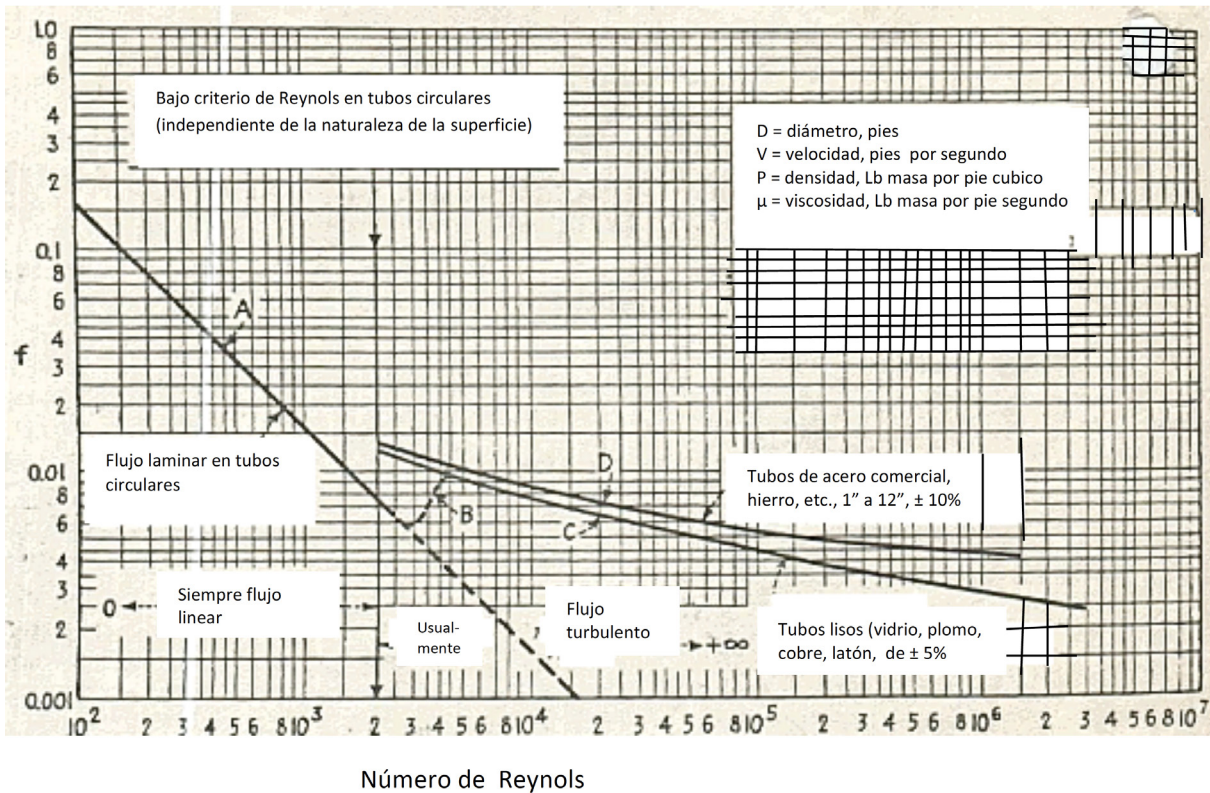


FIGURA 15. Carta del factor de Fricción. (Lachman L, 1970).

La longitud efectiva de la tubería se obtiene agregando a la longitud actual de la tubería, la longitud equivalente a cada uno de los accesorios, utilizando la Figura 16.

$$L = 100 \text{ ft} + 3(2.5) \text{ ft} + 26 \text{ ft} + 1.4 \text{ ft} = 134.9 \text{ ft}$$

Longitud de la tubería	Codos estándares	Válvula de globo abierta	Entrada al tanque
------------------------	------------------	--------------------------	-------------------

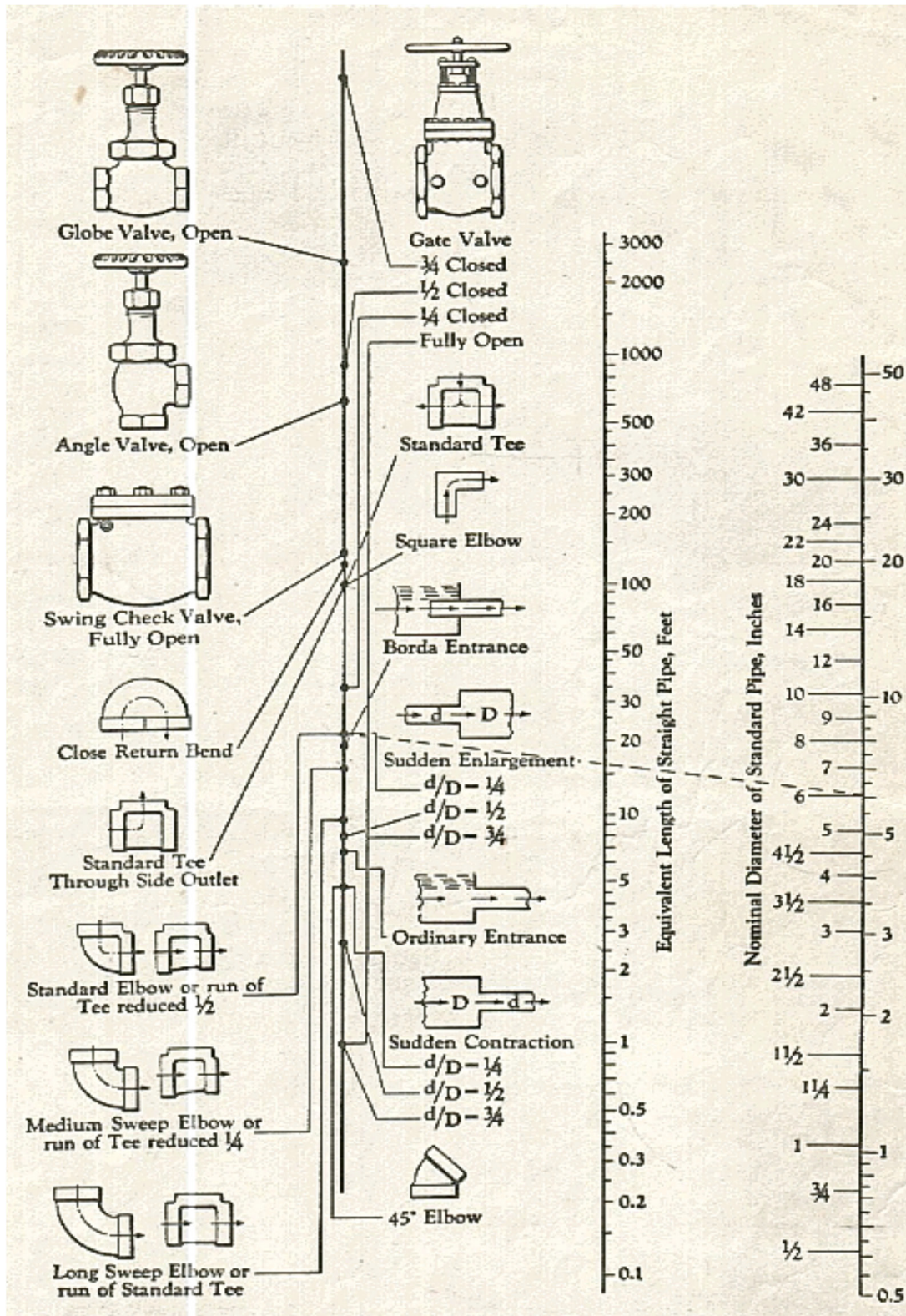


FIGURA 16. Longitudes equivalentes de válvulas y aditamentos, demostrando la resistencia de las válvulas y de los aditamentos. (Lachman L, 1970)

La pérdida por fricción se calcula con la siguiente fórmula:

$$F = \left[\frac{4fL}{D} \right] \frac{\bar{v}^2}{2g_c} = \left[\frac{(4)(0.0225)(134.9 \text{ ft})}{1 \text{ in} \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}} \right] \left[\frac{[10.2 \text{ ft/seg}]^2}{2 \times 32.17 \frac{(\text{lb masa})(\text{ft})}{(\text{lb fuerza})(\text{seg}^2)}} \right]$$

$$= 235.6 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}}$$

$$\Delta(PV) = J\Delta E = JQ = 0$$

$$[1.62 + 50 + 0 + 0 + 235.6](\text{lb fuerza})(\text{ft})/\text{lb masa} = 0 + W$$

$$W = 287.22 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}}$$

La presión que debe desarrollar la bomba se obtiene multiplicando la densidad del fluido por el trabajo o cabeza de fluido obtenido:

$$P = \rho H = \left[56.2 \left(\frac{\text{lb masa}}{\text{ft}^3} \right) \right] \left[287.22 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}} \right] = 16,141.76 (\text{lb fuerza})/\text{ft}^2$$

$$= \left[16,141.76 \left(\frac{\text{lb fuerza}}{\text{ft}^2} \right) \right] \left[\frac{1 \text{ ft}^2}{144 \text{ in}^2} \right] = 112.09 \text{ psi}$$

Los caballos de fuerza teóricos se obtienen multiplicando el gasto con la presión requerida.

Caballos de fuerza teóricos

$$= \left[25 \frac{\text{gal}}{\text{min}} \right] \left[\frac{1 \text{ ft}^3}{7.48 \text{ gal}} \right] \left[16,141.76 \frac{\text{lb fuerza}}{\text{ft}^2} \right] \left[\frac{1 \text{ Hp}}{33,000 (\text{ft})(\text{lb fuerza})/\text{min}} \right] = 1.63 \text{ Hp}$$

3.1.3. Ejemplo 4

Que presión debe desarrollar la bomba y cuantos caballos de fuerza teóricos son necesarios para superar la pérdida por fricción del sistema del ejemplo 1, si el fluido es agua a un gasto de 25 galones por minuto? La densidad (ρ) del agua es de 62.4 lb masa/ft³, la viscosidad (μ) es de 1 cpoise, el tubo está hecho de acero inoxidable.

Solución: El efecto del cambio en el flujo del fluido se refleja en el cambio en el factor de fricción, el cual está en función del nuevo Número de Reynolds.

$$N_{Re} = \frac{Dv\rho}{\mu} = \frac{\left[1 \text{ in } \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}\right] \left[10.2 \frac{\text{ft}}{\text{seg}}\right] \left[62.4 \frac{\text{lb masa}}{\text{ft}^3}\right]}{\left[1 \text{ cps}\right] \left[\frac{6.72 \times 10^{-4} \frac{\text{lb masa}}{(\text{ft})(\text{seg})}}{1 \text{ cps}}\right]} = 78,928.5$$

Usando la curva D para tubos de acero inoxidable, el $N_{Re} = 7.9 \times 10^4$, $f = 0.0059$. La pérdida por fricción es:

$$F = \left[\frac{4fL}{D}\right] \frac{\bar{v}^2}{2g_c} = \left[\frac{(4)(0.0059)(134.9 \text{ ft})}{1 \text{ in } \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}}\right] \left[\frac{[10.2 \text{ ft/seg}]^2}{2 \times 32.17 \frac{(\text{lb masa})(\text{ft})}{(\text{lb fuerza})(\text{seg}^2)}}\right]$$

$$= 61.9 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}}$$

La presión requerida para superar la pérdida de fricción es:

$$P = \rho H = \left[62.4 \left(\frac{\text{lb masa}}{\text{ft}^3}\right)\right] \left[61.9 \frac{(\text{lb fuerza})(\text{ft})}{\text{lb masa}}\right] = 3,862.56 (\text{lb fuerza})/\text{ft}^2$$

$$= \left[3,862.56 \left(\frac{\text{lb fuerza}}{\text{ft}^2}\right)\right] \left[\frac{1 \text{ ft}^2}{144 \text{ in}^2}\right] = 26.82 \text{ psi}$$

Los caballos de fuerza adicionales son:

Caballos de fuerza adicionales

$$= \left[25 \frac{\text{gal}}{\text{min}}\right] \left[\frac{1 \text{ ft}^3}{7.48 \text{ gal}}\right] \left[3,862.56 \frac{\text{lb fuerza}}{\text{ft}^2}\right] \left[\frac{1 \text{ Hp}}{33,000 (\text{ft})(\text{lb fuerza})/\text{min}}\right] = 0.39 \text{ Hp}$$

Esto representa una disminución en la pérdida de fricción del valor obtenido en el ejemplo 1, en el cuál el fluido tiene una mayor viscosidad.

Los ejemplos anteriores son para ilustrar el uso de las cartas del factor de fricción. Este tratamiento se mantiene solo para fluidos incompresibles. El flujo de fluidos compresibles, tales como los gases y vapores, implica cambios en la energía interna, así como en la cinética, la potencial y la energía de presión.

3.2. Bombas

El transporte de un fluido de un lugar a otro requiere el gasto de energía para aumentar la presión o la velocidad del fluido. Los aparatos utilizados para suministrar esta energía se llaman bombas, ventiladores o compresores. Esos términos no tienen un significado preciso, pero en general, los aparatos que manejan fluidos se denominan bombas; los aparatos que descargan gases dentro de espacios o ductos abiertos a bajas presiones se llaman ventiladores; los aparatos para descargar gases a altas presiones se denominan compresores. Las bombas se manejan en términos de capacidad, la cantidad de fluido que se mueve por unidad de tiempo; poder, la energía requerida por unidad de tiempo para dar la capacidad; aumento en la presión y la eficiencia, o tasa de poder suministrado al fluido. Una clasificación más útil para los aparatos de transporte de fluidos es la que se basa en la forma de adicionar la energía para moverlo. Basado en este esquema, tres clasificaciones principales son por diseño de desplazamiento positivo, diseños centrífugales y eyectores de chorro.

3.2.1. Diseño de desplazamiento positivo

Estos equipos operan atrapando un volumen de fluido en la cámara que se llena de un puerto de entrada y descargada a través de un puerto de salida. La capacidad de esos aparatos es prácticamente independiente de la presión de descarga, el volumen liberado a una velocidad de operación dada es constante sobre una gran parte de su rango de presión de trabajo. Por esta razón, son en muchas ocasiones utilizados como medidores de flujo, Figura 17. Los dos tipos principales de aparatos de desplazamiento positivo son las unidades reciprocantes y las unidades rotatorias.

3.2.1.1. Bombas reciprocantes

Una bomba reciprocante utiliza un cilindro con un pistón o embolo en movimiento. Cuando el pistón se retira el fluido ingresa a través de la válvula de entrada para llenar el cilindro. Al retornar el golpe, la válvula de entrada se cierra y el fluido se descarga a través de la válvula de salida. Por este llenado alterno y acción de vaciado de la bomba reciprocante se tiende a producir un flujo pulsante. Las pulsaciones en el flujo se pueden reducir por la adición de una cámara de aire acojinada o por el uso de un diseño de acción doble, en la cual la puerta del cilindro en un lado del pistón se llena mientras la puerta del otro lado se está vaciando, así se libera el fluido durante el golpe del pistón hacia delante y hacia atrás. La bomba de cilindro simple se le refiere como el tipo *simplex*. El flujo libre de pulso se puede obtener utilizando dos, tres o múltiples cilindros trabajando en paralelo, referidos como *dúplex*, *triplex* o *multiplex*.

Las bombas de pistón reciprocantes se pueden utilizar para bombear líquidos viscosos y para una presión de 700 psi. Para presiones mayores de 2,000 psi, una bomba de embolo se puede utilizar. Por la superficie del equipo y su espacio de cierre, la bomba de pistón no es útil para fluidos con sólidos abrasivos. Un tipo de bomba reciprocante que maneja este tipo de fluidos es la bomba de diafragma, en la cual la cámara de la bomba está separada del mecanismo reciprocante por un diafragma delgado de metal, plástico o caucho. El diafragma repetidamente se dobla por una barra reciprocante, de presión de aire o hidráulica, así se extrae y descarga el líquido a través de los puertos apropiados.

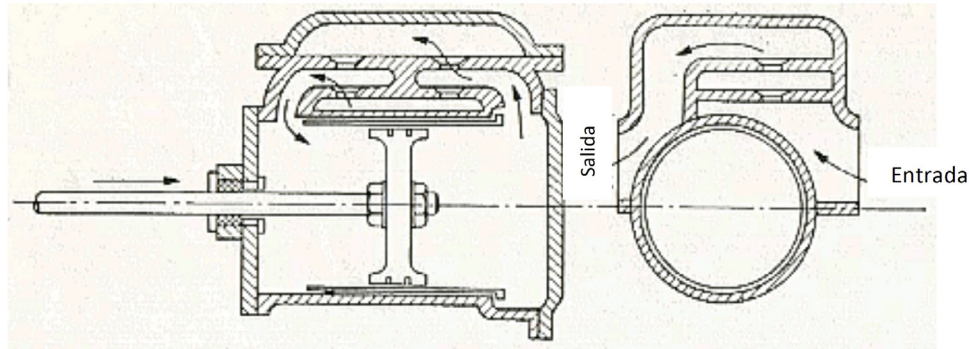


FIGURA 17. Bomba recíprocante o de desplazamiento positivo. (Shotton E, 1974).

3.2.1.2. Bombas rotatorias

Los equipos rotatorios de desplazamiento positivo hacen uso de una cámara que se expande para atrapar una cantidad de fluido en la entrada y se mueve hasta la salida donde la cámara se contrae, comprimiendo el fluido hacia afuera a través del puerto de descarga. El mecanismo rotatorio difiere del tipo recíprocante en que ellos no requieren válvulas de entrada ni de salida para prevenir el regreso del fluido. La descarga está cerca de un pulso libre y casi independiente de la presión. Algunos tipos representativos de unidades rotatorias son bombas de engranes, bombas de lóbulos, bombas de tornillo, bombas de pistón rotatorias, bombas de leva y bombas de aspas.

Un diseño típico de la bomba de engranes se demuestra en la Figura 18. El líquido entra a la bomba se atrapa en los espacios entre los dientes del engrane y la cubierta y se transporta al puerto de descarga. El regreso del fluido se evita por la malla en los dos engranes. Son útiles para bombear y medir fluidos de moderada a alta viscosidad y se pueden descargar los fluidos a altas presiones (3,000 psi). No deben ser utilizados para materiales abrasivos. Un diseño similar a la bomba de engranes es la bomba de lóbulo, en el cual los engranes se sustituyen por dos rotores con lóbulos. Este diseño se utiliza en ventiladores y compresores de baja presión, Figura 19.

Si los engranes se sustituyen por un tornillo rotando el fluido con la cubierta, la bomba se denomina de tornillo, son convenientes para fluidos viscosos dando un fluido libre de pulsos, Figura 20.

Bomba peristáltica, el fluido fluye a través de un tubo flexible por acción peristáltica, siendo impulsado a lo largo de un tubo comprimido. El tubo flexible es ligeramente comprimido sobre la base semicircular, el cual se puede ajustar verticalmente para acomodar el espesor de la pared del tubo flexible, Figura 21.

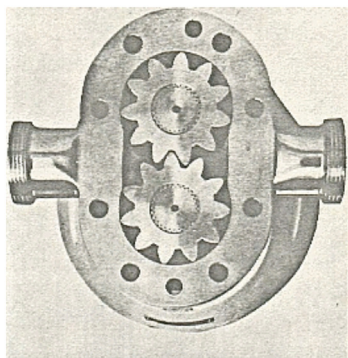


FIGURA 18. Bomba de engranes.
(De Lachman L, 1970)



FIGURA 19. Bomba de lóbulos.
(Fuente: Grupo Contreras bombas)

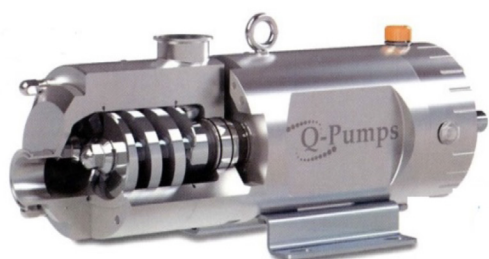


FIGURA 20. Bomba de tornillo.
(Fuente: Q-Pumps)

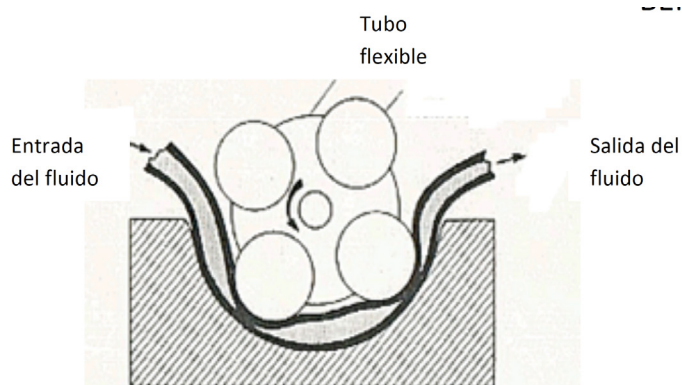


FIGURA 21. Bomba peristáltica.
(Shotton E, 1974)

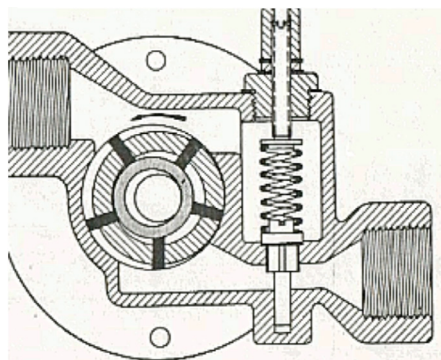


FIGURA 22. Bomba de aspas. (Shotton E, 1974).

3.2.2. Diseños centrifugales

Las bombas centrifugas, añaden energía al fluido que se mueve por acción centrifuga. El fluido entra a la unidad cercana al centro del impulsor que gira a alta velocidad y se descarga por acción centrifuga. La energía cinética añadida se convierte en presión cuando se golpea la cubierta de la bomba. El impulsor está formado por un número de aspas o de forma de hojas que producen un flujo uniforme del fluido. Hay muchos tipos de impulsores; impulsores cerrados o cubiertos, tienen alta eficiencia y liberación del poder en la entrada, se utilizan para líquidos claros y dan un flujo suave y una máxima eficiencia. Un diseño no obstruido se utiliza para bombear líquidos con materiales fibrosos o sólidos suaves. Impulsores abiertos o semi-cerrados se utilizan para líquidos con sólidos abrasivos, Figura 23.

Las bombas centrifugas usualmente se operan a una velocidad del impulsor constante y la capacidad o velocidad de bombeo es dependiente de la presión de descarga y de las condiciones de succión.

Para un trabajo satisfactorio, el impulsor gira a 1000 rpm o más. Las bombas rotatorias usualmente corren a bajas velocidades, en cientos de rpm. Esta es la principal razón para el amplio empleo de las bombas centrifugas.

Las bombas centrifugas reúnen las siguientes ventajas: bajo costo, fácil mantenimiento, flexibilidad, no requiere válvulas en la bomba; sin embargo presentan las siguientes desventajas: la eficiencia cae a medida que la viscosidad aumenta, aire unido y cavitación. Cuando la cubierta de la bomba se llena con aire, se dice que tiene aire unido y no trabaja hasta que el aire es reemplazado por el líquido impulsado. Cuando se bombean líquidos volátiles o líquidos cercanos a su punto de ebullición, la reducción en presión en el extremo de los impulsores de aspas de entrada pueden causar la formación de burbujas de vapor, esas burbujas colapsan entrando en la región de alta presión y causa que el líquido golpee las aspas con gran fuerza; este fenómeno se denomina cavitación y causa severa erosión en el impulsor, se puede reducir o eliminar disminuyendo la velocidad de bombeo.

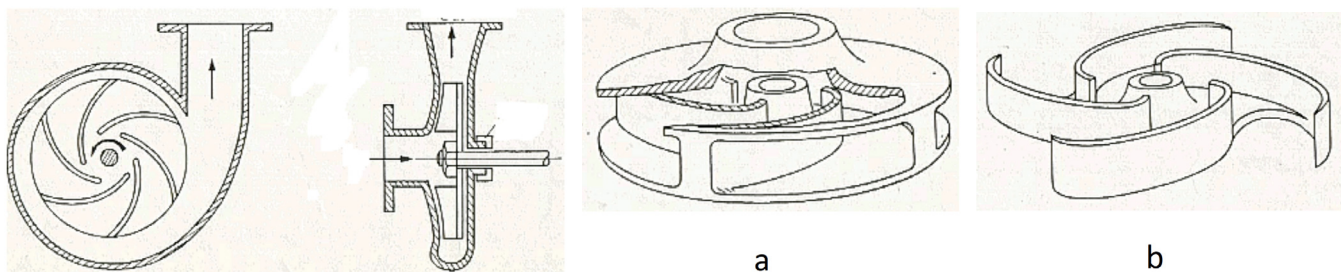


FIGURA 23. Diseño de bomba centrifuga y tipos de impulsores, a) cerrada, b) abierta. (Shotton E, 1974).

3.3. Medidores de flujo

Numerosos equipos están disponibles para medir el flujo de los fluidos por medios directos e indirectos. Las dos clases principales de medidores de flujo en la industria farmacéutica son: medidores de presión diferencial y medidores de desplazamiento positivo. Hay cuatro medidores de presión diferencial importantes: medidor venturi, de orificio, tubo pitot, y medidores de flujo de área variable.

3.3.1. Medidor de orificio

El más simple de ellos es el medidor de orificio, el cual consiste de una placa plana circular con un hoyo perforado en el centro. La placa se coloca en el tubo, perpendicular al flujo del fluido. La velocidad del fluido aumenta como pasa a través del orificio, causando una caída en la presión. Un manómetro u otro aparato para medir presión se emplea para medir la diferencia entre un punto antes y después del orificio, donde la contracción del flujo del fluido es más pronunciado. La diferencial de la presión se relaciona con la velocidad del flujo por la siguiente ecuación:

$$q = K A_o \sqrt{\Delta P / \rho}$$

Donde q es el flujo volumétrico (volumen/unidad de tiempo); K es la constante del instrumento, en función de la geometría del sistema y el número de Reynolds del fluido; A_o es el área del tubo de flujo; ΔP es la diferencial de presión a través del orificio; y ρ es la densidad del fluido.

Las ventajas del medidor de orificio son: es simple, relativamente barato, fácil instalación y es exacto cuando es cuidadosamente hecho e instalado. Sin embargo, la principal desventaja es que gran parte de la presión diferencial no se recupera, ésta pérdida es resultado de la fricción del fluido, lo cual puede incrementar el costo de bombeo, Figura 24. El tubo venturi tiene una pérdida de presión menor, por su forma del fluido, pero es más caro que el medidor de orificio del mismo tamaño.

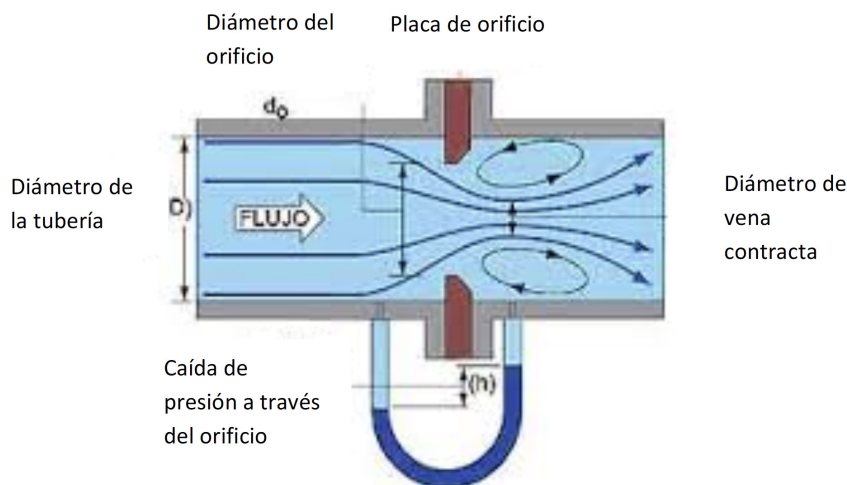


FIGURA 24. Medidor de orificio. (Fuente: Sapiensman.com).

3.3.2. Medidor Venturi

Este medidor se elige para medidas de flujo más exactas, particularmente para grandes velocidades de flujo, prácticamente no hay pérdida de presión cuando el fluido pasa a través de él, y no se requiere un poder de bombeo extra. Existe un importante factor económico cuando se necesitan velocidades de flujo altas, ya que se ahorra en costos de operación, lo que puede ser suficiente para compensar el gran gasto inicial del medidor venturi. La forma general de un tubo venturi se demuestra en la Figura 25. El cono divergente, con un ángulo entre 5° a 7° , desacelera el fluido suavemente para recobrar la energía de presión de la energía cinética del fluido. El venturi es un instrumento de precisión, y se construye cuidadosamente para ser axial y liso internamente.

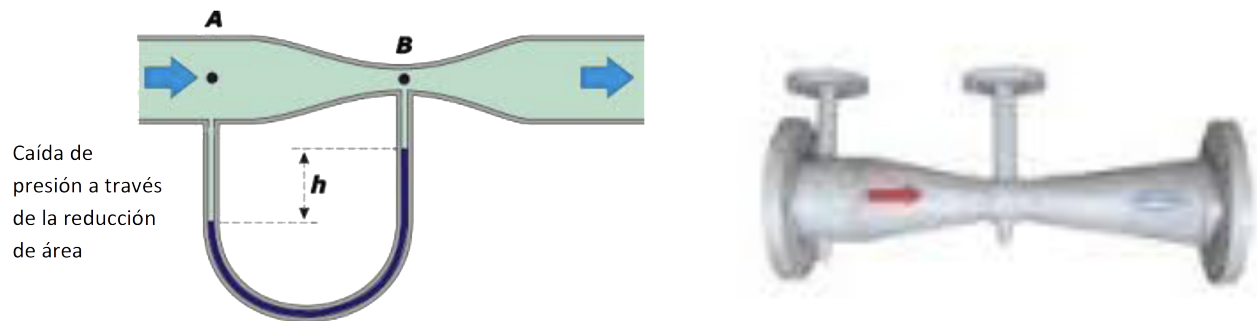


FIGURA 25. Medidor venturi. (Fuente: Ricardo Cabrera).

3.3.3. Tubo pitot

Consiste de dos tubos concéntricos paralelos al flujo del fluido. El tubo externo es perforado para transmitir la presión del fluido. El tubo interno tiene una pequeña abertura que apunta en la dirección del flujo, transmite una presión proporcional a la energía cinética del fluido. La diferencia entre esas dos presiones es una medida de la velocidad del fluido en un punto. La velocidad del fluido varía en diferentes puntos del tubo, por lo que es necesario tomar varias lecturas a través del tubo para determinar la velocidad promedio y la velocidad de flujo del fluido, Figura 26. Es utilizado frecuentemente para medir velocidades de gases, pero también se puede utilizar para líquidos.

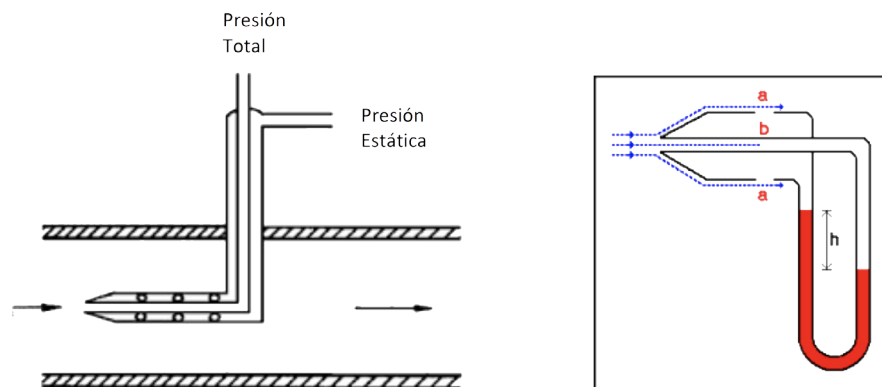


FIGURA 26. Tubo pitot. (Fuente: fluidos34.wordpress.com, hernanleon1002.wordpress.com).

3.3.4. Medidores de flujo de área variable

Este difiere de los instrumentos previamente mencionados, en que la caída de presión se mantiene constante y la medida depende del cambio en el área de flujo. El instrumento más importante de estos es el rotámetro, el cual consiste de un flotador que se mueve dentro de un tubo de vidrio vertical que va adelgazándose. El fluido entra por el fondo del tubo y fluye hacia arriba, moviendo el flotador hasta mantenerlo a un nivel en el fluido, donde la caída de presión a través del espacio anular entre el flotador y la pared del tubo se iguale a la fuerza gravitacional actuando hacia abajo del flotador. La posición del flotador en el tubo es una medida de la velocidad de flujo del fluido, Figura 27.

El rotámetro usualmente se le realiza una calibración lineal, porque la sensibilidad del instrumento es constante durante todo el rango de operación. La geometría del flotador se diseña para que el efecto de la viscosidad del fluido se minimice. La principal desventaja del rotámetro es que es muy caro en grandes tamaños y no es fácil de adaptar para lecturas remotas para el propósito de registro.

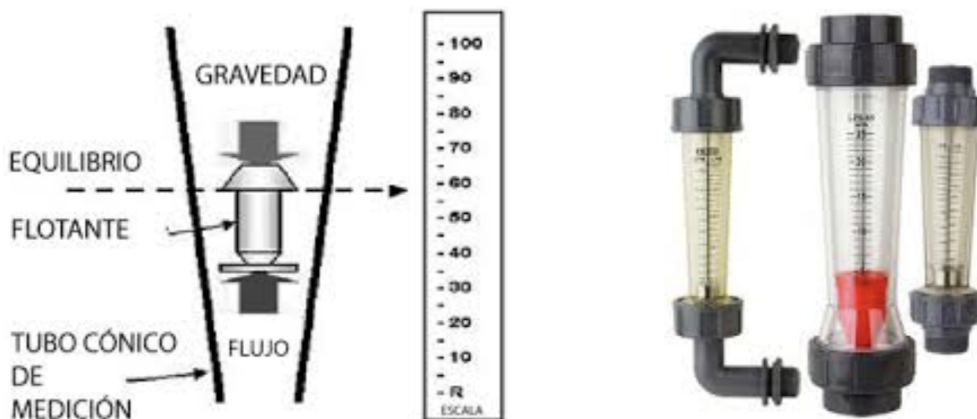


FIGURA 27. Rotámetro. (Fuente: Nikron automatización).

3.3.5. Medidores de desplazamiento positivo

Se puede hacer una medida directa del volumen del fluido con el medidor de desplazamiento positivo, el cual indica la descarga total a través del instrumento. La velocidad de flujo se puede determinar por el tiempo de descarga en un intervalo conveniente. Un medidor de este tipo que comúnmente se utiliza, es el medidor de disco nutating. El fluido entra a la cámara de medición y fuerza el disco delante de este en un movimiento nutating u oscilatorio. El disco en turno fuerza el fluido al lado opuesto a través de la descarga. Un sistema de engranes indica el número de ciclos y así la cantidad del fluido descargado. Este instrumento es ampliamente utilizado para medir agua y fluidos industriales.

3.4. Control de flujo

El flujo de fluidos se puede controlar por bombas medidoras de desplazamiento positivo o válvulas. Las bombas medidoras usualmente se emplean para velocidades bajas de flujo donde se requiere un control muy preciso. Sin embargo, para muchos propósitos se emplean las válvulas.

Una válvula es esencialmente una obstrucción movable colocada en el camino del fluido para pararlo o disminuir el flujo. Las válvulas que paran el flujo incluyen las válvulas de: compuerta, mariposa, bola y cierre macho. Diseños para disminuir y controlar la velocidad de flujo incluyen la válvula de: globo, aguja y diafragma. Las válvulas utilizadas para controlar la dirección del flujo son llamadas válvulas check.

3.4.1. Válvula de compuerta

La válvula de compuerta hace uso de un disco que se desliza hacia arriba y hacia abajo en ángulo recto a la dirección del flujo. El disco es afilado y se ajusta dentro del asiento afilado para asegurar el cierre hermético. Cuando el disco se eleva a la posición de totalmente abierto por medio de la rosca del vástago, hay poca obstrucción al flujo y así poca caída de presión a través de la válvula. La válvula de compuerta trabaja mejor en la posición totalmente abierta o totalmente cerrada, y son utilizadas solamente para parar el flujo. Cuando la válvula está parcialmente abierta, es difícil controlar el flujo, porque pequeños ajustes en la posición del disco causa grandes cambios en el flujo. Además, el disco se somete a una severa erosión por la alta velocidad de flujo resultante a través de la estrecha abertura, Figura 28.

3.4.2. Válvula de mariposa

La válvula de mariposa es similar a la válvula de compuerta, pero es más simple en su construcción. En la válvula de mariposa, el disco se coloca para que pueda ser ajustado en forma paralela al flujo o girado a un ángulo recto para parar el flujo. La válvula de mariposa se utiliza comúnmente en grandes tuberías para el flujo de aire o gas o en grandes tuberías de agua, Figura 29.

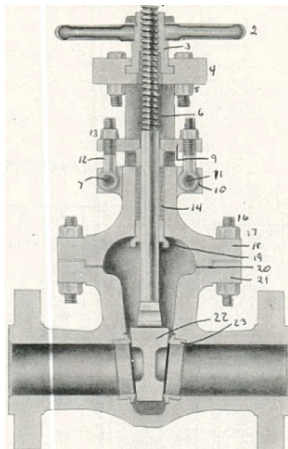


FIGURA 28. Válvula de compuerta. (Fuente: Válvulas Maxam de México, S.A.).

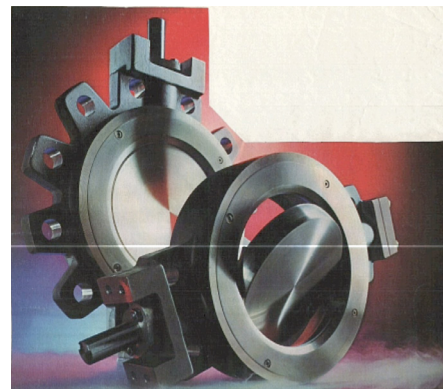


FIGURA 29. Válvula de mariposa. (Fuente: Válvulas Maxam de México, S.A.).

3.4.3. Válvulas de cierre macho

Esta válvula se utiliza comúnmente en pequeñas tuberías de gas y líquidos. El cierre afilado ofrece poca obstrucción al flujo en la posición abierta, se cierra al flujo cuando se gira a 90 grados. La principal objeción a este tipo de válvulas es su gran tendencia a pegarse por su gran área de contacto entre el cierre y el asiento, a menos que se encuentre bien lubricado o sea utilizado un asiento de teflón.

3.4.4. Válvula de bola

Esta válvula es de acción similar a la válvula de cierre macho. El flujo es controlado por la rotación de la bola, la cual tiene un hoyo totalmente perforado del mismo diámetro que la tubería. La bola usualmente reposa en un asiento de plástico y tiene poca tendencia a pegarse, igual que cuando se utiliza en líneas de alta presión. En la posición cerrada la válvula de bola da un cierre hermético, y en la posición abierta ofrece poca resistencia al flujo, Figura 30.

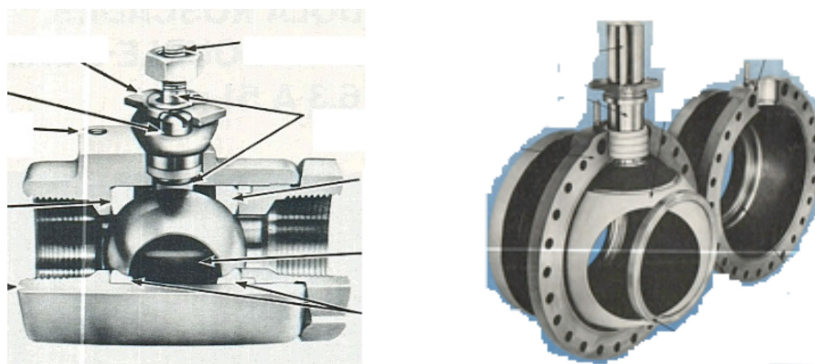


FIGURA 30. Válvula de bola. (Fuente: Valvulería Mexicana S.A.).

3.4.5. Válvulas de globo y aguja

La válvula más frecuentemente utilizada para controlar la velocidad del flujo es la válvula de globo. El fluido fluye a través del espacio anular entre el disco de la válvula y el asiento, y la caída de presión a través de la constricción determina la velocidad de flujo. Para controlar el flujo, el área de la abertura varía por la subida o bajada del disco de la válvula unido a la rosca del vástago, Figura 31.

La válvula de aguja permite un control más preciso porque el disco es sustituido por un punto afilado y una rosca fina utilizada en el vástago, Figura 32. Las válvulas de globo y aguja tienen la desventaja de producir una gran caída de presión en comparación de los otros tipos de válvulas cuando están totalmente abiertas.

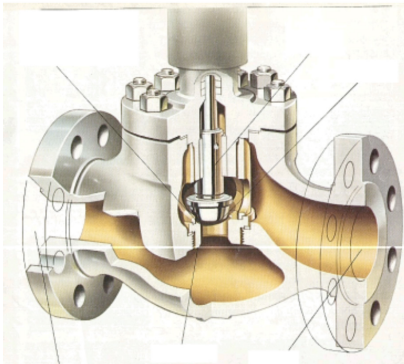


FIGURA 31. Válvula de globo.
(Fuente: Valvulería Mexicana S.A.)

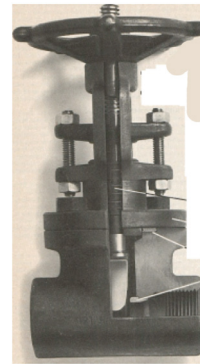


FIGURA 32. Válvula de aguja.
(Fuente: Valvulería Mexicana S.A.)

3.4.6. Válvula de diafragma

La válvula de diafragma es una válvula de control que es conveniente para fluidos que contienen sólidos suspendidos, en la cual el disco es sustituido por una goma flexible o diafragma de plástico, y el asiento es de forma de silla de montar. La forma simple de la cámara de flujo evita la obstrucción de la válvula. Esas válvulas son llamadas válvulas sin empaque, porque no requieren empaque para prevenir el derrame alrededor del vástago de la válvula, como ocurriría en otros tipos de válvulas, Figura 33.

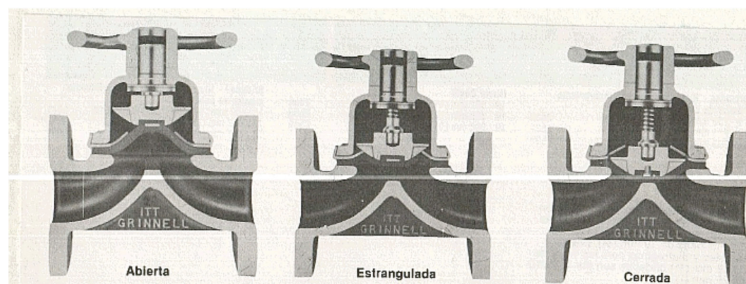
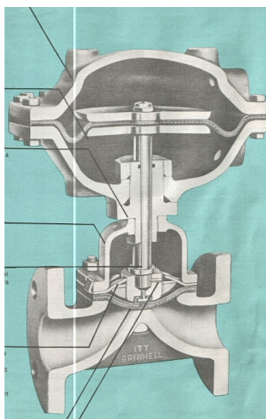


FIGURA 33. Válvula de diafragma. (Fuente: Valvulería Mexicana S.A.)

3.4.7. Válvula check

La válvula check es un tipo especial de válvula, se utiliza para permitir el flujo en una sola dirección, la cual puede abrirse por la presión del fluido que fluye en la dirección deseada. Cuando el flujo para o intenta irse en dirección opuesta, la válvula se cierra automáticamente por la fuerza de gravedad o por medio de una presión que proviene del disco de la válvula, Figura 34.

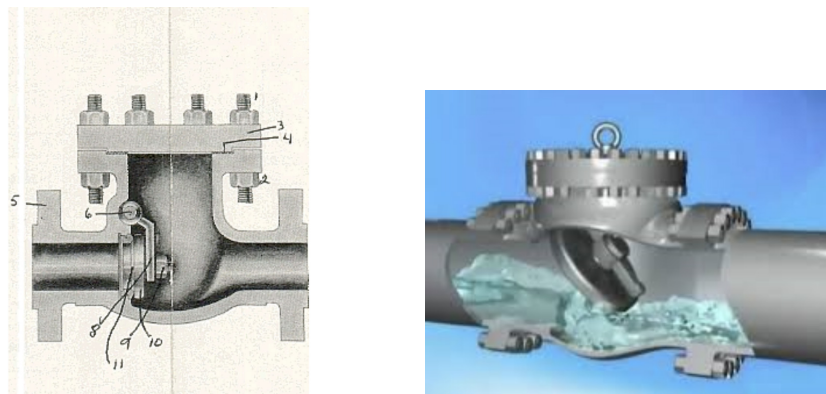


FIGURA 34. Válvula de check. (Fuente: Válvulas Maxam de México, S.A.).

3.5. Tubos y aditamentos sanitarios

El principal factor en la selección de la bomba y los componentes de la tubería para el manejo de líquidos farmacéuticos es evitar la contaminación. Las fuentes de contaminación que se deben considerar son principalmente de dos tipos. Tal vez el tipo más obvio, es la contaminación por la interacción entre los materiales de construcción del sistema de flujo y la forma farmacéutica que fluye a través de este. Este problema se debe considerar en el manejo de todos los fluidos. El otro tipo de contaminación que es de gran importancia para la industria farmacéutica y de alimentos es el microbiológico. Tal contaminación muchas veces se encuentra en sistemas de flujo que no pueden limpiarse adecuadamente.

La contaminación química de la pared del sistema de flujo, se puede evitar por el uso de materiales no tóxicos resistentes a la corrosión. Los materiales para las tuberías y aditamentos comúnmente utilizados en la industria farmacéutica son acero inoxidable 18-8 (18% de cromo y 8% de níquel) y vidrio borosilicato, Figura 35.

Los tanques para el manejo de líquidos farmacéuticos usualmente están hechos de acero inoxidable o tienen interiores forrados de vidrio. El forro de vidrio actualmente es como una cubierta de esmalte vítreo térmicamente fundido a la superficie del acero.



FIGURA 35. Aditamentos de una tubería. (Fuente: Valvulería Mexicana S.A.).

4. Bibliografía

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. First ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1970.

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. Third ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.

Shotton E, Ridgway K. Physical Pharmaceutics. Oxford: University Press; 1974.

Cooper JW, Gunn C. Cooper and Gunn's Tutorial Pharmacy. Pitman Medical; 1986.

Martin NA, Swarbrick J, Cammarata A. Physical Pharmacy. Second Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1969.

Sinko PJ, Singh Y. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Sixth Ed. Lippincott & Wilkins, Baltimore; 2011.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima Ed. Secretaría de Salud, México, D.F., Volumen I; 2014.

2. **Transferencia de calor**

Dra. Beatriz Espinosa Franco

El Tema 2 abordará la terminología de calor, temperatura, la importancia que tiene en el área farmacéutica, principios de la transferencia de calor, mecanismos de transferencia de calor, fuentes de energía calorífica, equipos para transferencia de calor, instrumentación y control de temperatura.

Introducción

Muchas operaciones unitarias farmacéuticas involucran el calentamiento de los materiales como el secado, evaporación, esterilización y la separación de constituyentes volátiles de una mezcla de fármacos a través de la aplicación de calor. También diferentes procesos farmacéuticos utilizan la transferencia de calor para la producción de diferentes formas farmacéuticas como emulsiones, soluciones, ungüentos y supositorios.

El calor también se utiliza en estudios de estabilidad acelerada de los productos, el almacenaje a temperaturas elevadas produce datos para predecir la estabilidad a temperatura ambiente. Sin embargo, algunos productos son sensibles al calor por lo que requieren refrigeración para prevenir su degradación.

También el calor induce cambios químicos que son poco comunes en la industria farmacéutica como: una reacción inducida por el calor entre una mezcla de ingredientes para producir en algunas ocasiones sales efervescentes; así como la destrucción de enzimas de la corteza en la extracción de productos naturales.

