



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE
BIOTECNOLOGÍA

**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS
CON AXETILCEFUROXIMA FORMADAS MEDIANTE SECADO
POR ASPERSIÓN**

INFORME TÉCNICO DE LA OPCIÓN CURRICULAR EN LA MODALIDAD DE:
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO FARMACÉUTICO

PRESENTA:

ELIZALDE MORA JULIO EVER

Asesor Interno: Dra. Ma. Guadalupe Ramírez Sotelo
M. C. Carlos Orozco Álvarez

Evaluadores: Q.F.B. Ma. Esther Bautista Ramírez
Dr. Jorge Yáñez Fernández

México, D. F. a 27 de Mayo de 2010

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Bioingeniería en la Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología del Instituto Politécnico Nacional, bajo la asesoría de la Dra. Guadalupe Ramírez Sotelo y el M.C Carlos Orozco Álvarez.

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS DE AXETIL CEFUROXIMA FORMADAS POR SECADO POR ASPERSIÓN

Julio Ever Elizalde Mora¹. Dra. Guadalupe Ramírez Sotelo¹. Dr Jorge Yañez Fernández¹.
M en C. Carlos Orozco Alvarez¹.

Departamento de Bioingeniería. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología-IPN. Av. Acueducto s/n. Barrio La Laguna, Ticomán. Del. Gustavo A. Madero C.P. 07340, México Distrito Federal¹.

INTRODUCCIÓN

La axetil cefuroxima es la cefalosporina más activa de la segunda generación que forma parte de antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones en general, cuya vía de administración puede ser parenteral y oral. Debido al uso indiscriminado de antibióticos y la alta toxicidad que ellos representan, se busca el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que disminuyan el número de dosificaciones para un tratamiento dado y es deseable obtener formas de liberación prolongada. Se ha realizado el desarrollo de micropartículas de axetil cefuroxima mediante el método de secado por aspersión utilizando de alginato de sodio y su mezcla con goma arábiga como material encapsulante.

METODOLOGIA

Se realizaron tres soluciones {1} alginato de sodio al 1%, {2} alginato de sodio al 1.5%, así como alginato de sodio-goma arábiga; a cada una se le añadió 0.05% de Axetil cefuroxima a 250mL de agua destilada. Las soluciones se secaron en un secador por aspersión marca Büchi B-290 con flujo de aspersión de 473L/h, flujo de secado de 35m³/h, alimentación de 3mL/min y una temperatura de 130°C. A los polvos recuperados se le determino el tamaño de partícula por medio de tamizado (figura 1). Se elaboro una curva tipo con concentraciones de 0.8,1,2,4,6,8 y 20 µg/mL y se leyeron a 278 nm en un espectrofotómetro UV, posteriormente se tomo 1g de cada muestra secada y se disolvieron en 500mL de agua destilada a 37°C tomado después 2mL y añadiéndolos a 100mL de agua destilada, se filtraron y se leyeron a 278nm en el espectrofotómetro UV. Finalmente se determino la cantidad de principio activo contenido en las muestras secadas.

RESULTADOS

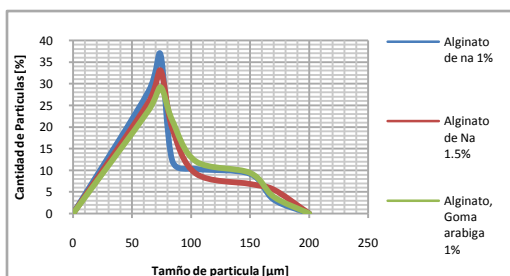


Fig. 1 Distribución del tamaño de partícula

Muestra	Peso muestra	% p.a en M1	Masa de p.a	Eficacia de Encapsulación
	[mg]	[%]	[mg]	[%]
Alginato de Na 1%	1056	63.77	301.97	60.15
Alginato de Na 1.5%	1033	59.79	298.39	73.15
Alginato+Goma A 1%	1022	61.53	301.02	59.24

Tabla 1. Cantidad de principio activo encapsulado.

CONCLUSIONES

El proceso de secado por aspersión resulta un método simple para la producción de micropartículas de alginato y goma arábiga. La humedad de los polvos recuperados oscila entre el 10 y 14%. El rendimiento de la producción del método se encuentra entre el 63 y 66%. El tamaño de las partículas se encuentra entre 74 y 84 µm. Se logró la identificación de la axetil cefuroxima así como la cantidad de la misma en la muestra por gramo de polvo recuperado que oscila de 290- 300 mg axetil cefuroxima/g de polvo. La eficacia de la encapsulación varía del 60- 70% dependiendo de la cantidad de polímero añadido.