Definiciones

Calor. Es la forma de energía que fluye de un sistema a otro cuando hay una diferencia de temperatura entre ellos.

Temperatura. Es un índice de la energía interna de un sistema en función de su movimiento molecular.

Transferencia de calor. Es el flujo de energía calorífica entre los sistemas. Cantidad de calor implicada en el proceso de transferencia de calor, se mide por un cambio que acompaña al proceso. Una unidad de calor se define como el grado de calor necesario para producir un cambio específico, estándar.

Dependiendo del sistema y de la temperatura aplicada, los cambios producidos por la transferencia de calor pueden ser físicos como la expansión de un sólido, líquido o gas, o un cambio de estado de sólido a líquido o gas; o químicos como la oxidación, reducción y pirolisis.

1. Principios de transferencia de calor

El calor se puede transferir por tres mecanismos diferentes: conducción, convección y radiación:

- En conducción, la energía térmica, se transmite como vibración molecular por el impacto de una molécula a la siguiente.

- La convección, ocurre solamente en fluidos, el fluido caliente se mueve de una región a otra, donde se mezcla con fluidos a diferente temperatura transfiriendo su calor.
- La transferencia por radiación se efectúa por la emisión de radiaciones electromagnéticas a grandes longitudes de onda de un cuerpo caliente, la radiación se absorbe por el cuerpo más frío que lo recibe.

Los tres modos de transmisión de calor serán tratados por separado, pero en una situación física los tres ocurren simultáneamente, considerando que alguno puede predominar, Figura 1.



FIGURA 1. Mecanismos de transferencia de calor. (Fuente: ingenieríaquímica.net).

1.1 Conducción

Es la transferencia de calor de una parte de un cuerpo a otro, o de un cuerpo a otro, sin desplazamiento apreciable de partículas. Este modo de transferencia se llama, transferencia de calor molecular porque implica la transferencia de energía cinética de una molécula a otra adyacente. Un ejemplo es la conducción de calor a lo largo de una barra de metal cuando uno de sus extremos se calienta, Figura 2.

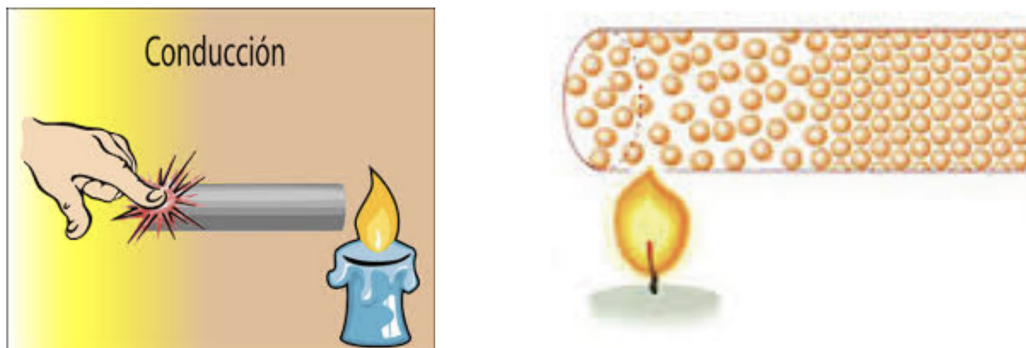


FIGURA 2. Transferencia de calor por conducción.

(Fuente: <http://primaria5.blogspot.pe/2014/02/transferencia-de-calor.html>)

La transferencia de calor por conducción se expresa por la *Ley de Fourier*, la cual establece que la velocidad instantánea de transferencia de calor por conducción es igual al producto de la conductividad térmica, k , el área seccional en ángulo recto a la dirección del flujo de calor, A , y el gradiente de temperatura (o velocidad de cambio de temperatura con respecto a la longitud del sistema), dT/dx . Se expresa en las ecuaciones 1 y 2:

$$dQ/dt = -kA(dT/dx) \quad \text{Ecuación (1)}$$

$$Q = \frac{kA(T_1 - T_2)t}{x} \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde Q es la cantidad de calor, t es el tiempo, A es el área perpendicular a la dirección del flujo de calor, T es la temperatura, y x espesor, Figura 3.

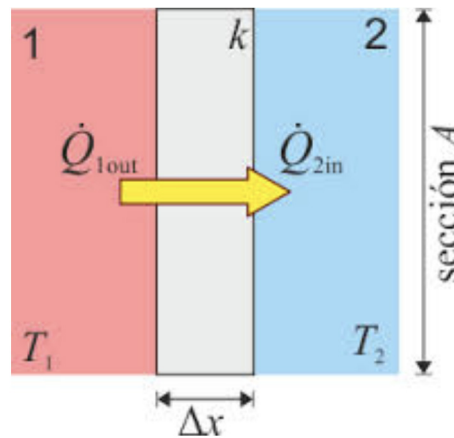


FIGURA 3. Ley de Fourier.

(Fuente: http://laplace.us.es/wiki/index.php/Calor_y_calorimetr%C3%ADa)

La conductividad térmica, k , está en función de la temperatura y podría variar con el gradiente de temperatura, en mayor o menor extensión, dependiendo de la naturaleza del material. Para la conducción en el estado estacionario se puede emplear la forma integrada de la ecuación 1.

$$q_k = k_m A_m \Delta t / x \quad \text{Ecuación (3)}$$

Donde q_k es la velocidad de transferencia de calor por conducción en el estado estacionario, y el subíndice m se refiere al valor promedio. La conductividad térmica varía ampliamente entre diferentes tipos de materiales, cubriendo un rango de 10,000 veces.

El coeficiente de conductividad térmica, numéricamente es igual al calor que fluye por unidad de tiempo en un cubo de una unidad de longitud, y estas caras tienen una unidad de área, manteniendo una diferencia de temperatura de uno. En el SI, la unidad de calor es el joule (J) y el watt (W) este se define

como 1 Js^{-1} , la unidad de k se da como $\text{W/m}^2/(\text{Km}^{-1})$ o $\text{Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$. Su valor numérico es la cantidad de calor que pasa en un segundo a través de un cubo de un metro por lado, con una diferencia de temperatura de un grado Kelvin entre caras opuestas. El signo negativo indica que la temperatura disminuye a lo largo de la dirección del flujo de calor.

Los materiales con alta conductividad térmica se denominan conductores, mientras los materiales con baja conductividad térmica se llaman aislantes. Los no metales usualmente tienen bajas conductividades térmicas. Los líquidos tienen valores de k más bajos que muchos sólidos, y los gases tienen valores muy bajos; a bajas presiones los gases conducen menos calor.

1.1.1. Ejemplo 1

Calcular la cantidad de calor que fluye a través de una hoja de acero inoxidable de 10 mm de espesor, 0.6 m de ancho por 1 m de largo, en 30 minutos, con una temperatura de 70°C de un lado y 30°C del otro, la constante de conductividad térmica del acero es de 43 W/mK .

$$Q = \frac{kA(T_1 - T_2)t}{x}$$

$$A = 0.6 \text{ m} \times 1 \text{ m} = 0.6 \text{ m}^2$$

$$Q = \frac{43 \frac{\text{W}}{\text{mK}} \times 0.6 \text{ m}^2 \times 40 \text{ K} \times 1800 \text{ seg}}{0.01 \text{ m}}$$

$$(T_1 - T_2) = 70 - 30 = 40 \text{ K}$$

$$t = 30 \text{ min} = 1800 \text{ seg}$$

$$Q = 18576 \text{ MJ}$$

$$x = 10 \text{ mm} = 0.01 \text{ m}$$

Sin embargo, la dificultad aumenta en capas compuestas de varios materiales de diferente conductividad térmica, por lo que la conductividad total no se puede obtener simplemente añadiendo las conductividades individuales, Figura 4. El problema se resuelve re-arreglando la ecuación 2 de la siguiente forma, ecuación 4:

$$Q = \frac{(T_1 - T_2)}{\frac{x}{kA}}$$

Ecuación (4)

Este es el caso específico para la transferencia de calor por conducción de una expresión general que representa una velocidad de proceso, ecuación 5:

$$Q = \frac{\text{fuerza impulsora}}{\text{resistencia}}$$

Ecuación (5)

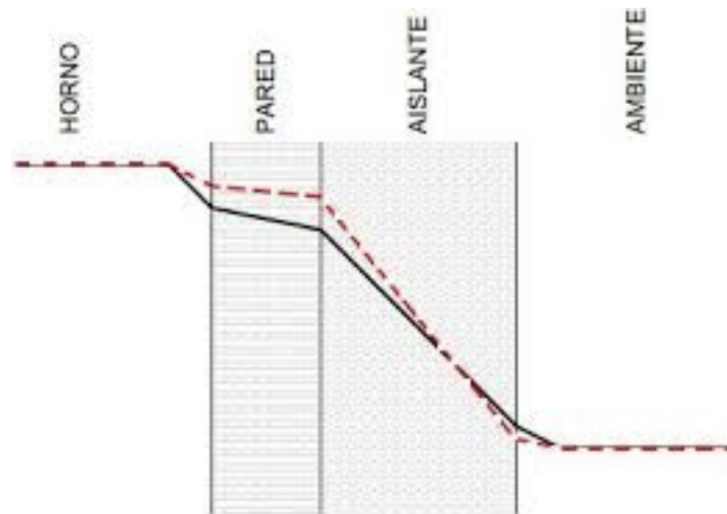


FIGURA 4. Capas durante un calentamiento en un horno. (Fuente: monografías.com).

Así la diferencia de temperatura es la fuerza impulsora para la transferencia de calor, y la resistencia a la conducción se podría aumentar a mayor espesor y disminuir como el coeficiente de conductividad térmica aumenta y el área es mayor.

Recordando la teoría de la electricidad, las conductividades no se pueden adicionar para obtener una conductividad total de un circuito, pero la resistencia total de un número de resistencias en serie se obtiene sumándolas. Además la resistencia y la conductividad poseen una relación simple entre una y otra, siendo inversamente proporcionales. Aplicando la analogía eléctrica a la medida de transferencia de calor de la resistencia total a la transferencia de calor de un número de capas, n , se puede obtener añadiendo el recíproco de su conductividad térmica, esto es, ecuación 6:

$$\text{resistencia} = \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} + \dots + \frac{1}{k_n} \quad \text{Ecuación (6)}$$

Esta ecuación asume que cada una de las capas tiene una unidad de espesor, lo cual es muy poco probable, por lo que se debe modificar para permitir el cambio, ecuación 7.

$$\text{Resistencia} = \frac{x_1}{k_1} + \frac{x_2}{k_2} + \dots + \frac{x_n}{k_n} \quad \text{Ecuación (7)}$$

Generalmente, el área de conducción debe ser la misma para cada capa, pero si no es así, un área adicional se debe incluir.

Para calcular la transferencia de calor, necesitamos conocer la conductividad térmica total, la cual se puede obtener revirtiendo el proceso, que es tomando el recíproco de la resistencia total. Usualmente conocido como el coeficiente total de transferencia de calor y se representa como U , ecuación 8.

$$U = 1 / \left(\frac{x_1}{k_1} + \frac{x_2}{k_2} + \dots + \frac{x_n}{k_n} \right) \quad \text{Ecuación (8)}$$

Para calcular la transferencia de calor, U se utiliza en lugar de k/x en la ecuación 2, quedando:

$$Q = UA (T_1 - T_2)t \quad \text{Ecuación (9)}$$

1.1.2. Calentamiento de fluidos

Cuando el vapor proporciona su calor latente, el agua se condensa en la superficie del vaso, y el calor debe conducirse a través de la película de agua. También existe aire antes de calentar la chaqueta, y en algunas ocasiones queda en el vapor. El aire no queda como una película claramente definida, pero podría estar como una gran cantidad de moléculas adyacentes a la superficie. Por razón de simplicidad, se puede asumir que el aire está presente como una película estática a través de la cual se debe conducir el calor. Por lo que se sugiere que varias capas ejercen un considerable efecto en la transferencia de calor. La extensión en la que se da se ejemplifica con el ejemplo 2; el valor asignado al espesor de cada capa son hipotéticas, pero están en el orden correcto.

1.1.3. Ejemplo 2

Se calienta agua en una olla con chaqueta con fuente de vapor, cuya pared es de acero de 5 mm de espesor. Calcular el coeficiente total de transferencia de calor, utilizando los siguientes datos:

Capa	Espesor m x 10 ⁻³	Coefficiente de conductividad térmica W/mK
Película de aire	$x_1 = 0.25$	$k_1 = 0.03$
Película condensada	$x_2 = 0.25$	$k_2 = 0.6$
Costra	$x_3 = 0.25$	$k_3 = 0.4$
Pared de acero	$x_4 = 5.0$	$k_4 = 43$
Costra	$x_5 = 0.25$	$k_5 = 0.4$
Película de agua	$x_6 = 0.25$	$k_6 = 0.6$

Sustituyendo en la ecuación 8:

$$U = \frac{1}{\left(\frac{0.25}{0.03} + \frac{0.25}{0.6} + \frac{0.25}{0.4} + \frac{5.0}{43} + \frac{0.25}{0.4} + \frac{0.25}{0.6} \right) \times 10^{-3}} = 94.94 \text{ W/m}^2\text{K}$$

Claramente, un valor de cerca de 95 W/m²K para una pared de 5 mm de espesor es muy bajo, considerando que el acero tiene una conductividad térmica que puede conducir 4300 W/mK para una pared de 10 mm de espesor.

Otros metales son mejores conductores de calor, por ejemplo el cobre, el cual tiene una conductividad térmica de 379 W/mK. La sustitución por pared de cobre podría aumentar el valor del coeficiente total de transferencia de calor? Repitiendo el cálculo anterior con el cobre en lugar del acero y utilizando los mismos datos quedaría:

$$U = \frac{1}{\left(\frac{0.25}{0.03} + \frac{0.25}{0.6} + \frac{0.25}{0.4} + \frac{5.0}{379} + \frac{0.25}{0.4} + \frac{0.25}{0.6}\right) \frac{m}{W} \times 10^{-3}} = 95.88 \text{ W/m}^2\text{K}$$

Comparando los dos valores se demuestra que aunque la conductividad térmica de la pared de metal es casi nueve veces mayor, el coeficiente total de transferencia de calor tuvo un aumento insignificante de 94.94 a 95.88. Obviamente, otros factores que la pared de metal están involucrados, y la respuesta reside en las otras capas en la pared. En la tabla 1 se demuestra el efecto de usar varios materiales para la pared y el de reducir o eliminar varias capas.

TABLA 1. Efecto del uso de varios materiales y capas.

Material de la pared de la superficie de calentamiento	Espesor de la película condensada m x 10 ⁻³	Espesor de la película de aire m x 10 ⁻³	Espesor de costra m x 10 ⁻³	Espesor de la pared m x 10 ⁻³	Espesor de la costra m x 10 ⁻³	Espesor de la película de líquido m x 10 ⁻³	U W/m ² K
Cobre	0.25	0.25	0.25	5.0	0.25	0.25	95.88
Aluminio	0.25	0.25	0.25	5.0	0.25	0.25	95.80
Acero	0.25	0.25	0.25	5.0	0.25	0.25	94.94
Acero inoxidable	0.25	0.25	0.25	5.0	0.25	0.25	93.36
Vidrio borosilicato	0.25	0.25	0.25	5.0	0.25	0.25	64.87
Acero (película de líquido a la mitad)	0.25	0.25	0.25	5.0	0.25	0.125	96.85
Acero (una costra eliminada)	0.25	0.25	0.25	5.0		0.25	100.93
Acero (película de aire a la mitad)	0.25	0.125	0.25	5.0	0.25	0.25	157.08
Acero (capas eliminadas totalmente)	0.25	0.25		5.0		0.25	107.72
Acero (capas eliminadas totalmente)		0.25		5.0		0.25	112.79
Acero (capas eliminadas totalmente)		0.25		5.0			118.34
Acero (capas eliminadas totalmente)				5.0			8 620.69
Vidrio borosilicato				5.0			200.00
Cobre				5.0			76 923.00

Examinando los valores del coeficiente de transferencia de calor de la tabla 1, se enfatiza la influencia de las superficies de las capas y sus películas en la transmisión de calor. Note especialmente el cambio considerable en el valor de U cuando la película de aire es dividida en dos, y el aumento dramático cuando se elimina totalmente.

El material de la pared tiene un efecto insignificante, a menos que su conductividad térmica sea muy baja (por ejemplo vidrio borosilicato), o que varias películas y capas sean eliminadas totalmente, lo cual es imposible en la práctica.

Esto se puede entender si se compara la conductividad térmica del aire con la de los metales, se puede encontrar que la resistencia a la transferencia de calor de una película de aire de 0.25 mm de espesor es la misma que 360 mm del acero, 2 m de aluminio y más de 3 m de cobre.

1.2 Convección

La base de la transferencia de calor por convección es que pequeños paquetes del fluido en calentamiento se mueven a regiones donde el líquido es más frío, y en esas regiones más frías el calor se dispersa y se distribuye por remolinos, por difusión molecular o por conducción. Los paquetes de fluido más caliente se mueven porque están calentándose y son menos densos que el fluido inicial y tienden a subir, o pueden moverse porque forman parte de un flujo de fluidos en movimiento por una energía que se suministra por un agente externo al fluido, Figura 5. En el primer caso tenemos una convección natural, el cual es usualmente un proceso más lento; en el segundo tenemos una convección forzada, donde la velocidad de transferencia de calor es más alta si se aplica suficiente trabajo externo.



FIGURA 5. Transferencia de calor por convección.

(Fuente: <https://es.slideshare.net/powerpollo/presentacion-transferencia-decalor>)

Existe un gran número de propiedades físicas que afectan la velocidad de transferencia de calor, que se enlista a continuación:

- 1) Propiedades del fluido (viscosidad, densidad, calor específico, coeficiente de expansión);
- 2) Temperatura del fluido y la superficie del cual el calor es suministrado;
- 3) Tamaño y forma del recipiente que contiene el fluido, o del cuerpo inmerso en el fluido;
- 4) Velocidad del fluido;
- 5) Fuerza gravitacional;
- 6) Magnitud del flujo del calor.

El mecanismo exacto de la transferencia de calor por convección no se conoce y el coeficiente de transferencia de calor se debe predecir en base a ecuaciones semi-empíricas. Las ecuaciones para predecir el coeficiente de transferencia de calor utilizan el término llamado *coeficiente de película*, es un valor que se explica cuando el flujo del fluido pasa por una superficie sólida con diferente temperatura, la temperatura del fluido cercano a la superficie se acerca más a ella que la temperatura del fluido más lejano de la superficie. Por conveniencia se asume que el gradiente de temperatura total ocurre en la capa de fluido cercano a la superficie, referido como película, la que representa la resistencia térmica a la transferencia de calor por convección.

El mecanismo de transferencia de calor por convección depende en gran medida de si el flujo del fluido es laminar o turbulento. Cada tipo de flujo se caracteriza por el valor de un factor adimensional asociado a este, llamado número de Reynolds, que se obtiene dividiendo el producto del diámetro de la tubería, la velocidad del fluido y su densidad por la viscosidad, esto es:

$$N_{Re} = \frac{D\rho\bar{v}}{\mu}$$

En el flujo laminar (caracterizado por el número de Reynolds menor a 2000) donde las partículas del flujo de fluido van en líneas rectas en forma paralela a la superficie sólida sin mezclado apreciable; la transferencia de calor con este tipo de flujo ocurre principalmente por difusión térmica. Como el número de Reynolds aumenta el modelo de flujo llega a ser más y más desordenado por la formación de remolinos o vórtices, y el flujo se le conoce como flujo turbulento. La turbulencia produce una gran cantidad de mezclado, lo que produce una buena transferencia de calor y pequeños gradientes de temperatura.

1.3 Radiación

Se conoce como transferencia de calor por radiación, a la transferencia de energía radiante en forma de ondas electromagnéticas, las cuales viajan en línea recta a la velocidad de la luz.

Todos los cuerpos, con temperatura mayor al cero absoluto, radian energía en forma de radiación electromagnética que depende de su temperatura. Entre mayor temperatura mayor es la cantidad de radiación que emite, Figura 6. Cuando la radiación choca con otro cuerpo, porciones de esta pueden reflejarse, transmitirse o absorberse y transformarse en calor. La fracción de la radiación incidente que se absorbe por un cuerpo es igual a su absorptividad. Esto se puede demostrar por la Ley de Kirchoff, que dice que en el equilibrio térmico, la absorptividad de un cuerpo es igual a su emisividad. Un cuerpo que tiene una absorptividad de uno, absorbe todas las radiaciones incidentes, es un perfecto radiador, con una emisividad de uno. Tal cuerpo no puede reflejar la energía radiante y aparece en color negro y se le conoce como cuerpo negro. Las superficies con emisiones menores a uno se conocen como superficies grises.

Cualitativamente, cuando un cuerpo negro se calienta, la cantidad de radiación emitida aumenta, y se emite a longitudes de onda más cortas. Cuantitativamente, la energía E_λ emitida a una longitud de onda dada λ está en función de la temperatura T y se rige por la Ley de Planck:

$$E_\lambda = \frac{8\pi hc \lambda^{-5}}{e^{hc/k\lambda T} - 1} \quad \text{Ley de Planck}$$

Donde h es la constante de Planck, 6.626×10^{-34} Js, c es la velocidad de la luz, 3.00×10^8 ms⁻¹, k es la constante de Boltzmann, 1.38×10^{-23} JK⁻¹, y T es la temperatura en K.

Se ha demostrado que el poder emisivo de un cuerpo negro es proporcional al cuarto poder de la temperatura absoluta. Esta relación se conoce como Ley de Stefan.

$$E_{total} = \sigma T^4 \quad \text{Ley de Stefan}$$

Donde E_{total} , es el poder total emisivo del cuerpo negro, energía por unidad de tiempo y por unidad de área de la superficie radiante. La constante de proporcionalidad, σ , es la constante de Stefan, con un valor de 5.67×10^{-8} Wm⁻²K⁻⁴, y T es la temperatura absoluta.

La radiación térmica no se distribuye uniformemente en todo el espectro electromagnético, pero se concentra en la región de la longitud de onda del espectro visible, más allá del final del rojo, Figura 7. Así la transferencia de calor por radiación térmica muchas veces se conoce como calentamiento infrarrojo. Como la temperatura de un cuerpo aumenta, las longitudes de onda que transportan la máxima intensidad de radiación llegan a ser más cortas. A temperaturas mayores de 800°C suficiente energía se emite en la región visible para que el cuerpo sea así mismo luminoso. A 800°C la longitud de onda de la radiación visible corresponde a la luz roja, y el cuerpo se dice está calentado al rojo, pero una porción mayor de la

2. Transferencia de calor

energía radiante aún se transporta por una onda infrarroja mayor. A temperatura en la región de 3000°C , la energía radiante está emitiendo todo el espectro visible, y el cuerpo se dice esta calentado al blanco.

Una característica especial de esta forma de transmisión de calor, es que la energía radiante penetra una corta distancia (1 a 2 mm) dentro de los materiales y el efecto del calentamiento ocurre bajo la superficie. Esta propiedad puede ser de considerable importancia en donde se calientan los materiales en capas de películas delgadas.

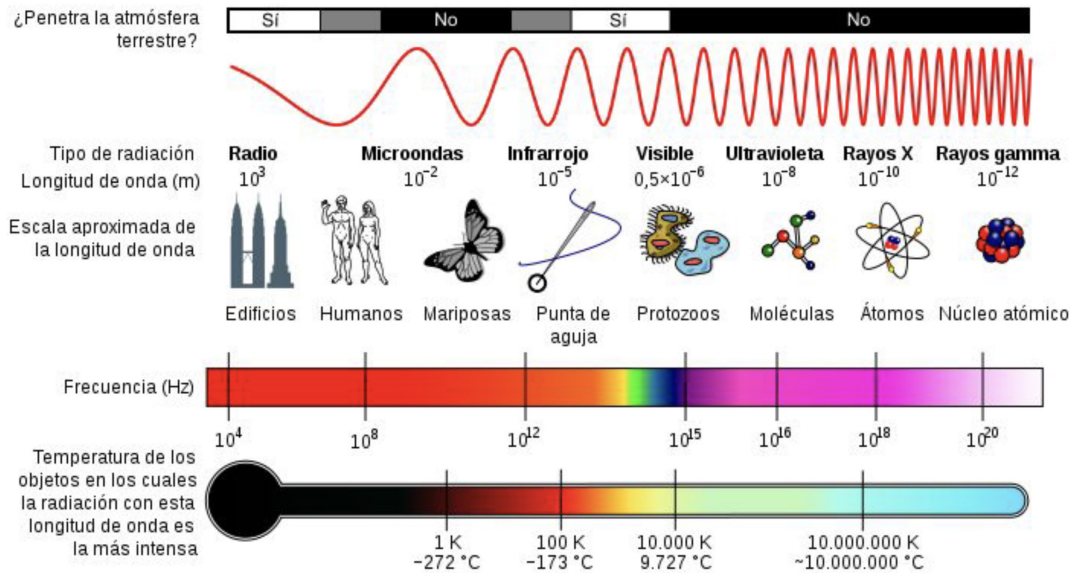


FIGURA 6. Espectro de longitudes de onda emitidas por radiación. (Fuente: es.wikipedia.org).

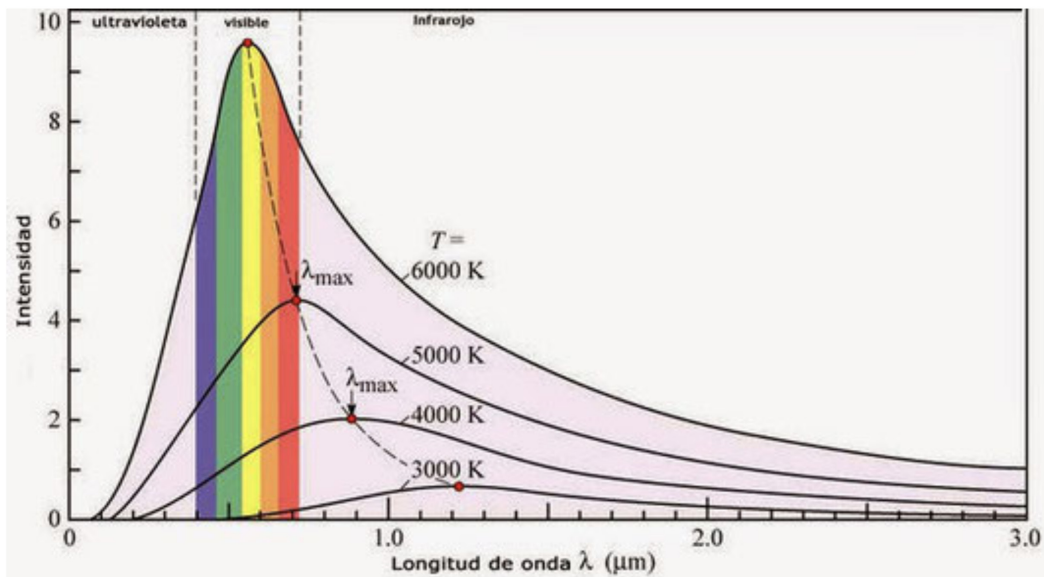


FIGURA 7. Radiación y temperatura a diferentes longitudes de onda. (Fuente: fisic.ch).

La absorción de la energía en la sustancia depende de las propiedades de los materiales, pero en general, más energía se puede absorber en colores oscuros, opacos, superficies rugosas, y menos en colores claros, transparentes y sustancias de superficies lisas.

2. Fuentes de energía calorífica

La energía calorífica se transfiere dentro o fuera de un sistema, directamente o indirectamente por medio de un agente de transferencia de calor.

El calentamiento directo implica la transferencia de calor de un combustible para la combustión o de un calentador con resistencia eléctrica por medio de la conducción, convección o radiación.

El calentamiento indirecto es un proceso en dos pasos; el primer paso es la transferencia de calor del sistema a un agente de transferencia de calor líquido, vapor o gas; el segundo paso es la transferencia de calor entre el agente de transferencia de calor y el segundo sistema.

En la industria farmacéutica los agentes de transferencia de calor más comúnmente utilizados son: vapor, agua, aceite y aire. Las temperaturas usadas no son usualmente altas para que requieran otros agentes.

2.1 Combustión

En el sistema de calentamiento por combustión, la energía se suministra por una rápida combinación de oxígeno con compuestos que contengan carbono, hidrogeno y azufre. Esos combustibles pueden ser sólidos como carbón; líquidos como el aceite; o gas como el gas natural. El equipo para la combustión se divide en dos tipos: combustión directa e indirecta:

- La combustión directa implica un sistema de calentamiento por medio de contacto directo con la flama o con los productos de combustión, Figura 8. El calentamiento por combustión directa es útil para altas temperaturas, mayores de 1500°C. Esta es relativamente eficiente y barata, porque no se utilizan agentes intermediarios de transferencia de calor. Una gran desventaja es la falta de respuesta inmediata en el control de la temperatura, con una posibilidad de un sobrecalentamiento. Una segunda desventaja es la tendencia a la contaminación del sistema en calentamiento por los productos de la combustión. En la industria farmacéutica temperaturas elevadas son raramente requeridas, y las desventajas de la combustión directa sobrepasan las ventajas.
- La transferencia de calor por combustión indirecta al sistema es por medio de conducción a través de una pared metálica o refractaria. El principal uso del equipo de combustión indirecta en esta industria es la generación del vapor, el cual se utiliza como agente de transferencia de calor.

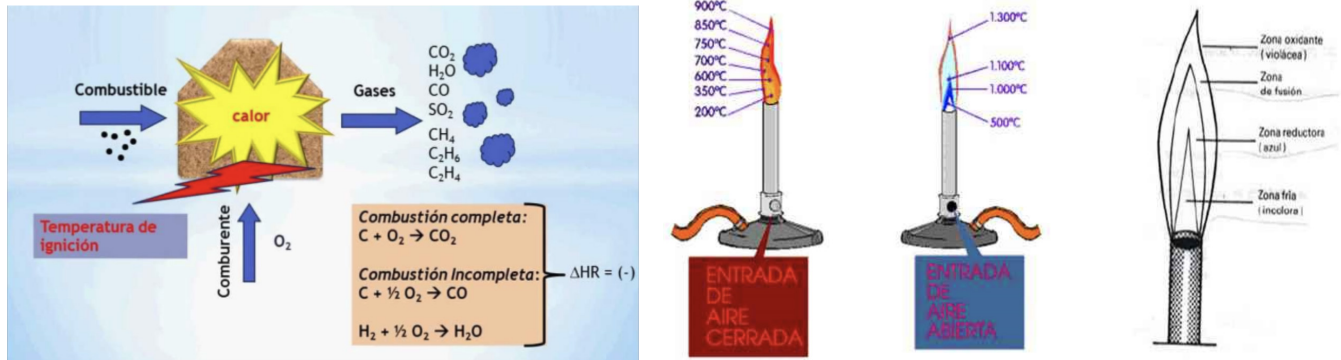


FIGURA 8. Proceso de combustión y temperaturas de las zonas del mechero. (Fuente: youtube.com; partesdel.com).

2.2 Sistema de vapor

Uno de los agentes de transferencia de calor más comúnmente utilizado en la industria farmacéutica es el vapor, el cual difiere de muchos otros agentes de transferencia de calor en que este es un vapor condensable y su uso implica dos diferentes tipos de calor, calor sensible y calor latente de vaporización.

El calor sensible se puede detectar por medio de los sentidos y se evidencia por cambios en la temperatura. La cantidad de calor sensible que está disponible para la transferencia se puede expresar por la ecuación:

$$Q = WC_p\Delta T$$

Donde Q es la cantidad de calor; W es el peso del vapor; C_p es la capacidad calorífica a presión constante, y es la cantidad de calor requerida para cambiar la temperatura de una unidad de peso de vapor en un grado; y ΔT es la diferencia de temperatura entre el vapor y el sistema implicado en la transferencia de calor.

Cuando el vapor se enfría a su temperatura de saturación, además de eliminar el calor podría causar su condensación. Este cambio de fase de vapor a líquido libera energía calorífica, la cual es igual a la energía absorbida para convertir agua a vapor a la misma presión y temperatura. Este calor se llama calor latente de vaporización. El proceso toma lugar a temperatura constante sin cambio de temperatura.

El vapor a presión y temperatura de saturación se le denomina vapor saturado. Cuando su temperatura se eleva por arriba de la temperatura de saturación a la misma presión, se le denomina vapor sobrecalentado. Cuando el vapor se condensa parcialmente, la mezcla resultante de vapor y líquido se le conoce como vapor húmedo.

A presiones altas, la temperatura de saturación del vapor se aumenta. Cuando el vapor se utiliza para el calentamiento, están implicados dos calores sensibles (el calor sensible del vapor y del líquido resultante) y un calor latente. El vapor sobrecalentado proporciona calor sensible hasta que alcanza la temperatura de saturación, y entonces proporciona el calor latente de vaporización hasta su completa condensación. Si la transferencia de calor continua, el líquido resultante proporciona calor sensible hasta que su temperatura alcanza la del sistema en calentamiento. El calor latente constituye la mayor parte del calor transferido. Por ejemplo, si el vapor sobrecalentado a presión atmosférica y 300°F se está utilizando para mantener un vaso a 150°F, las siguientes cantidades de calor se transfieren: calor sensible del vapor, 42.4 Btu/lb; calor latente, 970.3 Btu/lb; calor sensible del agua condensada, 62.0 Btu/lb.

Por diferentes razones el vapor tiene una amplia aplicación como agente de transferencia de calor en la industria farmacéutica: Se ha encontrado que el rango de temperatura que suministra es totalmente adecuado; la fuente básica, el agua, es abundante y barata; la temperatura es fácilmente controlada por el uso de válvulas; no es tóxico ni inflamable y puede utilizarse en áreas peligrosas; suministra una gran cantidad de calor por unidad de peso y un alto coeficiente de transferencia de calor, además tiene un uso importante en la esterilización. Su principal desventaja es su alta presión de vapor; por lo que se requiere un sistema de tuberías de gran fuerza y peso para la presión requerida a temperaturas altas del vapor, Figura 9.

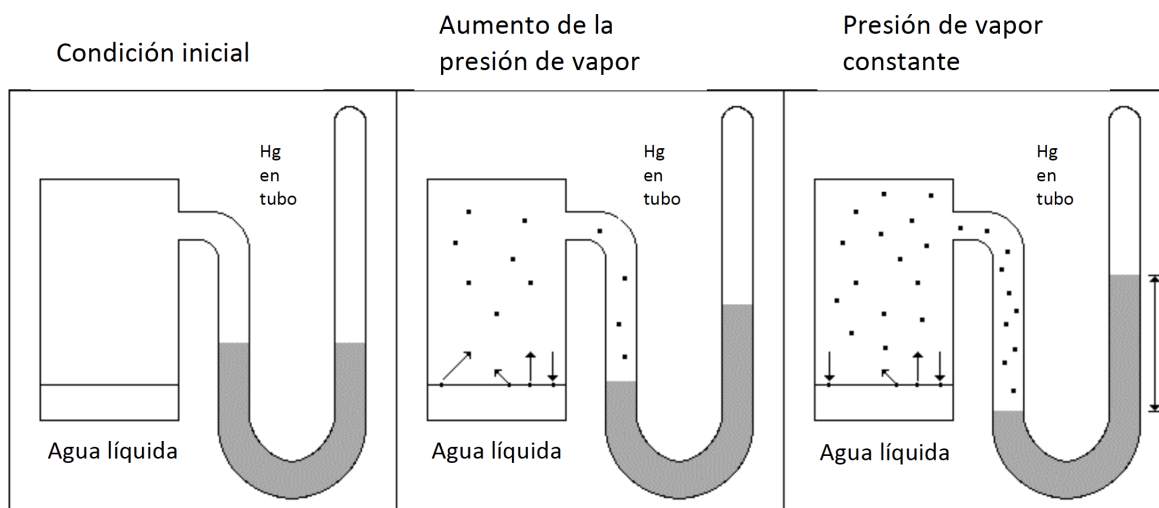


FIGURA 9. Diferentes estados de la evaporación del agua. (Fuente: uprh.edu).

2.3 Sistema de líquido-térmico

Los líquidos térmicos utilizados para transportar el calor deben encontrarse en forma de líquidos, vapores o ambos. Se pueden usar para el calentamiento a altas temperaturas que son poco prácticas para el vapor. Los líquidos como aceites hidrocarbonados, difenilos y sales fundidas, tienen altos puntos de ebullición y bajas presiones de vapor en comparación con los sistemas acuosos. Las presiones bajas que provocan, reducen el peligro y permiten el uso de sistemas de tuberías ligeras.

2.4 Sistemas eléctricos

El calentamiento eléctrico ha ganado amplia preferencia en muchas operaciones pequeñas, porque sus ventajas sobrepasan el alto costo relativo comparado con otros combustibles. Las ventajas incluyen, operación limpia por la ausencia de productos de combustión; respuesta rápida; precisión y uniformidad en el control de temperatura; facilidad en obtener altas temperaturas; seguridad; fácil disponibilidad y conveniencia de operación.

El sistema de calentamiento eléctrico se divide en cuatro tipos:

- a) calentamiento por resistencia: la energía eléctrica se convierte en calor por un flujo a través del elemento de la resistencia;
- b) calentamiento por arco: en el cual la corriente fluye a través de una resistencia de gas o vapor;
- c) calentamiento por inducción: en el cual el calor se produce por remolinos de corrientes en un conductor que se encuentra en un campo magnético cambiante;
- d) calentamiento dieléctrico: en el cual el calor se genera en materiales no conductores sometiéndolos a un campo eléctrico alterno de alta frecuencia.

Calentamiento por resistencia es la fuente de calentamiento eléctrico más comúnmente utilizada en la industria farmacéutica. Esta energía se convierte completamente en energía calorífica. Los elementos de calentamiento están hechos generalmente de una aleación de níquel-cromo, tienen una alta resistencia por unidad de longitud, un alto punto de fusión y alta resistencia a la oxidación, además pueden alcanzar temperaturas mayores de 1000°C.

Los calentadores de resistencias se pueden utilizar para transmitir el calor por conducción, convección o radiación. Los calentadores de contacto o de conducción están hechos de diferentes formas, conforme la configuración del sistema de calentamiento. Los calentadores de convección pueden ser de tipo inmersión, para el calentamiento de líquidos en tanques, o en forma de tubos o tiras sobre los cuales fluyan los líquidos o vapores a ser calentados, Figura 10.



FIGURA 10. Diferentes tipos de resistencias. (Fuente: areatecnologia.com).

2.5 Sistemas de enfriamiento

Los sistemas de enfriamiento y calentamiento se consideran intercambiables. En cada caso el calor se transfiere del sistema de mayor temperatura al de menor temperatura. Tales sistemas comúnmente utilizan agua, aire, evaporación o refrigeración mecánica.

En el enfriamiento con aire, una consideración importante es tener una gran superficie para la transferencia de calor, así como una gran velocidad de aire. Esto es necesario porque los coeficientes de transferencia de calor del aire son relativamente bajos.

El sistema de enfriamiento con agua tiene un mayor coeficiente de transferencia de calor que los sistemas con aire. Su principal desventaja es la creciente escasez del suministro de agua industrial, especialmente durante el verano. Para evitar esta dificultad, es necesario recircular el agua. El calor se elimina del agua por el paso a través de torres de enfriamiento o estanques, por el cual la superficie del agua es expuesta al paso del aire y el enfriamiento toma lugar por la transferencia del calor sensible y del calor latente de vaporización. Cuando se requieren temperaturas menores a las condiciones ambientales, se debe usar refrigeración mecánica.

3. Equipo para transferencia de calor

En la industria farmacéutica, se prefiere un equipo de transferencia de calor sin flama, ejemplo, un equipo que no utilice combustión como fuente de calor directo. El calor eléctrico o indirecto como agente de transferencia de calor es el más comúnmente utilizado. El equipo utilizado para el calentamiento de líquidos y semisólidos es principalmente de tres tipos principales: baños de calentamiento, marmitas y cambiadores de calor.

3.1 Baños de calentamiento

El equipo más simple y más barato de transferencia de calor es el baño de calentamiento, el cual consiste de una fuente de calor, un recipiente lleno con el agente de transferencia de calor, y un medio para controlar la temperatura. El calor se suministra por calentadores eléctricos de inmersión, vapor condensante o un mechero con gas. Los agentes de transferencia de calor comúnmente usados para este propósito son el agua, vapor y aceites, que mantienen una temperatura uniforme y previenen un sobrecalentamiento localizado. Utilizar un líquido para la transferencia de calor en su punto de ebullición, es el método más simple de controlar la temperatura. La temperatura constante de un sistema se mantiene si está en contacto con el líquido en ebullición o de su vapor. Cuando se requieran otras temperaturas, un control de temperatura se debe utilizar. Un método común para controlar la temperatura consiste de un calentador eléctrico de inmersión con un control de dos posiciones, que se describirá más adelante en el apartado de medida y control de temperatura. La regulación de la temperatura en tales sistemas se mejora con el aumento del volumen del baño, Figura 11.

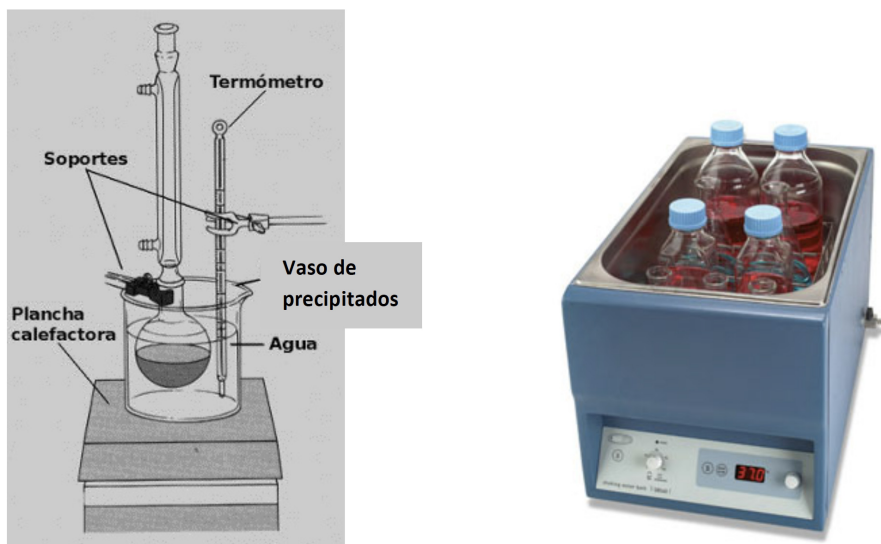


FIGURA 11. Diferentes tipos de baños.

(Fuente: <http://www.sabelotodo.org/quimica/calentamiento.html>, reles.com.pe).

3.2 Marmitas

Cuando los volúmenes de líquidos y semisólidos son mayores de los que se pueden manejar fácilmente en un baño de agua, se requieren calentadores o enfriadores y las marmitas son frecuentemente utilizadas. Una marmita es un vaso con una parte para suministrar o eliminar calor del contenido. Las marmitas son usualmente ollas de forma redonda con fondo plano o ligeramente semiesférico. Pueden ser abiertas o cerradas, con ajuste móvil o con tapa de presión hermética. Para la agitación la marmita contiene, un agitador o un raspador, el cual también aumenta la velocidad de transferencia de calor y previene un sobrecalentamiento localizado. El calor se transfiere al contenido de la marmita por medios indirectos. El vaso debe calentarse por combustión directa, pero en la industria farmacéutica se utilizan casi universalmente el calentamiento eléctrico o con agentes de transferencia de calor. Los elementos para el calentamiento eléctrico pueden ser de forma de calentadores de inmersión o contruidos dentro de la pared de la marmita. Los agentes de transferencia de calor pueden ser transportados a través de espirales, los cuales se encuentran sumergidos directamente en el material a ser calentado, o circulando dentro o alrededor de una chaqueta externa.

La chaqueta muchas veces se utiliza en las marmitas que requieren limpieza frecuente y para marmitas forradas de vidrio que son difíciles de equipar con espirales internas. La chaqueta consiste de una cubierta externa rodeando al vaso. Algunas veces se construyen baffles o canales dentro de la chaqueta para mejorar la transferencia de calor y suministrar un calentamiento uniforme. El mismo resultado se puede obtener con el uso de boquillas ajustadas a un movimiento giratorio del agente de transferencia de calor dentro de la chaqueta. Los agentes de transferencia de calor usualmente utilizados en las marmitas son el vapor, agua y aceites para transferencia de calor, Figura 12.



FIGURA 12. Diferentes tipos de marmitas.
(Fuente: proveedoradiez.com.mx, lahostelera.com).

3.3 Intercambiadores de calor

El equipo de transferencia de calor ampliamente discutido (baños de calentamiento y marmitas) es de tipo lote. Cuando se requiere un calentamiento o enfriamiento continuo en el flujo de fluidos, se utilizan los intercambiadores de calor. Un intercambiador de calor es un aparato en el cual el calor se transfiere de un fluido a otro por paso a través de una interfase sólida, tal como la pared de un tubo. Los intercambiadores de calor difieren en cuanto a tamaño, forma y material usado para separar los dos fluidos. Otra importante consideración es la naturaleza del flujo y la velocidad del fluido adyacente a la interfase sólida.

Un tipo de intercambiador de calor ampliamente utilizado en la industria farmacéutica es el calentador con aire, una parte integral de muchos sistemas de secado. El calor del vapor condensante dentro de los tubos se transfiere al aire que fluye sobre los tubos. Los tubos con aletas son utilizados para aumentar la superficie de transferencia de calor en contacto con el aire. Un ventilador usualmente impulsa el aire a través de los tubos para aumentar la velocidad de transferencia de calor.

Otro tipo de aparato simple de transferencia de calor es el intercambiador de calor de doble tubo. Este consiste de un tubo dentro de otro, Figura 13. Un fluido fluye a través del tubo interno, y el segundo fluye a través del espacio anular entre la pared del tubo interno y el externo. Una adaptación de este tipo de unidad es el intercambiador de calor de superficie raspada. Este añade una flecha giratoria con hojas de raspado en el tubo interno a través del cual el producto fluye. El raspador proporciona agitación y raspado de la superficie de transferencia de calor. La agitación y la acción de raspado producen películas delgadas y una gran turbulencia que da un aumento en la velocidad de transferencia de calor. Esta unidad se ha utilizado en preparaciones continuas de enfriamiento de emulsiones, geles y cremas.

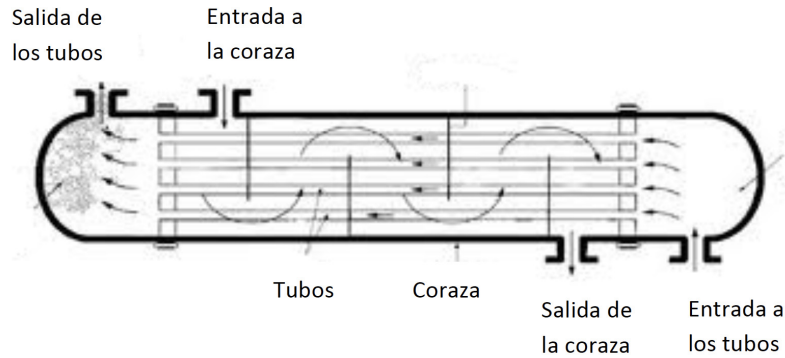


FIGURA 13. Intercambiador de calor. (Fuente: monografías.com).

4. Instrumentación y Control

4.1 Medición de la temperatura

La temperatura se mide indirectamente, o sea, por la medición de propiedades físicas que cambian con la temperatura. Numerosos aparatos están disponibles para medir la temperatura, se basan en cambios físicos de varios elementos sensibles a la temperatura.

Los instrumentos más comunes para medir la temperatura se dividen en tres principales clasificaciones:

- a) Sistemas de expansión
- b) Sistemas eléctricos
- c) Sistemas de radiación

4.1.1. Sistemas de expansión

Los instrumentos de medición de temperatura más simples son los termómetros, el cual depende de la tendencia de los materiales a expandirse cuando se calientan. El termómetro de vidrio, consiste de un bulbo lleno con mercurio, alcohol u otro líquido, con un capilar dentro de este, el cual indica la temperatura por medio de los cambios de altura de la columna del líquido dentro del capilar con los cambios de temperatura, Figura 14.

Otro ejemplo de un sistema de expansión para medir la temperatura es el termómetro bimetálico, el cual consiste de dos láminas metálicas de diferente material unidas. La diferencia en la expansión de los metales causa una deformación o doblado gradual, este movimiento se transfiere a un indicador en una escala graduada, Figura 15.



FIGURA 14. Termómetro de vidrio.
(Fuente: allafrance.com).

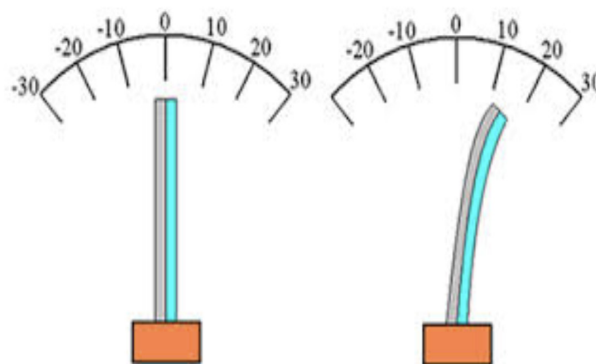


FIGURA 15. Termómetro bimetálico.
(Fuente: alunosonline.uol.com.br).

Termómetro de resorte-presión, se utiliza para instalaciones fijas, especialmente cuando la temperatura debe leerse a distancia del sistema a medir. El instrumento utiliza el principio básico de que un fluido en expansión contenido dentro de un sistema de volumen constante, la presión resultante está en función de la temperatura. Este consiste de un elemento sensible relativamente largo o bulbo conectado a una espiral de tubo aplanado por medio de un capilar. El sistema se llena con líquido, gas o un líquido vaporizable. Los cambios de temperatura en el bulbo causan cambios de presión que son transmitidos a través del capilar al tubo en espiral. El tubo se expande o se contrae y por medio de una unión de posición a un indicador o pluma se registra. El elemento bimetálico compensa los cambios de temperatura en el tubo en espiral. Estos instrumentos son útiles, porque son robustos y están hechos para indicar, registrar o controlar a distancias mayores de 200 pies del elemento sensible, Figura 16.



FIGURA 16. Termómetro de gas. (Fuente: angelaerazobfisica-WordPrss.com).

4.1.2. Sistemas eléctricos

Los efectos eléctricos por lo cual se puede medir la temperatura son de dos tipos:

- Cambios en la resistencia eléctrica y generación de fuerza electromotriz. Cambios en la resistencia eléctrica debida a la temperatura son utilizados en el termómetro de resistencia. Este instrumento consiste de una espiral hecha de un alambre fino de níquel o platino enrollado en un soporte cerámico y encerrado en un tubo de vidrio o cuarzo. El cambio en la resistencia eléctrica del alambre se puede medir con una gran precisión por medio de un circuito de puente Wheatstone. El termómetro de resistencia es el tipo más exacto de aparato para medir la temperatura.
- La generación de fuerza electromotriz (emf) por calentamiento se utiliza en el termopar. El elemento sensible a la temperatura consiste de dos metales diferentes soldados juntos en las terminaciones para formar las uniones. Cuando una unión se calienta, se genera un potencial, el cual está en función de la diferencia de temperatura entre las uniones. Si una unión se mantiene a una temperatura fija, la emf generada está en función de las otras uniones. La emf se mide por medio de un potenciómetro o por un medidor de milivolt especialmente diseñado, este último medidor no requiere otra fuente de energía para servir como indicador, pero puede provocar un error por los cambios en la línea de resistencia. El potenciómetro es un instrumento de medición más complicado, pero es más exacto para medir la emf sin problemas en los cambios en la línea de resistencia, Figura 17.

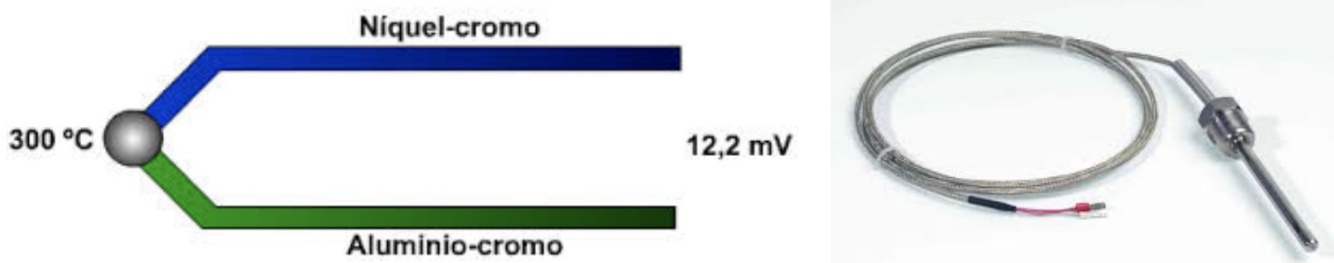


FIGURA 17. Termopar (Fuente: Intrave.com).

4.1.3. Sistemas de radiación

Instrumentos que miden la temperatura por medio de la medición de la energía radiante son llamados pirómetros. Su uso se limita a temperaturas relativamente altas y se basa en la ley de transmisión de energía radiante.

En el pirómetro óptico la intensidad de radiación se mide a una longitud de onda determinado. Un pirómetro óptico típico consiste de un telescopio que contiene un filamento rojo monocromático (0.65 micrones) y una lámpara cuya intensidad puede variar ajustando la corriente en el filamento. El pirómetro

se apunta al objeto cuya temperatura se va a medir. La corriente del filamento se ajusta hasta que la intensidad del filamento y el objeto son las mismas, ejemplo, el punto en la que la imagen del filamento desaparece. La corriente del filamento se calibra en términos de la temperatura. El principal inconveniente del instrumento es que se debe operar manualmente y no se puede utilizar para el registro o control automático, Figura 18.

El pirómetro de radiación se puede adaptar a un registro y control de temperatura automático. Este mide la radiación total a todas las longitudes de onda. Consiste de un lente u otro sistema óptico que enfoca la radiación de un objeto caliente en un termopar o termopila (un número de termopares soldados en serie para multiplicar la capacidad de emf) para medir la emf generada. La emf se relaciona con la energía que cae en el termopar, el cual está en función de la temperatura de la fuente de calor a medirse, Figura 19.

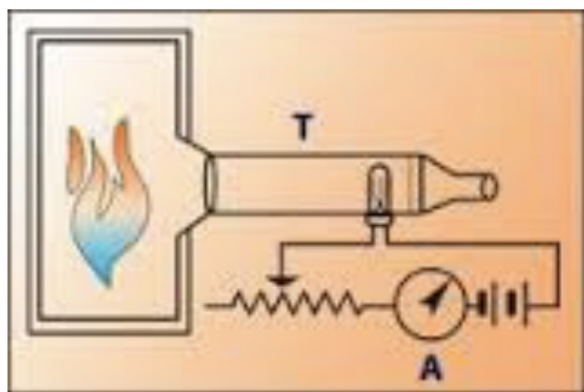


FIGURA 18. Pirómetro óptico.
(Fuente: fisicaidued.blogspot.com).



FIGURA 19. Pirómetro de radiación.
(Fuente: axelnav.wordpress.com)..

4.2. Control de temperatura

Un medio simple de control de temperatura es por supervisión humana. El reloj del operador que indica la temperatura y abre una válvula o switch que permite más calor en el sistema cuando la temperatura cae por debajo del nivel deseado. Cuando la temperatura es muy alta, la válvula o switch se cierra manualmente. Si la temperatura se controla automáticamente, el sistema de control debe duplicar las acciones del operador humano, realizando las siguientes funciones:

- Medir el proceso de temperatura
- Comparar el proceso de temperatura con el valor deseado
- Analizar la desviación o error y realizar la corrección necesaria
- Corregir la entrada de calor

4.2.1. Control de dos posiciones

El tipo más simple y más barato de los sistemas de control automático utiliza un controlador de dos posiciones o encendido-apagado. La operación del controlador es tal que cuando la temperatura cae por debajo del punto de control o del valor deseado, el calor entra y se enciende; cuando la temperatura aumenta por arriba del punto de control el calor se corta.

Un ejemplo familiar de tal controlador es el termostato utilizado para sistemas simples de calentamiento eléctrico. El termostato consiste de una banda bimetálica la cual sirve como un switch en el circuito de calentamiento eléctrico. La banda esta puesta cuando la temperatura está por debajo del punto de inicio, la banda cierra un vacío en el circuito. Cuando la temperatura aumenta por arriba del punto de control, la expansión térmica de la banda causa que este se doble lejos del contacto eléctrico, este movimiento abre el circuito cerrando el flujo de calor. En la práctica actual, el termostato no enciende o apaga exactamente en el punto de control. Por lo que existe un pequeño intervalo de temperatura, referido como una diferencial entre los puntos de encendido y apagado.

La principal deficiencia del controlador de dos posiciones es que su respuesta no toma en cuenta el tamaño de la desviación del punto inicial. La acción correctiva del controlador es muy drástica, ejemplo, la entrada de calor es mucha o poca para mantener la temperatura deseada. El resultado es que la temperatura del sistema está continuamente cambiando, ciclando de arriba a abajo. Además, existe un inherente retraso o demora en la respuesta del sistema para cambiar la acción del controlador. El retraso causa que la temperatura se exceda o quede por debajo de la diferencial de la temperatura inicial del controlador. Si la diferencial se hace más pequeña para reducir la magnitud de fluctuación de la temperatura, el mecanismo de control opera más frecuentemente y como consecuencia se desgasta más rápido. Esta dificultad es inherente en la operación del controlador de dos posiciones, Figura 20.



FIGURA 20. Termostato. (Fuente: manomano.es)

4.2.2. Control proporcional

El problema del ciclado de temperatura que se encuentra en el sistema de dos posiciones se puede superar por el uso de un sistema de control proporcional, en este la señal de salida del controlador y el calor suministrado al sistema son proporcionales a la desviación del sistema de temperatura del punto de control. La sensibilidad del controlador se puede cambiar variando la banda proporcional, la cual es el rango del valor a través del cual la temperatura debe pasar para mover el elemento de control final (el mecanismo que varía el calor de entrada) a través del rango de operación total. Una banda proporcional muy estrecha se desgasta a causa de que la temperatura del sistema cicla arriba y abajo del punto de control, mientras una excesiva amplitud en la banda proporcional produce una respuesta lenta para el cambio de temperatura. La banda proporcional esta usualmente moviéndose de la banda más estrecha a la ancha en la cual el ciclado no ocurre.

Bajo condiciones ideales, la temperatura se estabiliza en el punto medio de la banda proporcional. Si la carga de calor cambia se produce un compensación o desviación sostenida del punto de control, como se ejemplifica en el control proporcional del calentamiento de aire para secadores de bandejas. Cuando el controlador se ajusta adecuadamente, la temperatura está en el punto de control, y no hay compensación. Si la temperatura del aire externo cae, la carga de calor se incrementa y más calor se requiere para el calentamiento del aire más frio. Para liberar el calor, el control de energía debe abrirse y quedar en esa posición hasta el final del incremento de la carga de calor, provocando una desviación en la temperatura del punto de control o del balance. Cuando el balance ocurre, este puede eliminarse por el uso de un control de reajuste.

Los sistemas que requieran frecuentemente el cambio en la carga de calor, se pueden controlar con el uso de un controlador proporcional más un reajuste automático. Tal controlador suministra un reajuste automático, el cual tiende a corregir los cambios de carga obtenidos. La respuesta del reajuste automático también se conoce como control proporcional de velocidad fluctuante, ajusta la señal de salida a una velocidad proporcional a la desviación de la temperatura del punto de control. La respuesta general del controlador es la suma de la capacidad de la acción del control proporcional y del reajuste automático. Esta combinación de respuestas hace útil al controlador para la regulación de la temperatura de todos los procesos farmacéuticos comúnmente utilizados.

El tipo de controlador proporcional de temperatura comúnmente utilizado es el controlador neumático. Este instrumento se conecta a un compresor de aire que produce una señal de salida que consiste en una variación en la presión del aire existente. La señal del aire comprimido se transmite al elemento de control, el cual cambia la entrada de calor al sistema siendo controlado. El elemento sensible a la temperatura usualmente utilizado en tales sistemas es el termómetro de resorte presión. Cuando se requiere una rápida respuesta se pueden utilizar elementos eléctricos y controladores eléctricos o electrónicos.

4.2.3. Elementos de control final

Después que la desviación de la temperatura se percibe por el controlador, la señal se envía y se recibe por el elemento de control final, el cual actúa directamente para cambiar la entrada de calor al sistema.

En un sistema de control de dos posiciones la señal se envía por el controlador en forma de abrir o cerrar el circuito eléctrico.

En el control de dos posiciones de sistemas de calentamiento eléctricos, el elemento de control final es el contacto o relevo que abre y cierra el circuito. En sistemas de calentamiento con vapor o líquidos térmicos, el circuito eléctrico opera una válvula solenoide, la cual controla el flujo del agente de transferencia de calor. Este consiste de dos partes básicas, un solenoide (electromagneto) el cual es un centro movable, y una válvula que contiene un orificio con un tapón para restringir o permitir el flujo. Cuando la espiral solenoide es energizado por el flujo de corriente, el centro movable se eleva, y la válvula se abre. Cuando se corta la corriente un arranque actúa para cerrar la válvula.

En los sistemas de control proporcional, el elemento de control final varía la entrada de calor sobre un rango de valores, en lugar de solo dos. El control proporcional de sistemas de calentamiento eléctrico se obtiene por el uso de neumáticos o resistencias operadas con un motor eléctrico o transformadores variables.

Los sistemas de vapor y líquidos térmicos utilizan válvulas de control. Una válvula de control consiste de dos partes principales, un cuerpo de la válvula y un ejecutor. El cuerpo de la válvula tiene un ajuste de presión hermético, el cual contiene un orificio de área variable a través del cual el fluido fluye. El ejecutor suministra el poder que mueve un tapón o bafle que controla la abertura del orificio. El ejecutor puede ser de poder neumático, eléctrico o hidráulico.

Las válvulas de control más extensamente utilizadas son de poder neumático. La presión del aire del controlador se ejerce en el diafragma, el cual opone la fuerza de arranque. La fuerza resultante regula el movimiento del vástago de la válvula, y posiciona el tapón de la válvula. La operación neumática ofrece la ventaja de ser simple en su operación y segura en áreas peligrosas.

Bibliografía

- Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. First ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1970.
- Shotton E, Ridgway K. Physical Pharmaceutics. Oxford: University Press; 1974.
- Cooper JW, Gunn C. Cooper and Gunn's Tutorial Pharmacy. Pitman Medical; 1986.
- Foust AL, Wenzel LA, Clump CW. Principios de operaciones unitarias. Segunda Ed. México: Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V.;1998.
- McCabe WL, Smith JC, Harriot P. Operaciones unitarias en Ingeniería Química. Séptima Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
- Perry RH, Green DW, Maloney JO. Perry manual del ingeniero químico, Tomo III. Sexta Ed. México: McGraw-Hill; 1994.

3.

Secado

Dra. Beatriz Espinosa Franco

El Tema 3 abordará la terminología de transferencia de masa, psicometría, la importancia que tiene en el área farmacéutica, teoría del secado, secado de sólidos, clasificación de secadores.

Introducción

El secado es la eliminación de un líquido de un material por la aplicación de calor y la transferencia del líquido dentro de una fase de vapor no saturado. Esta definición aplica solo a la eliminación de una pequeña cantidad de agua. El secado y la evaporación se distinguen por la cantidad de líquido eliminado de un sólido.

El secado es un proceso unitario que se utiliza en la fabricación de medicamentos, como en la preparación de gránulos, que pueden utilizarse en esa forma o convertirse en tabletas o cápsulas. También se utiliza en el proceso de materiales, por ejemplo, la preparación de hidróxido de aluminio seco, lactosa secada por atomización y la preparación de extractos en polvo.

El secado se utiliza para reducir el volumen y el peso, por lo tanto baja el costo de transporte y almacenaje. Otros usos incluyen ayudar en la conservación de fármacos de origen animal o vegetal, minimizando el crecimiento de bacterias y hongos en materiales que contienen agua; facilitando la molienda porque el material se vuelve más friable, también mejora sus propiedades físicas (los polvos secos fluyen más fácilmente), previene la corrosión de los recipientes por la humedad y previene la descomposición por hidrólisis.

Los productos secos son más estables que los húmedos, como en el caso de diferentes sustancias como aspirina, ácido ascórbico, penicilina, sales efervescentes y polvos higroscópicos. El secado reduce la reactividad química del agua que queda. Después de eliminar la humedad de esos materiales, estos se mantienen con bajos niveles de humedad por el uso de desecantes y/o materiales de empaque con baja transmisión de humedad. Varios procesos se utilizan para la eliminación de la humedad en la producción de esos materiales.

Sin embargo, existen otros métodos no térmicos de secado, como exprimir un sólido para eliminar el líquido (la compresión de una esponja mojada), la extracción del líquido de un sólido por el uso de un solvente, la adsorción de agua con el uso de desecantes (como cloruro de calcio anhidro), la absorción de la humedad de los gases que pasan a través de una columna de ácido sulfúrico, y la desecación de un sólido colocándolo dentro un recipiente sellado con un material que elimine la humedad (sílica gel en un desecador).

1. Teoría de secado

El método térmico de secado de sólidos incluye dos procesos fundamentales. La transferencia de calor y transferencia de masa.

El calor se transfiere al material a secar para proporcionarle el calor latente necesario para vaporizar la humedad. La transferencia de masa se encuentra en la difusión del agua a través del material a la superficie de evaporación, con la subsecuente evaporación del agua de la superficie y la difusión del vapor resultante dentro del flujo de aire que pasa.

El proceso de secado se puede entender mejor si la atención se enfoca en la película de líquido en la superficie del material a secar. La velocidad de evaporación de esta película está relacionada con la velocidad de transferencia de calor por la ecuación:

$$dW/d\theta = q/\lambda \quad \text{Ecuación (1)}$$

Donde $dW/d\theta$ es la velocidad de evaporación en libras de agua por hora; q es la velocidad total de transferencia de calor (BTU por hora); y λ es el calor latente de vaporización del agua (BTU por libra).

La velocidad de difusión de la humedad dentro del flujo de aire se expresa en una ecuación similar a la de transferencia de calor. La fuerza conductora es una diferencial de la humedad, mientras que la transferencia de calor es una diferencial de temperatura. La ecuación es:

$$dW/d\theta = k'A(H_s - H_g) \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde $dW/d\theta$ es la velocidad de difusión expresado en libras de agua por hora; k' es el coeficiente de transferencia de masa [libras de agua/(hora)(pie cuadrado)(diferencia en la humedad absoluta)]; A es el área de la superficie de evaporación en pies cuadrados; H_s es la humedad absoluta en la superficie de evaporación (libras de agua por libra de aire seco); H_g es la humedad absoluta en el flujo de aire que pasa (libras de agua por libra de aire seco).

El coeficiente de transferencia de masa, k' no es una constante, porque varía con la velocidad del flujo de aire que pasa sobre la superficie de evaporación. La relación está en forma de:

$$k' = cG^n \quad \text{Ecuación (3)}$$

Donde c es una constante de proporcionalidad; G es la velocidad del flujo del aire [libras de aire seco/(hora)(pie cuadrado)], y n es un exponente fraccional, usualmente de 0.8.

Después de un periodo inicial de ajuste, la velocidad de evaporación es igual a la velocidad de difusión del vapor, y la velocidad de transferencia de calor (ecuación 1), se puede equiparar con la velocidad de transferencia de masa (ecuación 2), o:

$$dW/d\theta = q/\lambda = k'A(H_s - H_g) \quad \text{Ecuación (4)}$$

Si la velocidad de transferencia de calor, q , se expresa como la suma de la velocidad de transferencia de calor por convección, radiación y conducción, la ecuación 4 se expresa en la forma:

$$dW/d\theta = (q_c + q_r + q_k)/\lambda = k'A(H_s - H_g) \quad \text{Ecuación (5)}$$

Donde q_c , q_r y q_k , y son las velocidades de transferencia de calor por convección, radiación y conducción, respectivamente.

La velocidad de secado se puede acelerar aumentando alguno de los términos individuales de la ecuación 5. La velocidad de transferencia de calor por convección, q_c , se puede incrementar por el

aumento de la velocidad del flujo de aire y por el aumento de la temperatura del aire de entrada. La velocidad de transferencia de calor por radiación, q_r , puede incrementarse introduciendo una fuente de calor radiante a alta temperatura dentro de la cámara de secado. La velocidad de transferencia de calor por conducción, q_k , se puede aumentar reduciendo el espesor del material a secar y permitiendo estar en contacto con la superficie de mayor temperatura. Aumentando la velocidad del aire también se acelera la velocidad de secado, por el aumento del coeficiente de transferencia de masa, k' , como se muestra en la ecuación 3. Al deshumidificar la entrada del aire, se aumenta la diferencial de humedad, $(H_s - H_g)$, que es otro medio de aumentar la velocidad de secado.

También se puede obtener un secado rápido a través de la aplicación de microondas o con un campo dieléctrico. En este caso, el calor se genera internamente por la interacción del campo electromagnético aplicado al solvente. La transferencia de masa se obtiene por un gradiente de presión interna establecido por la generación de calor interno, mientras la concentración de masa queda relativamente uniforme. Por lo tanto la velocidad de secado, depende principalmente de la fuerza del campo aplicado al material.

2. Psicometría

Un factor crítico en las operaciones de secado es la capacidad de transporte del vapor por el aire, nitrógeno, u otro flujo de gas que pase por el material a ser secado. Esta capacidad de transporte determina no solo la velocidad de secado, sino también la extensión del secado, por ejemplo, un contenido de humedad más bajo a la cual el material se puede secar. La determinación de la concentración de vapor y la capacidad de transporte del gas se denomina como psicometría. El sistema aire-vapor de agua es el sistema más comúnmente empleado en las operaciones de secado farmacéutico.

La concentración de vapor de agua en un gas se llama humedad del gas.

2.1 Cartas psicométricas

Las características de humedad del aire se demuestran mejor en las cartas psicométricas o cartas de humedad. Estas tablas se encuentran en diferentes libros.

Las curvas básicas de las cartas psicométricas se demuestran en la Figura 1. Esas curvas son representaciones gráficas de los diferentes parámetros a medir dentro de las cartas psicométricas, y de la relación entre la temperatura y la humedad del sistema aire-vapor de agua a presión constante. La temperatura de bulbo seco se demuestra en el eje horizontal, el eje vertical representa la humedad absoluta (peso del vapor de agua por unidad de peso de aire seco), las líneas inclinadas demuestran la temperatura de bulbo húmedo y las curvas el porcentaje de humedad relativa.

La humedad de saturación es la humedad absoluta a la cual la presión parcial del vapor de agua en el aire es igual a la presión de vapor del agua libre a la misma temperatura. Bajo esas condiciones el aire está completamente saturado con humedad, y la humedad no cambia cuando está en contacto con agua líquida a la misma temperatura. El aire saturado con vapor de agua se conoce como punto

de rocío. Este se define como la temperatura a la cual una mezcla de aire y vapor de agua se debe enfriar para llegar a estar saturada (ejemplo, mantener la máxima cantidad de humedad sin que tome lugar la condensación).

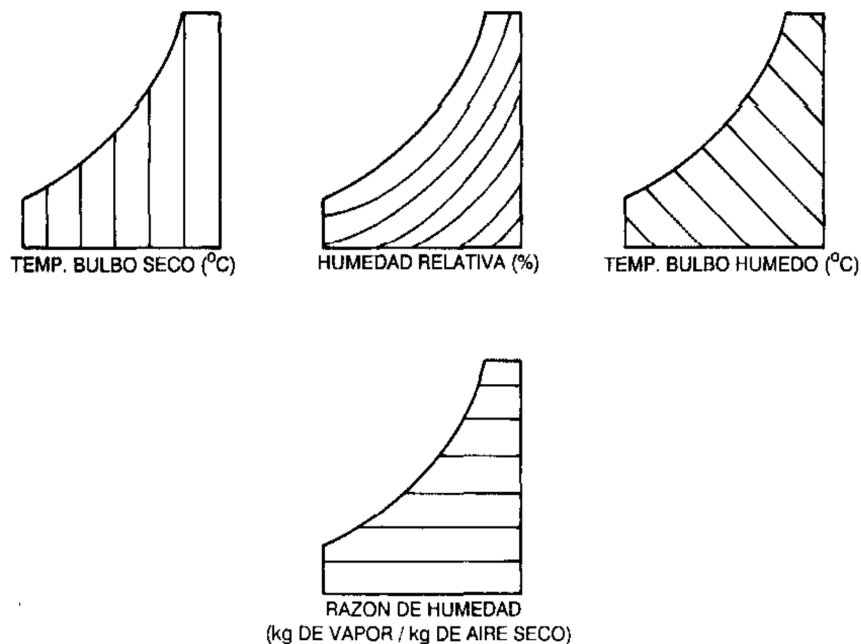


FIGURA 1. Terminología de las cartas psicrométricas. (Fuente: composi.info).

Cuando la mezcla se enfría a una temperatura menor al punto de rocío, el vapor de agua se condensa para producir un sistema de dos fases, aire saturado y gotas de agua libre.

Para hacer que el aire sea útil para secar (sin cambiar la humedad absoluta), su temperatura se debe aumentar. La saturación relativa usualmente se mide en términos de porcentaje de humedad relativa, es la proporción de la presión parcial del vapor de agua en el aire con la presión de vapor del agua libre a la misma temperatura.

2.1.1. Temperatura de bulbo húmedo

Se define como la temperatura en equilibrio alcanzada por una superficie evaporable, cuando la velocidad de transferencia de calor por convección en la superficie es igual a la velocidad de pérdida de calor por evaporación. Se le llama temperatura de bulbo húmedo porque se puede medir con un termómetro cuyo bulbo se encuentra cubierto por una malla saturada con agua. La temperatura de bulbo húmedo está en función de la temperatura y humedad del aire utilizado para la evaporación, y así pueda ser empleado como un medio para medir la humedad.

2.1.2. Temperatura de bulbo seco

Se define como la temperatura actual del aire se mide con un termómetro ordinario.

La humedad del aire se determina midiendo dos temperaturas, la temperatura de bulbo seco y la de bulbo húmedo, Figura 2.

2.2. Medidas de humedad

Las medidas más exactas de humedad son las gravimétricas. En este procedimiento se pasa una cantidad conocida de aire sobre un material previamente pesado que absorbe humedad, como el pentóxido de fosforo, y se mide el aumento de peso del material. Aunque el método gravimétrico es exacto también es complicado y lento. Para una determinación rápida de humedad, el método de medición de la temperatura es muy utilizado.

El instrumento más simple para medir la temperatura de bulbo seco y bulbo húmedo es el psicrómetro de onda. El cual consiste de dos termómetros de bulbo en una estructura unida a un monitor manual que gira. El termómetro de bulbo seco tiene un bulbo descubierto, el bulbo del termómetro de bulbo húmedo está cubierto con una malla saturada con agua. Se toman las lecturas de los dos termómetros a intervalos de tiempo hasta que no cambien, Figura 2.



FIGURA 2. Medidores de temperatura de bulbo húmedo y bulbo seco.
(Fuente: todocolección.net).

Otro método para determinar la humedad es utilizando un higrómetro. Este instrumento utiliza materiales cuyas propiedades cambian en contacto con el aire a diferentes humedades relativas. El higrómetro mecánico utiliza materiales como pelo, fibra de madera o plástico, los cuales se expanden o encogen con cambios de humedad. Los elementos sensibles a la humedad están conectados a un registrador, de tal manera que un cambio en la longitud causa en el registrador a moverse a través del disco calibrado en unidades de humedad. El higrómetro eléctrico mide los cambios en la resistencia eléctrica de los materiales que absorben agua con la humedad, Figura 3.



FIGURA 3. Higrómetro. (Fuente: listado.mercadolibre.com.mx).

3. Principios generales

El contenido de humedad de un sólido usualmente se determina midiendo la pérdida de peso de una muestra cuando se calienta en un horno, a una temperatura que solo se limita por la descomposición del sólido, hasta alcanzar un peso constante.

3.1. La humedad presente en un sólido se puede encontrar en más de una condición física:

3.1.1. Humedad unida a un sólido, es el líquido que ejerce una presión de vapor menor que la del líquido puro a la misma temperatura. Esta reducción en la presión de vapor se puede deber a que el líquido está en pequeños capilares, en soluciones, en células o está combinada; por ejemplo, por la adsorción a una superficie. El agua puede estar unida físicamente o químicamente.

Inversamente la humedad no unida ejerce una presión de vapor equivalente a la del líquido libre. Así en un material no higroscópico todo el líquido está no unido, y en un material higroscópico la humedad no unida es el líquido en exceso del contenido de humedad en el equilibrio, que corresponde a la humedad de saturación.

3.2.1. Humedad libre a una temperatura y humedad particular, es el líquido en exceso al contenido de humedad en el equilibrio. Así bajo condiciones de humedad de saturación, la humedad libre es la misma que la humedad no unida, pero en otras circunstancias la humedad libre puede consistir de humedad unida y no unida. También el contenido de humedad libre de una sustancia es la cantidad de humedad que se puede eliminar del material por el secado a una temperatura y humedad específica.

La humedad en un sólido se puede expresar en base a peso-húmedo o peso-seco. En el área Farmacéutica, el término pérdida por secado comúnmente se expresa como PS, es una expresión del contenido de humedad en base a peso-húmedo, y se calcula como:

$$\% PS = \frac{\text{Peso del agua en la muestra}}{\text{Peso total de la muestra húmeda}} \times 100$$

Contenido de humedad. Otra medida de la humedad en un sólido húmedo es el calculado en base al peso-seco. El valor se le conoce como contenido de humedad o CH:

$$\% CH = \frac{\text{Peso del agua en la muestra}}{\text{Peso de la muestra seca}} \times 100$$

El porcentaje de CH es un valor real más que la PS en la determinación de la capacidad de carga de un secador.

4. Comportamiento de los sólidos durante el secado

La velocidad de secado de una muestra se puede determinar suspendiendo el material húmedo en una balanza dentro de una cámara de secado y midiendo el peso de la muestra cómo se va secando en función del tiempo, Figura 4. Para la determinación de una curva de velocidad de secado exacta para un material en un horno particular, es importante que las condiciones de secado se aproximen lo más posible a las condiciones del secador de tamaño normal.



FIGURA 4. Balanzas para medir la velocidad de secado de los materiales. (Fuente: n-wissen.de).

La determinación de la velocidad de secado en un periodo de tiempo determinado, es por medio de la medición de la diferencia del contenido de humedad entre dos puntos dividido por el periodo de tiempo entre las medidas. La información obtenida de la determinación de velocidad de secado se grafica como contenido de humedad contra el tiempo. La curva resultante se demuestra en la figura 5. Los cambios que se presentan se pueden observar más fácilmente si se grafica la velocidad de secado contra el contenido de humedad como se demuestra en la Figura 6.

El periodo de ajuste inicial se demuestra en el segmento AB en la Figuras 5 y 6, es cuando un sólido se coloca en un secador y empieza a absorber calor y aumentar su temperatura. Al mismo tiempo la

humedad empieza a evaporarse y tiende a enfriar el sólido a secar. Después del periodo de ajuste inicial, la velocidad de calentamiento y enfriamiento llega a igualarse y la temperatura del material a secar se estabiliza. En el punto B, la temperatura ya se estabilizó y queda constante tanto tiempo como la película de humedad se mantenga en la superficie del sólido a secar. Entre el punto B y C, la humedad se evapora de la superficie y se va sustituyendo por el agua que difunde del interior del sólido a una velocidad igual a la velocidad de evaporación. La velocidad de secado es constante, y el tiempo BC es el periodo de velocidad constante. Como procede el secado, el método por el cual el agua se transporta a la superficie es cada vez más importante.

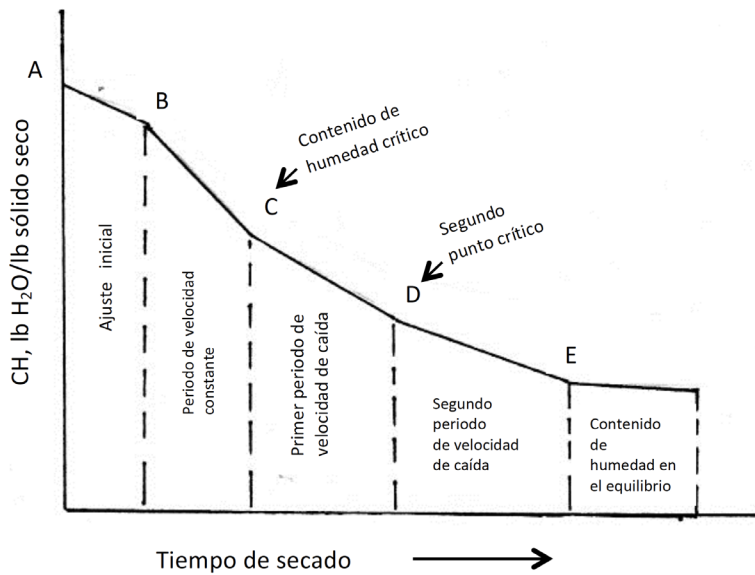


FIGURA 5. Gráfica de períodos de secado. (Fuente: Shotton E, 1974).

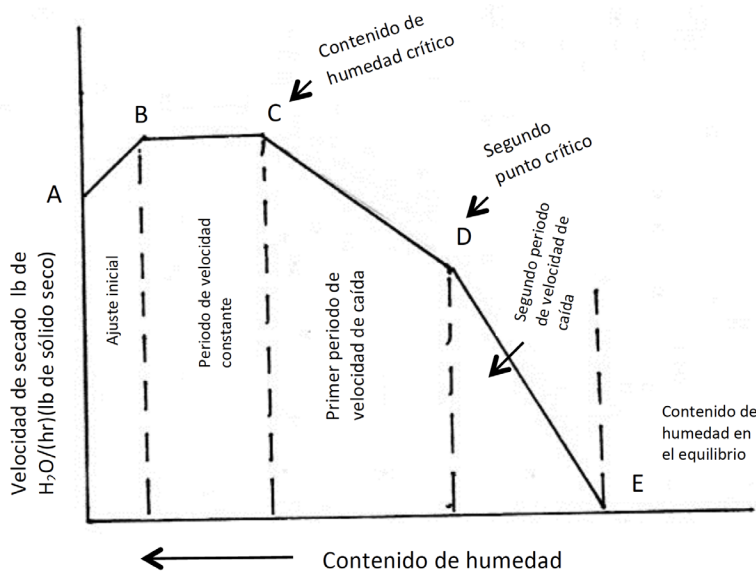


FIGURA 6. Gráfica de períodos de secado. (Fuente: Shotton E, 1974).

Existen dos métodos principales por el cual el agua interna puede alcanzar la superficie del lecho. Uno es por el movimiento del agua a través de los intersticios capilares del lecho. El otro método es por evaporación del agua dentro del lecho, seguido por la difusión del vapor de agua que se ha formado a través de los espacios de aire dentro del sólido. Esos dos métodos de movimiento del agua se siguen uno al otro, como el sólido se va secando gradualmente.

En el punto C el agua de la superficie no se sustituye tan rápidamente para mantener una película continua. Empiezan aparecer manchas secas y la velocidad de secado disminuye. El contenido de humedad al que ocurre esto se le llama contenido de humedad crítico. Entre el punto C y D el número y área de las manchas secas continúan creciendo y la velocidad de secado disminuye constantemente. El tiempo CD se le conoce como el primer periodo de velocidad de caída o período de superficie no-saturada.

En el punto D la película de agua de la superficie es completamente evaporada y la velocidad de secado depende de la velocidad de difusión de la humedad a la superficie del sólido. El punto D se le llama segundo punto crítico. Entre el punto D y E la velocidad de secado cae más rápidamente que en el primer período de velocidad de caída. Y el tiempo DE se le llama segundo período de velocidad de caída.

Cuando la velocidad de secado es igual a cero, inicia el punto E o período de humedad en el equilibrio, el sólido está en equilibrio con sus alrededores, su temperatura y contenido de humedad quedan constantes. Continuar el secado después de este punto es un gasto de tiempo y energía.

4.1. Clasificación de sólidos basados en su comportamiento

Los sólidos se clasifican en dos principales categorías en base a su comportamiento como:

4.1.1. Sólidos granulares o cristalinos

El agua en un sólido cristalino se mantiene poco profunda, en poros abiertos en la superficie, así como en los espacios intersticiales entre las partículas que son fácilmente accesibles a la superficie. Los materiales farmacéuticos típicos de esta categoría son sulfato de calcio, óxido de zinc y óxido de magnesio.

El período de velocidad constante es la mayor porción de la curva de secado, y este periodo continúa hasta que el material no tiene agua libre. El periodo de velocidad de caída es más corto. Los materiales en esta categoría son usualmente sustancias inorgánicas y consecuentemente no se afectan con el calor, a menos que la temperatura sea suficientemente alta para cambiar alguna de sus formas de hidrato que pueda presentar. El contenido de humedad en el equilibrio para esos materiales es cercano a cero.

4.1.2. Sólidos amorfos

Son materiales con estructura fibrosa, amorfa o gelatinosa. En esos sólidos la humedad es una parte integral de la estructura molecular, se encuentra físicamente atrapada en los capilares finos y en los poros interiores pequeños. Los materiales son almidón, caseína, insulina y materiales inorgánicos gelatinosos como el hidróxido de aluminio. Todos los materiales sólidos amorfos son más difíciles de secar que los cristalinos o granulares.

Las curvas de secado de los materiales amorfos tienen un período de velocidad constante corto, terminando con un contenido de humedad crítico alto. El primer período de velocidad de caída y el período de insaturación del agua en la superficie es relativamente corto. El segundo período de velocidad de caída es mayor, porque depende de la velocidad de difusión del agua a través del sólido. El contenido de humedad en el equilibrio es alto, porque mucha del agua queda íntimamente asociada dentro de los espacios intersticiales moleculares de la sustancia. La estructura y actividad fisiológica de muchas de esas sustancias se ven afectadas con altas temperaturas.

El secado de esos materiales requiere el uso de bajas temperaturas, presión reducida y un aumento del flujo de aire, porque el movimiento de la humedad es lento. El líquido difunde a través de los obstáculos estructurales formados por la configuración molecular. La condición en el cual el material está en equilibrio con su medio ambiente, ni gana ni pierde humedad, se puede expresar en términos de su contenido de humedad en el equilibrio, humedad relativa en equilibrio o actividad de agua. Esos valores pueden variar grandemente para diferentes materiales y alterar el secado, afectando la estabilidad física y química, la susceptibilidad al crecimiento microbiano y los requisitos de empaque.

El valor del contenido de humedad en el equilibrio puede variar, dependiendo de la temperatura y humedad del aire y de las propiedades del material, siendo bajo para materiales no porosos, pero altas y variables en sustancias orgánicas coloidales o fibrosas.

4.2. En los sólidos cristalinos existen tres grados progresivos de disminución de la humedad, y en estos el agua se mantiene en el sólido por fuerzas gravitacionales o capilares.

4.2.1. El estado capilar donde todos los intersticios del lecho están totalmente llenos de agua, y su eliminación a la superficie causa un flujo general a través del lecho. Como se va secando el lecho, el agua es insuficiente para llenar todos los poros, y una gran parte podría perderla, y esta se sustituye por aire. Si el lecho está compuesto de partículas de prácticamente un solo tamaño, muchos de los poros podrían reducir su cantidad de agua al mismo tiempo. Habría aire en cada poro, pero cada partícula podría estar rodeada por una película de agua. Este sería el estado funicular. El movimiento del agua aún es posible por el flujo a través de la película de agua continua, pero la velocidad de movimiento se ve restringida por la fricción. Como la cantidad de agua se reduce aún más la continuidad de la película que rodea a las partículas se pierde; y el agua se mantiene solamente en anillos parecidos a un lente, en el punto de contacto de las partículas. Este es el estado pendular, donde el movimiento del agua líquida no es posible, y su migración solamente se presenta por evaporación seguida por difusión o flujo del vapor del agua a través de los poros del lecho, Figura 7.

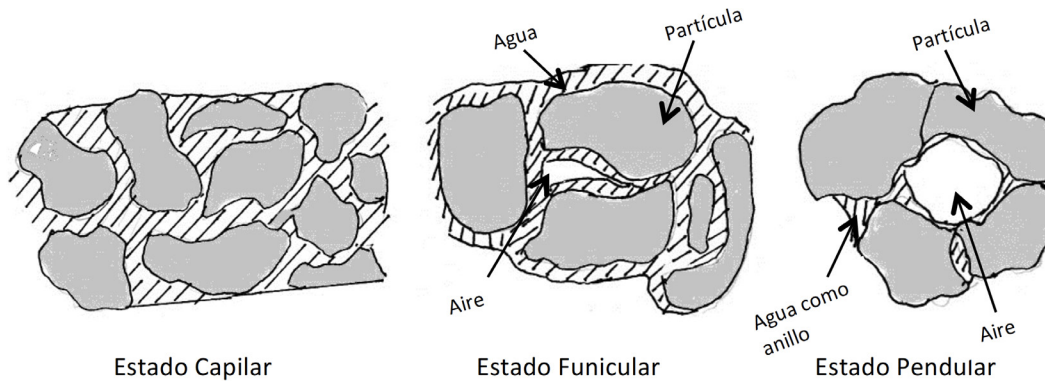


FIGURA 7. Los tres estados de la distribución de la humedad en el secado de un lecho. (Fuente: Shotton E, 1974).

4.2.2. En el secado de un lecho de partículas inertes de un solo tamaño, el periodo de velocidad constante corresponde al rango de contenido de agua de saturación o estado capilar, y cae al estado funicular. En este, la película de agua alrededor de las partículas no está suficientemente amplia para permitir suficiente agua a fluir a la superficie y poderla mantener totalmente húmeda. El primer período de velocidad de caída se correlaciona con el adelgazamiento gradual de la película del agua del estado funicular, y la consecuente reducción paulatina de la velocidad de transporte del agua a la superficie del lecho. Cuando el lecho pasa al estado pendular, el segundo período de velocidad de caída inicia, porque solamente el vapor del agua está disponible a moverse a través del lecho, y la velocidad de secado llega a ser muy lenta. En otras situaciones explicar este fenómeno es más complicado debido a otros factores como: en un lecho donde las partículas esféricas se empaquetan al azar, los poros pueden ser de diferente tamaño, y llegan a reducir el agua en diferentes tiempos. En un lecho de partículas que no son esféricas ni del mismo tamaño, la variación en el tamaño de los poros podría ser muy grande, y por lo tanto sería más difícil de distinguir los diferentes períodos de velocidad de secado.

4.3. Contenido de humedad en el equilibrio (CHE)

Es el contenido de humedad de un material que está en equilibrio con la atmósfera a una humedad dada. Es el contenido de humedad al cual el material ejerce una presión de vapor de agua igual a la presión de vapor del medio circundante; y así no se presenta una transferencia de masa. El valor del CHE de varios materiales puede ser diferente bajo las mismas condiciones, a pesar de que se encuentren en equilibrio con su medio ambiente. Esas diferencias se deben a la manera en la cual el agua se mantiene en el material; el agua se mantiene en poros finos por lo que no accede fácilmente a la superficie, porque los sólidos disueltos pueden reducir la presión de vapor, o el agua se puede unir molecularmente.

4.3.1. Métodos de medición

El contenido de humedad en el equilibrio de un material se puede determinar exponiendo las muestras en una serie de cámaras cerradas, como desecadores, los cuales se llenan parcialmente con soluciones que pueden mantener humedades relativas fijas en espacios de aire cerrados. (La lista de esas soluciones se puede encontrar en los libros de química). La exposición se continúa hasta que el material tenga un peso constante. Este proceso puede tomar más de un mes para algunos materiales, pero se puede acelerar colocando un ventilador en la cámara o pasando corrientes de aire con la humedad y temperatura apropiada sobre el material. Las curvas del CHE contra la humedad relativa se han determinado para muchos productos farmacéuticos.

El conocer las curvas del CHE contra la humedad relativa permite una mejor selección de las condiciones de secado a utilizarse. En general el producto se debe secar hasta alcanzar el contenido de humedad que corresponda al CHE en las condiciones ambientales del proceso y almacenaje. Si el contenido de humedad difiere marcadamente del CHE, el producto podría adquirir o perder humedad, a menos que se tomen precauciones para mantener el producto bajo condiciones de humedad controlada y para seleccionar materiales de empaque con bajas tasas de transmisión de vapor de agua.

Se debe de evitar un sobre secado; el secado se debe detener cuando el contenido de humedad se ha alcanzado al nivel equivalente al CHE bajo las condiciones a la cual el material se ha expuesto. Es una ventaja desde el punto de vista económico, reducir el tiempo de secado y minimizar el calentamiento de materiales termolábiles. Principalmente en las últimas etapas de secado que son más lentas.

5. Clasificación de Secadores

Los secadores se pueden clasificar dependiendo del criterio utilizado en diferentes formas. Las dos clasificaciones útiles se basan en el método de transferencia de calor o en el manejo de sólidos.

- a) La clasificación de acuerdo al tipo de transferencia de calor es importante para demostrar la gran diferencia en el diseño, operación y requisitos de energía del secador.
- b) La clasificación por el método del manejo de sólidos es más conveniente cuando se requiere una atención especial al material a secar por su naturaleza. El principal criterio es la presencia o ausencia de agitación del material a secar. Un secador que produce una excesiva agitación está contraindicado cuando el material es friable y sujeto a desgaste. Pero si el producto se pulverizará, el tiempo de secado se puede reducir y hacer el proceso más eficiente utilizando un secador que produzca intensa agitación durante el ciclo de secado. La clasificación esquematizada se demuestra en la Figura 8, y se dividen en los siguientes tipos.

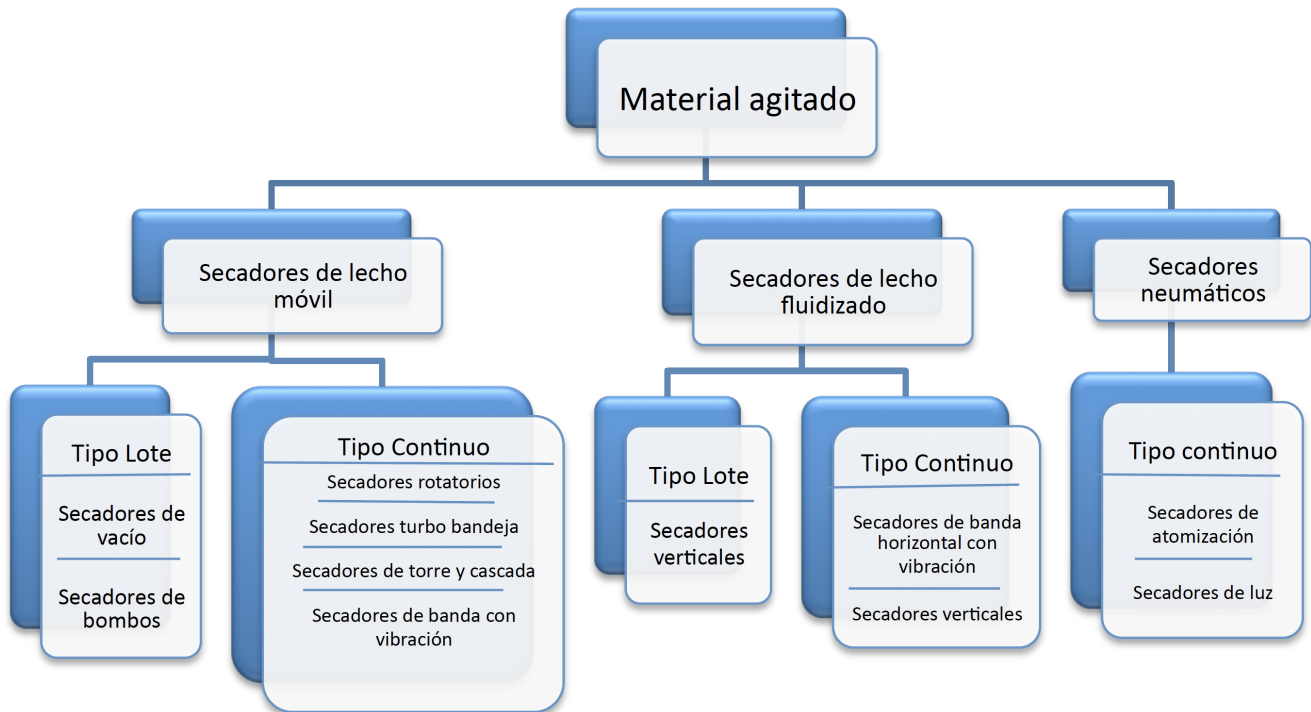


FIGURA 8. Clasificación de Secadores de acuerdo al manejo del sólido.