REFERENCIAS

1. USP,(2008), Cefuroxime axetil, Official monographs, The United States Pharmacopeial Convention, 177-178. USA.
2. Vila Jato, (2007), *Fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Tecnología Farmacéutica*, Volumen : Aspectos capítulo 10, <http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20I/Microencapsulacion.htm>
3. Bowey E. (2009), Alginate Microparticles produced by spray drying for oral insulin delivery, Queen's University, Canada.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Guadalupe Ramírez Sotelo por su apoyo y confianza que me ha brindado al realizar este proyecto.

DEDICATORIAS

A mi madre Margarita Mora Castillo, a mi padre Bulmaro Elizalde Lopez, a mis hermanas Hilda, Diana y Violeta por el apoyo y confianza en mis estudios.

A mi tío Agustín Elizalde Lopez,†.

A Pitini, Dragoberto, Timos y Cochinada, que me molestan a diario.

A BON con cariño y amor

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ma. Guadalupe Ramírez Sotelo por el apoyo y confianza que deposito en mi para realizar este proyecto.

Al Dr. Jorge Yañez Fernández por sus observaciones y consejos para mejorar este trabajo.

A la Q.F.B Ma Esther Bautista Ramírez y a la I.B Verónica Infante por su apoyo en al realización de este proyecto.

A Karla Ivonne Bolaños Hernández por su apoyo confianza, ayuda, cariño y amor que me ayudaron a finalizar este trabajo.

INDICE

Resumen	i
Dedicatorias	ii
Agradecimientos	iii
Índice	iv
Índice de tablas y figuras	iv
I Introducción	1
1.0 Micropartículas	1
1.0.1 Propiedades de las micropartículas	2
1.0.2 Aplicación farmacéutica de las micropartículas	3
1.1 Axetil cefuroxima	5
1.2 Materiales de encapsulación	7
1.2.1 Alginato de sodio	7
1.2.2 Goma arábiga	8
1.3 Beneficios de la encapsulación de fármacos	9
1.4 Preparación de microesferas para la liberación de fármacos	9
1.5 Secado por aspersion	10
1.5.1 Descripción de la operación	13
1.5.2 Atomización de la alimentación	14
1.5.3 Contacto aire gota de los flujos de aire caliente y producto atomizado	15
1.5.4 Evaporación de la humedad	17
1.5.5 Recuperación del producto seco	18
1.5.6 Las variables más importantes	19
1.6 Caracterización de las micropartículas	21
1.6.1 Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna	21
1.6.2 Rendimiento de la producción	22
1.6.3 Eficacia de microencapsulación y contenido de principio activo	22
1.6.4 Estudio de liberación de principio activo	23
II Justificación	24
III Objetivos	25
VI Materiales y Métodos	26
V Resultados y discusión	34

VI Conclusiones	42
Anexo I	43
Anexo II	44
Anexo III	45
Anexo IV	47
Anexo V	49
Referencias	53

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figuras

Figura 1. Micropartículas vistas con microscopio electrónico de barrido	1
Figura 2. Estructura de la Axetil cefuroxima	5
Figura 3. Unidad M y G del Alginato de sodio	8
Figura 4. Estructura de la Goma arábica	8
Figura 5. Diagrama básico del secador por aspersión	11
Figura 6. Etapas del secado por aspersión	13
Figura 7. Principales tipos de dispositivos de atomización	14
Figura 8. Secado por aspersión en corriente paralela	15
Figura 9. Secado por aspersión en contracorriente	16
Figura 10. Secado por aspersión en flujo mixto	17
Figura 11. Colector de polvos (ciclón separador)	19
Figura 12. Distribución de tamaño de partícula	37
Figura 13. Barrido de identificación en espectrofotómetro UV de 220-320 nm	39
Figura 14. Curva de calibración de la axetil cefuroxima	40
Figura 15. Distribución del tamaño de partículas secadas a 130°C	47
Figura 16. Distribución de tamaño de partículas secadas a 150°C	48