5.1. Secadores de lecho fijo

Son sistemas en los cuales no hay movimiento relativo entre las partículas a ser secadas, aunque puede moverse la masa total durante el secado. Solamente una fracción del número total de partículas está directamente expuesto a la fuente de calor. La superficie expuesta se puede aumentar disminuyendo el espesor del lecho para que el aire seco fluya a través de este.

5.2. Secadores de lecho móvil

Son sistemas en los cuales las partículas a secar están parcialmente separadas, fluyendo una sobre la otra. El movimiento se puede inducir por gravedad o por agitación mecánica. La separación de las partículas y la exposición continua de nueva superficie permite una rápida transferencia de calor y transferencia de masa que la que ocurre en el lecho fijo.

5.3. Secadores de lecho fluidizado

Son sistemas en los cuales las partículas sólidas están parcialmente suspendidas en el flujo de gas en un movimiento ascendente. Las partículas se levantan y caen hacia atrás de una manera aleatoria, la mezcla resultante de sólido y gas semejan un líquido en ebullición. El contacto gas – sólido es excelente y produce una mejor transferencia de calor y transferencia de masa que la que ocurre en el lecho fijo y lecho móvil.

5.4. Secadores neumáticos

Son sistemas en los cuales las partículas entran y son transportadas en un flujo de gas a alta velocidad. Los sistemas neumáticos son mejores que los de lecho fluidizado, porque no hay canales o corto circuito en el camino del flujo del gas a través del lecho de las partículas. Cada partícula se envuelve completamente por gas seco. La transferencia de calor y transferencia de masa que resulta es extremadamente rápida, así los tiempos de secado son cortos.

Por la gran variedad de secadores disponibles, es imposible describirlos todos. Solo se incluirán aquellos que tengan aplicación en la industria farmacéutica. Los secadores se agruparan de acuerdo a su método de manejo de sólidos.

5.5. Sistemas de lecho fijo

5.5.1. Secador de bandeja y carro

Son los secadores más comúnmente usados en las operaciones de las plantas farmacéuticas Figura 9. Los secadores son algunas veces llamados de estantes, gabinetes o de compartimientos. Este secador consiste de una cámara en el que el material se extiende a nivel, en una bandeja. El número de bandejas varía con el tamaño del secador. Por el tamaño, los secadores de laboratorio pueden contener hasta tres bandejas, mientras los grandes secadores pueden contener hasta veinte bandejas.



FIGURA 9. Secador de Charolas y Charolas y Carro.
(Fuente: articulo.mercadolibre.com.mx; medicalexpo.es).

Un secador de carro es aquel donde las bandejas se colocan en un carro (soportes equipados con ruedas), el cual se puede mover dentro y fuera de la cámara de secado. En las plantas farmacéuticas, los secadores de carro se prefieren sobre los de bandeja porque ofrecen mayor conveniencia para la carga y descarga.

Los carros usualmente contienen uno o dos niveles de bandejas, con 18 o más bandejas por nivel. Cada bandeja es cuadrada o rectangular con un área de 4 a 8 pies cuadrados. Las bandejas usualmente se cargan de 0.5 a 4.0 pulgadas de profundidad con al menos 1.5 pulgadas de espacio entre la superficie y el fondo de la bandeja superior.

Es la forma más simple de secador, pero su desventaja es que no se puede controlar la transferencia de calor o humedad, sin embargo, esto se puede mejorar incluyendo ventiladores para tener una convección forzada del aire, lo que incrementa la transferencia de calor y reduce la concentración de vapor local, pero aun así el control es inadecuado.

El secado realizado en los secadores de bandeja o carro es un procedimiento por lote, opuesto al secado continuo realizado en un movimiento de banda. El secado por lote es utilizado extensamente en la producción de medicamentos por las siguientes razones:

5.5.1.1. Cada lote de material se puede manejar como una entidad independiente.

5.5.1.2. El tamaño de los lotes de la industria farmacéutica son relativamente pequeños (500 libras o menos por lote) comparado con la industria química (2000 libras o más por hora).

5.5.1.3. El equipo se ajusta fácilmente para el secado de una amplia variedad de materiales.

5.5.2. Los secadores se pueden clasificar como directos e indirectos

Muchos secadores de bandejas utilizados en la industria farmacéutica son de tipo directo, en el cual el calentamiento se lleva a cabo por la fuerza circulante de grandes volúmenes de aire caliente. Los secadores de bandejas indirectos utilizan parrillas de calentamiento o fuentes de calor por radiación dentro de la cámara de secado para evaporar la humedad, la cual se elimina con una bomba de vacío o por una pequeña cantidad de gas circulante.

Las bandejas utilizadas tienen un fondo sólido, perforado o de malla de alambre. La circulación del aire seco en las bandejas con base sólida se limita a la superficie y al fondo de la charola, mientras que en las bandejas con base perforada, se puede controlar la circulación de aire a través del sólido y de cada bandeja. Las bandejas con tamiz, utilizadas en muchas operaciones de secado de medicamentos, se forran con papel, y así el aire circula de un lado al otro más que a través del material a secar. El papel se utiliza como una bandeja desechable, para reducir los tiempos de limpieza y para prevenir la contaminación del producto.

Para conseguir un secado homogéneo del material, este debe estar a una temperatura constante y con un flujo de aire uniforme. Esto se lleva a cabo en secadores modernos con una cámara aislada, con ventiladores colocados estratégicamente y con bobinas de calentamiento como parte integral de la unidad. El aire circula a través del secador de 200 a 2000 pies por minuto.

La fuente de energía preferida para el calentamiento del aire en la industria farmacéutica es el vapor o la eléctrica. Se prefiere el vapor sobre la electricidad, porque el vapor es usualmente más barato. Si no se

cuenta fácilmente con el vapor, y la carga a secar es pequeña, se utiliza el calor por electricidad.

Los usos de estos secadores son diferentes por la versatilidad del método, incluyendo el secado de fármacos, reactivos, polvos y gránulos para tabletas, además del secado de partes de equipos.

5.5.3. Horno de vacío

Es esencialmente una cámara enchaquetada suficientemente resistente en su construcción para soportar el vacío dentro del horno y la presión de vapor dentro de la chaqueta. Además el soporte para los anaqueles forma parte de la chaqueta, lo que da una gran área para la transferencia de calor por conducción. El horno puede ser cerrado con una puerta que se cierra herméticamente para dar un sello que evite el paso del aire. El horno se conecta a través de un condensador y un recolector a una bomba de vacío, aunque si el líquido a ser eliminado es agua y la bomba es del tipo eyector que puede manejar vapor de agua, la bomba se puede conectar directamente al horno.

La presión de operación es usualmente de 0.03 a 0.06 bar a la cual el agua hierve entre 25 a 35°C. Algunos hornos son más grandes y de forma continua, para la industria farmacéutica, y el horno de cerca de 1.5 m con 20 anaqueles son los que comúnmente se utilizan, dando un área de casi 45 a 50 m² para el calentamiento, Figura 10.



FIGURA 10. Hornos de Secado a Vacío. (Fuente: spanish.alibaba.com).

Este horno presenta las siguientes ventajas: es un método conveniente para materiales inestables, porque el secado se lleva a cabo a bajas temperaturas, minimizando el daño a los materiales termolábiles. El producto que se obtiene es poroso y friable lo que es útil para la fabricación de tabletas, el producto es poroso porque se extrae el líquido a presión reducida fomentando la formación de burbujas de vapor, y el producto solidifica en esta forma. El uso de condensadores adecuados puede favorecer el recobro de solventes, lo que es conveniente para solventes caros o inflamables.

Pero este horno presenta las siguientes desventajas: El coeficiente de transferencia de calor es bajo. Mucho del calentamiento es por medio de la conducción, aunque parte es por radiación de las paredes y del anaquel superior. La capacidad del horno de vacío es limitada, para grandes cantidades de material el secador de vacío con agitación es el adecuado. El costo de trabajo y manejo son altos. Existe peligro de un excesivo gradiente de temperatura, especialmente si el coeficiente de conductividad térmica del material disminuye cuando se seca, lo que puede conducir a un sobrecalentamiento y a la descomposición.

Con este método se pueden secar materiales termolábiles como: penicilinas; productos de forma porosa como los extractos secos; y eliminación de líquidos diferentes al agua, donde los disolventes se pueden recobrar, lo que se considera como una ventaja; como por ejemplo extractos con alcohol.

5.5.4. Secador de túnel y transportador

Los secadores de túnel son adaptaciones del secador de carro para el secado continuo. Los carros se mueven progresivamente por medio de una cadena móvil a través de un túnel de secado. Los carros se cargan de un lado del secador permaneciendo en la cámara de calentamiento por el tiempo suficientemente largo para efectuar el secado deseado, y entonces descargarlo en la salida. Esta operación se describe mejor como un proceso semi-continuo, porque cada carro requiere una carga individual y se descarga antes y después del ciclo de secado. El calor usualmente se suministra por convección directa, pero también se puede utilizar energía por radiación, Figura 11.

Los secadores con transportador son mejores que los de túnel porque son verdaderamente continuos. Los carros individuales del túnel son sustituidos por cintas interminables o tamices que transportan el material húmedo a través del túnel de secado. Los transportadores presentan una carga y descarga ininterrumpidas, y por esto son más convenientes para el manejo de grandes volúmenes de materiales.



FIGURA 11. Secadores de Túnel. (Fuente: diariodeciencias.com.ar).

5.6 Sistemas de lecho móvil

5.6.1. Secador de turbo-bandeja

Es un secador continuo de anaquel, consiste de una serie de bandejas rotatorias arregladas en pilas verticales, las que rotan lentamente de 0.1 a 1.0 rpm. El aire caliente circula sobre las bandejas por medio de ventiladores de tipo turbo, montados en el centro de la pila. La masa húmeda se alimenta por la parte superior del secador y se nivela con un limpiador estacionario. La transferencia de masa de un anaquel al siguiente se completa después de una revolución. El mismo procedimiento continúa en toda la altura del secador hasta que el material se seca y se descarga al fondo. Porque el secador turbo-bandeja continuamente expone nueva superficie al aire, la velocidad de secado es más rápida que el secador de túnel, Figura 12.



FIGURA 12. Secador de Turbo Bandeja. (Fuente: archiexpo.es).

5.6.2. Secador de bombo

Son secadores de lecho móvil de tipo indirecto, pueden operar bajo presión atmosférica o vacío, son generalmente utilizados para secar lotes pequeños de pastas o líquidos. El secador consiste de un bombo circular enchaquetado poco profundo con un diámetro de 3 a 6 pies y 1 a 2 pies de profundidad, con un fondo plano y lados verticales. El calor se suministra por medio de vapor o agua caliente. Existe un juego de baffles rotando en el bombo que revuelve lentamente el material, raspa la masa húmeda de las paredes y expone nueva superficie al contacto con los lados y fondo calientes. El material se levanta por medio de auxiliares, lo que permite que caigan como cascada a través del flujo de aire caliente, la velocidad del aire, temperatura y tiempo de residencia dentro del bombo son controlables, cambiando su velocidad de rotación y su ángulo de inclinación. El secador de bombo atmosférico permite que la humedad escape, mientras en el secador de vacío, el bombo está completamente cerrado, y los solventes son recobrados si los vapores se eliminan y pasan a través de un condensador. El material seco se descarga a través de una puerta en el fondo del bombo, Figura 13.



FIGURA 13. Secadores de Bombo. (Fuente: spanish.alibaba.com).

5.7. Sistemas de lecho fluidizado

Un gas fluye hacia arriba a través de las partículas sólidas a una velocidad mayor que la velocidad de asentamiento de las partículas y menor de la velocidad para un transportador neumático, los sólidos se mantienen a flote y llegan a estar parcialmente suspendidos en el flujo de gas. La mezcla resultante de sólidos y gas se comporta como un líquido y los sólidos se dice que están fluidizados. Las partículas sólidas son atrapadas en los remolinos y caen en un movimiento ebullente aleatorio. La mezcla de gas-sólido tiene un ángulo de reposo de cero, busca su propio nivel y asume la forma del vaso que lo contiene.

La técnica de fluidización es eficiente para el secado de gránulos sólidos, porque cada partícula está completamente rodeada por el gas. Además, la mezcla entre los sólidos y el gas se realiza en condiciones uniformes de temperatura, composición y distribución de tamaños de partícula en todo el lecho.

El secado por lecho fluidizado ofrece distintas ventajas sobre el secador de bandejas convencional para la granulación de tabletas. En general la granulación de tabletas tiene tamaños de partícula adecuados para una buena fluidización. Solamente lo que se necesita es que los gránulos no estén muy húmedos ya que se pueden pegar uno al otro durante el secado, además de que el producto seco no sea friable como para producir una excesiva cantidad de partículas finas a través de la atricción. Se encontró que el secador de lecho fluidizado demostró de dos a seis veces más eficiencia térmica sobre el secador de bandejas. Los secadores de lecho fluidizado también demostraron ser significativamente más rápidos en el tiempo de secado en comparación de los secadores de bandejas. Para evitar la producción de cargas electrostáticas y un peligro de explosión, el lecho fluido se proporciona con aparatos que tengan carga estática.

5.7.1. Tipos de secadores de lecho fluidizado

Los secadores de lecho fluidizado disponibles para el uso en la industria farmacéutica son de dos tipos: vertical y horizontal.

El secador de lecho fluidizado tipo vertical. El flujo de aire es inducido por un ventilador montado en la parte superior del aparato. El aire se calienta a la temperatura requerida por medio de un calentador y fluye hacia arriba a través del material húmedo, el cual se encuentra contenido en la cámara de secado ajustada a un soporte con una malla al fondo. La velocidad del flujo del aire se ajusta por medio de un regulador, y se colocan bolsas como filtros colectores en la parte superior de la cámara de secado, para evitar el transporte de partículas finas. Este secador es de tipo lote y la cámara de secado se retira de la unidad para permitir la carga y el vaciado, Figura 14. El rango de la capacidad del secador es de 5 kg a 200 kg y el promedio del tiempo de secado va de 20 a 40 minutos. Por el tiempo corto de secado y la excelente acción de mezclado del secador, no se producen lugares calientes y se pueden utilizar temperaturas mayores de secado en comparación con los secadores de bandejas y carros convencionales.

Este equipo también se puede utilizar como granulador. Cuando se utiliza como granulador, los ingredientes secos se colocan en la cámara y se fluidizan mientras el líquido para granulación es atomizado sobre el lecho, causando que las partículas se aglomeren y formen el gránulo. Al final del ciclo de granulación, los gránulos se secan por el calentamiento del aire fluidizante.



FIGURA 14. Secador de Lecho Fluidizado. (Fuente: aprendeenlinea.udea.edu.co; medicalexpo.es)

5.8 Sistemas neumáticos

5.8.1. Secadores de atomización

Estos secadores son diferentes a los anteriores porque solo manejan materiales fluidos como soluciones, suspensiones y pastas poco viscosas. El fluido es dispersado como gotas finas dentro de un flujo de gas caliente, donde son evaporados rápidamente antes de alcanzar la pared de la cámara de secado. El producto seco se encuentra como polvo fino, el cual se transporta por la corriente de gas y fluye por gravedad dentro del sistema de recolección.

Cuando las gotas de líquido están en contacto con el gas caliente, ellas alcanzan rápidamente una temperatura un poco mayor a la temperatura de bulbo húmedo del gas. El líquido superficial se evapora rápidamente y una capa dura del sólido se puede formar en su lugar; el secado procede y el líquido en el interior de la gota debe difundir a través de su capa. La difusión del líquido ocurre a una velocidad mucho más lenta que la transferencia de calor a través de la capa hacia el interior de la gota. La presión interna causa que la capa de la gota llegue a estar más delgada, permitiendo una mayor difusión. Si la capa no es elástica o impermeable, esta se rompe produciendo fragmentos o formas parecidas a brotes en la esfera original. Así el material secado por atomización contiene esferas intactas, esferas con brotes, esferas huecas rotas o fragmentos de esferas.

Existen muchos tipos de secadores por atomización, cada uno diseñado para el material a secar y de las características del producto que se desea obtener. Todos los secadores de atomización contienen los siguientes componentes: sistema de alimentación, atomizador, suministro de aire caliente, cámara de secado, separador de gas – sólido y sistema de recolección del producto.

La alimentación se descarga por gravedad al atomizador en forma de un flujo o por el uso de bombas adecuadas. La velocidad de alimentación se ajusta para que cada gota del líquido atomizado se seque completamente antes de que llegue a estar en contacto con las paredes de la cámara de secado, y que el polvo seco resultante no se sobrecaliente durante el proceso de secado. La velocidad de alimentación se determina por observación de la temperatura del aire eliminado y la inspección visual de las paredes de la cámara de secado. Si la temperatura del aire de entrada se mantiene constante, la caída en la velocidad de alimentación se refleja por el aumento de la temperatura del aire de salida. La velocidad de alimentación excesiva produce una reducción de la temperatura de salida y el depósito de material en las paredes de la cámara.

Los secadores por atomización son de tres tipos básicos: atomizadores neumáticos, de boquilla a presión y atomizadores de disco giratorio. En el atomizador neumático (también llamado dos fluidos o boquilla de atomización de gas), la alimentación del líquido se fracciona en gotas por una boquilla con alta velocidad de aire u otro gas. Los atomizadores neumáticos se utilizan para producir pequeñas partículas y para atomizar líquidos más viscosos que los manejados por los de boquilla a presión. El atomizador neumático, sin embargo, requiere de mayor poder que los otros tipos de atomizadores para conseguir la misma atomización fina. La alimentación del líquido es proporcionada por boquillas a alta presión (mayor de 7000 libras por pulgada cuadrada) y es rota, hasta llegar en contacto con el aire o por impacto con otros chorros o platos fijos. En los atomizadores de disco giratorio, el líquido se alimenta en el centro de un disco que gira rápidamente (3000 a 50,000 rpm), donde la fuerza centrífuga rompe el fluido en gotas. Los secadores de disco giratorio son ampliamente utilizados en el secado por atomización de medicamentos, por su habilidad a manejar todo tipo de líquidos, incluyendo líquidos altamente viscosos y suspensiones de partículas que podrían obstruir otros atomizadores. Se suministra el aire caliente seco por el movimiento del aire sobre los cambiadores de calor. El calor puede ser proporcionado por el vapor, o por calentadores directos o indirectos. La fuente de calor común en los laboratorios es la electricidad o el gas. El vapor o un calentador indirecto se prefieren para los secadores por atomización para medicamentos, porque su uso evita productos de contaminación por la combustión.

La separación del producto sólido del gas se lleva usualmente a cabo por un separador de ciclón. Este se le llama colector primario. El polvo que quede en el aire se puede eliminar por medio de un filtro de bolsa o un eliminador de humedad, para evitar la contaminación del aire.

A los secadores por atomización se les encuentran una gran utilidad en la industria farmacéutica, por su rapidez en el secado y la forma del producto final. Existen tres usos principales de los procesos de secado por atomización:

- Secado de materiales sensibles al calor
- Cambio de la forma física de los materiales utilizados en la fabricación de tabletas o cápsulas
- Encapsulación de partículas sólidas o líquidas

El secado por atomización se ha utilizado para materiales que son sensibles al calor o a la oxidación sin degradación. El líquido alimentado se dispersa en forma de gotas, las cuales se secan en segundos por su gran superficie de contacto e íntimo contacto con el gas seco. El producto se mantiene frío por la evaporación del líquido que lo rodea y el producto seco se mantiene lejos del sobrecalentamiento por la rápida eliminación de la zona de secado, Figura 15.

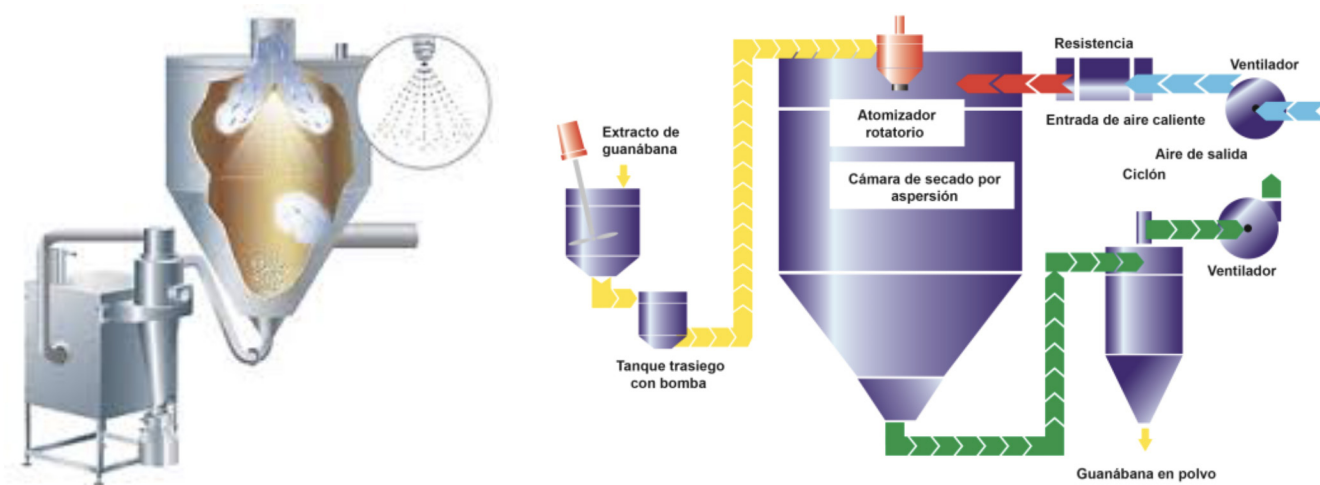


FIGURA 15. Secador por Atomización o Spray-Dried. (Fuente: innovationmatchmx.com).

El secado por atomización es valioso por la modificación de materiales para el uso en la formulación de tabletas y cápsulas, porque el proceso de secado cambia la forma, tamaño y densidad de los productos secos. Las partículas esféricas producidas fluyen mejor que el mismo producto secado por procedimientos convencionales, porque las partículas son más uniformes en tamaño y forma con muy pocos bordes afilados. La forma esférica tiene menor superficie de contacto, y así se minimiza el atrapamiento del

aire entre las partículas. El mejoramiento del flujo y la reducción del atrapamiento del aire hacen que los materiales secados por atomización sean convenientes para el uso en la fabricación de tabletas y cápsulas. La forma esférica de las partículas se obtiene en el secado por atomización por medio de soluciones del material o por suspensiones de partículas en una solución saturada del mismo material. En último caso, la configuración de las partículas suspendidas es redondeada fuera por deposición del material en la solución. Un ejemplo de un material que se seca por atomización y que se utiliza comúnmente como excipiente en tabletas es la lactosa spray dried.

El secado por atomización se ha demostrado ser muy útil en el recubrimiento y encapsulación de sólidos y líquidos. Las partículas sólidas son recubiertas durante el secado por atomización con una suspensión del material en solución del agente de recubrimiento. Como se evapora el disolvente el recubrimiento envuelve al material de las partículas suspendidas. El recubrimiento proporciona características valiosas como enmascaramiento del sabor y olor, mejora su estabilidad con recubrimiento entérico y de liberación sostenida. Se pueden encapsular líquidos aceitosos por emulsificación en agua, con ayuda de una goma como la acacia o almidón y un subsecuente secado por atomización. Cuando se evapora el agua, el aceite queda atrapado en la capa de la goma. Este proceso se utiliza para la preparación de aceites secos con sabor.

Algunas de las desventajas de este método de secado es que el equipo es muy voluminoso, requiere equipo auxiliar (ventiladores, calentadores, separadores, etc.), y es caro. En un equipo grande la cámara de secado puede ser tan grande como 15 m de altura y 6 m de diámetro. La eficiencia térmica es más baja, porque el aire debe estar suficientemente caliente cuando sale del secador para evitar condensación de la humedad.

Este secador puede utilizarse para secar cualquier tipo de material en solución o en suspensión. Para el manejo de grandes cantidades; se puede alcanzar hasta 2000 kg/h, aunque en las plantas farmacéuticas son usualmente más pequeñas.

Ejemplos de sustancias que se secan por atomización incluyen: bórax, ácido cítrico, fosfato de sodio, gelatina, acacia, almidón, sulfato de bario, y fosfato de calcio. Además este método es ampliamente utilizado para otro tipo de productos de interés como leche, jabón y detergentes.

5.9. Otros métodos

5.9.1. Secado por congelación o secado por sublimación

Muchos productos de interés farmacéutico pierden su viabilidad en estado líquido y fácilmente se deterioran si se secan con aire a presión atmosférica normal. Esos materiales pueden ser sensibles al calor o pueden reaccionar fácilmente con el oxígeno, y para estabilizarlos deben ser deshidratados a un estado sólido. El material a secar primero se congela y después se somete a un alto vacío para calentarlos (por conducción o radiación, o por ambos) para que el líquido congelado se sublime dejando solamente al sólido, componentes secos del líquido original. Materiales como el suero, plasma,

antibióticos, hormonas, cultivos bacterianos, vacunas, y muchos productos alimenticios se deshidratan con el secado por congelación, también llamado liofilización o secado por sublimación. El producto seco se redisuelve o se resuspende fácilmente con la adición de agua antes de usarse, procedimiento que se le llama reconstitución.

El secado por congelación depende del fenómeno de sublimación, por lo cual el agua pasa directamente del estado sólido (hielo) al estado de vapor sin pasar por el estado líquido. Como se demuestra en el diagrama esquemático de presión-temperatura para el agua, la sublimación toma lugar a presiones y temperaturas abajo del punto triple, 4.579 mm de Hg absoluto (4579 micrones) y 0.0099°C, Figura 16. El agua en productos farmacéuticos que se desean secar por congelación contiene sólidos disueltos, lo que da como resultado una presión y temperatura diferente para cada soluto. En tales casos, la presión y la temperatura a la cual es sólido congelado se vaporiza sin convertirse en líquido se le conoce como punto eutéctico. El secado por congelación se lleva a cabo a temperaturas y presiones por debajo de este punto, para prevenir que el agua congelada se funda, lo que provocaría formación de espuma y el líquido y el sólido congelado se vaporizarían simultáneamente. En la práctica actual el secado por congelación de productos farmacéuticos se realiza a temperaturas de -10°C a -40°C y a presiones de 2000 a 100 micrones.

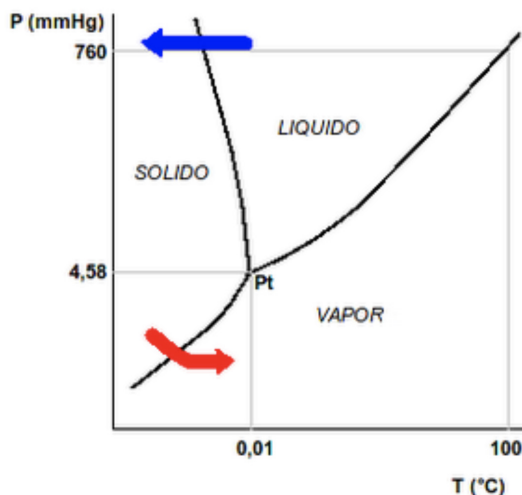


FIGURA 16. Diagrama de Presión-Temperatura. (Fuente: gominolasdepetroleo.com).

El secado por congelación se debe ajustar a tres requerimientos básicos para todos los tipos de secado. Primero, la presión de vapor del agua en la superficie del material a secar debe ser mayor a la presión parcial de la atmósfera que lo rodea. Segundo, el calor latente de vaporización se debe introducir al sólido a secar a una velocidad que mantenga la temperatura deseada en la superficie y en el interior. Tercero, debe haber un dispositivo para la eliminación de la humedad evaporada, Figura 17.

Los secadores por congelación están compuestos de cuatro componentes básicos:

1. Cámara de secado a vacío
2. Fuente de vacío
3. Fuente de calor
4. Sistema de eliminación de vapor



FIGURA 17. Secador de liofilización o Secado por Congelación. (Fuente: medicalexpo.es).

5.9.1.1. El método consiste en reducir la temperatura y la presión a un valor menor del punto triple. Bajo esas condiciones, el calor se transfiere como calor latente para que sublime el hielo directamente al estado de vapor, sin pasar por el estado líquido. El proceso es simple pero en la práctica es más complicado, por lo que se deben de tomar en cuenta los siguientes aspectos:

La temperatura debe mantenerse por debajo del punto triple, usualmente en un rango de -10 a -30°C .

La presión que se utiliza debe estar por debajo del punto triple entre 10 y 30 N/m^2 . Esto representa gran dificultad, porque debe eliminarse el vapor, de otra manera la presión de vapor podría exceder el valor muy rápidamente.

El material se congela y de la superficie se sublima en forma de vapor, el hielo profundo dentro del sólido es un proceso similar al secado en el segundo periodo de velocidad de caída.

Por la misma razón. Debe utilizarse una capa delgada, para que se reduzca la distancia del hielo que debe eliminarse a través del sólido.

El producto final tiene un muy bajo contenido de humedad por lo que se debe evitar el contacto con la atmósfera. Por esto, es usual que se seque el material en su empaque final el cual se puede sellar rápidamente, y algunas veces sin quitarlo del secador.

5.9.1.2. Etapas del proceso de secado

Usualmente el material es congelado antes de aplicar vacío, para evitar la formación de espuma; bajo esas condiciones la primera etapa de secado por sublimación puede reducir el contenido de humedad de 0.5 a 1%. Como secado secundario un proceso de secado a vacío ordinario se utiliza si es necesario eliminar las trazas finales, aumentando la temperatura o utilizando un desecador, Figura 18.

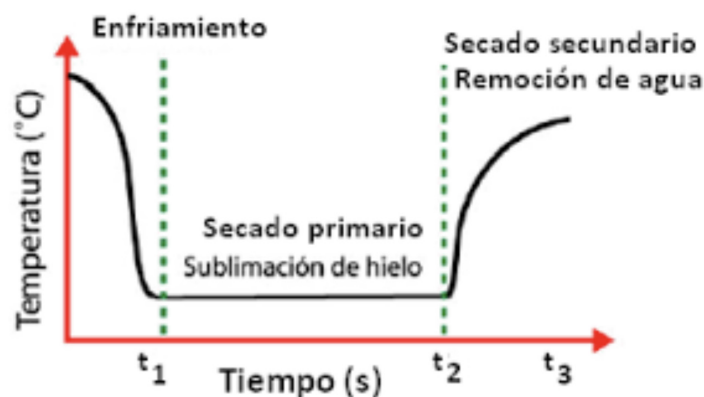


FIGURA 18. Etapas de secado por congelación. (Fuente: docplayer.es).

Se utilizan un gran número de métodos para efectuar la congelación, que aseguren la formación de una gran superficie.

5.9.1.2.1. Precongelación

Las soluciones pueden ser precongeladas, esto es antes de que inicie el proceso de secado y usualmente se aplica en grandes recipientes tales como botellas de sangre. En el método de capa congelada, la botella utilizada se llena parcialmente con el producto y se rota lentamente, casi horizontalmente en un baño de refrigeración. El material se congela en forma de una capa que rodea a las paredes de la botella, de manera similar a la formación de tubos rodantes utilizados en microbiología.

Esto forma una capa delgada, una gran área de sublimación (de hecho, el área aumenta a medida que ocurre el secado), y una máxima área de transferencia de calor. La congelación es lenta, sin embargo, se producen cristales grandes de hielo, los cuales pueden provocar efectos adversos en algunos productos biológicos.

El método de congelación de giro vertical produce pequeños cristales de hielo. Las botellas primero se enfrían con un flujo de aire muy frío y giran individualmente en posición vertical. El líquido llega a estar super-frío y el congelamiento ocurre con mayor rapidez. Se prefieren pequeños cristales de hielo para productos como sangre y plasma sanguíneo.

5.9.1.2.2. Congelación de anaquel

Las soluciones se pueden congelar en el propio secador, este se utiliza con bandejas para material voluminoso o para recipientes pequeños como los viales de antibióticos. Este método es conveniente porque reduce el manejo, el diseño de los viales proporciona una capa delgada y un área superficial razonable.

5.9.1.3. Vacío

Para reducir la presión lo suficiente es necesario utilizar una bomba de vacío eficiente, usualmente bombas rotatorias de dos etapas para pequeña escala, y bombas eyectoras para gran escala.

5.9.1.4. Secado primario

Durante el secado primario, se debe suministrar el calor latente de sublimación y eliminar el vapor. El aparato es parecido a un horno de vacío o a recipientes que pueden estar sujetos a salidas individuales en un colector, Figura 18.

5.9.1.4.1. Transferencia de calor

La transferencia de calor es crítico; calor insuficiente prolonga el proceso, el cual ya es lento, pero el exceso de calor podría causar la fusión.

Botellas precongeladas, por ejemplo de sangre, se colocan en cilindros que se calientan individualmente o se conectan a un colector cuando el calor se toma de la atmósfera.

Los materiales congelados de anaquel se calientan en un secador de anaquel, sin embargo, las ampulas se pueden dejar con el calor de la centrifuga o se pueden colocar en un colector, pero en cualquier caso el calor de la atmósfera es suficiente. En todos los casos, la transferencia de calor debe controlarse, solo se necesita cerca de $5 \text{ w/m}^2\text{K}$ y un sobrecalentamiento podría provocar una fusión.

5.9.1.4.2. Eliminación del vapor

El vapor formado se debe eliminar continuamente para evitar un aumento de la presión que podría detener la sublimación. A pequeña escala, el vapor se puede absorber por un desecante, tal como el pentóxido de fosforo, o enfriarse en un condensador pequeño con dióxido de carbono sólido.

La condensación se puede utilizar a gran escala, utilizando condensadores refrigerados mecánicamente. La acumulación de hielo disminuye la transferencia de calor, y en grandes instalaciones el condensador

se puede raspar, el hielo se comprime en un bloque sólido y se expulsa a través de una cerradura de presión especial.

A gran escala, el vapor se elimina comúnmente por bombeo, las bombas deben ser de gran capacidad y que no se afecten con la humedad. La extensión de la capacidad de bombeo se realiza bajo las condiciones de presión utilizadas durante el secado primario, 1 g de hielo podría formar 1000 litros de vapor. Las bombas eyectoras son las más apropiadas para este propósito.

5.9.1.4.3. Velocidad de secado

La velocidad de secado en el secado por congelación es muy lento. El hielo se elimina a una velocidad de casi 1 mm de profundidad por hora.

5.9.1.5. Secado secundario

El secado primario deja productos con cerca de 0.5% de humedad en el sólido y este se elimina en el proceso de secado secundario. El método es aumentar la temperatura, de 50 a 60°C. El uso de altas temperaturas puede parecer sorprendente en vista de lo que se mencionó en la sección previa, pero el período de secado secundario es un método de secado común a vacío, el producto está libre de humedad y el riesgo de hidrólisis es insignificante.

Frecuentemente, por la caída en la velocidad de secado al final del secado primario, la etapa de secado secundario se puede iniciar con un contenido de humedad mayor, muchas veces de 2 a 5%, Figura 18.

5.9.1.6. Dentro de las ventajas que presenta se encuentran:

El secado se realiza a muy bajas temperaturas, por lo que la acción enzimática se inhibe y la descomposición, particularmente la hidrólisis se minimiza. La solución se congela, y el producto final seco, es una red del sólido que ocupa el mismo volumen que la solución original. Así no hay endurecimiento y el producto es ligero y poroso. La forma porosa del producto proporciona una fácil solubilidad. No hay concentración de la solución antes del secado. En este las sales no se concentran y por lo tanto no desnaturalizan las proteínas como ocurre con otros métodos de secado. Bajo alto vacío, no hay contacto con el aire, y la oxidación se minimiza.

5.9.1.7. Existen dos principales desventajas:

La porosidad, la fácil solubilidad, y el secado completo producen un producto muy higroscópico. A menos que se seque en el recipiente final y sea sellado *in situ*, el empaque requiere de condiciones especiales. El proceso es muy lento y utiliza equipo complicado y muy costoso. No es un método general de secado, por lo tanto se limita a cierto tipo de productos valiosos que no se pueden secar por otros medios.

5.9.2. Secadores de calor por radiación

Los secadores por radiación no se diseñan especialmente, pero se modifican los secadores ya mencionados, por ejemplo: secador de tambor, compartimentos o de túnel.

Las fuentes de energía radiante pueden ser: Lámparas, llamadas lámparas de infrarrojo; usualmente la temperatura a la que opera es muy alta, dando una emisión total de energía muy grande y que causa sobrecalentamiento.

Las fuentes de baja temperatura que se utilizan son: barras eléctricas o paneles eléctricos o calentados por gas. Ellos pueden operar al calor rojo, o abajo a calor negro (casi 500°C). Esas fuentes dan un mejor control del calentamiento y por eso se prefieren.

Los secadores adaptados con transferencia de calor por radiación se pueden utilizar para muchos materiales, sólidos o líquidos en capas delgadas. Es un método muy efectivo para películas delgadas de líquido, como en los secadores de tambor; y los polvos o gránulos se pueden secar rápidamente por calor radiante más que por calentamiento por convección. Sin embargo, se debe tener cuidado para evitar un sobrecalentamiento superficial, Figura 19.

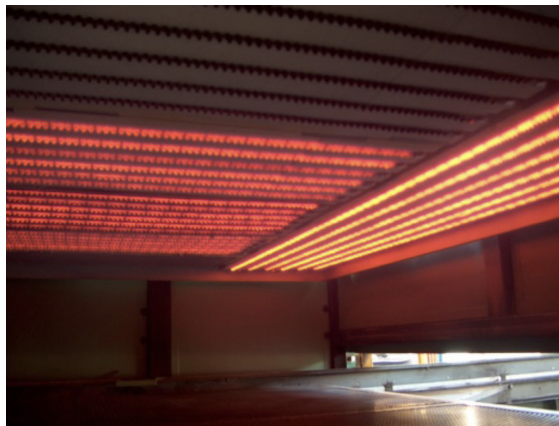


FIGURA 19. Secador por Radiación. (Fuente: infragasnova.com).

5.9.3. Secadores por microondas

La aplicación de energía por microondas para el secado de sólidos, representa un cambio radical de los medios de secado convencionales. En lugar de aplicar calor externamente al material, la energía en forma de microondas se convierte en calor interno por interacción con el mismo material. Esto permite una transferencia de calor extremadamente rápida a través del material, lo que conduce a un secado rápido.

El efecto del calentamiento se produce por la interacción de un campo eléctrico que oscila rápidamente (915 o 2450 megahertz) con las moléculas polarizadas y los iones del material. El campo impone orden, de lo contrario las moléculas se orientarían al azar. Como el campo invierte la polaridad, este se relaja y permite que las moléculas regresen a su orientación al azar, cediendo la energía potencial almacenada en energía cinética aleatoria o calor. La interacción del campo alterno con los iones causa colisiones parecidas a una bola de billar con moléculas no ionizadas, y la energía de impacto se convierte en calor.

En el secado por microondas la transferencia de masa, es principalmente el resultado de un gradiente de presión debido a la rápida generación de vapor dentro del material, mucha de la humedad interna se vaporiza antes de salir de la muestra. Así la humedad se moviliza como vapor más que como un líquido, y su movimiento a la superficie puede ser extremadamente rápido, porque esto no depende de los gradientes de concentración de masa o de lo lento de la velocidad de difusión del líquido.

Los secadores de microondas industriales son usualmente del tipo de lecho fijo continuo. Los materiales a secar son colocados en una cinta transportadora y conducidos a través del aplicador de microondas. Generalmente un flujo de aire caliente se utiliza simultáneamente con el microondas para arrastrar en el camino la humedad que se desprende de la superficie del material a secar. Muchas veces el tratamiento con microondas es utilizado en las últimas etapas del secado con aire caliente (segundo periodo de velocidad de caída), para eliminar la última porción del solvente, reduciendo el tiempo total de secado en un 50% o más.

El secado por microondas puede utilizarse para secar productos farmacéuticos a baja temperatura, evitando altas temperaturas superficiales, endurecimiento y migración de solutos. El secado por microondas a vacío a baja presión (1 a 20 mm Hg) y moderada temperatura (30 a 40°C) se puede utilizar para secar materiales termolábiles como vitaminas, enzimas, proteínas y saborizantes.

El aumento en el costo de la energía ha generado mucho interés en el secado por microondas. Las microondas se unen directamente al solvente y no se utiliza energía para calentar el aire, las paredes del secador, el transportador o las bandejas. Lo que resulta en una utilización de energía extremadamente eficiente y el ahorro de energía es tanto, como el 70% en instalaciones industriales, Figura 20.



FIGURA 19. Secadores por Microondas. (Fuente: spanish.alibaba.com).

5. Bibliografía

- Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. First ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1970.
- Shotton E, Ridgway K. Physical Pharmaceutics. Oxford: University Press; 1974.
- Cooper JW, Gunn C. Cooper and Gunn's Tutorial Pharmacy. Pitman Medical; 1986.
- Foust AL, Wenzel LA, Clump CW. Principios de operaciones unitarias. Segunda Ed. México: Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V.;1998.
- McCabe WL, Smith JC, Harriot P. Operaciones unitarias en Ingeniería Química. Séptima Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
- Perry RH, Green DW, Maloney JO. Perry manual del ingeniero químico, Tomo III. Sexta Ed. México: McGraw-Hill; 1994.
- Augsburger LL, Hoag SW. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Volume 1: Unit operations and mechanical properties. Third ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010.

4.

Molienda

Dra. Beatriz Espinosa Franco

Este tema abordará los factores que afectan la molienda, teoría de la molienda, mecanismo de molienda, clasificación de molinos y métodos de determinación del tamaño de partícula.

Introducción

La molienda es el proceso mecánico que reduce el tamaño de la partícula de los sólidos. Varios términos se han utilizado como sinónimos (triturar, desintegrar, dispersar, rayar y pulverizar) con la molienda que depende del producto, del equipo y del proceso.

Pocos materiales utilizados en el área farmacéutica se encuentran en un tamaño óptimo, y muchos de ellos deben ser molidos en alguna etapa durante la fabricación de una forma farmacéutica.

El área superficial por unidad de peso, se conoce como superficie específica y se aumenta con la reducción de tamaño. El aumento de la superficie específica afecta la eficacia terapéutica de los fármacos que poseen baja solubilidad en los fluidos corporales, incrementando el área de contacto entre el sólido y los fluidos de disolución. Por lo que una cantidad de un fármaco en forma de polvo muy fino se disuelve en menor tiempo que la misma cantidad de un polvo más grueso. El control del tamaño de partícula de la griseofulvina conduce a un régimen de dosificación oral de la mitad del producto que se encuentra originalmente en el mercado. El control del tamaño de partícula y de la superficie específica influye en la duración de la concentración sérica adecuada, en la reología, y en la forma farmacéutica inyectable de una suspensión de penicilina G procaína para vía intramuscular. La absorción rectal de un supositorio de aceite con aspirina se relaciona con el tamaño de partícula. Se ha demostrado el aumento de la acción antiséptica en ungüentos de calomel cuando el tamaño de la partícula de éste se reduce. El tamaño de las partículas utilizadas en aerosoles inhalatorios determina la posición y retención de las partículas en el sistema broncopulmonar. El tamaño también puede afectar la textura, el sabor y reología de suspensiones orales, además de su absorción.

La extracción de glándulas animales (hígado y páncreas) y de productos vegetales se facilita con la molienda. El tiempo requerido para la extracción se reduce con el aumento del área de contacto entre el disolvente y el sólido, porque se reduce la distancia del disolvente para penetrar dentro del material. También se acorta el tiempo que se requiere para la disolución de un reactivo en la preparación de soluciones con el uso de partículas más pequeñas.

El secado de sustancias húmedas se facilita con la molienda, porque se aumenta el área superficial y se reduce la distancia que la humedad debe atravesar dentro de la partícula para alcanzar la superficie exterior. La micronización y el subsecuente secado aumentan la estabilidad porque se elimina el disolvente.

En la fabricación de tabletas, la granulación de polvos húmedos es más rápida y uniforme el secado. La molienda a un tamaño y distribución de partícula podría resultar en un flujo adecuado y producir tabletas de peso uniforme. Se ha reportado la relación que existe entre la velocidad de flujo y el tamaño de partícula.

El mezclado de varios componentes sólidos en una forma farmacéutica es más fácil y más uniforme si los ingredientes se aproximan al mismo tamaño de partícula, lo que nos da una mayor uniformidad de dosis, sobre todo en medicamentos con dosis bajas de fármacos altamente potentes; porque se

aumenta el número de partículas por unidad de peso. Un mayor número de partículas del ingrediente activo disminuye la probabilidad de que una tableta contenga pocas o muchas partículas del fármaco. Muchas veces las formas farmacéuticas que se colorean artificialmente se muelen para distribuir el colorante y asegurar que la mezcla no salga moteada y sea uniforme de lote a lote, porque el tamaño del pigmento afecta su color.

La molienda de ungüentos, cremas y pastas proporcionan una textura más lisa y una mejor apariencia, además de mejorar su estabilidad física.

Y por último el reducir el volumen de los materiales facilita su transporte y manejo.

Pero existen desventajas de la reducción del tamaño de partícula que son importantes de tomar en cuenta para la decisión de moler y en qué proporción. Esas desventajas pueden ser:

- a) Un posible cambio en la forma polimórfica del ingrediente activo, volviéndose menos o totalmente inactivos o inestables.
- b) Posible degradación de los fármacos como resultado de un sobrecalentamiento durante la molienda, por oxidación o por falta de humedad debido al aumento del área superficial.
- c) Disminución de la densidad del compuesto activo y/o excipientes, pueden causar problemas de fluidez y segregación en el mezclado. Muchas veces se utiliza una granulación húmeda o seca para una compresión directa y para evitar diferencias en densidad de los diferentes componentes de la formulación.
- d) Una disminución en el tamaño de partícula de la materia prima puede crear problemas de cargas electrostáticas causando que las partículas pequeñas se aglomeren, de ese modo disminuye la efectividad del área superficial. Esto puede disminuir la interfase sólido-líquido y disminuir la velocidad de disolución.
- e) Un aumento en el área superficial por la reducción del tamaño puede promover la adsorción de aire, lo cual puede inhibir la humectabilidad del fármaco en tal extensión que llegue a ser un factor limitante en la velocidad de disolución.

El proceso de molienda, si bien es utilizado para reducir el tamaño de partícula o distribuir el colorante o ingrediente activo, es importante porque forma parte del desarrollo de la formulación y producción con partículas que produzcan tabletas uniformes, reproducibles, física y químicamente estables.

1. Factores que afectan la molienda

La industria farmacéutica utiliza una gran variedad de materiales, incluyendo reactivos, tejidos animales y productos vegetales; estos últimos pueden ser duros (como semillas), fibrosos (corteza o raíz),

esponjoso (por ejemplo descascararse); por lo que los métodos de reducción de tamaño de partícula son numerosos y la selección del método apropiado implica tomar en cuenta las propiedades del material que puedan influir en el proceso.

Las propiedades que pueden afectar la reducción del tamaño incluyen:

1.1. Dureza

La dureza es una propiedad de superficie del material. Un material puede ser muy duro pero quebradizo, en estos la reducción del tamaño no tiene problemas. Una escala arbitraria de dureza que se recomienda es la escala de Moh, es una serie de minerales que se les ha asignado un número de dureza entre 1 y 10, del grafito al diamante. Mayor a 3 se conocen como materiales blandos y se pueden marcar con la uña del dedo. Mayor a 7 son duros y no se pueden marcar con la hoja de una navaja, y se consideran como intermedios. En general la dureza de los materiales hace más difícil la reducción del tamaño aunque se asocia con la flexibilidad.

1.2. Flexibilidad

Se puede considerar como una propiedad más importante que la dureza, un material blando pero flexible puede presentar mayores problemas en la reducción del tamaño que una sustancia dura pero quebradiza; por ejemplo la facilidad con la cual se puede romper un gis para pizarrón y la dificultad de romper una goma.

La flexibilidad se encuentra en materias primas farmacéuticas, particularmente fármacos fibrosos, que en muchas ocasiones se relacionan con la cantidad de humedad. En casos especiales la flexibilidad se puede disminuir tratando al material con gas líquido como el nitrógeno líquido. Por este medio la sustancia se puede enfriar a una temperatura menor de -100 a -150°C , cuando la goma llega a ser quebradiza y romperse como el vidrio. Este método tiene las ventajas de que se disminuye la descomposición de materiales termolábiles, la pérdida de materiales volátiles, la oxidación de los constituyentes y el riesgo de explosión. En la práctica este procedimiento es poco utilizado.

1.3. Abrasividad

En general la abrasividad es una propiedad del material duro, particularmente los de origen mineral y puede limitar el tipo de equipo que se puede utilizar. Se ha reportado que durante la molienda de algunas de las sustancias muy abrasivas, se obtiene el polvo que puede estar contaminado con más del 0.1 por ciento de residuos de metal del molino.

1.4. Pegajosidad

Aunque es un término no científico, la pegajosidad se auto explica. Es una propiedad que puede causar considerable dificultad en la reducción del tamaño, para materiales que pueden adherirse a la superficie del molino o a la malla del tamiz donde puede llegar a obstruirlo. Los productos farmacéuticos que son pegajosos o que contienen resinas pueden ser problemáticos, particularmente si el método utilizado

para la reducción del tamaño genera calor. Secarlos completamente puede ayudar y la adición de un material inerte puede en algunos casos ser de utilidad.

La propiedad contraria de esta, puede describirse como resbaladizo, por la falta de un mejor término, lo que también ocasiona una dificultad en la reducción del tamaño; estos materiales actúan como lubricantes y disminuyen la eficiencia de la molienda.

1.5. Temperatura de ablandamiento

Muchos de los procesos de reducción del tamaño generan calor, lo que en algunas sustancias puede causar un ablandamiento y la temperatura a la que esto ocurre puede ser importante. Sustancias serosas, tales como el ácido esteárico, o fármacos que contienen aceites o grasas son ejemplos de los que se pueden ver afectados. En algunos métodos se puede enfriar el molino, con una chaqueta con agua o pasando un flujo de aire a través del equipo. Otra alternativa es la utilización de nitrógeno líquido, como se mencionó anteriormente.

1.6. Contenido de humedad

Este tiene una importante influencia en las propiedades que afectan la reducción del tamaño; por ejemplo, la dureza, flexibilidad o pegajosidad. En general los materiales podrían estar secos, húmedos y no totalmente mojados. Usualmente es conveniente menos del 5 por ciento de humedad si la sustancia se muele en seco, o más del 50 por ciento si se somete a una molienda húmeda.

Efecto terapéutico

Algunas sustancias son muy potentes (ejemplo: hormonales), pequeñas cantidades de polvo pueden tener un efecto en los operadores. En tales casos, se deben utilizar molinos cerrados para evitar el polvo; se recomienda un sistema especial de extracción de aire, una molienda húmeda si es posible, lo que eliminaría totalmente este problema.

1.7. Pureza requerida

Cierto tipo de aparatos para la reducción del tamaño presentan desgaste de la superficie del molino; se deben evitar estos aparatos si se requiere un alto grado de pureza del producto. Similarmente, no son convenientes algunos aparatos si su limpieza se dificulta entre lotes de diferente material.

1.8. Proporción del tamaño inicial y del tamaño final

Generalmente los aparatos que producen productos finos, requieren alimentación de material pequeño. Esto puede necesitar un proceso de reducción de tamaño en varias etapas con diferentes equipos; por ejemplo una trituración preliminar, seguido por una molienda gruesa y después una molienda fina.

1.9. Densidad

La capacidad de los molinos por lote depende del volumen, por lo que el proceso usualmente demanda materiales sólidos por peso. La capacidad del equipo se relaciona con la densidad de la sustancia.

2. Teoría de la molienda

La reducción de tamaño inicia con la abertura de pequeñas grietas que inicialmente se encontraban. Así grandes partículas con numerosas grietas se fracturan más fácilmente que partículas pequeñas con pocas grietas. En general una molienda fina requiere mayor cantidad de energía, no solamente porque se incrementa la superficie de contacto, sino porque se requiere mayor cantidad de energía para iniciar las grietas.

Se asume que cada partícula puede presentar grietas iniciales de diferente grado. Una grieta en una partícula, que puede ser cristalina o amorfa, es una imperfección en su estructura. Esta constituye una debilidad en la estructura de la partícula lo que puede provocar una falla en la molienda. Esta falla se manifiesta como una grieta o grietas, las cuales conducen a la división de la partícula en esta grieta con la aplicación de una mayor fuerza o fuerza repetida, Figura 1. Durante la molienda, el corte, compresión, impacto o atricción inicialmente produce doblez o flexibilidad de la partícula o gránulo, el cual regresa a su forma original si esta no se fractura. Esto resulta en una liberación de energía en forma de calor, un proceso conocido como deformación plástica. Si las fuerzas de la molienda son lo suficientemente mayor para sobreponer las fuerzas cohesivas internas e intrapartículas, se generan las grietas. La energía de esfuerzo requerida para fracturar es proporcional a la longitud de la grieta formada, la energía adicional que se requiere para extender la grieta y fracturarla es suministrada por el flujo de la energía de esfuerzo residual circundante a la grieta.

La molienda más eficiente utiliza menos del 1% de la energía de entrada para fracturar la partícula y crear nueva superficie de contacto. El resto de la energía se disipa en, a) deformación elástica de partículas no fracturadas; b) transporte del material dentro de la cámara de molienda; c) fricción entre las partículas; d) fricción entre las partículas y el molino; e) calor; f) vibración y ruido; g) ineficiencia del motor. La eficiencia de la molienda depende del tipo de molino y de las características del material a ser molido.

Se han propuesto diferentes teorías para predecir los requerimientos de energía para el proceso de reducción del tamaño, pero ninguna ha dado resultados exactos.

La ley de Kick la cual propone que la energía utilizada es proporcional al diámetro inicial y final de la partícula, y se expresa como sigue:

$$E = C \ln \frac{D_1}{D_2}$$

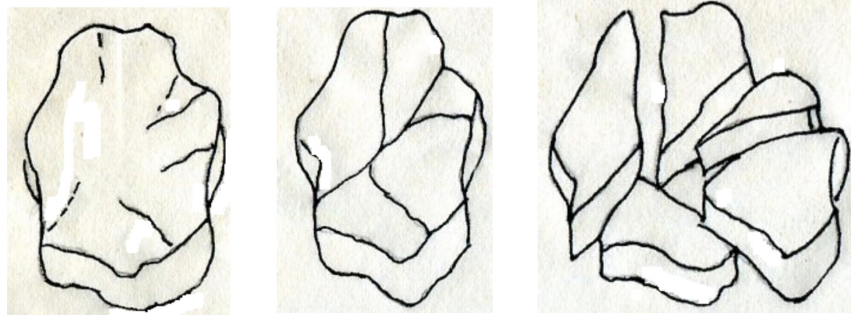


FIGURA 1. Forma de división de las partículas. (Fuente: Avis KE, 1993).

La constante C se relaciona al coeficiente de eficiencia recíproco.

Donde según la literatura de ingeniería $C = K_k f_c$, donde K_k es la constante de Kick. Y f_c es la fuerza de molienda del material.

La propuesta de Kick representa la energía requerida para efectuar la deformación elástica antes de que ocurra la fractura. La ecuación de Kick asume que el material tiene fracturas distribuidas en toda su estructura interna, que es independiente del volumen de la partícula. Los valores experimentales y teóricos se aplican mejor a una molienda gruesa.

La ley que mejor se conoce es la de Rittinger, que establece que la energía utilizada es proporcional a la nueva área superficial producida, y se expresa como sigue:

$$E = C' \left(\frac{1}{D_2} - \frac{1}{D_1} \right)$$

Donde según la literatura de ingeniería $C' = K_r f_c$, donde K_r es la constante de Rittinger. Y f_c es la fuerza de molienda del material.

La ecuación aplica solo bajo las condiciones en que toda la energía se transfiera a energía superficial, y que la energía de molienda requerida por unidad de superficie sea independiente al tamaño de partícula. La ecuación de Rittinger es menos aplicable si se presenta una deformación apreciable.

3. Mecanismos y métodos de reducción del tamaño

Los principales mecanismos de reducción de tamaño son el corte o cizalla, compresión, impacto y atricción; el diseño de muchos de los equipos se basan en esos cuatro mecanismos.

3.1. Corte

Como su nombre lo indica, el material se corta por medio de una hoja(s) afilada.

3.2. Compresión

En este el material es aplastado por aplicación de una presión.

3.3. Impacto

El impacto ocurre cuando el material está estacionario y se golpea con un objeto que se mueve a alta velocidad o cuando la partícula que se mueve se golpea en una superficie estacionaria. En cualquier caso el material se rompe en piezas pequeñas. Usualmente los dos se presentan, la sustancia es golpeada con un martillo que se mueve y la partícula obtenida es lanzada contra la pared del molino.

3.4. Atricción

En este el material se somete a una presión y una compresión, pero la superficie se encuentra en movimiento, lo que da como resultado una fuerza cortante la cual rompe las partículas, Figura 2.

Las partículas pueden someterse a tres fuerzas: compresión, corte o tensión (es una fuerza que tiende a alargar o a estirar una partícula).

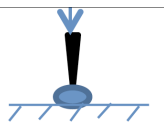
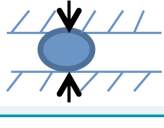
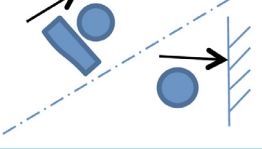
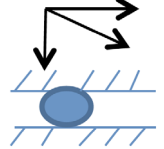
	Método	Diagrama	Ejemplos comunes
Aumento aproximado de la fineza del producto	Corte		Tijeras Guillotina Cuchillo
	Compresión		Cascanueces Mortero y pistilo
	Impacto		Martillo
	Atricción		Mortero y pistilo

FIGURA 2. Mecanismos de reducción del tamaño de partícula. (Fuente: Cooper JW, 1986).

4. Equipo

Todos los equipos de molienda tienen tres componentes básicos, Figura 3:

4.1 Componentes básicos

4.1.1. Una estructura para la alimentación del material para la molienda.

4.1.2. Cámara de molienda y sus partes trabajadoras.

4.1.3. Colector o receptor donde se deposite el producto molido.

Una excepción a este son los molinos de bolas para lotes pequeños, los cuales no tienen medios para una alimentación continua o eliminación del producto molido.

Algunos otros molinos les ajustan medios como ciclones o centrifugas para clasificar las partículas por tamaño, como mayores y/o partículas no molidas que pueden separarse del material molido más pequeño y/o reciclado a través del sistema para remolerlo. Cada uno de los componentes se discuten en detalle en cada uno de los tipos de molinos.

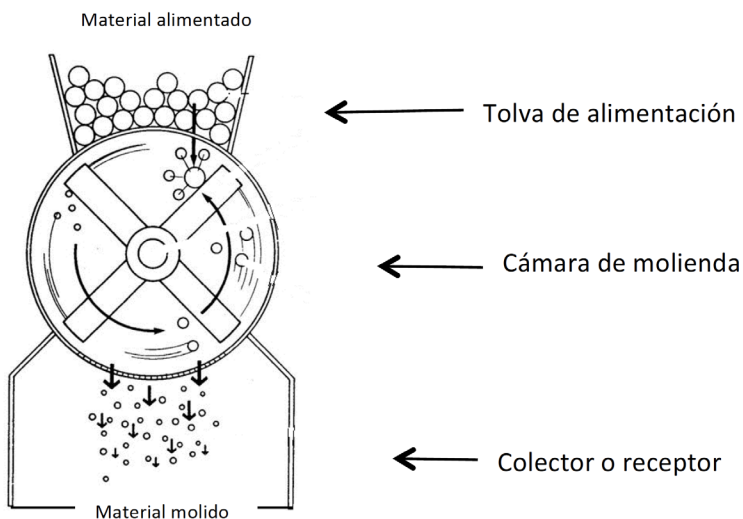


FIGURA 3. Componentes básicos de un molino. (Fuente: Avis KE, 1993)

4.2. Molino de Corte

A pequeña escala, la reducción de la partícula por corte se puede efectuar por un cuchillo o cúter en forma de guillotina, Figura 4.

A gran escala se utiliza el molino de cuchillas, Figura 5. Las cuchillas están pegadas a un rotor y actúan junto con las cuchillas estacionarias en la cubierta. La parte más baja tiene un tamiz donde el material se retiene en el molino hasta que el grado de reducción del tamaño se ha efectuado.

Este método se utiliza para obtener una molienda gruesa en materiales suaves y fibrosos. La aplicación más común es el tratamiento de raíces, pieles o madera antes de la extracción de fármacos. También se utiliza para la reducción del tamaño en la granulación húmeda. No se recomienda moler materiales duros o abrasivos.

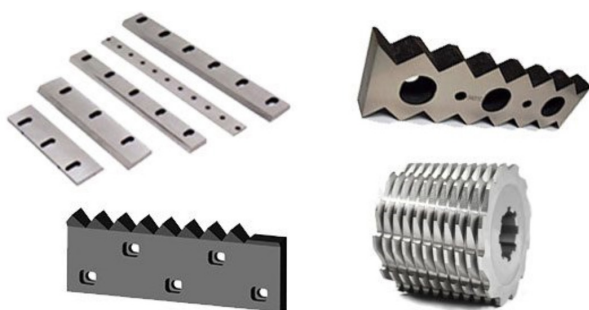


FIGURA 4. Diferentes tipos de cuchillas.
(Fuente: suministrosmaquinas.com).



FIGURA 5. Molino de cuchillas.
(Fuente: lavallab.com).

4.3. Molino de compresión

La reducción por compresión a pequeña escala usualmente se lleva a cabo en un mortero con pistilo, Figura 6. El método más común en la industria farmacéutica es con el molino de rodillos.

El molino de rodillos tiene dos rodillos cilíndricos de piedra o metal, montados horizontalmente, los cuales son capaces de rotar sobre su eje longitudinal. Usualmente uno de los rodillos se mueve en una dirección mientras el segundo corre libremente, cuando los materiales se colocan sobre los rodillos estos son movidos a través del primer rodillo y el segundo rodillo gira y provoca fricción. Los rodillos pueden ser de pocos centímetros a más de un metro de diámetro y el espacio entre los rodillos se puede ajustar para controlar el grado de reducción de tamaño, Figura 7.

El molino de rodillos se utiliza para aplastar, como romper semillas antes de la extracción de aceites fijos, o para presionar tejidos suaves (muchas veces después de cortarlos) para ayudar a que el solvente penetre en la extracción. Esta forma de rodillos no se debe confundir con el tipo utilizado para moler ungüentos donde ambos rodillos se mueven, pero a diferentes velocidades, y la reducción del tamaño se lleva a cabo por atricción.



FIGURA 6. Mortero y pistilo.
(Fuente: es.wikipedia.org).

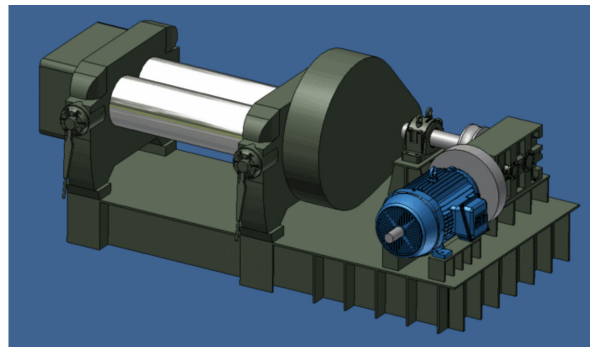


FIGURA 7. Molino de rodillos.
(Fuente: docsity.com).

4.4. Molino de Impacto

No existe un método manual para efectuar la reducción del tamaño por impacto, pero se puede romper una sustancia quebradiza con un martillo o con un mortero y pistilo, Figura 6.

4.4.1. Molino de martillos

El principio de operación del molino de martillos es el impacto entre los martillos montados en un rotor que rápidamente los mueve y las partículas de polvo. Los molinos pueden estar en forma de flecha horizontal o flecha vertical. Consiste de una cubierta de metal sólido, encerrando una flecha central a la cual se encuentran unidos cuatro o más martillos montados con uniones giratorias. Los martillos oscilan en una posición radial cuando la flecha gira. La parte más baja de la cubierta contiene una malla a través de la cual el material pasa cuando su tamaño se reduce lo suficiente, y se colecta en un recipiente adecuado, Figura 8. La malla se puede cambiar de acuerdo al tamaño que se requiera, aunque el tamaño no se relaciona directamente al tamaño del tamiz, las partículas se mueven alrededor por los martillos y se aproximan a las mallas de forma tangencial. En general las partículas son más pequeñas que el tamaño de la malla, siendo mayor la diferencia con mallas circulares, y por esta razón se utilizan ranuras cuadradas, rectangulares o en espiga, Figura 9. El tamaño del producto se controla seleccionando la velocidad de los martillos, el tamaño y tipo de malla. La velocidad es muy importante, debajo de una velocidad de impacto crítica el rotor gira lentamente presentando una acción de mezclado más que una de molienda.

Se pueden tener varias formas de los martillos de acuerdo al propósito de la operación: ser de cara cuadrada, afilada con un borde de corte, tener una forma de escalones y de barras. Los martillos en forma de barras se utilizan ampliamente en la granulación para tabletas, Figura 10. Los martillos son hechos de acero inoxidable, acero templado y acero ligero, con una superficie de impacto hecha de material resistente extremadamente abrasivo, como la haystellite (tiene incrustadas partículas de carboly). Mucho del trabajo en la industria farmacéutica no requiere martillos de aleaciones muy duras, en la mayoría de los casos el acero inoxidable es suficiente.

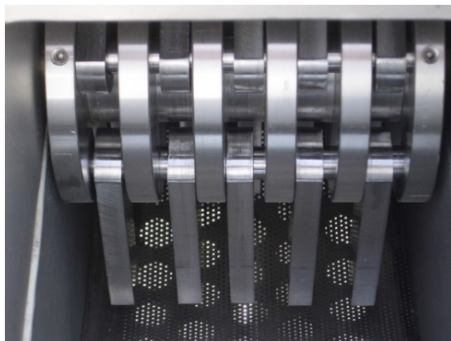


FIGURA 8. Molino de martillos.
(Fuente: logismarket.cl).



FIGURA 9. Diferentes tipos de mallas.
(Fuente: janfrex.mx).

El interior de la cubierta puede ser de forma ondulante, en lugar de una forma circular lisa, con el objeto de aumentar la eficiencia asegurando impactos repetidos, como la partícula es lanzada adelante y atrás de entre los martillos y la cubierta.

El rotor opera a alta frecuencia, usualmente cerca de 80 s^{-1} o más, aunque la velocidad podría depender del diámetro, el cual puede ser de 0.1 a 1 metro, y de 5 a 500 caballos de fuerza. Los molinos pequeños son especialmente útiles para desarrollo y para moler pequeños lotes.

El molino de martillos se puede utilizar para casi todo tipo de reducción. Su versatilidad lo hace muy popular en la industria farmacéutica, donde se utiliza para moler materiales secos, húmedos, tortas del filtro prensa y ungüentos. Se pueden moler sustancias como: aspirina, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido benzoico, cafeína y para la granulación.

Se pueden obtener moliendas intermedias (de malla 10 a 100), finas (de malla 100 a <325), y gruesas por la dispersión de mezclas de polvos, simplemente cambiando la velocidad de los martillos y/o el tamaño de malla y la velocidad de alimentación. El tamaño de la partícula del material molido es inversamente proporcional a la velocidad del martillo, el cual puede variar de 1000 a $20,000 \text{ ft min}^{-1}$, dependiendo de la longitud del martillo y de las rpm.

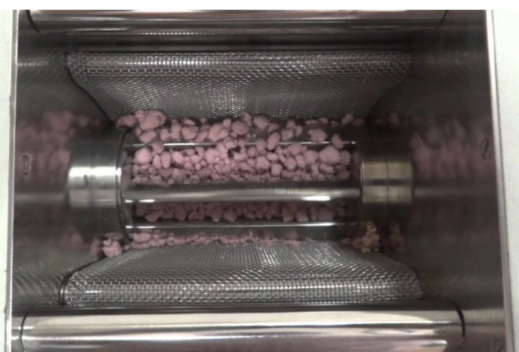


FIGURA 10. Granulador. (Fuente:youtube.com).

Ventajas del molino de martillos incluyen:

El molino de martillos es compacto con alta capacidad; es fácil de instalar y operar; la velocidad y la malla se cambian rápidamente; son fáciles de limpiar y pueden operar como un sistema cerrado para reducir el polvo y el peligro de explosión. Se tienen mínimos problemas en el escalamiento ya que se utiliza el mismo tipo de molino; se pueden manejar un amplio rango de tamaños y tipo de alimentación.

Desventajas del molino de martillos incluyen:

La velocidad alta de operación causa generación de calor que puede afectar a materiales termolábiles o fármacos que contengan gomas, grasas o resinas. El molino se puede enfriar con agua, si es necesario, para reducir el daño por el calor. La velocidad de alimentación se debe controlar cuidadosamente de otra manera el molino se puede ver obstruido, resultando en la disminución de la eficiencia o provocar un daño. Por la velocidad alta de operación, el molino de martillos es susceptible a daños por la alimentación de objetos extraños, como una piedra o metal.

4.5. Molino combinado de impacto y atricción

Los mecanismos de impacto y atricción se pueden combinar en el molino de bolas, donde las partículas reciben el impacto de las bolas o guijarros cuando caen sobre el material a velocidades mayores, también son sometidos a atricción cuando las bolas se deslizan una sobre la otra en forma de cascada a velocidades bajas. Si la velocidad se incrementa lo suficiente, las bolas se mantienen adheridas a las paredes del molino por la fuerza centrífuga y se revuelven con el molino. La velocidad crítica del molino es la velocidad a la cual las bolas comienzan a centrifugar con el molino. Por arriba de la velocidad crítica no ocurre una reducción de tamaño significativa. La velocidad crítica (en rpm) v_c se da por la ecuación:

$$v_c = \frac{76.6}{\sqrt{D}}$$

Donde D es el diámetro del molino en pies (ft).

Por ejemplo, la velocidad crítica de un molino de 6 pulgadas (in) de diámetro podría ser:

$$v_c = \frac{76.6}{\sqrt{6 \text{ in} \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}}} = \frac{76.6}{\sqrt{0.5 \text{ ft}}} = 108 \text{ rpm}$$

En comparación, la velocidad crítica de un molino de 24 pulgadas de diámetro podría ser:

$$v_c = \frac{76.6}{\sqrt{24 \text{ in} \frac{1 \text{ ft}}{12 \text{ in}}}} = \frac{76.6}{\sqrt{2.0 \text{ ft}}} = 54 \text{ rpm}$$

El molino de bolas se opera del 60 a 85 por ciento de la velocidad crítica. Sobre este rango la producción aumenta con la velocidad; sin embargo, las velocidades bajas son para moliendas finas, pero requieren de un mayor tiempo de molienda. La velocidad depende del tamaño de la cámara; del tamaño de las bolas; de la distribución del tamaño, forma y densidad del material a moler; y de la cantidad del material a moler. Una regla empírica para determinar la velocidad óptima es:

$$v_o = 57 - 40(\log D)$$

Donde v_o es la velocidad óptima en revoluciones por minuto (rpm) y D es el diámetro interno del molino en pies (ft). En la práctica, inicialmente se puede utilizar la velocidad calculada en el proceso y modificada de acuerdo a la experiencia adquirida.

4.5.1. Molino de bolas

Consiste de un cilindro hueco montado de tal manera que gira sobre su eje longitudinal de forma horizontal, Figura 11. Algunos modelos son muy grandes con cilindros de 3 metros de diámetro, pero el de 1 metro es el más común en la industria farmacéutica. El cilindro contiene bolas que ocupan del 30 al 50 por ciento del volumen del molino, la distribución de tamaños de las bolas puede ser de varios tamaños (menos de 6.35 mm a 76 mm de diámetro), la forma (bolas, cilindros, cubos, etc.) y su composición. El contenido del cilindro también depende del tamaño de la alimentación y del diámetro del molino. Usualmente un molino de 1 metro de diámetro debería usar bolas de aproximadamente 75 mm y los molinos mayores utilizan bolas de 150 mm de diámetro. Se ha sugerido que el diámetro óptimo de la bola es proporcional a la raíz cuadrada del tamaño del material a moler.

$$D_{bola}^2 = kD$$

Donde D_{bola} y D son los diámetros de la bola y de las partículas a moler, respectivamente. Si los diámetros se expresan en pulgadas, k se considera una constante de habilidad para la molienda, que varía de 55 para materiales duros y 35 para suaves. Bolas pequeñas facilitan la producción de materiales finos, pero no son efectivos en la reducción de grandes tamaños de partículas a moler.



FIGURA 11. Molino de bolas. (Fuente: es.aliexpress.com; profesores.elo.utfsm.cl).

La cantidad de material a moler en el molino de bolas se expresa como la proporción del volumen del material y los espacios. La eficiencia del molino de bolas aumenta con el aumento de la cantidad de material, hasta que los espacios entre las bolas sean llenados; entonces la eficiencia de la molienda disminuye con la adición de mayor cantidad de material.

Aumentar el peso total de bolas de un tamaño determinado aumenta la fineza del polvo. El peso de la carga de las bolas se puede incrementar, aumentando el número de bolas o usando bolas de materiales de alta densidad. En la molienda seca la humedad debe ser menor al 2 por ciento. En la molienda húmeda con fluidos que contengan 30 a 60 por ciento de sólidos, el molino de bolas produce partículas malla 200. Desde el punto de vista de consumo de energía, la molienda húmeda es más eficiente que la molienda seca.

El material típico de construcción del molino incluye aleaciones de cromo manganeso y porcelana. Las bolas pueden ser de acero inoxidable o de porcelana.

Ventajas del molino de bolas incluyen:

Es capaz de moler una amplia variedad de materiales de diferentes características y grados de dureza; se utiliza en forma totalmente cerrada, lo que lo hace conveniente para materiales tóxicos; pueden producir polvos muy finos; se puede utilizar de forma continua utilizando un clasificador de tamaños; se puede utilizar para moliendas húmedas y secas.

Desventajas del molino de bolas incluyen:

Es difícil de limpiar; necesita tiempos largos de molienda; altos requerimientos de poder (se requiere gran cantidad de energía para mover y levantar las bolas para la molienda); ocurre desgaste principalmente de las bolas, pero parcialmente de la cubierta del molino lo que puede provocar que el material se contamine, con materiales abrasivos puede exceder del 0.1 por ciento, pero con materiales ordinarios se pueden contaminar con un 0.03 por ciento de metal después de la molienda, en algunos casos, puede no ser significativo pero en otros puede ser de gran importancia. Se pueden tener problemas con materiales suaves y pegajosos por la adhesión a los lados del molino o por la formación de agregados con las bolas. El molino de bolas es muy ruidoso, particularmente si la cubierta es de metal.

4.5.2. Molino de fluido de energía

Es otro molino que combina los mecanismos de impacto y atricción. No tiene partes móviles, es un método rápido y relativamente eficiente para reducir polvos a 30 μm o menos, con una distribución estrecha de tamaños de partícula. Un flujo de aire a alta velocidad introduce al polvo a la cámara de molienda, usualmente por un tubo venturi. Antes de que se alimenten partículas grandes al molino de fluido de energía, estas se deben reducir a tamaños de malla 20 a malla 100, (la pre-reducción del tamaño usualmente se realiza en un molino de martillo). La molienda se lleva a cabo por colisiones a altas velocidades entre las partículas que se encuentran suspendidas en el flujo de aire. Una limitante del molino se relaciona a que tan rápido se puede alimentar el molino, porque una molienda efectiva depende de la gran cantidad de partículas que pasan libremente (la distancia que viaja la partícula antes

de chocar con otra partícula) y la energía que gana en el camino libre para chocar, Figura 12. Tasas altas de alimentación disminuyen la distancia de camino libre y reduce la efectividad y eficiencia.

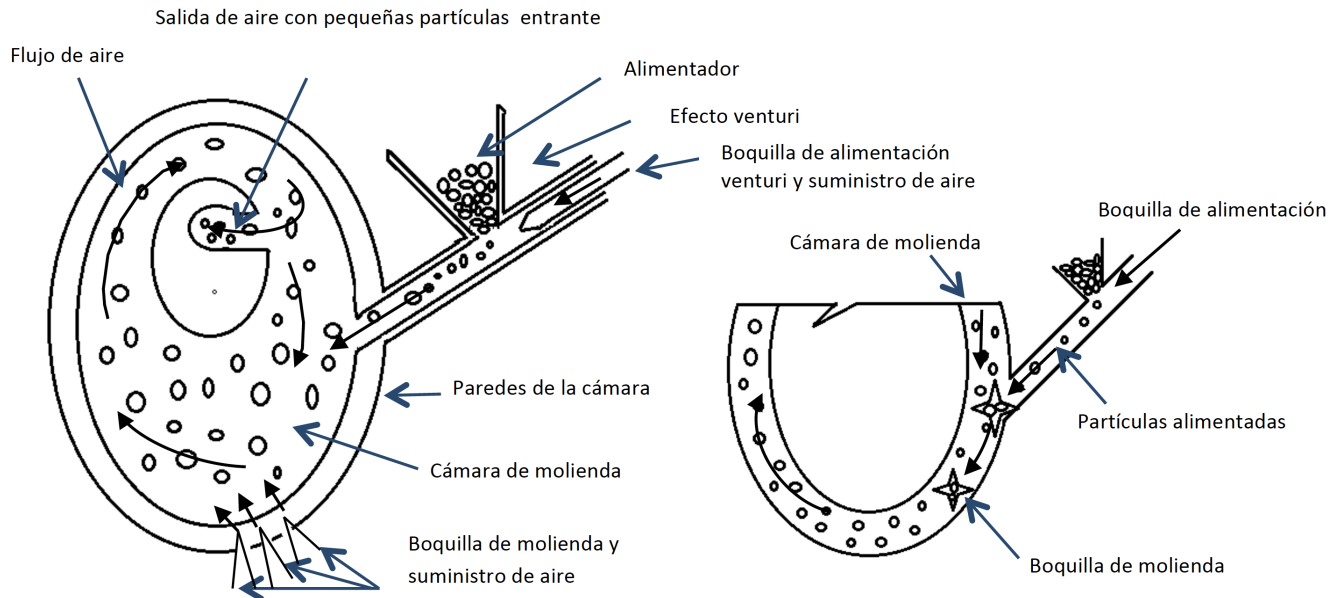


FIGURA 12. Molino de fluido de energía y efecto del impacto entre partículas.
(Fuente: Cooper JW, 1986).

Las boquillas de molienda (usualmente dos a seis, depende del tamaño del molino) se colocan de forma tangencial y opuesta al camino del flujo inicial del polvo para aumentar la velocidad de la partícula, resultando una gran cantidad de energía de impacto. La molienda depende del número de colisiones de las partículas, de la probabilidad de rotura en la colisión y si el mecanismo principal es el de impacto o atricción. El aire de la boquilla de molienda actúa transportando el polvo en forma elíptica o circular en el molino al clasificador, el cual remueve las partículas más pequeñas por atrapamiento.

Las partículas atrapadas son eliminadas por un ciclón a bolsas filtros. La cantidad de partículas grandes con las fuerzas centrífugas y de arrastre opuesto, hacen que recirculen y choquen con las nuevas partículas que están ingresando, y se quedan en el molino hasta que se reduzcan lo suficiente en tamaño para que salgan por el clasificador, en este la distribución del tamaño de partícula es estrecha. El tamaño promedio de la partícula y su distribución parecen depender no solamente del tamaño, distribución, dureza y propiedades elásticas de las partículas alimentadas, sino también de la configuración del molino, ubicación de las boquillas, diseño del clasificador y de la energía que entra al molino.

La superficie del molino que se encuentra en contacto con el producto está hecha de una variedad de materiales, con rangos de suavidad de acero inoxidable a cerámica resistente, ésta última utilizada para materiales excepcionalmente abrasivos como el sulfato de bario y amobarbital. Usualmente los molinos

se construyen para que las superficies de contacto estén recubiertas, las cuales se puedan eliminar y sustituir si son erosionadas después de su uso.

Las ventajas del molino de fluido de energía incluyen:

Se pueden moler sustancias lábiles al calor con poca degradación térmica, como resultado del efecto de enfriamiento de los gases al expandirse y el rápido intercambio de calor entre las partículas y gases de molienda. Se pueden utilizar gases inertes para minimizar o eliminar la oxidación que ocurre con el aire de compuestos susceptibles. Materiales suaves como las ceras, se pueden moler por pre-enfriamiento con nitrógeno líquido para hacerlos quebradizos.

El molino de fluido de energía usualmente se utiliza para reducir tamaños de partícula de ingredientes activos que requieran tamaños muy pequeños que aseguren una máxima superficie para su solubilización y biodisponibilidad, como antibióticos y vitaminas; además de mejorar la uniformidad de contenido de tabletas, particularmente en granulaciones secas.

4.6. Molino coloidal

Consiste de un rotor y un estator con superficies cónicas de molienda, entre las cuales existe un espacio ajustable entre 0.002 y 0.03 pulgadas. La velocidad del rotor se encuentra entre 3000 a 20,000 revoluciones por minuto. El material a moler se debe premoler para tenerlo tan fino como se pueda y poder prevenir un daño al molino coloidal. Los sólidos premolidos se mezclan con un vehículo líquido antes de introducirlo al molino coloidal. La tensión interfacial causa que parte del material se adhiera y rote con el rotor. Una suspensión contiene partículas de aproximadamente malla 100, esta se alimenta dentro del embudo y se lanza externamente por acción centrifuga. La reducción del tamaño se efectúa al pasar entre la superficie del molino. El tamaño de las partículas molidas puede ser más pequeño que el espacio, por el alto corte de la fuerza dispersora, Figura 13. En la emulsificación, un espacio de 75 micras puede producir un tamaño de partícula promedio de 3 micras.

El rotor y el estator deben ser de superficie lisa o de superficie áspera. En un rotor y estator de superficie lisa, existe una película uniforme de material delgado entre estos, la cual es sometida a una máxima cantidad de corte. Molinos de superficie áspera añade intensa acción de corte por corrientes en remolino, turbulencia e impacto de las partículas. Los molinos de superficie áspera son útiles para materiales fibrosos porque las fibras tienden a trabar y obstruir los molinos de superficie lisa.

El molino coloidal frecuentemente se utiliza para la fabricación de suspensiones y emulsiones con tamaños de partículas menores a una micra. El molino coloidal se utiliza para obtener un alto grado de dispersión de sólidos o líquidos en un líquido, usualmente en presencia de un agente dispersor, y no para la reducción de tamaño de sólidos.

El molino coloidal tiende a incorporar aire dentro de la suspensión. La aireación se puede minimizar con el uso de un rotor vertical, el cual sella el punto en el cual la flecha del rotor entra a la cubierta, y mantiene al rotor y al estator en contacto con el líquido. La energía pérdida en la molienda, aparece como calor,

que puede aumentar la temperatura del líquido hasta 40°. El paso de agua fría a través de la cubierta del molino puede reducir la temperatura hasta 20°.



FIGURA 13. Molino coloidal. (Fuente: ikaproces.com; solostocks.com.ar).

4.7. Selección de un molino

En general, los materiales utilizados en la industria farmacéutica se pueden reducir a tamaños de partícula menores de malla 40 por medio de un molino de bolas, rodillos, martillos y de fluido de energía. La elección del molino se basa en:

- Especificaciones del producto: rango de tamaño, distribución del tamaño de partícula, forma, contenido de humedad, propiedades físicas y químicas del material.
- Capacidad del molino y tasa de producción requerida.
- Versatilidad de la operación: molienda seca o húmeda, rapidez en el cambio de velocidad y malla, y características de seguridad.
- Control de polvo: pérdida de fármacos costosos, peligro para la salud, contaminación de la planta.
- Sanitización: facilidad de limpieza y esterilización.
- Equipo auxiliar: sistema de enfriamiento, colectores de polvo, alimentación forzada, reducción de etapas.
- Operación continua o de lote.
- Factores económicos: costo, consumo de energía, espacio ocupado, costos de trabajo.

Después de considerar esos factores para un problema de molienda específico, se sugiere que se consulte el equipo de manufactura y se utilice una prueba piloto, porque existe una amplia variedad

de molinos, diferentes en detalles de diseño y modificaciones. La industria farmacéutica debe evaluar personalmente el estudio piloto para observar la temperatura del aire de entrada y salida, la temperatura del material molido, y la realización de la reducción del tamaño de partícula a diferentes velocidades del molino. Se debe realizar un análisis de frecuencia de tamaños en muestras para la condición de operación.

5. Técnicas de molienda

Además del ajuste del proceso de molienda (velocidad, tamaño de malla, diseño del rotor, carga, etc.), se pueden utilizar técnicas especiales de molienda.

5.1. Atmósfera especial

Se pueden moler materiales higroscópicos en sistemas cerrados con un deshumidificador de aire. Se deberían moler los materiales termolábiles y/o fácilmente oxidables y combustibles en sistemas cerrados con una atmósfera de dióxido de carbono o nitrógeno. Los polvos finos (dextrinas, almidón, azufre) son una mezcla potencialmente explosiva bajo ciertas condiciones, especialmente si se producen cargas electrostáticas durante el proceso. Todos los interruptores deben ser a prueba de explosión y el molino debe tener contacto a tierra.

5.2. Control de temperatura

Como solamente un pequeño porcentaje de la energía de molienda se utiliza para formar nueva superficie, una parte de la energía se convierte en calor. Este calor aumenta la temperatura del material en varios grados, y a menos que el calor sea eliminado, el sólido puede fundirse, descomponerse, o explotar. Para prevenir esos cambios en el material y evitar detener la molienda, la cámara de molienda se debe enfriar por medio de una cubierta de enfriamiento o con un intercambiador de calor. En la preparación de formas farmacéuticas rutinariamente se utiliza equipo de acero inoxidable, porque se minimiza la contaminación y la reacción con el fármaco. Con el uso de refrigerantes, el molino debe construirse de acero inoxidable ya que si es de hierro éste llega a ser frágil y puede quebrarse a bajas temperaturas. Los materiales cerosos y de bajo punto de fusión se enfrían antes de moler, y si esto no es suficiente para hacer más frágil el material, se puede adicionar simultáneamente con hielo seco al molino. El ácido esteárico y la cera de abeja se pueden reducir en un molino de martillos a un tamaño de malla 100 con el uso de hielo seco.

5.3. Pretratamiento

Para que un molino pueda operar satisfactoriamente, la alimentación se debe hacer con un tamaño apropiado y en una proporción uniforme. Si se desean gránulos o partículas de tamaño intermedio con un mínimo de finos, un pre-tamaño es vital. El pretratamiento de materiales fibrosos con rollos de alta presión o de corte facilita la molienda.

5.4. Subsecuente tratamiento

Si se requiere un control extremo del tamaño, puede ser necesario que las partículas grandes se reciclen, por un simple tamizado de la descarga y regresar las partículas grandes para una segunda molienda, o usando un equipo con un separador de aire en un circuito cerrado para que regresen automáticamente las partículas grandes a la cámara de molienda. Para materiales que requieran reducirse a tamaños de micras, se necesita un separador de aire integrado, un conductor y elementos de colección.

5.5. Proceso doble

El proceso de molienda puede servir simultáneamente como un proceso de mezclado si los materiales alimentados son heterogéneos. Si circula gas caliente a través del molino, el molino puede utilizarse para moler sólidos secos y húmedos simultáneamente. Se ha sugerido que el molino de fluido de energía sea un medio de reducción de tamaños de partícula y dispersión simultáneamente.

5.6. Molienda húmeda y seca

La elección de una molienda húmeda o seca depende del uso del producto y su subsecuente proceso. Si el producto sufre cambios físicos o químicos con el agua, se recomienda una molienda seca. En la molienda seca, el límite de finos se alcanza en la región de 100 micras, cuando el material forma una torta en la cámara de molienda. La adición de una pequeña cantidad de adyuvantes para la molienda puede facilitar la reducción del tamaño. El uso de adyuvantes para la molienda en la industria farmacéutica está limitada por las restricciones fisiológicas y toxicológicas de los productos medicinales. En ciertos casos, se utiliza la adición de sales de amonio, estearato de aluminio, ácido arialkil sulfónico, estearato de calcio, ácido oleico y sales de trietanolamina. Esos agentes dispersantes son especialmente útiles en una molienda revolvente, si ocurre el recubrimiento de las bolas, la adición de menos del 0.1 por ciento de agentes tensoactivos pueden aumentar la tasa de producción del molino de bolas del 20 al 40%.

La molienda húmeda es benéfica, además de reducir el tamaño se restringe la floculación a límites bajos de aproximadamente 10 micras. La molienda húmeda elimina polvos peligrosos y usualmente se realiza en molinos a baja velocidad, los que consumen menos energía. Algunos agentes dispersantes útiles en la molienda húmeda son los silicatos y fosfatos.

6. Distribución del tamaño de partícula y su medida

En muchas circunstancias el conocimiento de la distribución de tamaños es más importante que el promedio. Algunas veces es necesario el promedio; esto se puede realizar por métodos estadísticos en varias formas, como la desviación estándar; el método más simple es el gráfico. La prueba debe producir una serie de fracciones de varios tamaños los que se pueden graficar como curvas acumulativas. La gráfica puede demostrar la frecuencia con la que cada tamaño ocurre, lo que se puede trazar como una curva de distribución. Si la prueba produce datos insuficientes para trazar una curva adecuada, se puede realizar un histograma, el cual indica la limitación de los datos, Figura 14.

6.1. Análisis del tamaño de partícula

Los métodos utilizados para el análisis del tamaño de partícula son numerosos y variados. Es esencial que la prueba se lleve a cabo en una muestra representativa del total.

Aunque no existe un límite superior del tamaño de partícula, la discusión se enfocará a los polvos con tamaño de partícula menor de 1000 micras.

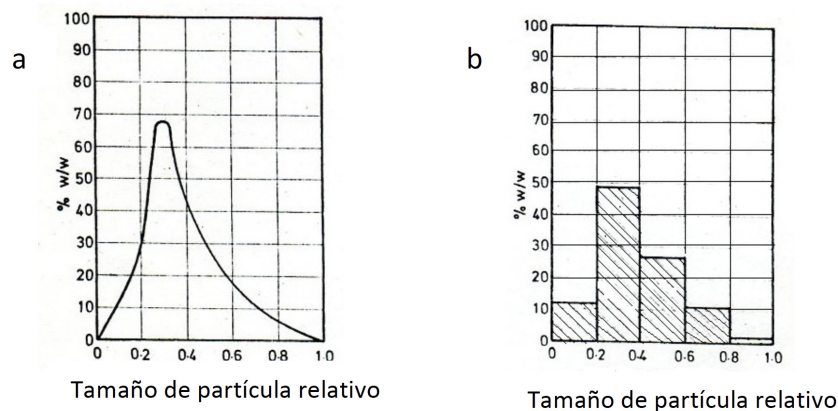


FIGURA 14. Curva de distribución del tamaño de partícula (a) e histograma (b).
(Fuente: Cooper JW, 1986).

6.1.1. Tamizado

En el proceso de tamizado el polvo pasa sobre un tamiz perforado, la partícula suficientemente pequeña debe pasar, mientras que las partículas mayores se retienen en el tamiz.

El tamizado, es por lo tanto, una prueba simple la cual divide al polvo en dos fracciones, la de encima y debajo del tamaño especificado. Para obtener una distribución de tamaños de partículas es necesario realizar una serie de pruebas con tamices de diferentes tamaños, aunque esto se puede realizar de manera simultánea utilizando una serie de tamices, esto es un número de tamices que se ajustan uno sobre otro en un nivel. El tamiz de mayor abertura se coloca en la parte superior en el que el polvo pasa sucesivamente sobre los tamices de menor abertura, obteniendo una serie de fracciones. Cada uno de los tamices se pesa antes de colocar 100 gramos de la muestra molida sobre el primer tamiz de la parte superior. La torre de tamices y la base colectora se montan en un agitador de tamices Rotap, y se agitan durante 15 minutos, después de lo cual se separan los tamices y la base colectora, y se pesan individualmente, Figura 15. La diferencia de peso se calcula y se expresa como porcentaje del total colectado en cada uno de los tamices (ejemplo: cantidad colectada menor de malla 12 pero mayor que malla 20) y se grafican. La media del intervalo se obtiene tomando el promedio de cada par de tamices adyacentes en la torre (ejemplo: malla 12 = 1680 μm y malla 20 = 840 μm : la media del intervalo podría calcularse como $(1680 + 840)/2 = 1260 \mu\text{m}$).

Los tamices consisten de una malla hecha de alambre o de otro material como nylon, o un plato perforado con hoyos. Los tamices utilizados para el análisis del tamaño de partícula son normalmente mallas de alambre, Figura 16.



FIGURA 15. Equipo de tamizado. (Fuente: mecanicadelossuelos.blogspot.com).

El tamizado es el método normal para tamaños de partícula grande, pero se encuentra limitado para tamaños de partículas más pequeños que la malla 325. En la práctica el tamaño referido como malla 325 (el estándar para la malla se basa en el número de orificios en una longitud de 2.54 cm), lo que mide la abertura de la malla que es aproximadamente de 50 micras.



FIGURA 16. Diferentes tipos de tamices. (Fuente: pidiscat.cat).

Es difícil obtener resultados exactos en un análisis de tamizado por las siguientes razones:

- Las partículas pueden atraerse electrostáticamente para formar agregados que no pasan a través de la malla, aunque las partículas individuales podrían hacerlo.