Tablas

Tabla 1. Finalidad de microencapsulación de algunos fármacos	3
Tabla 2. Métodos industriales de preparación de micropartículas	10
Tabla 3. Tamices utilizados y sus tamaños de malla	30
Tabla 4. Condiciones para el secador	34
Tabla 5. Viscosidades de las dispersiones	35
Tabla 6. Rendimiento de la producción sin principio activo	36
Tabla 7. Rendimiento de la producción con principio activo	36
Tabla 8. Distribución del tamaño de partícula	37
Tabla 9. Humedad de la muestra por el método de Karl-Fisher	38
Tabla 10. Curva tipo del estándar de axetil cefuroxima	40
Tabla 11. Valoración de la axetil cefuroxima	41
Tabla 12. Condiciones de operación	43
Tabla 13. Dispersión de alginato de sodio al 1%	44
Tabla 14. Dispersión de alginato de sodio al 1.5 %	44
Tabla 15. Dispersión de alginato de sodio- goma arábica 1:1 al 1 %	44
Tabla 16. Secado de alginato de sodio al 1%	45
Tabla 17. Secado de alginato de sodio al 1.5%	45
Tabla 18. Secado de alginato de sodio-goma arábica 1:1 al 1%	45
Tabla 19. Tamaño de partículas secadas a 130°C	47
Tabla 20. Tamaño de partículas secadas a 150°C	48

I. INTRODUCCIÓN

1.0 MICROPARTÍCULAS

Las micropartículas que contienen fármacos son sistemas sólidos coloidales que tienen una estructura monolítica donde el fármaco queda incorporado, ya sea disuelto, atrapado, encapsulado o adsorbido en el seno de la matriz polimérica, preparada a partir de materiales biocompatibles (Murillo, 2001).

Las micropartículas se diferencian por su tamaño; las micropartículas tienen un tamaño que va de (1-250 μm), las nanopartículas con tamaños de (10-999 nm). Además de que según la estructura y conformación de la matriz polimérica se pueden dividir en (López, 2009):

Microcápsulas y nanocápsulas: son sistemas poliméricos de tipo reservorio, formadas por una cápsula o pared de polímero que contiene un volumen interno, que puede ser lipídico o no, donde se encuentra disuelto el fármaco. Tienen perfectamente definido núcleo y pared.

Microesferas y nanoesferas: partículas compactas de polímeros, en las que el fármaco se encuentra disperso o solubilizado en el interior de una matriz polimérica, en las que no es posible diferenciar núcleo y pared.

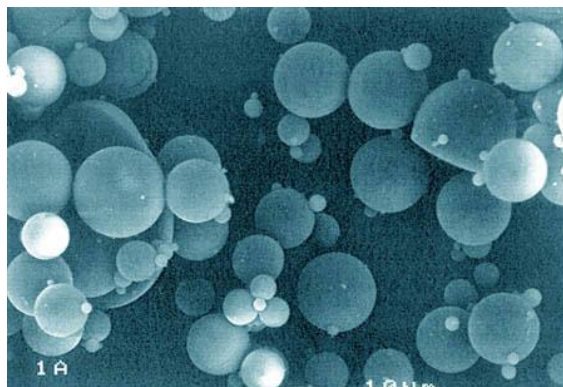


Figura1. Micropartículas vistas con microscopio electrónico de barrido.
www.andaluciainvestiga.com/espanol/noticias/8

1.0.1 PROPIEDADES DE LAS MICROPARTÍCULAS

Las propiedades requeridas para las micropartículas están gobernadas por el tipo de fármaco y la aplicación in vivo para la que se van a emplear (Saéz., et al, 2004).

- **Tamaño de partícula.**

Es un factor importante, ya que la ruta de administración determinará el tamaño requerido para las microesferas.

- **Área superficial/porosidad.**

Las matrices de porosidad variable facilitan la modulación de la liberación del fármaco, las microesferas porosas son esenciales para la liberación de sustancias de elevado peso molecular que no pueden difundir desde una matriz no-porosa; también son útiles para liberar sustancias que presentan elevada afinidad hacia el polímero y que no se liberan a menos que la matriz se degrade.

La degradación del polímero puede ser controlada alterando la porosidad de la matriz, y de este modo también se controla la liberación del fármaco.

- **Contenido de fármaco/liberación del fármaco.**

Estas dos variables dependen de la dosis que se trate de alcanzar y la velocidad de dosificación del fármaco en cada tratamiento particular. Los medicamentos de baja potencia deben proporcionarse en dosis elevadas de modo que las microesferas deben estar muy cargadas de fármaco.

El contenido de fármaco también depende de la cantidad del mismo que es capaz de aceptar la ruta de administración para la que ha sido diseñado.

- **Tiempos de biodegradación.**

El tiempo requerido para degradar las microesferas completamente viene gobernado por la ruta de administración y la frecuencia de las dosis.

En liberación intravenosa se requiere una rápida biodegradación para evitar acumulaciones en el sistema, en liberación subcutánea puede tolerar cierta acumulación de micropartículas con degradación más lenta.