- La humedad puede afectar las partículas de material higroscópico y conducir a la agregación.
- La forma de las partículas tiene una gran influencia, porque solo las esféricas no requieren una orientación especial para pasar a través de la malla. Entonces si la partícula se desvía de la forma esférica es mayor la dificultad que tendría para pasar a través de la abertura. Casos típicos extremos pueden ser partículas parecidas a una placa donde el ancho de la placa es similar a la diagonal de la malla, o partículas largas y fibrosas donde la sección cruzada es similar al área de la malla. En ambos casos las partículas deben estar inclinadas dentro de una posición derecha para pasar por la malla, Figura 17.
- De esto se puede concluir que un tamizado podría clasificar una partícula como menor que la dimensión de la malla, siempre que la partícula sea menor que la malla en un plano y que el proceso de tamizado sea realizado con suficiente tiempo para que la partícula llegue a orientarse adecuadamente a la abertura de la malla.
- El proceso de tamizado se ve afectado considerablemente por la distribución del tamaño de partícula, sin embargo partículas que son menores al tamaño de la malla podrían pasar fácilmente a través de ella, mientras que las que son mayores podrían bloquear la malla. Experimentos han demostrado que partículas mayores de 0.75 de la abertura de la malla tienden a obstruir la malla mientras llegan a alinearse para pasar a través de ella. Similarmente, partículas 1.5 veces el tamaño de la malla intentan pasar por ella, pero no pueden hacerlo y bloquean la abertura.
- Unido con los factores anteriores es la forma de la abertura. Generalmente la malla del tamiz tiene aberturas cuadradas, pero se pueden utilizar formas rectangulares. Mallas perforadas tienen comúnmente aberturas circulares, pero las cuadradas o rectangulares son utilizadas ocasionalmente o formas especiales como orificios en forma de espina de arenque.
- Es necesario provocar movimiento del lecho de las partículas para permitir el tamizado, y afecte el camino en el cual el material pase a través de la malla. Dos ejemplos típicos son la agitación y la vibración.
- Es importante estandarizar la técnica si el tamizado es utilizado como método de análisis del tamaño de partícula, especialmente con respecto al punto final ya que es virtualmente imposible finalizar el tamizado. Esto es especialmente cierto si las partículas son de forma irregular o con un rango de tamaños muy cercano. Se pueden utilizar varios puntos finales; por ejemplo, utilizar un tiempo estándar o continuar el proceso hasta que el peso del polvo que pase a través de la malla en una unidad de tiempo sea menor a cierta proporción de la muestra original o del polvo de mayor tamaño dejado en la malla.

En algunos casos, se pondría pensar que un tamizado prolongado probablemente conduzca a la formación de partículas finas por la atricción entre las partículas más grandes y entre las partículas contra la malla. Los resultados del tamizado se presentan mejor en forma de una curva acumulativa o como un histograma, porque los rangos de tamaños son usualmente muy amplios para trazar una curva de distribución de tamaños. Otro método conveniente es graficar en papel semilogarítmico, por lo que el

tamaño de la partícula está en una escala logarítmica y la proporción del material que pasa a través es trazado en escala aritmética.

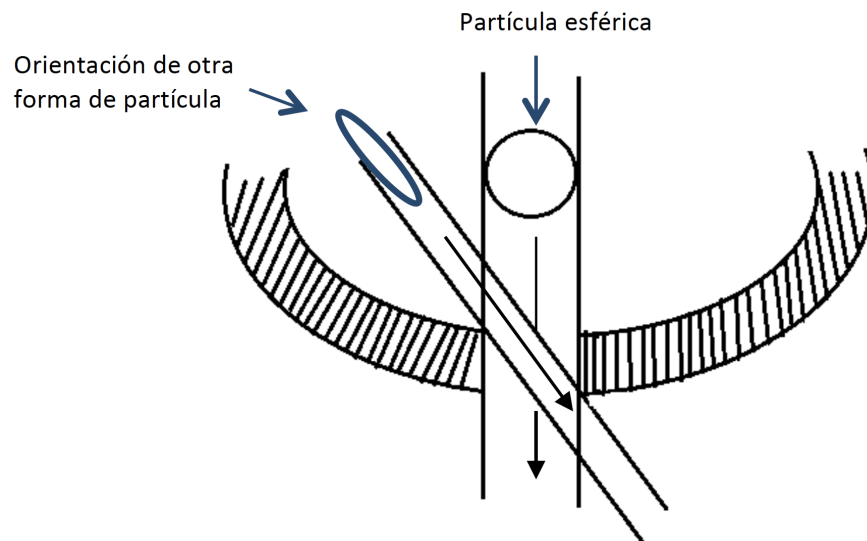


FIGURA 17. Orientación de la partícula para pasar a través del tamiz.

6.1.2. Método por microscopio

En el caso de gránulos y partículas de polvo mayores de malla 40-60, una observación macroscópica revela la forma de la partícula; para menores de malla 60 ($250\ \mu\text{m}$) es necesario observar la forma de la partícula a través de un microscopio. Se realiza dispersando en aceite mineral u otro medio líquido una pequeña cantidad de la muestra en polvo, en el cual las partículas se humedezcan fácilmente sin solubilizarse. Una gota de este fluido se coloca en un portaobjeto con un cubreobjeto. El portaobjeto se coloca en la platina del microscopio, y se mide el campo con un aumento entre 20 y 200 x, dependiendo del rango de tamaños de partículas en la muestra, Figura 18.

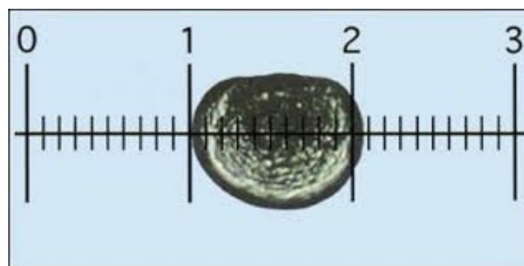
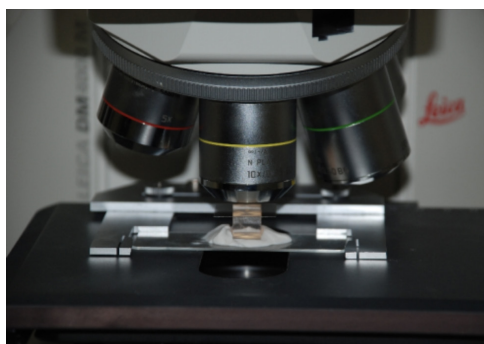


FIGURA 18. Método de microscopio y micrómetro. (Fuente: iaph.es; fao.org).

El uso de un microscopio para examinar y medir las partículas es un procedimiento muy efectivo para el análisis del tamaño de partícula, porque la mide directamente. Con un microscopio óptico hay un límite teórico de resolución, hace que el tamaño de partícula que se pueda medir sea de cerca de 0.2 micras, pero en la práctica el límite de medición es cerca de 1 micra. Se puede obtener una mayor exactitud en la medida de la partícula con un ocular con corte de imagen, es un ocular especial por medio del cual una segunda imagen se puede obtener, porque se puede mover hasta el borde izquierdo justo cuando toca el borde derecho de la primera imagen. La extensión del movimiento que se puede leer depende de la fijación de la cabeza del ocular.

La forma de la partícula juega un papel muy importante en el análisis de su tamaño. Las partículas esféricas son las ideales, no solamente para el cálculo del área superficial, sino también para medir el tamaño de partícula y su distribución. Sin embargo, si generalmente son partícula de forma irregular, la dimensión del diámetro que ampliamente se describe en el tamaño de una esfera, se define como el tamaño de partícula en un plano simple. Por ejemplo un número de posibles diámetros se pueden usar para determinar el tamaño de la partícula. Un número de aproximaciones se pueden utilizar para resolver este problema, Figura 19.

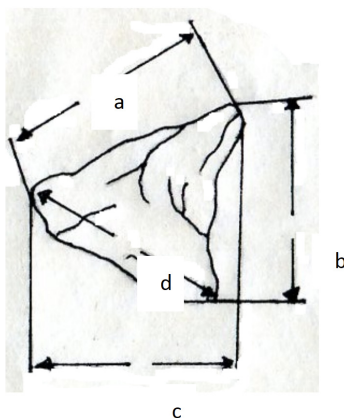


FIGURA 19. Diferentes posibilidades de medición de una partícula. (Fuente: Avis KE, 1993).

Diámetros de partículas estadísticos. Para contar las partículas por observación en microscopio por microproyección, se utilizan dos aproximaciones estadísticas para las partículas de forma irregular, conocidas como diámetro de Feret y diámetro de Martin. El uso de estos diámetros fija la dirección en la cual la partícula se mide con respecto a su orientación en el campo del microscopio, Figura 20.

Para esto es necesario calibrarlo con un micrómetro, Figura 18. Se toma una lectura de cero en el micrómetro, y la platina se mueve al límite opuesto de la partícula, se toma la lectura del micrómetro, y la diferencia entre la lectura final y la lectura de cero es el diámetro de la partícula. Esto es difícil si las partículas deben medirse en la dirección del movimiento de la platina con respecto a la orientación de la partícula, pero la distribución al azar de las partículas en el polvo de la muestra da una distribución estadísticamente reproducible. Se debe intentar contar no menos de 500 y de preferencia 1000 partículas

por muestra. También es mejor contar dos muestras por separado para determinar la reproducibilidad de la muestra y del método de conteo.

Las partículas más pequeñas se pueden medir con el uso de un microscopio electrónico, cuando el límite más bajo es del orden de 0.01 micras.

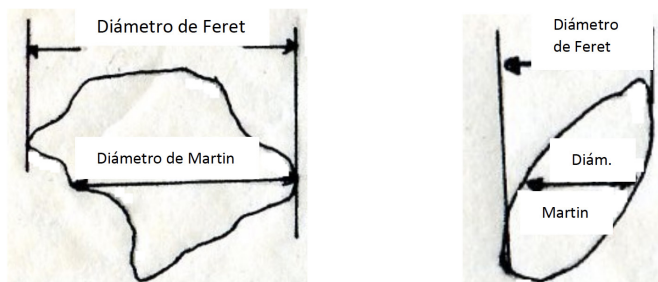


FIGURA 20. Diámetros de partículas estadísticos. (Fuente: Avis KE, 1993)

A pesar de la ventaja de medición directa, el método de microscopio tiene una serie de desventajas:

- Forma. Es necesario para decidir si una dimensión lineal representa a la partícula, usualmente se prefiere estimar el área con el diámetro de un círculo, como un área proyectada de la partícula.
- Posición de la partícula. Una partícula podría asumir la posición de máxima estabilidad en el portaobjeto del microscopio. Este mide las partículas que tienen forma laminar o forma de la placa, lo que podría parecer considerablemente mayor que si se mide con otros métodos.
- Agregación. Si las partículas se juntan en el portaobjeto, podrían dar resultados erróneos, el efecto es mayor que con otros métodos.
- Velocidad del método. El método es muy lento, además se deben medir un gran número de partículas y examinar muchos campos para obtener resultados confiables.
- Muestreo. Porque se mide un número relativamente pequeño de partículas, es necesario utilizar una técnica de muestreo especial, y los procedimientos de conteo y medición deben ser estrictamente estandarizados para asegurar que la medida de pocas partículas sea representativa de todo el volumen.

Para que se pueda realizar el método de microscopio es necesario tener habilidad y cuidado. Por esta razón están disponibles procedimientos de medición automáticos que podrían aumentar la velocidad y confiabilidad.

6.1.3. Sedimentación en gas o líquido

Para tener una distribución de peso de una muestra en polvo, se puede utilizar uno de los diferentes métodos de sedimentación disponibles. La distribución de peso se obtiene por la dispersión de un polvo en aire o líquido en el que no sea soluble. De cada intervalo de tiempo se pesan las partículas separadamente o en un balance acumulativo. La relación entre el tiempo de sedimentación y el tamaño de la partícula se expresa con la ecuación de Stock.

$$d = 10^4 \sqrt{\frac{18\eta h}{(\rho - \rho_0)gt}}$$

Donde se asume que todas las partículas son esféricas, y:

d = diámetro de la partícula, μm

η = viscosidad, poise

h = distancia de caída, cm

ρ = densidad absoluta de las partículas de polvo, g/cm^3

ρ_0 = densidad del medio fluido de sedimentación, g/cm^3

g = constante de la aceleración de la gravedad = 981 cm/seg^2

t = tiempo, seg

La muestra se dispersa en el medio de sedimentación respectivo y las partículas del polvo se hunden, dando un balance ultrasensible por la ecuación de Stock. Se registra el peso acumulativo contra el tiempo, donde el tiempo es la única variable dentro de la ecuación, lo que da el cambio de diámetro (todos los otros componentes de la ecuación son constantes, por lo que el diámetro cambia con el cambio de tiempo).

Cada una de las piezas del equipo mencionado, registra los datos electrónicamente lo que produce un registro de la curva de distribución de tamaños, Figura 21. El eje del diámetro se ajusta a las constantes de la ecuación de Stock, y los datos se trazan en papel normal o en papel de semilogarítmico para su representación final.

Otro método que es común es el uso de la pipeta de Andreasen, también se basa en la ecuación de Stock, Figura 22. Este aparato está diseñado para un medio líquido de sedimentación que no debe disolver la muestra, que se debe evaporar fácilmente y completamente con calor y/o vacío. Este aparato se llena hasta la marca superior con el líquido de sedimentación; se pesa la muestra y se predispersa en una pequeña cantidad del medio de sedimentación; se añade esta dispersión por la parte superior de la columna del medio de sedimentación y se registra el tiempo cero. Se predeterminan los tiempos

de muestreo con la ecuación de Stock y las constantes utilizadas, se sacan muestras de 5, 10, o 20 mL y se colocan dentro de una cápsula limpia y tarada para su evaporación. El medio de sedimentación se evapora y cada muestra se pesa. Los diámetros se calculan y se grafican contra los porcentos de peso acumulativo en un papel normal o semilogarítmico para su presentación. Un ejemplo de la determinación en la pipeta de Andreasen se demuestra en la tabla 1.

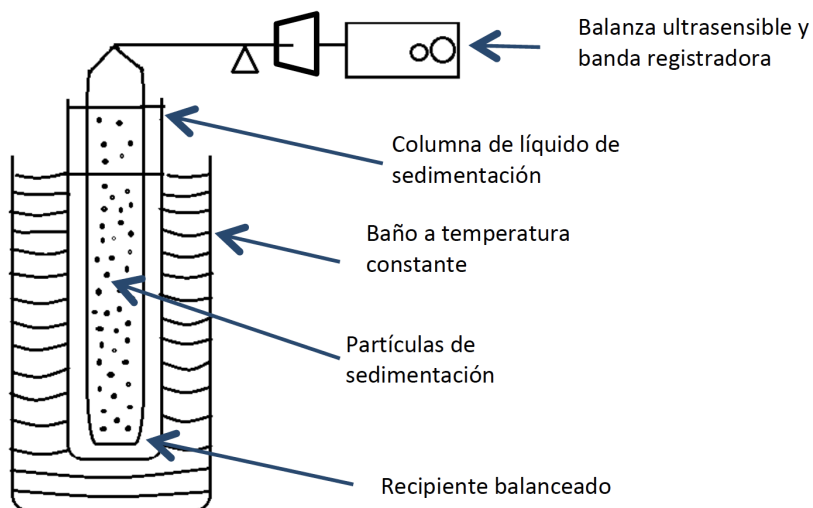


FIGURA 21. Aparato de sedimentación con líquido. (Fuente: Avis KE, 1993).

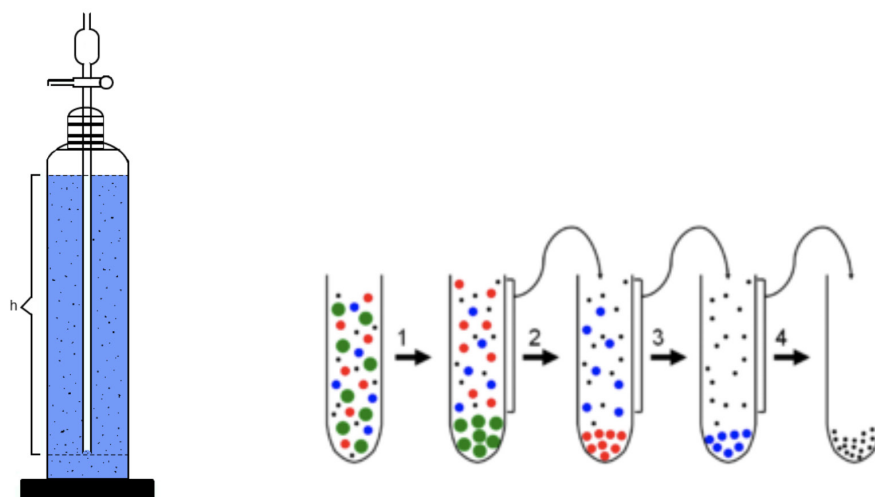


FIGURA 22. Pipeta de Andreasen y ruta de sedimentación. (Fuente: de.wikipedia.org)

Cada uno de los métodos de sedimentación descritos son exactos y reproducibles, pero cada uno tiene un límite de tamaño de partícula pequeño de cerca de 2 a 3 μm , porque con partículas de polvo muy finos se requieren tiempos de sedimentación extremadamente largos. Se deben observar varias precauciones cuando se utiliza el método de sedimentación:

- El control de temperatura del medio de sedimentación es crítico por los posibles cambios en la densidad con cambios de temperatura.
- Es esencial examinar la muestra dispersada con microscopio, para determinar que la dispersión este completa y que el rango del tamaño de partícula se encuentre dentro de los límites de 2 a 200 μm .
- Concentración de partículas dentro del medio de sedimentación. Se ha demostrado que con alta concentración de partículas, mayor es la velocidad de sedimentación de las partículas del polvo. Puede ser necesario tratar varias concentraciones de la muestra hasta que se obtenga una duplicidad en dos concentraciones diferentes.

TABLA 1. Datos del ejemplo de sedimentación

Tiempo de muestreo (seg)	Promedio del diámetro equivalente a una esfera (μm)	Peso de la muestra colectada (mg)	Porcentaje de peso de la muestra	Porcentaje de peso acumulado
25	80	--	0	0
29	75	1	0.5	100.0
33	70	2	1.3	99.5
39	65	4	2.7	98.2
45	60	8	6.5	95.5
54	55	14	9.0	89.0
65	50	21	14.0	80.0
81	45	30	17.0	66.0
102	40	90	16.7	49.0
133	35	37	14.7	32.3
182	30	20	8.0	17.6
262	25	13	5.2	9.6
410	20	7	2.8	4.4
728	15	3	1.2	1.6
1638	10	1	0.4	0.4
6553	5	--	0	0
		Peso total = 251		

6.1.4. Medición de corriente

Existen dos métodos de medición de corriente que se utilizan ampliamente ahora, los cuales se basan en la resistencia eléctrica y la obstrucción de luz. Ambos métodos son electrónicos, cuentan gran número de partículas (10,000 a 100,000) muy rápidamente, y producen resultados altamente reproducibles. Por el gran número de partículas, se produce un alto nivel de confianza estadístico en la distribución de la muestra, Figura 23. El contador determina el número y tamaño de partículas suspendidas en un líquido con conductividad eléctrica, en donde la muestra no es soluble. Esto se realiza pasando una suspensión de partículas completamente dispersada a través de un pequeño orificio donde se encuentre un electrodo. Como cada partícula pasa a través de la abertura, este cambia la resistencia entre los electrodos porque el volumen de la partícula desplaza un volumen equivalente de electrolitos. En este se produce un pulso de voltaje de corta duración de magnitud proporcional al volumen de la partícula, esos pulsos son numerados y contados eléctricamente. Los datos obtenidos producen una distribución de volumen (o peso) de las esferas equivalentes.

Se deben tomar precauciones con el equipo, incluyendo la selección de la abertura para contar las partículas de un rango de tamaño determinado; ajustar la concentración de las partículas para que solamente pase una sola partícula a través de la abertura, y así prevenir la coincidencia en el conteo (ejemplo: contar dos o más partículas a la vez).

La desventaja asociada con el conteo de resistencia eléctrica incluye el costo del equipo, posible bloqueo del sensor, la selección del electrolito en el cual el material a contar sea insoluble, y la posibilidad de encontrar el ruido eléctrico de fondo, el cual conduce a resultados erróneos.

El método de obstrucción de luz se demuestra en la Figura 24. Utiliza un líquido en el cual la muestra se disperse fácilmente y no se disuelva, pasa por una ventana transversal a una fuente de luz. La fuente de luz se detecta por un fotodetector el cual mide la pérdida de luz transmitida a través del medio suspendido cuando una partícula interrumpe esta luz.

La cantidad de luz que se bloquea por una partícula es proporcional a su área. Este crea pulsos eléctricos de corta duración la cual es medida y contada eléctricamente. Los datos obtenidos producen una distribución en base al área equivalente de la esfera, la cual se convierte fácilmente a una distribución de peso.

Las precauciones que se deben seguir con este equipo incluyen mantener limpia la ventana de la zona sensora, adherirse a la concentración de las partículas que podrían prevenir el conteo coincidente, seleccionar el sensor adecuado para el tamaño de partícula a contar, y estar seguro de que se obtiene una completa dispersión.

La desventaja de este método son el costo del equipo y el posible bloqueo del sensor.

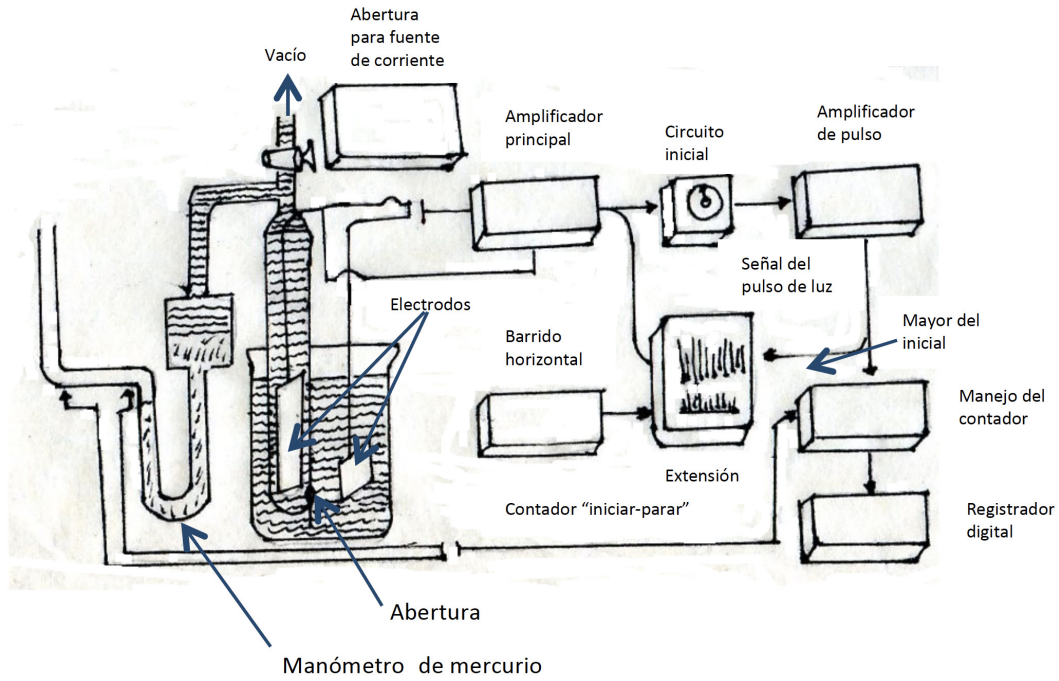


FIGURA 23. Esquema del Coulter Counter. (Fuente: Avis KE, 1993).

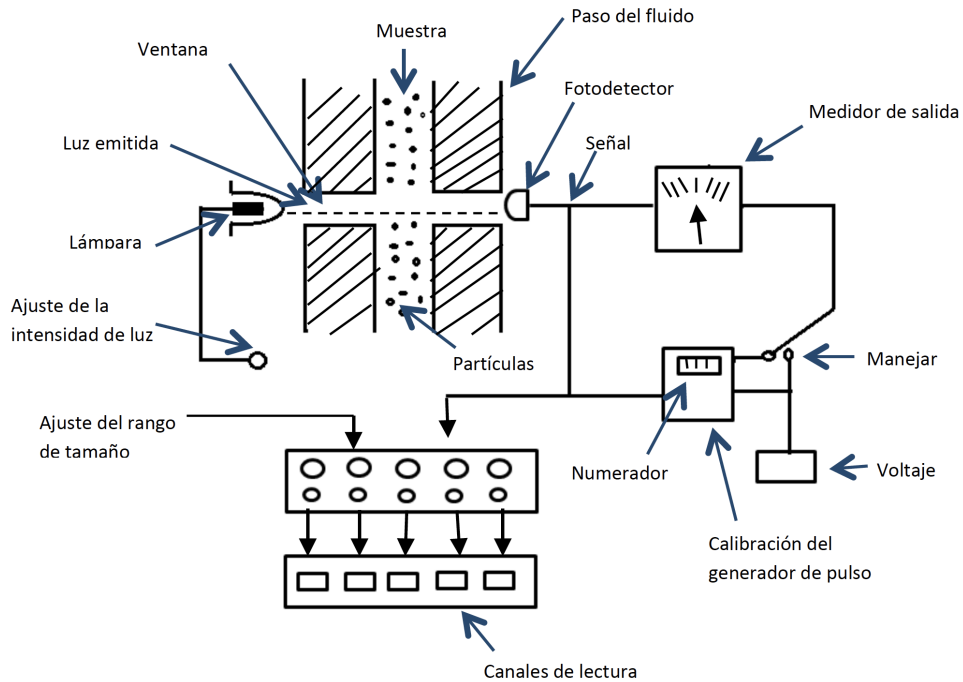


FIGURA 24. Contador de partículas por el método de obstrucción de luz. (Fuente: Avis KE, 1993).

Bibliografía

Avis KE, Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms. 2th ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Cooper JW, Gunn C. Cooper and Gunn's Tutorial Pharmacy. Pitman Medical; 1986.

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. First ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1970.

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.

McCabe WL, Smith JC, Harriott J. Operaciones unitarias en ingeniería química. 7a ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2007.

5.

Filtración

Dra. Beatriz Espinosa Franco

El Tema 5 abordará los factores que afectan la filtración, mecanismos de filtración, medio filtrante, ayuda filtro, selección del filtro, equipos de filtración y pruebas de integridad del filtro.

Introducción

El principal objetivo de la filtración es la eliminación de contaminantes, que pueden ser de diferentes formas, como partículas, microorganismos, geles, etc.

La filtración se define como el proceso en el cual las partículas se separan de un líquido por el paso de este a través de un material permeable. El medio poroso es el material permeable que separa las partículas del líquido que pasa a través de este y se le conoce como filtro.

La filtración es una operación unitaria en la que una mezcla de sólidos y líquidos alimentada como suspensión, dispersión o flujo que pasa a través del medio poroso, en el cual los sólidos son depositados o atrapados. Los sólidos retenidos en el filtro se les conocen como residuo, los cuales forman una torta en la superficie del medio, y el líquido clarificado que pasó por el filtro se le llama agua residual o filtrado, Figura 1.

Si se desea recobrar el sólido el proceso se le llama filtración de la torta. El termino clarificación se aplica cuando los sólidos no exceden del 1.0% y el filtrado es el producto principal.

Frecuentemente la filtración es el método de elección para la esterilización de soluciones que son química o físicamente inestables bajo condiciones de calentamiento. La filtración estéril de líquidos y gases es comúnmente utilizada en la industria farmacéutica. Por ejemplo, antes del proceso de llenado aséptico se realiza la filtración estéril de soluciones o vehículos para las suspensiones; la filtración estéril de fármacos en solución antes del proceso de cristalización aséptico elimina la posibilidad de que se atrapen organismos dentro de los cristales.

La industria farmacéutica debe diseñar un proceso para obtener un balance entre el medio filtrante y la capacidad del equipo, de las características del fluido y las especificaciones de calidad del producto final.



FIGURA 1. Proceso de filtración. (Fuente: lifeder.com).

1. Factores que afectan la filtración

La filtración se ve afectada por las características del fluido, incluyendo:

- Propiedades del líquido, como la densidad, viscosidad y corrosividad.
- Propiedades del sólido; por ejemplo, la forma y tamaño de la partícula, distribución del tamaño de partícula y la rigidez o compresibilidad del sólido.
- La cantidad de sólidos en el fluido.
- Saber si el objetivo es colectar el sólido, el líquido o ambos.
- Si los sólidos deben ser lavados para estar libres del líquido o de un soluto.

Esas características influyen en la elección del método de filtración y algunos pueden afectar la velocidad de filtración.

1.1. Velocidad de filtración

El objetivo de la filtración es filtrar el fluido lo más rápido posible. Los factores que afectan la velocidad de filtración fueron estudiados por Darcy en 1830. Por esta razón, la ecuación que relaciona los factores de la velocidad se conoce como la Ley de Darcy y se expresa como:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{KA \Delta P}{\mu l} \quad \text{Ecuación (1)}$$

Dónde:

V = volumen del filtrado

t = tiempo de filtración

K = constante del medio filtrante y de la torta

A = área del medio filtrante

ΔP = diferencia de presión a través del medio filtrante y de la torta

μ = viscosidad del filtrado

l = espesor de la torta

La ecuación representa la velocidad de flujo a través de los capilares del medio filtrante y de la torta; lo que se parece a la ecuación del flujo a través de un tubo simple, conocida como Ley de Poiseville.

Este modelo matemático proporciona un medio para demostrar la relación aparente entre las variables de un proceso de filtración, este modelo es valioso como herramienta para la selección del aparato y la técnica para una aplicación en particular.

El modelo matemático para el flujo a través del medio poroso, de la torta y del lecho granular, puede variar por la siguiente regla básica. La pérdida de energía en la filtración es proporcional a la velocidad de flujo por unidad de área.

1.1.1. Propiedades del medio filtrante y de la torta

La constante K, en la ecuación 1 representa la resistencia del medio filtrante y de la torta. La resistencia del medio filtrante es significativa a nivel de laboratorio, sin embargo, a gran escala es de poca importancia y puede llegar a ser insignificante. La magnitud de la resistencia del medio filtrante puede cambiar por las primeras capas de sólidos, los cuales podrían bloquear los poros o formar puentes sobre la entrada de los canales. Por esta razón la presión debe mantenerse baja al inicio, para evitar que los poros se tapen, y aumentarla como se vaya acumulando el sólido. El procedimiento usual es filtrar a velocidad constante, aumentando la presión cuando sea necesario. Cuando la presión normal de trabajo se alcanza y se mantiene, el aumento del espesor de la torta puede disminuir la velocidad de filtración. Cuando la velocidad de filtración es muy baja, la filtración se detiene, se elimina la torta del filtro y se restablece la filtración.

Las principales propiedades del sólido que afectan la resistencia de la torta son el área superficial de las partículas, la porosidad de la torta y la rigidez o compresibilidad de las partículas. El factor de resistencia es una constante en la ecuación, pero solo se considera así en determinadas circunstancias. Así, si se disminuye la resistencia de la torta se reflejara en el aumento del valor de K, aumentando la velocidad de filtración.

1.1.2. Área del filtro

Se considera obvio que el volumen total de filtrado sea proporcional al área del filtro. La velocidad se aumenta utilizando filtros grandes, pero el área también se puede incrementar utilizando un número de unidades pequeñas en paralelo, por ejemplo el filtro prensa. O en el filtro rotatorio, donde se elimina continuamente la torta, dando un efecto de un área infinita de filtración, Figura 2.

1.1.3. Caída de presión

La velocidad de filtración es proporcional a la diferencia de presión total, que se da a través del medio filtrante y la torta. La diferencia de presión se puede conseguir en diferentes formas como:

- **Gravedad.** Es un método simple, para obtener una diferencia de presión se mantiene el fluido sobre el medio filtrante. La presión desarrollada dependerá de la densidad del fluido, Figura 1.

- **Presión reducida.** La presión por debajo del medio filtrante se puede reducir bajando la presión atmosférica, conectando el recolector del filtrado a una bomba de vacío y creando una diferencia de presión a través del filtro. Este método tiene la desventaja de que la diferencia de presión se limita a un bar; otra es que se disminuye el punto de ebullición de los líquidos lo que puede provocar que hierva el líquido dentro del recipiente y se pierda parte de este, lo que es indeseable, además, el vapor puede dañar la bomba de vacío. Pero tiene la ventaja de que es seguro, por esta razón es el método más utilizado a nivel de laboratorio, Figura 3.
- **Presión.** Probablemente el método más común en la práctica es obtener una diferencia apropiada, aplicando presión sobre la superficie del fluido. La ventaja de este método es que se puede obtener una presión mayor a 15 bar; pero es importante que la presión se utilice con precaución, porque puede aumentar la resistencia tapando los poros por la compresión de la torta.
- **Fuerza centrífuga.** En la misma forma que la fuerza de gravedad, esta se puede sustituir por la fuerza centrífuga para la separación de las partículas antes de la filtración.



FIGURA 2. Diferentes áreas de filtración. (Fuente: inmersa.com.uy; fanoia.com).



FIGURA 3. Filtración a presión reducida. (Fuente: merckmillipore.com).

1.1.4. Viscosidad del filtrado

De la teoría de flujo de fluidos, se espera que al aumentar la viscosidad del filtrado aumente la resistencia a fluir, por lo que la velocidad de filtración es inversamente proporcional a la viscosidad del fluido. La velocidad de filtración se puede incrementar aumentando la temperatura del líquido, lo que baja su viscosidad. Esto no es práctico para fluidos que contengan materiales termolábiles o si el filtrado es volátil. La dilución es otra alternativa, pero no siempre es aceptable.

1.1.5. Espesor de la torta

El líquido debe fluir a través de la torta formada sobre el medio filtrante, por lo que la velocidad de filtración es inversamente proporcional al espesor de la torta. Para fluidos que contengan gran cantidad de sólidos, es necesaria una decantación preliminar o tamizado, lo que disminuye el contenido de sólidos del fluido, y reduce la velocidad en la que se forme la torta. Por lo tanto el proceso de filtración solo elimina pequeñas porciones de sólidos, probablemente las partículas de menor tamaño. Se debe recordar que se modifica el espesor de la torta por el área de filtración como por la cantidad de sólidos; aumentar el área disminuye el espesor de la torta.

2. Mecanismos de filtración

Los mecanismos de filtración son importantes en las primeras etapas de filtración del líquido. Una vez que la capa preliminar de partículas se ha depositado, la filtración se ve afectada por la torta, y el medio filtrante solamente sirve como un soporte. El mecanismo de filtración es significativo cuando la proporción de sólidos es muy baja, como en el proceso de clarificación y específicamente en la filtración de aire.

- **Tamizado** (filtro de superficie). Es el proceso de filtración más simple, en el cual hay una malla donde los poros son más pequeños que las partículas, quedando retenidas al final en el medio filtrante, Figura 1.
- **Incidencia.** El fluido fluye y se aproxima a un objeto como un cilindro, y el modelo de flujo se ve modificado; los sólidos cruzan el flujo y golpean el cilindro, pero en la práctica, algunos siguen el flujo y podrían no colectarse. Así las partículas entre el flujo de A y B podrían colectarse, y la acumulación de sólidos formarían un borde en forma triangular, Figura 4. Esto se puede semejar a un poste de telégrafos o un tronco de árbol después de una tormenta de nieve. La nieve golpea y se acumula en el borde del lado del viento, con un ancho de la mitad del diámetro del cilindro.

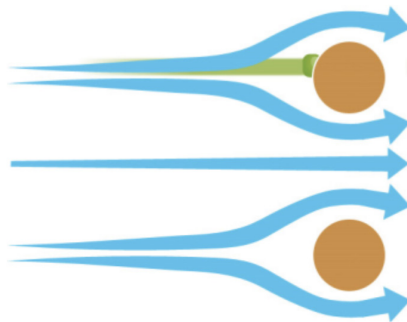


FIGURA 4. Mecanismo de incidencia. (Fuente: allwin-global.com).

- **Atrapamiento** (filtro de profundidad). El medio filtrante consiste de una tela con pelo o un fieltro poroso, las partículas se enredan en la masa de fibras. Usualmente las partículas son más pequeñas que los poros, por lo que es posible que la incidencia esté implicada, Figura 5.



FIGURA 5. Mecanismo de atrapamiento con fibra de vidrio en crisol Goosh. (Fuente: equiposdelaboratorioimlab.com; yoli-mar.com).

- **Fuerzas de atracción.** En ciertas circunstancias, las partículas se pueden coleccionar en un medio filtrante como resultado de las fuerzas de atracción. En este método lo último es la precipitación electrostática, donde las diferencias de potencial se utilizan para eliminar las partículas del flujo de aire, Figura 6.

En la práctica, el proceso puede combinar varios mecanismos, pero la eliminación de sólidos se efectúa normalmente por el mecanismo de tamizado.

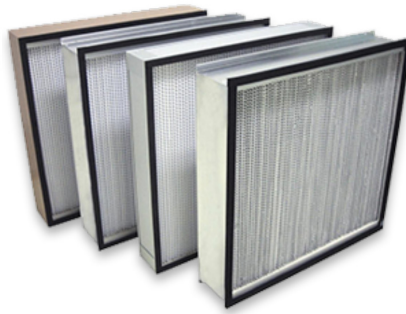


FIGURA 6. Filtros para aire. (Fuente: fmp.com.mx).

3. Medio filtrante

La superficie sobre el cual se depositan los sólidos en un filtro se le llama medio filtrante, es el responsable de la colección de los sólidos, y en otros casos no es más que el soporte para la torta. También debe retener los sólidos sin taparse con las partículas al inicio de la filtración. En el proceso de clarificación, donde no se forma una torta de tamaño apreciable, el medio filtrante es el principal factor para conseguir la claridad y su elección se limita al tipo de material al que se le deben eliminar las partículas mayores al tamaño deseado. La filtración estéril presenta requerimientos especiales, el tamaño del poro no debe exceder la dimensión de los microorganismos a menos que el filtro sea adsortivo, además el medio debe ser esterilizable.

Para algunos procedimientos, el medio filtrante debe ser fuerte, tener baja resistencia al flujo y no verse afectado por la sustancia en el fluido. La capacidad de un medio filtrante es la medida del volumen total de fluido que se procesa antes de que se presente una caída de presión y disminuya el flujo a una velocidad inaceptablemente baja. La capacidad puede variar dramáticamente porque depende del tipo y tamaño de partículas, si estas son duras e incompresibles, deformables parecidos a un gel.

Los medios filtrantes están disponibles en diferentes materiales y formas, como: materiales tejidos como fieltros o tela de lana o algodón, seda, vidrio, metal o fibras sintéticas (rayón, nylon, etc.). Las telas pueden variar en peso de acuerdo a si el fluido es ligero o pesado; diferentes tejidos que modifiquen la superficie y la fuerza se pueden utilizar. La selección final de la fibra dependerá de la naturaleza química del fluido.

3.1. El algodón

Es el más común y se utiliza ampliamente como medio primario, sirve de soporte para el papel o fieltro en platos o estructuras del filtro, así como para la fabricación de bolsas para filtración gruesa, Figura 7. El nylon es mejor para uso farmacéutico, porque no le afecta el moho, los hongos o bacterias, proporciona una superficie extremadamente lisa, para una buena descarga de la torta, y presenta propiedades insignificantes de absorción. El algodón y el nylon son adecuados para la filtración gruesa en procesos asépticos, y pueden ser esterilizados por autoclave.



FIGURA 7. Filtro de algodón. (Fuente: comercialclick.cl).

3.2. El teflón

Es mejor para la filtración de muchos líquidos, porque es químicamente inerte, además proporciona suficiente fuerza y soporta temperaturas elevadas, Figura 8.



FIGURA 8. Filtros de teflón. (Fuente: pureach.com).

3.3. Tejidos de alambre

Particularmente de acero inoxidable, porque es durable, resistente a taparse y es fácil de limpiar. Los medios filtrantes de metal proporcionan buena superficie para la filtración de la torta y usualmente se utilizan con ayuda filtros. Como soporte de productos para su desecho, el tamiz de alambre es conveniente porque se pueden limpiar rápidamente y volver a utilizar. Los filtros de malla de alambre también se pueden instalar en líneas de llenado en un equipo de acondicionamiento. Su función en este punto no es la clarificación, sino la seguridad contra la presencia de grandes partículas extrañas, Figura 9.

Como se va formando la torta sobre el medio filtrante la velocidad de flujo disminuye con el tiempo. En operaciones semi-continuas la decisión para parar la filtración y sustituir el medio filtrante debe realizarse con base a la longitud del ciclo.

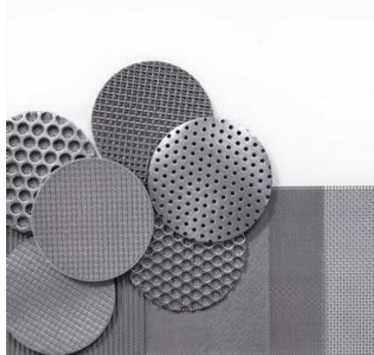


FIGURA 9. Filtros de acero inoxidable. (Fuente: alloymesh.com).

Si el objetivo es maximizar los resultados del medio filtrante por unidad del tiempo total, se puede realizar una gráfica como se muestra en la Figura 10. Durante el tiempo productivo T , el filtro produce un filtrado claro a una velocidad que disminuye de manera constante. El tiempo no productivo T' es el que se utiliza para limpiar el filtro y sustituir el medio filtrante. Analizando la gráfica, el tiempo no productivo T' se traza a la izquierda del origen de una curva de tiempo contra volumen. Cuando la línea se dibuja como una tangente de T' a la curva, el valor de V y T en el punto de contacto indica donde debe detenerse la filtración.

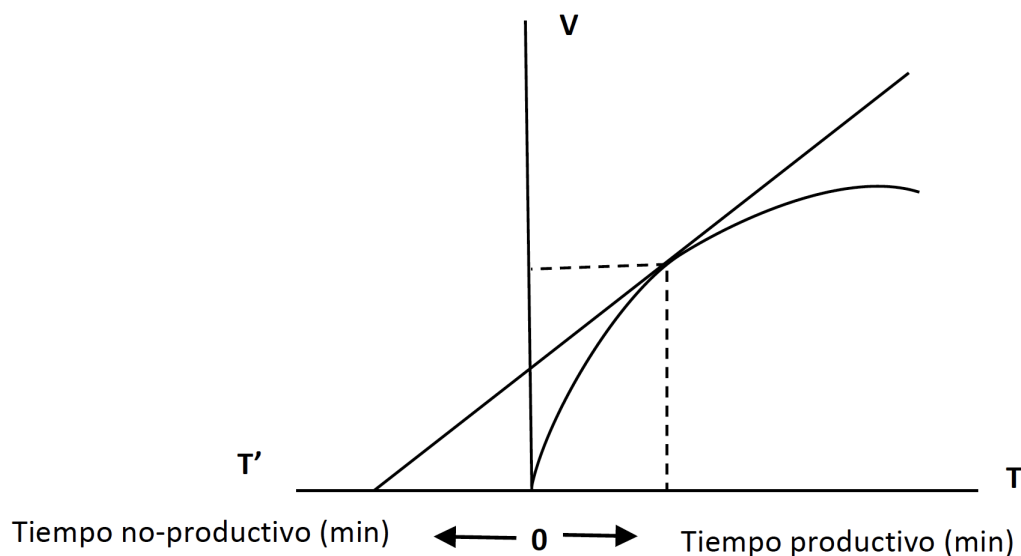


FIGURA 10. Ciclo de filtración óptimo antes de determinar la limpieza. (Fuente: Lachman L, 1986).

La evaluación de filtraciones gruesas está limitada al tamaño del filtro, porque no tendría una excesiva caída de presión. La cantidad de impurezas usualmente es pequeña, y una operación continúa no disminuye significativamente la capacidad del medio filtrante. Los filtros de cartucho de metal, de malla tejida o de tipo ribete, y de acero inoxidable poroso pueden sustituir las telas en muchas aplicaciones farmacéuticas.

4. Ayuda filtro

La resistencia a fluir debido al medio filtrante es muy baja, pero aumenta la resistencia con la construcción de una capa de sólidos, que forma una torta impermeable que bloquea los poros del medio.

El objetivo del ayuda filtro es prevenir que el medio llegue a bloquearse formando una torta altamente porosa e incompresible, y reduzca la resistencia a fluir del fluido. El ayuda filtro debe ser un sólido ligero, poroso e inerte, que puede utilizarse de dos maneras:

- a) Formar una precubierta sobre el medio, a través de la suspensión del ayuda filtro en un líquido, se filtra esta suspensión para que forme una capa uniforme sobre el medio filtrante; la cantidad puede variar pero debe ser suficiente para obtener un espesor de 1/16 a 1/8 de pulgada o 0.5 kg/m². Utilizar de preferencia el líquido que se va a filtrar o que tenga propiedades físicas similares a este. La precubierta debe prepararse a la misma presión y velocidad de flujo que se utilizará en la filtración final.
- b) Agregar una pequeña cantidad del ayuda filtro (0.1 a 0.5%) al fluido. Es el método más común en lotes de operaciones farmacéuticas. La suspensión se recircula a través del filtro hasta obtener un filtrado claro, asegurando que la torta tenga una estructura porosa. Este método minimiza los requerimientos de equipo y de contaminación cruzada.

Los ayuda filtros usualmente se utilizan en procesos de clarificación, donde los sólidos son descartados.

La duración del ciclo de filtración y la claridad alcanzada depende de la densidad, tipo y tamaño de partícula y cantidad del ayuda filtro. La cantidad del ayuda filtro influye en la velocidad de filtración; en la Figura 11 se demuestra un gráfico de cantidad del ayuda filtro contra la permeabilidad. En esta figura se observa que la velocidad de flujo es directamente proporcional y la permeabilidad, a bajas concentraciones del ayuda filtro, la velocidad de flujo es lenta porque se presenta una baja permeabilidad. Como la concentración del ayuda filtro aumenta, la velocidad de flujo es mejor hasta un pico, a partir de este punto al aumentar la concentración del ayuda filtro la velocidad de flujo disminuye, porque el espesor de la torta se incrementa sin proporcionar una porosidad adicional.

Las características que debe presentar un ayuda filtro son:

- Tener una estructura que permita la formación de una torta permeable
- Tener una distribución de tamaño de partícula adecuada para la retención de los sólidos

- Ser capaz de quedarse suspendido en el líquido
- Estar libre de impurezas
- Ser inerte sobre el líquido a filtrar

Las partículas deben ser inertes, insolubles, incompresibles y de forma irregular.

4.1. Materiales que se manejan como ayuda filtros

4.1.1. Tierra de diatomeas

Es de los más importantes. Es una diatomea fosilizada procesada, son partículas de forma irregular y porosa que forman una torta rígida no compresible. Principalmente son de sílice que es inerte e insoluble.

4.1.2. Perlita

Es un silicato de aluminio, forma tortas menos densas de un 20 a 30% sobre el filtro que las tortas con diatomeas. La perlita no es una partícula porosa incompresible, pero es más económica que la tierra de diatomea.

4.1.3. Celulosa, asbestos y carbón, también están disponibles comercialmente.

4.1.3.1. La celulosa

Es altamente compresible y su costo es 2 a 4 veces más que las diatomeas o de la perlita. Esta se reserva para utilizarse en líquidos que sean incompatibles con los compuestos de sílice. La celulosa se utiliza como precubierta gruesa, y se encuentra disponible como material de alta pureza con excelente resistencia química.

4.1.3.2. Los asbestos

Tienen buena retención en un tamiz grueso, pero se limita su uso por su alto costo y toxicidad. Los filtros de asbesto se pueden utilizar en la industria farmacéutica si después de su uso se continúa con un filtro membrana

4.1.3.3. El carbón no activado

No es conveniente para decolorar o para absorber y raramente se utiliza en aplicaciones farmacéuticas por el problema de limpieza. Se puede utilizar para filtrar soluciones fuertemente alcalinas.

Los ayuda filtros se eligen a base de prueba y error en cualquier planta o laboratorio, para la obtención de un filtrado aceptable y una velocidad de flujo alta. Pero uno de los factores más importantes dentro de la industria es que el ayuda filtro debe ser inerte.

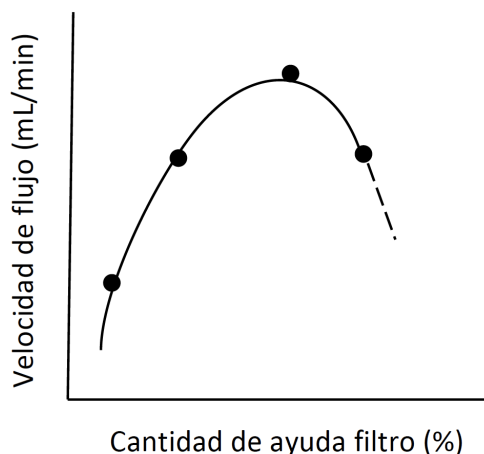


FIGURA 11. Determinación experimental de la velocidad de flujo en función de la cantidad de ayuda filtro. (Fuente: Lachman L, 1986).