1.0.2 APLICACIÓN FARMACEUTICA DE LAS MICROPARTÍCULAS.

Una de las aplicaciones farmacéuticas más importantes de las micropartículas es en la liberación de medicamentos. Pueden constituir por sí mismas una forma farmacéutica o ser acondicionadas en una forma farmacéutica secundaria.

Pueden ser administradas en forma de suspensión, capsula o comprimido, esto depende de la vía de administración requerida, además de que puede tener distintos objetivos como el enmascaramiento del sabor y la liberación controlada de medicamentos (Vila, 2007). En la tabla 1 se muestran algunos fines de la microencapsulación.

Tabla 1. Finalidad de la microencapsulación de algunos fármacos.

Principio activo	Finalidad microencapsulación	Presentación final
Paracetamol	Enmascaramiento de sabor	Comprimido
Aspirina	Enmascaramiento de sabor	Comprimido / cápsula
	Reducción de irritación gástrica	
	Liberación controlada	
Bromocriptina	Liberación controlada	Suspensión inyectable
Leuprorelina	Liberación controlada	Suspensión inyectable
Nitroglicerina	Liberación controlada	Cápsula
Progesterona	Liberación controlada	Varios

Vila, 2007

La vía de administración más ventajosa en principio para sistemas microencapsulados poliméricos de liberación controlada es la parenteral, es decir, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular.

Una vez suministradas, las microesferas pueden actuar como pequeños sistemas de reserva liberando lentamente el fármaco (Saéz., et al, 2004).

La gran ventaja de estos sistemas microparticulados frente a soluciones alternativas como implantes, es que debido a su pequeño tamaño, pueden ser inyectados con una jeringa convencional, no necesitando por tanto intervención quirúrgica.

Por otro lado, y aunque resulte paradójico, puede ser más fácil para una microesfera introducirse en una célula que para el fármaco libre, ya que una nano o micropartícula de tamaño adecuado es incorporada fácilmente como vacuola por fagocitosis (Saéz., et al, 2004).

La vectorización son sistemas transportadores de fármacos liberados en sitios específicos que no pueden administrarse con garantía por vía oral, como son los nuevos fármacos producto de la revolución biotecnológica, proteínas, péptidos, hormonas o enzimas, los cuales son degradados fácilmente por las enzimas del tracto gastrointestinal.

Además, se han descrito y ensayado clínicamente sistemas microparticulados poliméricos que incorporan anticancerígenos, inmunosupresores, vitaminas, antibióticos, antibacterianos y vacunas (Vila, 2007; Saéz, 2004).

En este proyecto se utilizara como principio activo para su microencapsulación la axetil cefuroxima la cual se define a continuación:

1.1. AXETIL CEFUROXIMA

Descripción

La Axetil cefuroxima $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, es una cefalosporina de segunda generación que se puede administrar tanto por vía oral (cefuroxima axetil) (figura 1), como parenteral (cefuroxima sódica). Como ocurre con otras cefalosporinas, la cefuroxima es más activa que las cefalosporinas de primera generación frente a los gérmenes gram-negativos, pero es menos activa que las de tercera generación. Sin embargo, frente al *Haemophilus influenzae* (incluyendo las cepas productoras de lactamasas) la cefuroxima es la más activa de todas las cefalosporinas (Scott, 2001).

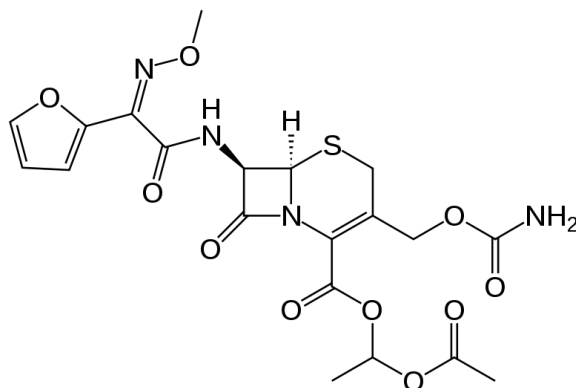


Figura 2. Estructura de la Axetil cefuroxima (Scott, 2001)

Mecanismo de acción: al igual que todos los antibióticos beta-lactámicos de la clase de las penicilinas y cefalosporinas, la cefuroxima inhibe el tercer y último paso de la síntesis de la pared bacteriana al unirse a unas proteínas específicas de la pared bacteriana llamadas proteínas de unión a las penicilinas (PBP). Estas proteínas están presentes en cantidades que oscilan entre varios cientos y varios miles en cada bacteria y su composición varía ligeramente de una bacteria a otra.