5. Selección del filtro

Se determina el diseño o construcción de un filtro con base a la carga de contaminación y la necesidad de eliminación.

Se deben definir los requisitos específicos de los problemas de filtración para el diseño o selección de un sistema de filtración. Antes de solicitar asistencia se deben responder las siguientes preguntas.

- Qué se va a filtrar: líquido o gas?
- Que líquido o gas se va a filtrar?
- Que tamaño de poro se requiere para la eliminación de partículas pequeñas?
- Cuál es la velocidad de flujo que se desea?
- Cuál es la presión de operación?
- Que conexiones de tubería se tienen a la entrada y a la salida?
- Cuál es la temperatura de operación?
- Puede el líquido a filtrar alterarse a la temperatura especial requerida?
- Cuál es el proceso requerido: clarificación o filtración?
- El proceso debe ser una filtración estéril?

- El proceso es una filtración continua o en lote?
- Cuál es el volumen a filtrar?
- Que tiempo se requiere, si hay alguno?

Para un sistema de filtración óptimo, muchas veces se requiere del uso de una serie de filtros de varios tamaños de poros montados en multicapas o un prefiltro seguido por el filtro final. Un filtro final que no se protege con un prefiltro tiene una vida más corta. Cuando se utiliza un prefiltro en combinación con un filtro final, la eficiencia del prefiltro debe ser máxima. En esos casos, es importante que el sello del anillo asiente directamente en la membrana y no en el prefiltro. Por lo tanto, el diámetro del disco del prefiltro seleccionado debe ser más pequeño que el diámetro del filtro final. El asiento del anillo del prefiltro muchas veces falla y produce un sello, lo que causa que el sistema de filtración tenga fugas, y pueda provocar que el filtrado se contamine. Se debe utilizar un prefiltro de bajo costo para proteger el filtro final y reducir sus requisitos de tamaño. Se pueden utilizar uno o más prefiltros dependiendo de lo que se quiere filtrar. Los prefiltros se construyen de materiales como polipropileno, poliamida, celulosa, fibra de vidrio, fibras metálicas y acero inoxidable. También se pueden utilizar membranas porosas o fibrosas, comúnmente de celulosa, mezcla de esteres o de borosilicato. Estos prefiltros se pueden utilizar para eliminar partículas muy finas o contaminantes de los fluidos y proteger las membranas de grado esterilizante.

6. Operaciones estériles

La filtración se puede utilizar para clarificar y esterilizar soluciones farmacéuticas que sean lábiles al calor.

Los filtros membrana han llegado a ser una herramienta básica en la preparación de soluciones estériles. Los materiales disponibles permiten seleccionar a los que tengan efectos insignificantes de absorción y que no contaminen con partículas o iones. Las membranas no requieren tratamiento previo y pueden ser esterilizadas por autoclave o con gas después de ensamblarse en su soporte. Las membranas que usualmente se utilizan para filtración estéril son las de porosidad de 0.2 o 0.45 micras. En este rango de porosidad los filtros membrana se pueden tapar rápidamente, por lo que se debe utilizar un prefiltro para eliminar material coloidal y extender el ciclo de filtración. La FDA permite el uso de filtros de 0.45 micras solamente en los casos de soluciones coloidales, en el cual los filtros de 0.2 micras se pueden tapar muy rápidamente.

Muchos de los líquidos farmacéuticos son compatibles con uno o más de los filtros membrana disponibles. Aceites o disolventes acuosos viscosos deben esterilizarse cuando sea posible. Esas soluciones usualmente se clarifican a través de membranas no esterilizables gruesas, preferiblemente antes de la esterilización con calor. Sin embargo, las parafinas aceitosas, se pueden filtrar adecuadamente a través de membranas de 0.2 micras después de calentarlas para reducir su viscosidad.

Se pueden filtrar directamente a través de la membrana formulaciones simples como soluciones intravenosas, oftálmicas y otros productos acuosos, de manera económica. Los aceites lábiles al calor y los líquidos que contengan proteínas requieren un pretratamiento, como centrifugación o filtración convencional, antes de la filtración estéril. El objetivo es eliminar contaminantes grandes que podrían tapar rápidamente las membranas más finas, Figura 12.

Para seleccionar un sistema de filtración para la esterilización de algún medio de crecimiento, se deben tomar en cuenta las siguientes precauciones.

- Identificar la fuente potencial de contaminación, tanto bioquímica como química, en cada punto del sistema.
- Identificar los puntos de control para eliminar la posible contaminación y disminuir costos.
- Identificar los riesgos asociados a cada punto control, como la contaminación que lleva el aire y la desnaturalización de proteínas.
- Establecer un protocolo para monitorear los riesgos en cada punto control del sistema.



FIGURA 12. Filtros membrana. (Fuente: cultek.com).

El uso de la filtración en la industria farmacéutica es muy amplio, para remover bacterias, partículas del aire y de otros gases como nitrógeno y dióxido de carbono.

Los fabricantes de los filtros membrana proveen información extensa, sobre su aplicación e instrucciones detalladas para el montaje, esterilización y uso de sus filtros. Todos los aparatos se deben limpiar y esterilizar como una unidad. La filtración debe ser el último paso en el proceso, y los filtros se deben colocar lo más cerca posible de su uso final en el empaque.

6.1. Pruebas de integridad

Una característica importante de un sistema de filtración es, la capacidad de probar su integridad antes y después de cada filtración. Esto es aplicado para una filtración estéril, donde el paso de pocos microorganismos a través de una grieta en el filtro podría provocar un desastre. Una prueba de integridad es no destructiva, y se utiliza para predecir la funcionalidad de un filtro. Cada membrana tiene un punto de burbuja característico, una velocidad de difusión o velocidad de difusión del aire a través del agua de un filtro húmedo, el cual está en función de la porosidad y predice el desempeño del filtro. Las pruebas más comunes de la integridad utilizadas para predecir el desempeño del filtro son la prueba del punto de burbuja, la de flujo difusivo y la prueba de presión sostenida. Estas pruebas se correlacionan con la prueba del reto de destrucción de bacterias con 10^7 UFC/cm² de *B. diminuta*.

Antes de la filtración, las pruebas de integridad pueden detectar un daño en la membrana, sellos inefectivos o una fuga en el sistema. Las pruebas realizadas después de la filtración confirman que el filtro está intacto y que el sistema estuvo libre de fugas a lo largo de la corrida. Los límites de las pruebas están basados en el agua como medio de humectación. Si se emplea un fluido de humectación diferente, o filtro, o configuración de la membrana, los límites de la prueba de integridad puede variar. La medida de la prueba de integridad depende del área del filtro, del polímero de la membrana, del fluido de humectación, del tamaño del poro de la membrana y del gas utilizado para la realización de la prueba. Los fluidos de humectación pueden tener diferente tensión superficial, lo que puede bajar o elevar la presión del punto de burbuja. El uso de diferentes gases puede elevar el flujo de difusión.

6.1.1. Prueba de punto de burbuja

Un filtro membrana tiene un paso uniforme de un lado del medio al otro y está compuesto de capilares finos y uniformes. La prueba del punto de burbuja se basa en el hecho de que cuando esos capilares están llenos de líquido, este líquido se mantiene por la tensión superficial. La presión mínima requerida para forzar al líquido fuera del capilar debe ser suficiente para vencer la tensión superficial. Como se observa en la Figura 13 la presión del capilar es mayor en el caso de poros pequeños que en los poros grandes. La presión del punto de burbuja se basa en la siguiente ecuación:

$$P = K \frac{4\gamma \cos\theta}{D}$$

Dónde:

P = presión del punto de burbuja

K = factor de corrección (constante experimental)

D = diámetro del poro

γ = tensión superficial del líquido

θ = ángulo de contacto entre líquido-membrana (ángulo de humectación)

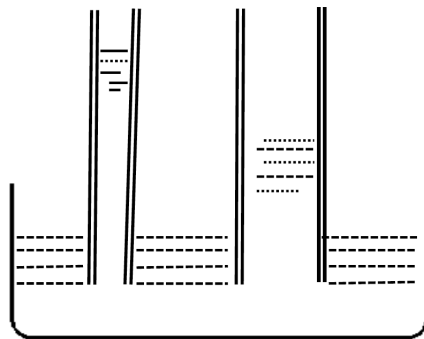


FIGURA 13. Tensión superficial en un tubo capilar. (Fuente: Lachman L, 1986).

En la realización experimental del punto de burbuja, la membrana se humecta y usualmente tiene un líquido encima y un gas abajo. Los capilares se llenan de líquido y no hay paso del gas a presión cero. Si la presión aumenta ligeramente no hay paso del gas. Cuando la presión del punto de burbuja se alcanza, se forman pequeñas burbujas en las aberturas mayores; aumentando la presión empieza un burbujeo rápido. La presión del punto de burbuja de una determinada membrana para diferentes líquidos, varía, porque cambia el ángulo de contacto. La filtración se debe realizar normalmente a una presión menor que el punto de burbuja de la membrana, para prevenir la formación de espuma excesiva.

El punto de burbuja es un criterio útil para probar la eficiencia de la membrana. La prueba de burbuja puede correrse durante y después de la filtración como un control de proceso. Después de humectar el filtro y descargar la unidad, la válvula A se cierra, y la presión del aire se aplica al filtro a través de las válvulas B y C. Cuando la válvula C se cierra, la base del filtro mantiene la presión en el indicador de presión y no aparecen burbujas en el recipiente colector, Figura 14. Si hay problema en mantener la diferencia de presión, es evidencia de una membrana que está fallando o de un ensamble inadecuado. Cuando tal falla ocurre, la filtración debe suspenderse, y el material procesado debe ser refiltrado. Aunque cada membrana tiene un punto de burbuja específico el cual depende del líquido que humecte la membrana, una presión de 20 libras por pulgada cuadrada (psi) es usualmente suficiente para detectar fugas.

6.1.2. Prueba de Flujo difusivo

La prueba de flujo difusivo se debe realizar en un sistema de gran volumen, como cartuchos o varios discos apilados, donde el gran volumen de flujo de líquido se debe desplazar antes de que se detecten las burbujas. La prueba de difusión mide el volumen de aire que fluye a través de la membrana húmeda del lado presurizado al lado atmosférico. La prueba se basa en la teoría de que en una membrana húmeda bajo presión, el aire fluye a través de los poros llenos de agua a diferentes presiones menores a la presión del punto de burbuja del filtro, por un proceso de difusión. El proceso sigue la Ley de Fick de difusión. Para la realización de la prueba de flujo difusivo, el filtro se humecta completamente con agua, o la membrana se prueba después de la filtración. La presión se aplica utilizando aire al 80% de la presión del punto de burbuja para un tipo de membrana, la presión se mantiene durante 2 minutos y el

volumen del aire desplazado se registra. El volumen del aire se determina midiendo la velocidad de flujo del agua desplazada. La presión se incrementa con rangos de 2 psi hasta alcanzar el punto de burbuja. Aplicando presión al 80% de la presión del punto de burbuja se valida la integridad del filtro, pero si se presenta un aumento significativo en el flujo de aire (flujo de agua) a presiones menores, esto indica un daño en la membrana, un filtro de tamaño de poro erróneo, sellos inefectivos, fugas en el sistema o un amplia distribución de tamaño de poro.

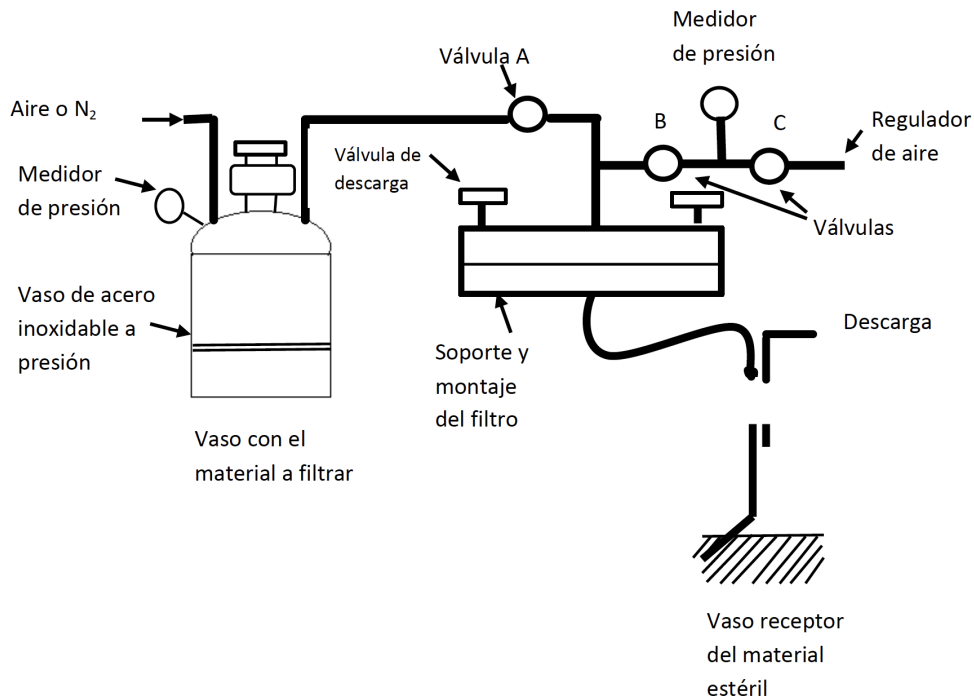


FIGURA 14. Equipo para la prueba de punto de burbuja. (Fuente: Lachman L, 1986).

7. Equipo de filtración

El equipo de filtración comercial se clasifica de acuerdo al tipo de fuerza impulsora (gravedad, presión, centrifugación o vacío), por el método de operación (lote o continuo) y por el producto final deseado (filtrado o torta sólida). La clarificación en procesos farmacéuticos usualmente se ajusta a las unidades de presión del lote. La compatibilidad con un amplio tipo de productos restringe los materiales de construcción a acero inoxidable, vidrio y polímeros inertes.

7.1. Los filtros de gravedad

Son comunes en el tratamiento de agua, donde los filtros de arena se pueden usar para clarificar el agua antes de su deionización o destilación. El medio filtrante puede ser una cama de arena, o para propósitos especiales se utiliza una composición que contenga asbestos, fibras de celulosa, carbón activado, tierra

de diatomeas u otros ayuda filtros. Para la purificación de agua en pequeñas cantidades se puede usar como medio filtrante cerámica porosa en forma de velas huecas. El fluido pasa a través de la cerámica porosa al interior de las velas huecas.

7.1.1. Filtros de charolas y marcos

Se utilizan para filtraciones difíciles, lentas y para precipitados excepcionalmente suaves o granos finos, que pueden bloquear el paso a través de las aberturas del tejido bajo una ligera presión. Los filtros de bolsa por gravedad se utilizan en altas concentraciones de sólidos como la leche de magnesia. El de nutzch por gravedad es un tanque de fondo falso o un vaso con un plato como soporte para el medio filtrante. Los nutzches de porcelana se pueden usar para coleccionar cristales estériles o en operaciones donde los líquidos sean incompatibles con los metales. Estos frecuentemente operan bajo presión o vacío, por lo que no son filtros de gravedad verdaderos.



FIGURA 15. Filtros para filtración por gravedad.
(Fuente: museohistoricodeenfermeria.org; fanoia.com).

7.2. Los filtros de vacío

Son empleados a gran escala, pero raramente se utilizan para la colección de cristales o para filtraciones estériles, Figura 16. Los filtros continuos a vacío pueden manejar cargas con mucha suciedad en un determinado volumen; son baratos en término de costos por galón o por fluido filtrado. En la operación de un sistema de filtro de tambor continuo, el vacío se aplica al tambor y el fluido fluye a través de una banda continua. Los sólidos se coleccionan al final de la banda.

7.3. La filtración a presión

Se utiliza para acelerar el proceso de filtración de grandes cantidades de material. Los líquidos de alta viscosidad pueden ser difíciles de filtrar por gravedad.

7.3.1. El filtro prensa de placas y marcos

Son los filtros más simples de presión y los más ampliamente utilizados. Los filtros prensa son utilizados para obtener un alto grado de clarificación del fluido y de recolección de sólidos. El medio filtrante se coloca en la estructura del recipiente a presión. Cuando la presión que atraviesa el filtro cae hasta ser inaceptable durante el proceso de filtración, el medio filtrante debe cambiarse. Los soportes para el medio filtrante incluyen platos horizontales, hojas de presión horizontales o verticales y placas y marcos.



FIGURA 16. Equipo para filtración a vacío. (Fuente: labolan.es).

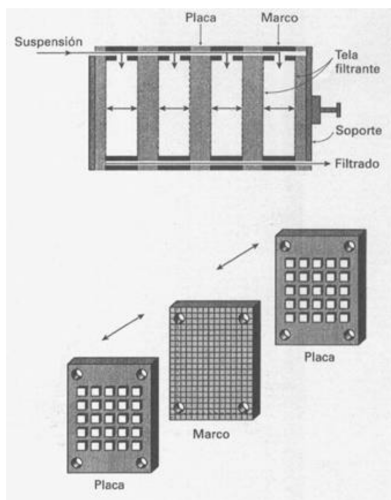


FIGURA 17. Filtros prensa: (Fuente: ocwus.us.es; fyedemexico.com).

Los filtros prensa de placas y marcos, es un ensamble de marcos huecos y placas sólidas que soportan el medio filtrante. Se ensamblan alternadamente dentro de una unidad horizontal o vertical, los conductos permiten que el líquido fluya dentro de los marcos y a través del medio. De un lado de la placa se alimenta el líquido, pasa el medio filtrante al otro lado y se obtiene el filtrado. Los sólidos se colectan en

los marcos, y el filtrado se elimina a través de los conductos de la placa, Figura 17. En la filtración para obtener los sólidos, el espacio entre los marcos es crítico, y un amplio marco para sólidos son utilizados.

Los filtro prensa son los filtros más versátiles, por el número y tipo de medios filtrantes que pueden variar y ajustarse a un requisito en particular. Se puede utilizar para filtraciones finas y gruesas, y para filtraciones multietapas con conductos especiales en una prensa simple. El filtro prensa es el filtro más económico por unidad de superficie filtrante, y el material de construcción se puede elegir y ajustar a las condiciones del proceso. Una de las principales desventajas son los costos de trabajo por el ensamble y la limpieza; las fugas entre las charolas puede ocurrir a través de un ensamble defectuoso. El rango normal de flujo es de 3 galones por minuto por pie cuadrado de superficie del filtro a una presión de más de 25 psi.

Los filtros de disco supera algunas de las deficiencias de los filtro prensa. Algunas de sus ventajas para operaciones farmacéuticas por lote son: su limpieza, es compacto y portable. El termino filtro de disco se aplica al ensamble de los discos de fieltro o papel sellado dentro de una cubierta a presión. Los discos se pueden pre-ensamblar dentro de una unidad de autosoporte o cada disco puede apoyarse en un tamiz o charola individual. El filtrado fluye a lo largo de canales similares al fondo de las charolas. Este tipo de filtros solo se utilizan para operaciones de clarificación. Las velocidades de flujo son similares a los filtros prensa de charolas y marcos a presiones mayores de 50 psi, Figura 18.

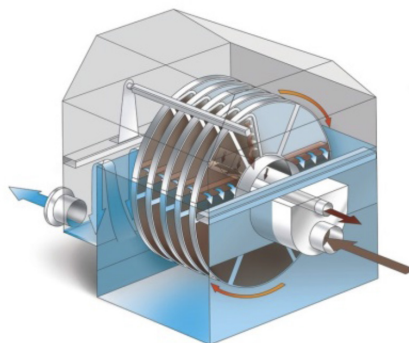


FIGURA 18. Filtro de disco. (Fuente: huber.es).

7.4 Filtros de cartucho y sistemas

Los filtros de cartucho tienen una configuración cilíndrica integral, hecha con medios filtrantes disponibles o lavables, y con una estructura de plástico o metal. Con el descubrimiento de membranas plegables fuertes como los de nitrato de celulosa, poliamida, polivinilideno, cloruro de PTFE y nylon, los filtros de cartucho han revolucionado la industria de la filtración.

Los filtros de cartucho proporcionan un área de filtración máxima en empaques pequeños, permitiendo un rápido cambio del medio, y ahorrado tiempo y dinero. Los filtros de cartucho están disponibles en

diferentes formas, estructuras y tamaños para diferentes aplicaciones en la industria farmacéutica. Los soportes de los cartuchos tienen una gran variedad de configuraciones. Las principales diferencias entre los soportes son el diseño, el material de construcción, los sellos que son utilizados para instalar los cartuchos en el soporte, y la aplicación para la cual se van a utilizar en la industria farmacéutica. Los soportes de los filtros cartucho se describen en término de altura del cartucho y el número de cartuchos que se colocan al final de la base del soporte.

El medio filtrante se puede formar dentro del cartucho, en forma de rollo tubular, rollo de cuerda o en formación plegada. Los filtros disponibles con cartuchos de rollo de cuerda son los más comúnmente utilizados y baratos, Figura 19.

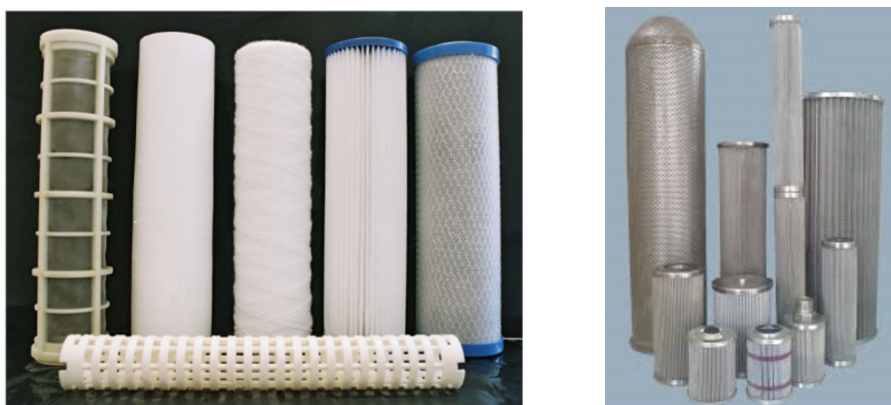


FIGURA 19. Diferentes tipos de filtros de cartucho.
(Fuente: sadelplata.org; icarointernational.com.mx).

7.5 Filtros membrana y soportes

Los filtros porta membranas aceptan membranas de 13 a 293 mm de diámetro. La regla del pulgar es útil para elegir membranas y tamaños de soportes para diferentes volúmenes de líquidos de baja viscosidad como se demuestra en la tabla 1. Aunque las unidades de 90 a 142 mm son convenientes para volúmenes moderados, el porta membrana de 293 mm es útil para la producción de lotes pequeños. Los soportes de acero inoxidable para filtros que se esterilizan tienen conexiones sanitarias, y el soporte de la malla es forrado de teflón para permitir meterlo a la autoclave con la membrana en su lugar. Para problemas de compatibilidad pueden requerir bases de cloruro de polivinilo con soporte de acero inoxidable o unidades que tengan contactos de teflón y polipropileno.

La filtración en serie se utiliza muchas veces para fraccionar las partículas en un fluido. Muchas veces se utiliza una membrana de gran tamaño de poro como prefiltro, para una filtración final con un filtro membrana de poro más pequeño, Figura 20.

TABLA 1. Tamaños de filtros membrana para diferentes volúmenes.

Volumen	Filtros
10 – 100 mL	Discos 13 o 25 mm
100 – 300 mL	Discos 47 mm
300 – 5,000 mL	Discos 90 mm
5,000 – 10,000 mL	Discos 142 mm
20 – 1,000 L	Discos 293 mm
1,000 o más L	Cartuchos

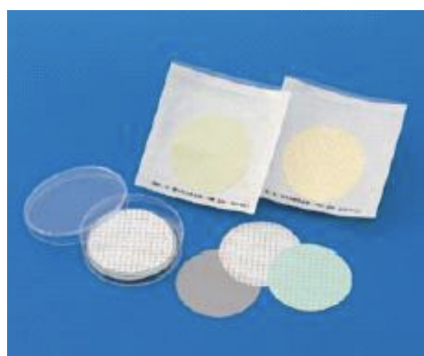


FIGURA 20. Filtros membrana. (Fuente: ictsl.net).

7.6 Equipo de filtración para laboratorio

Los catálogos de equipo de laboratorio ofrecen una amplia clasificación de embudos y matraces adaptables a los estudios de filtración farmacéutica, Figura 21.

Para la filtración por gravedad, se utilizan los filtros de vidrio convencionales, en el cual el fondo del tubo se cubre con material fibroso. El embudo de filtración es el más común de todos los aparatos de filtración del laboratorio; el papel filtro se utiliza en los embudos. En algunas ocasiones se utiliza un tapón de material fibroso en lugar del papel.

El papel filtro en forma circular es el medio más común para filtración en el laboratorio, y se encuentra disponible en una gran variedad de texturas, purezas y tamaños para diferentes usos. Pueden ser circulares (1 a 50 cm de diámetro), plegados, o en arreglos en hojas o rollos. Entre los tipos especiales para la industria farmacéutica se encuentran:

- Papel filtro impregnado con carbón activado para la adsorción de colores y olores de los líquidos farmacéuticos.
- Papel filtro impregnado con tierra de diatomeas para eliminar opacidad coloidal de los líquidos con baja turbiedad.

El equipo mínimo de filtración para un laboratorio incluye: una prensa de placas y marcos, un soporte para el filtro membrana, y un soporte simple para los cartuchos utilizados.



FIGURA 21. Equipo de filtración para laboratorio. (Fuente: museohistoricodeenfermeria.org; equiposdelaboratorioimlab.com; equiposylaboratorio.com; labcomercial.com)

7.7 Ultrafiltración por membrana

La ultrafiltración es un proceso de separación molecular selectiva. Se define como el proceso de eliminación de moléculas disueltas en una solución, al pasarla a través de un filtro muy fino bajo presión, con base al tamaño de la membrana y su configuración. La configuración de la molécula y su carga eléctrica pueden afectar las propiedades de separación en la membrana. Las membranas para ultrafiltración se clasifican de acuerdo a la separación en base a pesos moleculares nominales. Las membranas para ultrafiltración se encuentran disponibles en forma de hojas planas, cartuchos plegados, o fibras huecas. Las membranas son de estructuras frágiles, sin embargo, usualmente requieren una placa de apoyo de material poroso para resistir operaciones bajo presión.

Su aplicación en la industria farmacéutica es predominantemente en la concentración de productos lábiles al calor, tales como vacunas, preparación de virus, e inmunoglobulinas. La ultrafiltración también se utiliza para recuperar antibióticos, hormonas, vitaminas y células de caldos de fermentación, para clarificar soluciones y para eliminar contaminantes de bajo peso molecular, antes de utilizar las técnicas de recuperación convencionales. La aplicación más importante de la ultrafiltración es la eliminación de pirógenos, Figura 22.

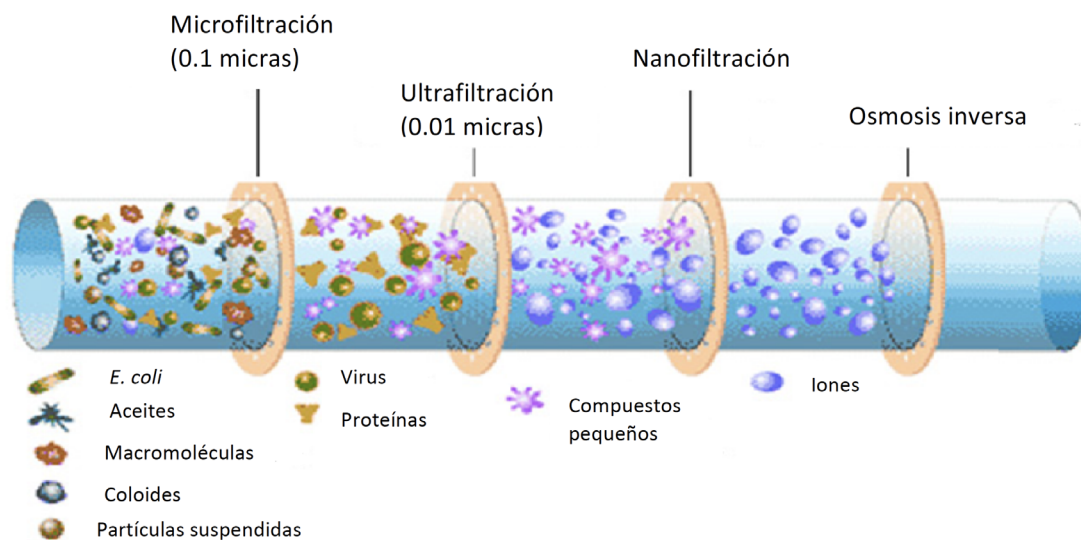


FIGURA 22. Proceso de filtración. (Fuente: repositorio.usm.cl).

8. Bibliografía

Avis KE, Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms. 2th ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Cooper JW, Gunn C. Cooper and Gunn's Tutorial Pharmacy. Pitman Medical; 1986.

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia: Lea & Febiger; 1970.

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.

Nema S, Ludwing JD. Pharmaceutical dosage forms. Parenteral medications. Volume 2, facility design, sterilization and processing. 3th ed. New York: Informa Healthcare; 2010.

Brantley JD, Martin JM. Pruebas de integridad en filtros de grado esterilizante. Pharma Technol en Español. 1998;julio/agosto: 40-44.

Jornitz MW, Madsen RE, Meltzer TH. Clasificaciones de tamaño de poro, punto de burbuja y porosidad. Pharma Technol en Español. 2007;marzo/abril: 40-50.

Martin JM. Selección del filtro apropiado. Pharma Technol en Español. 2005; enero/febrero: 40-43.

6.

Esterilización

Dra. Beatriz Espinosa Franco

El Tema 6 abordará la importancia que tiene la esterilización en el área farmacéutica, así como los diferentes procesos de esterilización tanto físicos, químicos y de radiación. También se describirán los equipos y controles que se utilizan en tales procesos.

Introducción

La esterilización es el proceso designado para producir un estado estéril. El concepto tradicional del estado estéril es la condición absoluta de la total destrucción o eliminación de todos los microorganismos vivos. La esterilidad en el sentido absoluto no se puede demostrar que se consiguió, pero se puede aproximar si se aumenta la probabilidad de mejora del proceso de esterilidad. Con los métodos térmicos de esterilización particularmente con vapor bajo presión, de un producto parenteral, la probabilidad de no encontrar más de una unidad no estéril en un millón (10^{-6}) es fácilmente conseguible.

En este capítulo, el término estéril será una condición probable de completa libertad de microorganismos viables con ciertas limitaciones, que serán desarrolladas aquí.

El término aséptico indica un proceso o condición controlada en el cual el nivel de contaminación microbiana se reduce al grado que los microorganismos se pueden excluir del producto. Este término describe un estado aparentemente estéril. Se debe entender que los procesos pueden dañar el material a ser esterilizado.

Los microorganismos pueden presentar resistencia a varios procedimientos de esterilización. Las esporas, son formas que conservan ciertos organismos durante condiciones adversas, y son más resistentes que las formas vegetativas (capaces de multiplicarse) de los organismos. Por lo tanto las condiciones necesarias para el proceso de esterilización se deben planear para que sean letales en las esporas resistentes de los microorganismos normalmente encontrados, además se debe contemplar un tratamiento adicional para tener un margen de seguridad contra una falla de esterilización.

1. Validación del proceso de esterilización

Todos los procesos de esterilización (térmico, químico, radiación y filtración), son utilizados para destruir o eliminar contaminantes microbiológicos presentes en un producto. Las pruebas de esterilidad de un producto son pruebas destructivas en una muestra seleccionada; así la tarea de demostrar que todas las unidades de un producto son estériles, debe emplear estadística probabilística. La estadística utiliza parámetros como la longitud o grado de exposición al esterilizante, el tipo y número de microorganismos presentes, el nivel deseado de destrucción o eliminación microbiana y la resistencia del microorganismo al proceso de esterilización.

Se puede facilitar la validación de un proceso de esterilización utilizando principios cuantitativos teóricamente sólidos, como expresiones cinéticas de muerte microbiana.

1.1. Términos cinéticos de muerte microbiana

El *valor D* es un término importante que expresa la cinética de muerte microbiana por esterilización con calor, químicos o radiación. El valor D es el tiempo (por exposición al calor o a químicos) o la dosis (exposición a la radiación) necesaria para que la población microbiana disminuya en un punto decimal

(una reducción de 90%, o de una unidad logarítmica). El valor D se puede estimar gráficamente Figura 1, o matemáticamente con la ecuación 1.

$$D = \frac{U}{\log N_o - \log N_u} \quad \text{Ecuación (1)}$$

Donde U es el tiempo de exposición o dosis expuesta bajo condiciones específicas, N_o es la población microbiana inicial (biocarga del producto, intercepto en el eje Y) y N_u es la población microbiana después de recibir un tiempo U o una dosis de exposición del esterilizante.

Por ejemplo: después de 5 minutos de exposición del producto a una temperatura de 121°C, la población microbiana se reduce de 2×10^5 a 6×10^3 . El valor de D a 121°C es:

$$D_{121} = \frac{5 \text{ min}}{\log(2 \times 10^5) - \log(6 \times 10^3)} = 3.28 \text{ min}$$

Así, a 121°C, la población microbiana se disminuye en un 90% cada 3.28 min.

El valor D se ha definido para varios microorganismos contenidos en ciertos ambientes (líquidos y superficies sólidas) a una temperatura específica de esterilización con calor, y una exposición directa a radiación de cobalto 60. El valor D no se puede definir precisamente para microorganismos expuestos a gases como óxido de etileno por la interacción compleja del calor, concentración de gas y humedad relativa. El valor D se puede estimar para esterilización con gas cuando se mantenga el valor de calor y humedad constantes, variando solamente la concentración de gas.

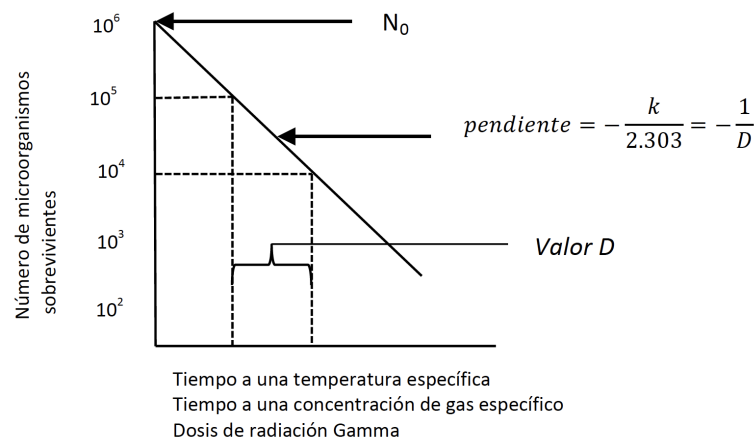


FIGURA 1. Representación gráfica semilogarítmica de la tasa de muerte microbiana. Cinética de la muerte microbiana. (Fuente: Lachman L, 1986).

De acuerdo a la Figura 1 la muerte microbiana es logarítmica, este nunca alcanza el cero (ejem: $10^0 = 1$; $10^{-1} = 0.1$). Por lo tanto se incluye el término, probabilidad de no esterilidad o nivel de aseguramiento de esterilidad (SAL), para medidas menores a las de crecimiento microbiano.

Otros términos clave utilizados en la determinación de la tasa de muerte microbiana incluye carga microbiana o biocarga; el *valor Z*; el *valor F*; el *valor F₀*; y la probabilidad de no esterilidad. Estos términos se definen en la tabla 1.

El valor F_0 es un término ampliamente utilizado en el diseño y validación del ciclo de esterilización. Este se aplica solamente a la esterilización con vapor aunque el valor de F_0 se puede calcular para cualquier método térmico de esterilización. El valor de F_0 se define con las dos siguientes ecuaciones:

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{\frac{T-121}{10}}$$

Ecuación (2)

Donde Δt es el intervalo de tiempo entre las medidas de temperatura T del producto.

$$F_0 = D_{121}(\log N_o - \log N_u)$$

Ecuación (3)

Donde N_o y N_u son términos definidos previamente.

El valor de F_0 de la ecuación (2) se obtiene por la medida física de la temperatura del producto y la sustitución de la temperatura por T en el exponente.

Por ejemplo, si la temperatura del producto fue medida cada 5 min de 0 a 25 min y se encontró que era 25°C, 110°C, 118°C, 120°C, 121°C y 100°C, el valor de F_0 es:

$$F_0 = 5 \text{ min } (0 + 0.079 + 0.501 + 0.794 + 5.000 + 0.0079)$$

$$F_0 = 5 \text{ min } (6.382)$$

$$F_0 = 31.91 \text{ min}$$

Por definición, cuando el valor de F_0 se utiliza, el valor de Z se asume a ser de 10°C. Por este medio cada aumento de 10°C en la temperatura del producto, el valor de D se disminuye en un 90%, o 1 unidad log.

1.2. Aplicaciones del valor F

La importancia del valor F_0 en el ciclo de validación de la esterilización con vapor se resume en:

- F_0 relaciona la eficiencia de mortalidad del proceso a una temperatura dada, para producir el efecto de mortalidad a la temperatura de esterilización deseada de 121°C.

- F_0 suministra un valor cuantitativo simple, que describe el tiempo de exposición térmica del ciclo al cual el producto fue expuesto, equivalente a 121°C.
- F_0 incorpora la contribución de las porciones de calentamiento y enfriamiento *del perfil de tiempo-temperatura durante un ciclo, con el efecto letal total de calor sobre los microorganismos.*
- F_0 se utiliza para describir el efecto letal en la localización más fría del esterilizador sobre los microorganismos, representa el estimado más conservador del grado de destrucción de los microorganismos, y así las condiciones más seguras para determinar el ciclo de tiempo.

TABLA 1. Definición de los términos clave empleados en la cinética de muerte microbiana.

Símbolo	Término	Definición
N_0	Biocarga	Población o número de microorganismos por unidad definida, superficie o sistema
Z	Valor de resistencia	Número de grados (°C o °F) necesarios para la reducción 1 log en el valor D. Mide la resistencia del microorganismo al proceso de esterilización $Z = \frac{T_1 - T_2}{\log D_2 - \log D_1}$
F (T, z) o F_z^T	Tiempo equivalente para el proceso de esterilización	Tiempo equivalente a una temperatura T liberada a una unidad de producto, se calcula utilizando un valor específico de Z
F_0	Tiempo equivalente para el proceso de esterilización	Tiempo equivalente a una temperatura de 121°C liberada a una unidad de producto, se calcula utilizando un valor Z de 10°C
N_u	Probabilidad de no esterilidad $N_u = \text{antilog} \left(\log N_0 - \frac{U_T}{D} \right)$	Número de unidades no estériles por lote o número teórico extrapolado de microorganismos vivos por unidad definida después de un tiempo equivalente de calentamiento U a una temperatura específica T

Al menos tres factores afectan el valor F_0

- Características del recipiente: tamaño, geometría y el coeficiente de transferencia de calor;
- Volumen del producto y viscosidad;
- Tamaño y configuración de la carga del lote en el esterilizador.

1.3. Pasos para la validación

El procedimiento de validación para un proceso de esterilización con vapor abarca los siguientes pasos:

- Certificar que el esterilizador se ha checado mecánicamente y se ha calificado.
- Seleccionar los microorganismos indicadores más apropiados que posean la resistencia deseada al calor del vapor, checando al mismo tiempo las ventajas y peligros de los bioindicadores.
- Determinar experimentalmente el valor D y el valor Z del bioindicador seleccionado.
- Determinar la distribución de calor en el esterilizador vacío, e identificar los puntos fríos.
- Determinar la distribución de calor en un tamaño de carga definida y su configuración, e identificar los puntos fríos.
- Determinar la penetración del calor dentro de las unidades del producto en los puntos fríos y donde se sospeche una penetración más baja de calor.
- Evaluar el efecto de los parámetros del ciclo como el tiempo, temperatura y configuración de la carga en la destrucción de los bioindicadores y la magnitud del valor F_0 .
- Determinar el tiempo del proceso de esterilización requerido para conseguir el valor F_0 deseado y/o el nivel de probabilidad deseada de la destrucción de los bioindicadores.
- Repetir el proceso hasta que se obtenga una réplica satisfactoria y confiable.
- Establecer un programa de monitoreo para la recalificación del ciclo de esterilización.
- Finalizar los procedimientos de operación estándar, los niveles de acción podrían cambiar o desarrollar problemas en el futuro.

Los procedimientos de validación para un proceso de filtración aséptica son los siguientes:

- Evaluar la facilidad y las áreas críticas para la función apropiada del equipo, calidad del aire y otros criterios de ingeniería.
- Realizar pruebas microbianas del aire y de la superficie en el área de llenado, para conocer el nivel de contaminación microbiana.
- Seleccionar un medio de cultivo sensible.
- Seleccionar el reto microbiano más apropiado para la validación de la filtración aséptica.

- Esterilizar los medios de cultivo y todo el equipo de filtración por los métodos de esterilización previamente validados.
- Llevar a cabo un proceso simulado, filtrando un volumen de medio de cultivo que contenga una concentración conocida del microorganismo de reto, dentro de un número apropiado de recipientes previamente esterilizados.
- Incubar los recipientes llenos en las condiciones apropiadas, con adecuados controles.
- Determinar el porcentaje del nivel de contaminación de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\%C = \frac{N_G}{N_T - N_D} \times 100$$

Donde N_G es el número de recipientes no contaminados con el microorganismo, N_T es el número total de recipientes llenos y N_D es el número de recipientes contaminados.

- Repetir el proceso.
- Si el porcentaje de nivel de contaminación no es aceptable, por ejemplo, $>0.1\%$ revisar los resultados de la prueba ambiental, registros de esterilización y otros datos para determinar qué acción se debe tomar para alcanzar un nivel de contaminación menor de 0.1% .

2. Procesos físicos de esterilización

2.1. Métodos térmicos

El calor utilizado para la esterilización puede ser calor seco o calor húmedo. La efectividad letal del calor en los microorganismos depende del grado de exposición al calor, del periodo de exposición y de la humedad presente. Dentro del rango de temperaturas de esterilización, el tiempo requerido para producir un efecto letal es inversamente proporcional a la temperatura empleada. Por ejemplo, la esterilización se puede realizar en una hora con calor seco a una temperatura de 170°C , pero puede requerir más de 3 horas a una temperatura de 140°C .

El mecanismo por el cual los microorganismos se mueren por calor, es a través de la coagulación de las proteínas de las células. Los datos de la tabla 2 demuestran este principio, utilizando el efecto de variar la cantidad de agua en la temperatura requerida para coagular la albumina de huevo. La temperatura requerida se relaciona inversamente a la humedad presente.

TABLA 2. Efecto de la humedad y calor en la albumina de huevo.

Agua (%)	Temperatura (°C)	Efecto
50	56	Coagulación
25	80	Coagulación
6	145	Coagulación
0	170	Coagulación y oxidación

2.1.1 Calor Seco

El calor seco destruye a los microorganismos por oxidación (básicamente reventando las células), por las altas temperaturas empleadas.

Las sustancias que resisten la degradación a temperaturas por arriba de 140°C se pueden esterilizar por medio de calor seco. Una exposición de dos horas a una temperatura de 180°C o 45 minutos a 260°C, se espera que maten a esporas también como formas vegetativas de todos los microorganismos. Este ciclo de tiempo de esterilización total normalmente incluye un rango de tiempo razonable para que la sustancia alcance la temperatura de esterilización del horno, el periodo apropiado se mantiene para conseguir la esterilización y un periodo de enfriamiento para que el material regrese a la temperatura ambiente.

2.1.1.1 Factores para determinar el ciclo de tiempo

El ciclo de tiempo está compuesto por tres partes:

- el tiempo para que se incremente el calor tanto del horno como de la carga de material a ser esterilizado, asumiendo que ambos inician a temperatura ambiente;
- mantener el periodo a la temperatura máxima y;
- el tiempo de enfriamiento

El tiempo requerido para que todo el material alcance la temperatura de la cámara es mayor con grandes cantidades de material, con pobres propiedades de conductividad térmica del material y baja capacidad calorífica. La relación de estos factores se debe determinar durante los estudios de validación para planear los ciclos de tiempo efectivos.

El ciclo de tiempo comúnmente utilizado está en término del tiempo de realización, por ejemplo, 2 horas a 180°C de calor seco. El tiempo de realización se puede demostrar con sensores que midan la temperatura de la cámara y sus puntos fríos; sin embargo, una mejor indicación de las condiciones térmicas actuales se obtiene por el sentido, usualmente con termopares se detectan los puntos fríos dentro de la carga de material a esterilizar. Conociendo los datos de los puntos fríos de previos estudios de validación, se puede programar el tiempo de esterilización correcto. Se debe tomar en cuenta que

otras partes de la carga del material puede calentarse por largos periodos, y si este es térmicamente inestable, puede ocurrir una degradación. Por lo tanto, se debe conocer la estabilidad térmica del material a ser esterilizado para seleccionar el método de esterilización óptimo, y conseguir una esterilización efectiva a través de todo el material manteniendo su integridad y estabilidad.

2.1.1.2 Tipos de esterilizador

Los hornos utilizados para conseguir aire caliente para esterilizar son de dos tipos, convección natural y convección forzada. La circulación dentro de los hornos de convección natural depende de las corrientes producidas por la elevación del aire caliente y la caída del aire frío. Esta circulación puede bloquearse fácilmente con recipientes, resultando en una pobre eficiencia en la distribución de calor. Se pueden encontrar diferencias de temperatura de 20°C o más en diferentes partes de hornos pequeños de convección natural de laboratorio, Figura 2.

Los hornos de convección forzada tienen un ventilador para que circule el aire caliente alrededor de los objetos en la cámara. La eficiencia se mejora ampliamente en comparación al del horno de convección natural. La diferencia de temperaturas en varias partes del horno se puede reducir hasta $\pm 1^\circ\text{C}$. Se reducen los tiempos requeridos para la carga del material porque el aire caliente nuevo circula rápidamente alrededor de los objetos.

Otro tipo de esterilizador es el de túnel, con una banda en movimiento diseñado para que se muevan a través del túnel botellas de vidrio y material similar para su esterilización térmica. Los materiales se enfrían con aire limpio antes de que salgan del túnel, al área aséptica a una línea continua directa a la maquina llenadora. Estos equipos requieren una validación minuciosa.



FIGURA 2. Hornos para esterilización con calor seco.
(Fuente: es.wikipedia.org; instrumentosdelaboratorio.org).

2.1.1.3 Efecto en los materiales

Las elevadas temperaturas requeridas para una efectiva esterilización con aire caliente en un lapso de tiempo razonable tienen efectos adversos en muchas sustancias. Materiales de celulosa como el papel y telas, empiezan a carbonizarse a una temperatura cercana a 160°C. A esas temperaturas muchos químicos se descomponen, la goma es rápidamente oxidada y materiales termoplásticos se funden. Por lo tanto este método de esterilización se reserva para material de vidrio y metal, aceites anhidros, polvos secos, y sustancias que resistan rangos de temperatura elevadas sin degradación. También se aprecia la expansión de los materiales cuando se calientan a temperaturas de esterilización. Por lo tanto el material de vidrio no debe estar apretado dentro del horno; los recipientes con aceites deben ser lo suficientemente grandes para que permitan la expansión del aceite, además se debe tener precaución con otras sustancias que se expandan.

Las ventajas de este método de esterilización es que se obtiene material de vidrio y metal en estado anhidro, al final de un ciclo de calentamiento adecuado. El equipo y recipientes secos son necesarios en la manufactura de productos anhidros, también son útiles para prevenir la dilución de un producto acuoso. Asimismo el equipo seco se mantiene más fácilmente estéril durante el almacenaje que el equipo húmedo. Además, el calor seco es un método efectivo de destrucción de pirógenos, aunque requiere cerca de dos veces la duración de tiempo para la esterilización y una temperatura mínima de 250°C.

Para mantener la condición estéril después de la esterilización, se debe eliminar la contaminación ambiental. La abertura del equipo se debe de cubrir con barreras materiales como hojas de aluminio. Como una alternativa, los materiales a ser esterilizados se deben colocar en cajas de acero inoxidable cubiertas o en recipientes similares.

2.1.2 Calor Húmedo

El calor húmedo es más efectivo que el calor seco para la esterilización térmica. Sin embargo, el ciclo de calor húmedo normal no destruye los pirógenos.

El calor húmedo causa la coagulación y desnaturalización de las proteínas de las células a temperaturas más bajas que el calor seco. Además la capacidad térmica del vapor es mucho mayor que el aire caliente. En el punto de condensación (punto de rocío) el vapor libera energía térmica igual a su calor de vaporización. Esta cantidad es aproximadamente 540 calorías por gramo a 100°C y 524 calorías por gramo a 121°C. A diferencia, la energía calorífica liberada por el calor del aire seco es equivalente a solamente 1 caloría por gramo de aire por cada grado centígrado de enfriamiento. Por lo tanto cuando el vapor saturado golpea un objeto frío este se condensa, y libera aproximadamente 500 veces la cantidad de energía calorífica liberada por un peso igual de aire caliente. En consecuencia el objeto se calienta mucho más rápido con el vapor.

2.1.2.1 Desplazamiento del aire

La densidad del vapor es más baja que el aire. Por lo tanto el vapor entra a una autoclave y sube desplazando el aire hacia abajo. Los objetos deben estar colocados en la cámara con suficiente espacio entre ellos para una circulación adecuada alrededor de cada objeto, y arreglados para que el aire pueda desplazarse hacia abajo y salga por la línea de escape de la cámara. Si queda aire atrapado, por ejemplo, el aire en recipientes con lados y fondo continuos o en empaques fuertemente envueltos, evita la penetración del vapor en esas áreas y su esterilización, Figura 3. El aire atrapado de esta manera se calienta a la temperatura del vapor, pero el aire caliente a esta temperatura de 120°C requiere un ciclo de tiempo de 60 horas para asegurar el efecto letal en las esporas. Por lo tanto una exposición de 20 minutos a esta temperatura con aire caliente, podría ser totalmente inadecuado.



FIGURA 3. Autoclaves para esterilización con calor húmedo.
(Fuente: es.sadalimited.com; periodicosalud.com).

2.1.2.2 Factores que determinan el ciclo de tiempo

Las esporas y las formas vegetativas de las bacterias se pueden destruir efectivamente en una autoclave empleando vapor bajo presión durante un tiempo de exposición de 20 minutos a 15 libras de presión (121°C) o a un tiempo tan pequeño como 3 minutos a 27 libras de presión (132°C). Estos intervalos de tiempo se basan en la suposición de que el vapor alcanza los lugares más internos del material a ser esterilizados, y la temperatura del material se mantiene al menos la mitad del intervalo del tiempo. En el caso de botellas con solución, el calor se debe conducir a través de la pared del recipiente, aumentando la temperatura de la solución y la de su ambiente, y generar vapor dentro del recipiente con el agua que se encuentra ahí. Por lo tanto, está implicado un retraso significativo del tiempo, antes de que la solución alcance la temperatura de esterilización.

La determinación del tiempo de retraso y su inclusión en el ciclo total del tiempo planeado no es menos importante para la esterilización por calor húmedo que para la esterilización por calor seco.

Ejemplo: Se ha encontrado que 1200 ampulas, cada una con 5 mL de una solución, se esteriliza efectivamente en una autoclave a 121°C durante 20 minutos. En cambio una simple botella que contiene el mismo volumen total de la solución (6 L) requiere un tiempo de 60 minutos a 121°C.

2.1.2.3 Mezclas de aire-vapor

Las mezclas aire-vapor tienen una temperatura y una capacidad térmica más baja que el vapor, la presencia de aire se puede utilizar para controlar la presión en la cámara cuando las paredes de los recipientes del producto a ser esterilizados son flexibles. Por ejemplo, las bolsas de plástico de parenterales de gran volumen o tubos colapsibles de geles acuosos podrían hincharse y reventarse en una autoclave que utiliza solamente vapor, particularmente durante la fase de enfriamiento. Cuando el aire se mezcla con el vapor y la presión del aire se controla independientemente, la presión aplicada en el exterior de los recipientes se puede ajustar para igualar la presión interna y que los recipientes no se revienten. Por la tendencia a la separación del aire y el vapor, se debe mezclar el producto continuamente, esto generalmente se lleva a cabo por medio de ventiladores.

2.1.2.4 Aproximaciones para la reducción del ciclo de tiempo

El calentamiento prolongado de muchos objetos es perjudicial para el material. Por ejemplo, las partes de tela o de caucho se deterioran en la fuerza tensora, las soluciones pueden sufrir cambios químicos adversos, y los objetos de metal pueden llegar a picarse. Por lo tanto, se debe controlar el ciclo total de tiempo para que el periodo de calentamiento no sea innecesariamente prolongado. Usualmente es mejor realizarlo, acortando el periodo de enfriamiento. Para equipos y recipientes no sellados y que no contienen soluciones, el vapor se puede eliminar rápidamente al final del ciclo de esterilización. Los objetos, por lo tanto, son rápidamente enfriados, particularmente si se sacan de la autoclave. Tal procedimiento no puede ser empleado para soluciones en recipientes sellados o no sellados, porque la rápida liberación de la presión de la cámara podría causar una violenta ebullición de la solución caliente, salpicando el contenido de los recipientes no sellados y la explosión de los recipientes sellados.

Un método rápido para el enfriamiento de recipientes sellados con soluciones, es atomizar sobre ellos agua gradualmente enfriada, mientras la presión en la cámara se reduce al mismo tiempo. Otro método de enfriamiento acelerado emplea pulsos cortos de vapor a alta presión dentro de la cámara cargada. Al expandirse el vapor en la cámara se extrae el calor de los recipientes con solución. El vapor se elimina de la cámara a una velocidad que permita una reducción gradual de la presión y de la temperatura. Por esos métodos, algunas veces es necesario introducir pulsos de aire dentro de la cámara para sustituir el vapor de todos los lugares, y que la presión alrededor del recipiente no se reduzca muy rápidamente.

El método de enfriamiento por atomización, se ha reportado que reduce el tiempo de enfriamiento de 20 horas a casi 20 minutos de una carga de 200 botellas de un litro de solución.

Una nueva aproximación para la reducción del ciclo de calentamiento total, es por medio de la introducción de un preciclo de vacío de al menos 20 mm Hg. En estudios recientes se ha demostrado que una secuencia de doble extracción de vacío, antes del ciclo de calentamiento elimina más efectivamente el aire de los materiales porosos. La subsecuente introducción del vapor permite una rápida penetración y

calentamiento, con una completa eliminación de los paquetes de aire. El periodo de calentamiento total se disminuye marcadamente por la reducción en el tiempo para incrementar la temperatura, se puede emplear una temperatura alta (usualmente 135°C) con menos efectos de deterioro en los materiales. Este método es conveniente para cuartos de cirugía en hospitales, donde el ciclo de tiempo total para áreas grandes se reduce de cerca de 78 minutos por el método convencional a casi 14 minutos. Tal método no se puede utilizar para soluciones u otros objetos que no resistan el alto vacío utilizado.

2.1.2.5 Esterilización a bajas temperaturas

El calor húmedo también se utiliza a bajas temperaturas de esterilización. Los métodos llamados marginales o fraccionales utilizan temperaturas de 100°C o menores. El término marginal se origina de la confiabilidad cuestionable del proceso. El término fraccional se deriva del hecho de que esos procesos normalmente se realizan con dos o tres exposiciones al calor húmedo, alternando con intervalos donde los materiales se mantienen a temperatura ambiente o de incubación.

Los métodos fraccionales de esterilización tal como la tindalización, emplean una temperatura de 100°C, empleando temperaturas tan bajas como 60°C, son relativamente efectivas para reducir el número de formas vegetativas de microorganismos, pero no son confiables para esporas. Para ciertas preparaciones, la efectividad de esos procesos se puede mejorar por la inclusión de un agente bacteriostático. Los métodos marginales de esterilización se reservan para sustancias que deben ser procesadas por un método térmico, pero que no pueden resistir altas temperaturas sin degradación. Sin embargo, el aseguramiento de la esterilidad es comparativamente bajo.

2.1.2.6 Materiales de envoltura

La envoltura de los equipos y los materiales sometidos a esterilización por calor húmedo deben permitir una fácil penetración del vapor y escape del aire. También deben poseer suficiente resistencia a la humedad para que no se rompan o revienten durante el proceso. Después de la esterilización, la envoltura debe proporcionar una barrera bacteriana eficiente para que el equipo quede estéril por un tiempo razonable, hasta que sea utilizado. Además el mantenimiento de la esterilidad depende de la cubierta completa del contenido del empaque, del secado de la envoltura después del proceso y del aire del interior. Materiales para envolturas incluyen papel Kraft de 20 lb de peso, papel pergamino especial y Tyvek. Tipos reutilizables incluyen nylon y Dacrón de tejido cerrado. Excepto para el papel Kraft, todos son materiales de pocos hilos, Figura 4.

2.1.3 Indicadores para evaluar los procesos de esterilización

La repetición de métodos térmicos de esterilización no se puede garantizar. El equipo mecánico así como el personal pueden tener fallas. Por lo tanto se deben utilizar indicadores para checar las condiciones de repetición del proceso validado, colocando el indicador donde haya el mayor impedimento para la penetración del calor.



FIGURA 4. Materiales de envoltura para esterilización de diferentes materiales. (Fuente: youtube.com; apuntesauxiliarenfermeria.blogspot.com; efelab.com).

Entre los indicadores disponibles, el más ampliamente utilizado es el termopar. Esos indicadores muchas veces se conectan a registradores para obtener un registro continuo de la temperatura en el lugar donde se encuentre el termopar, sin embargo, no puede detectar si el ambiente está húmedo o seco.

Para la esterilización en autoclave, se utilizan una variedad de otros indicadores. Los que incluyen químicos en forma de cera o pellets que funden a 121°C y tiras de papel que fueron impregnadas con químicos que cambian de color bajo la influencia de la humedad y el calor, si hubo una penetración adecuada de vapor cambia a un color café oscuro, pero si aparece un color café claro, la penetración de vapor fue inadecuada y el calor en el área pudo ser seco y no húmedo. Todos ellos limitan su seguridad en indicar que se ha mantenido una temperatura de 121°C durante un tiempo determinado, Figura 5.

También se utilizan como indicadores biológicos, esporas bacterianas resistentes en ampullas selladas o impregnadas en tiras de papel seco. Su destrucción es evidencia del efecto del proceso de esterilización. Su uso para comprobar la efectividad de nuevos equipos de esterilización o procesos son aceptados ampliamente, pero su uso como indicadores para el control del proceso de rutina, es cuestionable para algunos. Entre las preocupaciones se encuentran: 1) variabilidad de la resistencia de las esporas de lote a lote; 2) variabilidad del número de esporas viables de lote a lote; 3) dificultad en obtener cultivos puros y 4) el peligro inherente de colocar esporas viables en una carga de materiales para uso humano en un esterilizador.

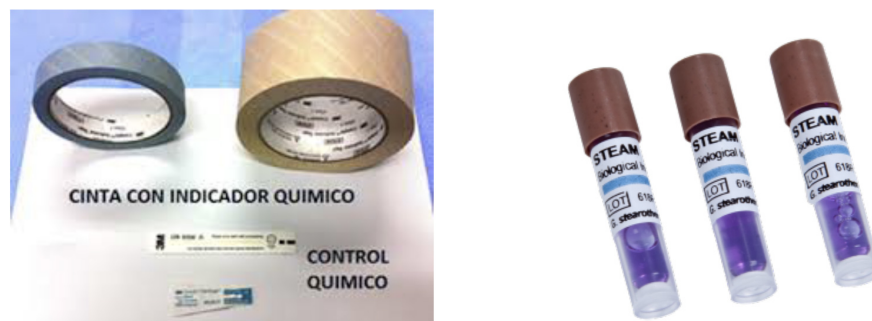


FIGURA 5. Indicadores de esterilización. (Fuente: cristofoli.com).

2.1.4 Aplicación de métodos térmicos de esterilización

El método de esterilización más confiable es el de calor húmedo bajo presión. Por lo tanto este método de esterilización debe ser usado siempre que sea posible. Preparaciones farmacéuticas acuosas en recipientes sellados herméticamente que pueden resistir la temperatura de la autoclave, pueden estar estériles y quedar así indefinidamente a menos que se altere con el sello. Preparaciones no acuosas en recipientes sellados, no se pueden esterilizar de esta manera en un ciclo normal porque no hay agua presente dentro del recipiente para generar vapor y por lo tanto se realice la esterilización.

La esterilización con calor húmedo se aplica en equipos y materiales como tapones de goma, material de vidrio y otros equipos con accesorios de goma; filtros de varios tipos y uniformes. Sin embargo, para que sea efectivo se debe eliminar el aire. Esto normalmente requiere que los artículos estén húmedos cuando se coloquen en la autoclave. También deben estar húmedos al final del ciclo de esterilización. Cuando la humedad pueda escapar sin dañar al empaque, parte de la humedad se puede eliminar empleando un paso de evacuación al final del ciclo. Cuando se requiera un equipo seco, se debe esterilizar en una autoclave y secarse en un horno a vacío antes de usar.

La esterilización con calor seco se utiliza para recipientes y equipos siempre que sea posible, porque un adecuado ciclo proporciona un equipo estéril, y seco. Recientemente se han desarrollado líneas de proceso de alta velocidad, que incluyen un túnel de aire caliente para una esterilización continua de material de vidrio, el aire que circula se filtra y se calienta con lámparas de infrarrojo, o por calentamiento eléctrico. Equipo de vidrio y metal usualmente resiste la esterilización con calor seco sin dificultad, aunque, la expansión térmica es irregular y puede causar rompimiento o distorsión. Sin embargo, los materiales de goma y celulosa sufren degradación. Ciertos ingredientes como reactivos y vehículos oleaginosos se han utilizado en preparaciones farmacéuticas estériles, y algunas veces se han esterilizado con calor seco a bajas temperaturas (usualmente 140°C o menos). En tales casos se debe establecer que el ciclo de calentamiento no tenga efectos dañinos en los ingredientes y que el tiempo sea el adecuado para conseguir la esterilización. También se deben proteger después de la esterilización hasta que sean incorporados asépticamente al producto, para prevenir la contaminación del medio ambiente.

2.2 Métodos no térmicos

2.2.1 Luz ultravioleta

La luz ultravioleta comúnmente se emplea para reducir la contaminación del aire y de la superficie del medio ambiente del proceso. La luz germicida producida por las lámparas de vapor de mercurio a una longitud de onda casi exclusivamente de 253.7 milimicrones. Esto se basa en la ley para la luz visible, ejem: la luz viaja en línea recta, su intensidad se reduce proporcionalmente al cuadrado de la distancia relativa que viaja, y penetra selectivamente y pobremente los materiales. La luz ultravioleta penetra bien el aire limpio y el agua pura, pero un aumento en el contenido de sales y/o material suspendido en el agua o aire causa una rápida reducción en el grado de penetración. Para muchas otras aplicaciones, la penetración es insignificante y su efecto germicida solo se limita a las superficies expuestas.

2.2.1.1 Acción letal

Cuando la luz ultravioleta atraviesa la materia, la energía se libera de los electrones de la órbita a los átomos constituyentes. Esta energía absorbida causa un estado altamente energizado de los átomos y altera su reactividad. Cuando tal excitación y alteración de la actividad de los átomos ocurre dentro de la molécula de los microorganismos o de sus metabolitos esenciales, los organismos mueren o no se pueden reproducir. El principal efecto puede ser en los ácidos nucleicos celulares, los cuales exhiben fuertes bandas de absorción dentro del rango de las longitudes de onda ultravioleta.

La letalidad de las radiaciones ultravioleta (UV) se ha establecido. Sin embargo, se ha demostrado que los organismos expuestos a radiaciones UV algunas veces se pueden recobrar. La recuperación se puede aumentar por la adición de ciertos metabolitos esenciales al cultivo, ajustando el pH del medio, o por exposición a luz visible después de la exposición a radiaciones ultravioletas. Por lo tanto debe ocurrir una adecuada exposición a las radiaciones antes de obtener el efecto esterilizante.

La efectividad germicida de la luz UV está en función de la intensidad de radiación y tiempo de exposición. También varía con la susceptibilidad del organismo.

2.2.1.2 Mantenimiento y uso

Para mantener la máxima efectividad de las lámparas UV deben mantenerse libres de polvo, grasa y ralladuras, porque puede ocurrir una gran reducción en la intensidad de la emisión. También deben sustituirse cuando los niveles de emisión disminuyen sustancialmente (30 a 50%) debido a los cambios de la energía inducida sobre el vidrio que inhibe la emisión.

El personal presente en las áreas debe protegerse de los rayos UV directos y reflejados. Esos rayos causan enrojecimiento de la piel e irritación intensa y dolorosa de los ojos.

Las lámparas UV se utilizan principalmente por sus efectos germicidas, en las superficies o por su efecto penetrante a través del aire limpio y agua. Por lo tanto, son frecuentemente instaladas en cuartos, ductos de aire y grandes equipos en los cuales la radiación puede pasar a través e irradiar el aire y alcanzar las superficies expuestas, Figura 6.

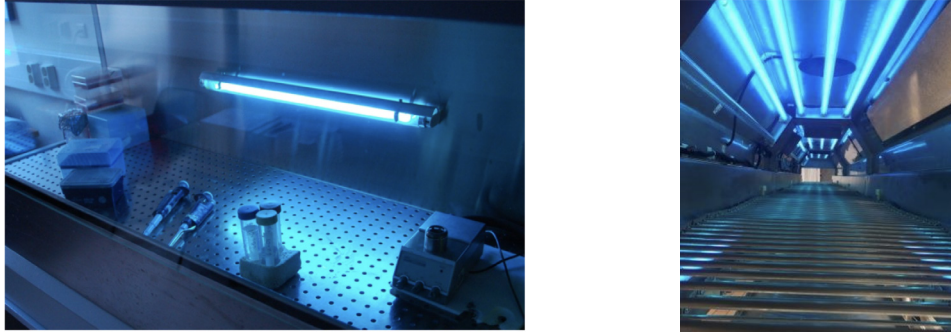


FIGURA 6. Lámparas de luz ultravioleta.

(Fuente: articulo.mercadolibre.com.mx; solucionesultravioleta.com).

2.2.2 Radiaciones ionizantes

Son radiaciones con gran energía emitida por isotopos radiactivos como el cobalto-60 (rayos gamma) o producida por aceleración mecánica de los electrones a muy altas velocidades y energías (rayos catódicos, rayos beta). Los rayos gamma son ondas electromagnéticas conocidas como fotones. No tienen carga eléctrica ni masa. Los fotones chocan con electrones libres del material y pasan parte de su energía a los electrones como energía cinética. Esa cascada de electrones provoca cambios químicos y físicos en el material así como la destrucción de los microorganismos, Figura 7. Tienen la ventaja de ser absolutamente confiables por no tener fallas mecánicas, sin embargo, tienen la desventaja que su fuente (material radiactivo) es relativamente cara y la emisión no se puede desconectar como si fuera de una fuente mecánica aceleradora de electrones. El acelerador de electrones tiene la ventaja de proporcionar una dosis de salida mayor y más uniforme.

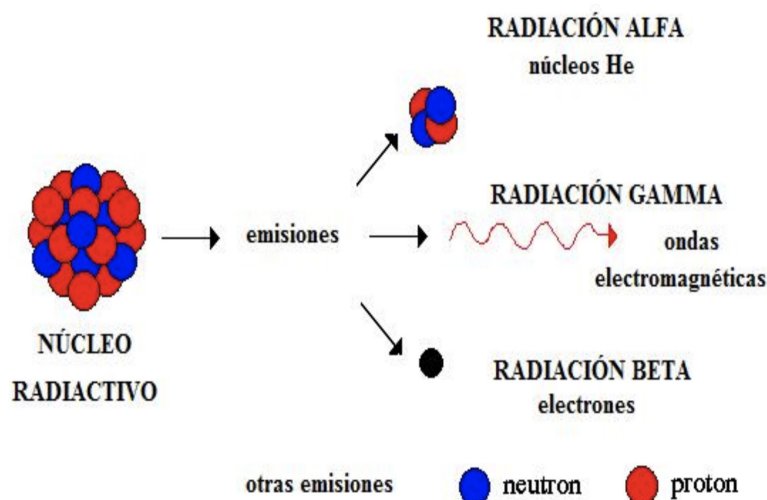


FIGURA 7. Radiaciones gamma. (Fuente: sites.google.com).

2.2.2.1 Determinación de la dosis

La dosis se determina por la energía liberada por los rayos gamma o por el número de electrones que afecta a cada centímetro cuadrado de sustancia absorbente (el objetivo). El *rad* es la unidad de radiación absorbida. Arbitrariamente se define como la absorción de 100 ergs de energía por gramo de sustancia. La profundidad de penetración de una dosis dentro del objetivo está directamente relacionada al voltaje de electrones de la fuente, e indirectamente relacionada a la densidad del material a ser irradiado.

2.2.2.2 Acción letal y dosis

Las radiaciones ionizantes destruyen los microorganismos deteniendo su reproducción como resultado de mutaciones letales. Esas mutaciones son ocasionadas por una transferencia de radiación por emisión de energía a las moléculas receptoras en su camino, teoría de golpe-directo. Las mutaciones también pueden ser ocasionadas por acción indirecta, en la cual las moléculas de agua son transformadas en entidades altamente energizadas como iones hidrógeno e hidroxilo. Estos, en turno ocasionan cambios en la energía de los ácidos nucleicos y otras moléculas, así eliminan su disponibilidad para el metabolismo de la célula bacteriana. La radiación ionizante difiere de los rayos UV en sus efectos sobre la materia, principalmente en que se forman niveles altamente energizados, actualmente produciendo ionización de los átomos constituyentes. Las esporas bacterianas y los virus son generalmente cuatro a cinco veces más resistentes que las bacterias y hongos. Una dosis de 2 a 2.5 megarads, se considera adecuado para asegurar la esterilidad. No existe evidencia de la reactivación de microorganismos que han sido expuestos a luz UV.

2.2.2.3 Aplicación para la esterilización

El acelerador de electrones o rayos gamma se pueden utilizar para esterilizar ciertos productos por un proceso continuo. Muchos de los procedimientos de esterilización se deben realizar en lotes. La esterilización de procesos continuos requiere un control exacto, porque no hay lapsos para una esterilización efectiva. Se ha conseguido una efectiva esterilización de rutina de suturas utilizando un acelerador lineal, el cual asegura la liberación de una dosis adecuada, completa y uniforme que cubre al producto, con una adecuada penetración. La dosis adecuada se determina usualmente por la energía absorbida, a una profundidad de penetración máxima determinada sobre una película fotográfica y/o sobre un indicador biológico de *Bacillus pumilus*.

El uso de la radiación se está incrementando en frecuencia y extensión, como se va adquiriendo experiencia con este método, particularmente para la esterilización de aparatos médicos de plástico.

Un número de vitaminas, antibióticos y hormonas en estado seco han sido satisfactoriamente esterilizados por radiación. Las formas farmacéuticas líquidas son más difíciles de esterilizar por el efecto potencial de las radiaciones en el vehículo como en el fármaco.

2.2.3 Filtración

La filtración se ha utilizado para la eliminar partículas, incluyendo microorganismos, de soluciones y gases sin la aplicación de calor. Idealmente, los filtros no deben alterar la solución o el gas de ninguna forma, ni eliminar constituyentes deseados ni componentes participantes no deseados. Estos requerimientos limitan los tipos de filtros comúnmente usados, a los tipos poliméricos. Casi todos los filtros que se utilizan para soluciones parenterales y gases son del tipo membrana, son de material de tejido delgado que remueven las partículas principalmente por tamizado. Cuando un filtro elimina constituyentes de una solución puede ser por el fenómeno de adsorción, el cual es un fenómeno de superficie que ocurre durante la primera parte de la filtración hasta que la superficie del filtro se satura con las moléculas o iones adsorbidos. El ataque más común al propio filtro se debe a las propiedades del disolvente del vehículo de ciertos productos parenterales. El disolvente más común para soluciones parenterales es el agua, limitando el uso de otros disolventes, lo que no es un problema.

Los filtros membrana usualmente se componen de polímeros plásticos incluyendo acetato y nitrato de celulosa, nylon, cloruro de polivinilo, policarbonato, polisulfona y teflón. Ocasionalmente metales sintered como el acero inoxidable y la plata son usados cuando se requieren características altamente durables.

Muchos de los filtros membrana son desechables, el problema de su limpieza después de utilizar esta limitado a la cubierta y al soporte del tamiz de los filtros reutilizables. Estos están usualmente hechos de acero inoxidable o de polímeros plásticos resistentes que se limpian fácilmente. Se debe dar una atención cuidadosa, al desmontaje de la cubierta y a la eliminación de residuos por raspado, que puedan introducir contaminación en usos subsecuentes.

Las membranas son usualmente hidrofílicas por el tratamiento con tensoactivos durante su fabricación. Si esto no se realiza, particularmente en las de baja porosidad, una solución acuosa no podría pasar a través del filtro, excepto bajo presiones muy altas. Cuando no se humedecen con agua, como con disolventes no acuosos como etanol y gases inertes, el polímero se queda en su forma hidrofóbica, Figura 8.

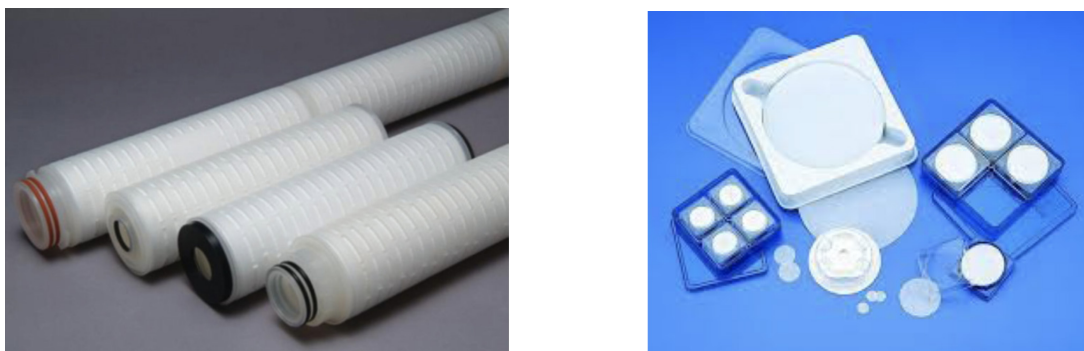


FIGURA 8. Filtros de cartucho y filtros membrana.
(Fuente: directindustry.es; articulo.mercadolibre.com.mx).

2.2.3.1 Función de los filtros

La función principal de los filtros membrana es el tamizado o la separación de las partículas de las soluciones o gases, reteniéndolas en la superficie del filtro. Por la naturaleza del filtro membrana y por su delgado espesor, hay poco atrapamiento dentro del medio filtrante, este es un mecanismo de los filtros de profundidad, como los hechos de vidrio y papel. Los filtros membrana también funcionan en algunos casos por atracción electrostática. Esto se aplica particularmente a la filtración de gases secos, en el cual las cargas electrostáticas tienden a aumentar por la fricción del flujo del gas.

Los poros u orificios del medio filtrante son de un rango de tamaños. Por ejemplo, si un filtro se diseña con una porosidad de 0.2 micras, es la porosidad más comúnmente utilizada para la esterilización, el diámetro promedio del poro es de 0.2 micras, con muchos poros mucho más pequeños de este y unos pocos más grandes. Estos últimos pueden tener un diámetro tan grande como 0.5 micras, pero estos son pocos en número, y la probabilidad de que una espora microbiana (comúnmente de tamaño de 0.5 micras) encuentre esos pocos poros es altamente remota. Sin embargo, se reconoce que hay una probabilidad remota de que esto suceda. Por lo tanto, no es aceptable considerar que tales filtros son medios absolutos de esterilización de una solución. Para aumentar la probabilidad de conseguir un filtrado estéril, se propone pasar la solución a través de una serie de dos filtros de una porosidad de 0.2 micras. Otros han sugerido utilizar filtros de porosidad de 0.1 micras, pero esto podría reducir grandemente la velocidad de flujo.

Si el contenido de partículas es relativamente alto, estas se pueden acumular sobre la superficie y tapan el filtro, disminuyendo el flujo de la solución y tal vez detenerlo. Para evitar este problema, cuando la solución contenga altos contenidos de sólidos, particularmente si son macromoléculas deformables, la solución se debe pasar a través de uno o más prefiltros, y el primero debe ser un filtro de profundidad relativamente poroso.

2.2.3.2 Flujo de líquidos a través del filtro

La velocidad de flujo de un líquido a través del filtro se ve afectado por el tamaño del poro, el volumen del poro (proporción del espacio abierto en la matriz), área superficial del filtro, presión diferencial a través del filtro y la viscosidad del líquido. De esos factores, los dos caminos prácticos para aumentar la velocidad de flujo es aumentar el área superficial del filtro (se puede utilizar uno en forma de cartucho) o la presión diferencial a través del filtro (varias cientos de libras por pulgada cuadrada). Sin embargo, en la práctica farmacéutica la presión diferencial utilizada es raramente mayor de 25 a 30 libras por pulgada cuadrada. Usualmente la presión positiva se aplica sobre el filtro, o en caso de vacío se aplica en la parte inferior del filtro y en este caso, la máxima diferencial conseguida es una atmosfera o aproximadamente 15 libras por pulgada cuadrada.

Las soluciones con alta viscosidad normalmente tienen una velocidad de flujo lento. En muchos casos la velocidad se puede aumentar calentando la solución, lo que disminuye la viscosidad, pero solo cuando no tenga efectos adversos en la solución.

2.2.3.3 Tipos de filtros

Los filtros membrana se encuentran en forma de discos plegados (cartuchos). Las cubiertas generalmente son de acero inoxidable o de varios polímeros plásticos, Figura 8.

2.2.3.4 Pruebas de filtros

Los filtros membrana deben chequearse antes de utilizarse. El método menos complicado es la prueba de punto de burbuja. La prueba se realiza aplicando aire u otro gas a presión del lado de flujo superior del filtro hidrofílico en el que los poros se llenan con agua, la presión se aumenta gradualmente hasta que las burbujas pasan a través del filtro y son detectadas en el líquido inferior. La presión del punto de burbuja es inversamente proporcional al diámetro de los poros, y es una medida de los poros más grandes. Para las membranas hidrofóbicas, el filtro se humedece con etanol o metanol antes de aplicar el aire a presión, Figura 9.

Una prueba más directa con respecto a la habilidad del filtro para retener microorganismos es la prueba del reto microbiano. Un cultivo estandarizado que contiene un gran número de microorganismos pequeños como *Pseudomonas diminuta*, se filtra. El objetivo es suministrar una alta probabilidad de encontrar poros mayores en el filtro por el reto de un gran número de pequeños microorganismos. Por lo tanto, después de la filtración, la presencia de bacterias en el filtrado constituye una falla del filtro que esteriliza el líquido. Esta prueba se utiliza por el fabricante de los filtros como una parte del programa de control de calidad, para cada lote de membranas de porosidad para esterilizar, pero raramente se utilizan en la industria farmacéutica para filtros individuales.

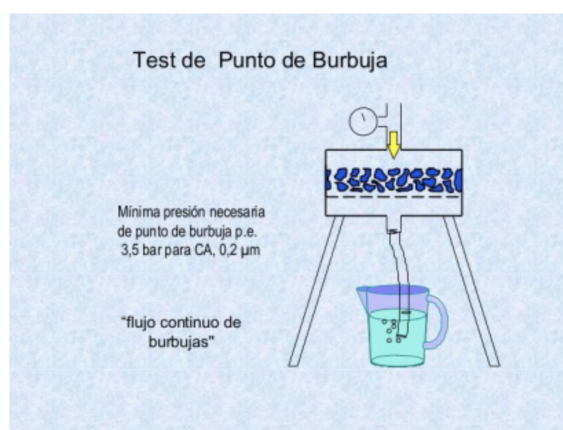


FIGURA 9. Prueba de punto de burbuja. (Fuente: slideplayer.es).

2.2.3.5 Proceso aséptico

La esterilización de una solución por filtración proporciona una solución extremadamente limpia, eliminando partículas de polvo como de microorganismos en un rango de tamaños de micras. Después de la esterilización, el filtrado debe ser transferido del recipiente y subdividido en los recipientes individuales. El objetivo de este proceso, conocido como proceso aséptico, es eliminar microorganismos de cada paso subsecuente de la filtración. La dificultad de mantener la condición aséptica es el principal problema asociado con la esterilización por filtración, sin embargo, para soluciones que se descomponen con el calor este es el único método de esterilización.

2.2.4 Proceso químico de esterilización

2.2.4.1 Esterilización con gas

La esterilización con gas no es nueva. Los gases utilizados para la esterilización, por muchos años han sido el formaldehído y el dióxido de azufre. Esos gases son altamente reactivos, sin embargo, son difíciles de eliminar de muchos materiales después de su exposición. Por lo tanto su utilidad es limitada. Dos gases nuevos, el óxido de etileno y la beta-propiolactona, tienen pocas desventajas en comparación con los agentes viejos y por lo tanto son importantes para la esterilización. Indudablemente, la llegada de materiales plásticos y la necesidad de un método práctico de esterilización, han estimulado el desarrollo de nuevos gases para esterilización, particularmente del óxido de etileno.

2.2.4.1.1 Óxido de etileno

El óxido de etileno es un éter cíclico y un gas a temperatura ambiente. Solo es altamente inflamable y cuando se mezcla con el aire es explosivo. Mezclándolo con gases inertes como dióxido de carbono o uno o más de los hidrocarburos fluorados (Freones) en ciertas proporciones, el óxido de etileno se vuelve no inflamable y seguro de manejar. Como es un gas penetra fácilmente materiales como plástico, placas de papel y polvo. El óxido de etileno se disipa de los materiales simplemente por exposición al aire. Es químicamente inerte para muchos materiales sólidos. Sin embargo, en estado líquido en cilindros bajo compresión, el óxido de etileno disuelve ciertos plásticos y materiales de caucho y requiere de un manejo cuidadoso.

2.2.4.1.1.1 Proceso de esterilización

La esterilización con óxido de etileno implica un proceso que utiliza una cámara a presión. El material a esterilizar se coloca en un cuarto o cámara que se expone a una humedad relativa mayor del 98% por un periodo de 60 min o más. Después el material se coloca en una cámara que previamente se calentó a cerca de 55°C y con un vacío inicial de aproximadamente 27 pulgadas de Hg. Se introduce el óxido de etileno con humedad para conseguir una humedad relativa de 50 a 60% a la presión requerida para obtener la concentración deseada de óxido de etileno, el cual se mantiene durante todo el periodo de exposición. Este periodo de exposición es de 6 a 24 h, dependiendo del grado de contaminación, la penetrabilidad del material, y la concentración de óxido de etileno, cuando el gas se agotó, se aplica un vacío de aproximadamente 25 pulgadas de Hg. Se introduce aire filtrado dentro de la cámara hasta alcanzar la presión atmosférica, Figura 10.



FIGURA 10. Equipo para esterilización, cartuchos y tiras de óxido de etileno.
(Fuente: medicalexpo.de; efelab.com; talexco.com).

Se utiliza una cámara caliente para disminuir el tiempo requerido para el proceso de esterilización. La temperatura de 55°C no tiene efectos adversos sobre muchas sustancias. Se ha sugerido que un aumento en la temperatura de 17°C permite acortar el periodo de exposición en cerca de la mitad.

La humedad también ejerce un efecto significativo en el proceso de esterilización, aunque los reportes varían grandemente con respecto a las condiciones y a la cantidad de humedad que son necesarios. Una humedad relativa del 30% o más es esencial para tener una actividad antibacteriana efectiva. Otros estudios han demostrado que los microorganismos deben estar hidratados si se quieren matar con óxido de etileno dentro de un ciclo de tiempo usual. Si previamente se deshidrato significativamente, su rehidratación puede requerir varios días de exposición a una humedad relativa del 75% o más. La humedad introducida dentro de la cámara de esterilización con el gas puede no hidratar adecuadamente los microorganismos, la humedad debe ser absorbida por los materiales y penetrar al microorganismo. Por lo tanto, un periodo de humectación mayor al 95% de humedad relativa, debe ser el primer paso en cada ciclo de esterilización, porque ayuda en la distribución y absorción de humedad por el material a ser esterilizado. Este periodo también ayuda a obtener un equilibrio en la humedad dentro de la cámara de carga, particularmente para materiales que absorben humedad.

Las condiciones de exposición que frecuentemente se utilizan con el óxido de etileno se muestran en la Tabla 3. Note que concentraciones mayores a la mínima efectiva de 450 mg/L del volumen de la cámara reduce el periodo de exposición.

Además, el óxido de etileno líquido es utilizado frecuentemente en lugar de la mezcla con gases inertes, por lo tanto elimina la necesidad de manejar equipo de alta presión. El líquido usualmente se evapora dentro de la cámara de esterilización, previamente evacuada con al menos 720 mm de Hg. En ausencia de oxígeno (en vacío) y una chispa, no hay peligro de explosión con el óxido de etileno.

Normalmente, la disipación del óxido de etileno de los materiales se obtiene fácilmente al final del ciclo de esterilización, por la evacuación seguida por un periodo corto de aireación, con la exposición al ambiente. Se ha encontrado, que ciertos materiales, notablemente caucho, ciertos plásticos y piel, tienen fuerte afinidad por el óxido de etileno y pueden requerir aireación prolongada, tan prolongada

como 12 a 24 h, antes de que se puedan utilizar de manera segura. Puede ocurrir irritación de tejidos si el óxido de etileno no se disipa totalmente. También el óxido de etileno tiene propiedades cancerígenas y mutagénicas y deja residuos en materiales de uso humano.

TABLA 3. Condiciones de exposición utilizados con mezclas de óxido de etileno a una temperatura de 55°C seguido de una humidificación (60% de humedad relativa) y un periodo de 60 min.

Contenido de la mezcla (%)	Concentración de óxido de etileno (mg/L)	Presión de la cámara (psi)	Periodo de exposición mínimo (horas)
10 Óxido de etileno 90 Dióxido de carbono	450	28	6
20 Óxido de etileno 80 Dióxido de carbono	670 920	18 30	4 3
11 Óxido de etileno 54 Triclorofluorometano 35 Diclorodifluorometano	450 850	5 18	5 3
12 Óxido de etileno 88 Diclorodifluorometano	650	7	4

2.2.4.1.1.2 Mecanismo de acción

El óxido de etileno es un agente alquilante que altera el DNA de los microorganismos, afectando el proceso reproductivo. La alquilación probablemente ocurre por sustitución de un hidrógeno activo de un sulfhidrilo, amino, carboxilo o grupos hidroxilo con un radical hidroxietilo. Los metabolitos alterados no son adecuados para el microorganismo y mueren sin reproducirse.

2.2.4.1.1.3 Aplicación

La alquilación también puede ocurrir en los fármacos de preparaciones farmacéuticas, particularmente en estado líquido. Por lo tanto, la esterilización de preparaciones farmacéuticas con óxido de etileno se limita a polvos secos con fármacos que no se vean afectados. Su principal aplicación es en materiales plásticos, productos de goma o caucho e instrumentos ópticos delicados. Se ha encontrado que equipo de acero inoxidable tiene una vida útil mayor cuando se esteriliza con óxido de etileno en lugar de con vapor. La efectiva penetrabilidad del óxido de etileno hace que sea posible la esterilización de equipos para administración parenteral, agujas hipodérmicas, jeringas de plástico y numerosos materiales relacionados, empacados para su distribución en placas de papel o plástico.

Aunque el ciclo de esterilización con óxido de etileno es largo y con ciertos problemas, este método hace posible la esterilización de muchos materiales que no podrían esterilizarse por otros métodos.

2.2.4.1.2 Beta-propiolactona

La beta-propiolactona es una lactona cíclica, es un líquido no inflamable a temperatura ambiente. Tiene una presión de vapor baja; es bactericida a bajas concentraciones contra una amplia variedad de microorganismos; no es difícil obtener concentraciones bactericidas en el vapor. Es un agente alquilante y por lo tanto tiene un mecanismo de acción contra los microorganismos similar al del óxido de etileno. Se ha indicado en estudios que la concentración de vapor de aproximadamente 2 a 4 mg por litro de espacio son efectivos a una temperatura no menor de 24°C, a una humedad relativa de al menos de 70%, con un periodo de exposición de al menos 2 horas.

La penetrabilidad del vapor de beta-propiolactona es pobre. Por lo tanto, su principal uso es en la esterilización de superficies de espacios grandes, como cuartos completos.

2.2.4.2 Desinfección de superficies

El uso de desinfectantes químicos en la industria farmacéutica, es para reducir la población microbiana como para la asepsia que se debe mantener en un límite, en ambientes controlados. Muchos de los desinfectantes no destruyen las esporas durante un periodo de contacto razonable, por lo tanto no esterilizan la superficie.

La efectividad de un desinfectante depende de la naturaleza de la superficie, naturaleza y grado de contaminación y la actividad microbiana del agente utilizado. Superficies lisas y duras son más fáciles de desinfectar que las porosas. Muchos desinfectantes no son efectivos contra las esporas, solamente para formas vegetativas de microorganismos que se espera que se mueran. La efectividad del agente dependerá del número de microorganismos presentes y de su sensibilidad a este. Por lo tanto, es esencial seleccionar un agente que sea efectivo contra los contaminantes comunes.

Spaulding recomendó una solución de germicidas fenólicos al 2% para la limpieza de pisos y paredes; soluciones de amonio cuaternario a una concentración de 1:1000 o 1 a 2% de soluciones germicidas fenólicas para superficies lisas y duras. Si el objeto es metálico, él recomienda agregar 0.2% de nitrito de sodio a la solución de amonio cuaternario y 0.5% de bicarbonato de sodio a los germicidas fenólicos para prevenir la oxidación. Se espera que altas concentraciones de desinfectantes que sean más efectivos como bactericidas, sin embargo, las concentraciones se ven limitadas por el efecto dañino que muchas de esas soluciones tienen en las superficies donde se aplican. Efectos del ataque químico que se puede evidenciar por picaduras y oxidación de las superficies metálicas y agrietamiento y decoloración de superficies pintadas.

Se ha encontrado que los desinfectantes, particularmente glutaraldehído y beta-propiolactona mejoran la efectividad de los métodos físicos de esterilización como luz ultravioleta y ultrasonido.

2.2.4.3 Pruebas de esterilidad

La efectividad de cada método de esterilización se debe demostrar bajo las condiciones del proceso antes de utilizarlo. Además se debe de reevaluar el equipo y métodos durante su uso a intervalos frecuentes, para asegurar que continúan funcionando adecuadamente.

Las pruebas de esterilidad se realizan en productos y materiales sometidos a procedimientos de esterilización previamente validados. Los resultados proporcionan evidencia de que el procedimiento de esterilización se ha realizado efectivamente; sin embargo, los controles ejercidos sobre el proceso completo validado dan una mayor garantía de una esterilización efectiva. Esas pruebas se realizan en una muestra seleccionada que represente el lote completo de materiales. La muestra se debe de tomar de empaques finales o recipientes de un producto, o como una porción de volumen de un tanque de líquido o de otros materiales en volumen.

Las pruebas oficiales de inoculación en tubo o procedimiento de filtración se detallan en la farmacopea oficial.

2.2.4.3.1 Interpretación y modificación de las pruebas

El principal factor operativo de la prueba, es colocar una porción del material a ser probado en un medio donde pueda crecer el microorganismo viable presente. Esto bien conocido, sin embargo, los microorganismos no siempre se reproducen (esporas), simplemente por colocarlas en un medio favorable. La atenuación provocada por la radiación ultravioleta o por la exposición al calor no letal o previo contacto con un agente bacteriostático, están entre los efectos que pueden interferir con el crecimiento de los microorganismos. En tales casos, se puede obtener un falso negativo.

También se pueden presentar falsos negativos en las pruebas de inoculación directa, como resultado de la actividad de un antibacteriano en el producto. El efecto antimicrobiano se puede determinar por la introducción de un microorganismo viable, en los tubos con medios de cultivo con o sin dilución serial del inóculo del producto. Si se presenta un crecimiento comparable en todos los tubos, el producto no tiene antimicrobiano (al menos contra el microorganismo utilizado). Si un crecimiento menor se presenta en alguno de los tubos que contiene el inóculo del producto, se debe utilizar un agente inactivante específico en pruebas subsecuentes o se deben determinar en diferentes diluciones que permitan que crezca el microorganismo que esté presente. De preferencia se debe utilizar la filtración para que el producto sea filtrado y los microorganismos viables sean retenidos en el filtro.

También se puede presentar un falso negativo si la población microbiana es pequeña, y el inóculo tomado del producto no contiene microorganismos. Esos resultados falsos se pueden corregir mejorando la confiabilidad del procedimiento de esterilización; y en las pruebas se pueden mejorar aumentando el número o tamaño de la muestra.

Un falso positivo puede ser causado por una contaminación inadvertida durante la prueba. Estos resultados falsos se pueden eliminar, si se trabaja con personal adecuadamente entrenado en el trabajo en un medio controlado.

Aunque estas limitaciones existen, la prueba es válida para detectar fallas en la esterilización.

2.2.4.3.2 Métodos de prueba por filtración

Las técnicas de filtración por membrana son aceptadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para parenterales de pequeño y gran volumen.

Este método permite el uso de muestras de líquido a probar de casi cualquier volumen. El líquido se filtra a través de la membrana estéril de porosidad de retención microbiana, bajo estrictas condiciones asépticas ambientales. Los microorganismos son retenidos en el filtro. Y el líquido de prueba pasa al filtrado, de ese modo transporta las sustancias potencialmente inhibitorias. Además se puede lavar el filtro con líquido estéril, si es necesario, para eliminar sustancias potencialmente inhibitorias que puedan adherirse a los microorganismos. El filtro se coloca en un medio de cultivo e incubado para su crecimiento.

El personal que lleve a cabo la prueba de esterilidad debe ser entrenado en las técnicas empleados. Las personas que interpreten los resultados de tales pruebas deben estar totalmente familiarizadas con las limitaciones como de la efectividad de las pruebas.

3. Bibliografía

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. Philadelphia: Lea & Febiger; 1970.

Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.

Akers MJ. Sterile drug products. Formulation, packaging, manufacturing, and quality. London: Informa Healthcare; 2010.

Nema S, Ludwing JD. Pharmaceutical dosage forms. Parenteral medications. Volume 2, facility design, sterilization and processing. 3th ed. New York: Informa Healthcare; 2010.

Brantley JD, Martin JM. Pruebas de integridad en filtros de grado esterilizante. Pharma Technol en Español. 1998;julio/agosto: 40-44.

Jornitz MW, Madsen RE, Meltzer TH. Clasificaciones de tamaño de poro, punto de burbuja y porosidad. Pharma Technol en Español. 2007;marzo/abril: 40-50.

Operaciones Unitarias Farmacéuticas

Dra. Beatriz Espinosa Franco



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza,
Campus I. Av. Guelatao No. 66 Col. Ejército de Oriente,
Campus II. Batalla 5 de Mayo s/n Esq. Fuerte de Loreto,
Col. Ejército de Oriente.
Iztapalapa, C.P. 09230 Ciudad de México.
Campus III. Ex fábrica de San Manuel s/n,
Col. San Manuel entre Corregidora y Camino a Zautla,
San Miguel Contla, Santa Cruz Tlaxcala.

<http://www.zaragoza.unam.mx>