Estas diferencias estructurales de las PBPs explican que algunas cefalosporinas puedan unirse a ellas más firmemente que otras y por lo tanto que algunas tengan una mayor actividad que otras frente a microorganismos específicos. Al inhibir el último paso de la

síntesis de pared bacteriana, la bacteria no puede terminar su ciclo vital produciéndose su lisis y muerte. La lisis de la bacteria se debe a autoenzimas bacterianas (autolisinas) cuya actividad está normalmente refrenada por un inhibidor. Se cree que este inhibidor es interferido por los antibióticos beta-lactámicos con lo que se activan las autolisinas (Scott, 2001).

Farmacocinética: la cefuroxima se administra parenteralmente en forma de sal sódica y oralmente en forma de axetil a dosis entre 125 y 500mg. Después de una dosis intramuscular los niveles máximos en plasma se alcanzan en 15-60 minutos. Por su parte, la cefuroxima axetil es rápidamente hidrolizada en la mucosa intestinal, penetrando entre el 37 y 52% de la dosis en la circulación sistémica.

Después de una administración oral, los niveles máximos de cefuroxima se alcanzan en las dos primeras horas. Aproximadamente el 35-50% de la cefuroxima circulante se encuentra unida a las proteínas del plasma.

El antibiótico se distribuye en la mayor parte de los tejidos y fluidos del organismo incluyendo la vesícula biliar, el hígado, los riñones, huesos, útero, ovario, esputo, bilis y líquidos sinovial, peritoneal y pleural. La cefuroxima penetra a través de las meninges inflamadas y alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo.

También cruza la barrera placentaria. La cefuroxima se excreta en su mayor parte sin alterar a través de la orina por filtración glomerular y secreción tubular. Una pequeña cantidad se excreta en la leche materna. La semi-vida de eliminación es de 1-2 horas en los pacientes con la función renal normal, aumentando hasta las 15-22 horas en los pacientes con enfermedad renal terminal. La cefuroxima es eliminada en la hemodiálisis. La porción axetilo es metabolizada a acetato y acetaldehído (Scott, 2001).

1.2 MATERIALES DE ENCAPSULACIÓN

La microencapsulación de fármacos se basa en la utilización distintas sustancias como pueden ser grasas, proteínas y polímeros ya sean de origen natural o sintéticas el uso de las mismas depende del método utilizado o las características que se desean darle a la forma farmacéutica así como de las propiedades del principio activo. Entre polímeros más utilizados en el diseño de sistemas microparticulados se pueden mencionar (López H., Gómez C., 2009): Acido poliláctico, Hidroxipropil metilcelulosa, Quitosana, Eudragit, Gelatina, Polietilenglicol, Alginato de sodio, Goma arábica, Dímero de ácido erúcido y sebácico entre otros.

Para la microencapsulación de la axetil cefruoxima se utilizara alginato de sodio y goma arábica ambos polímeros de origen natural definidos a continuación.

1.2.1 Alginato de Sodio

El alginato es un polisacárido, que se encuentra en gran cantidad en las algas marinas pardas, representando el 30% a 60% de su peso (base seca). El ácido algínico se acumula en las algas marinas en forma de "cuerpos gelatinosos" después de combinarse con las sales del agua de mar. Estos "cuerpos gelatinosos" llenan las células de las algas. La flexibilidad de las algas que crecen en el océano es el resultado de la flexibilidad de estos cuerpos gelatinosos, es decir, los alginatos dándole al alga su estructura típica. El Alginato y sus derivados se han utilizado en forma de hidrocoloide para diversas aplicaciones, tales como la fabricación de aditivos alimentarios, productos farmacéuticos, cosméticos y textiles (Kirk, 1998).

El ácido algínico está compuesto de dos especies de ácidos urónicos: la unidad de ácido manurónico (M) y la unidad de ácido gulurónico (G), los cuales forman tres tipos de segmentos de bloque de homopolímeros. El grupo carboxilo, dentro de las unidades M y G (figura 3), intercambia iones con facilidad, y puede reaccionar con varios tipos de cationes. Esto se traduce en cambios de las propiedades y la funcionalidad del alginato. El alginato de sodio es soluble en agua fría y caliente. Es un líquido suave y viscoso estable a pH de 3.5 hasta 7.

El Alginato de sodio es usado en distintas aplicaciones tales como agente espesante, agente gelificante, estabilizante de dispersión, coagente de textura o bien, formador de filamentos o películas (Kirk, 1998).

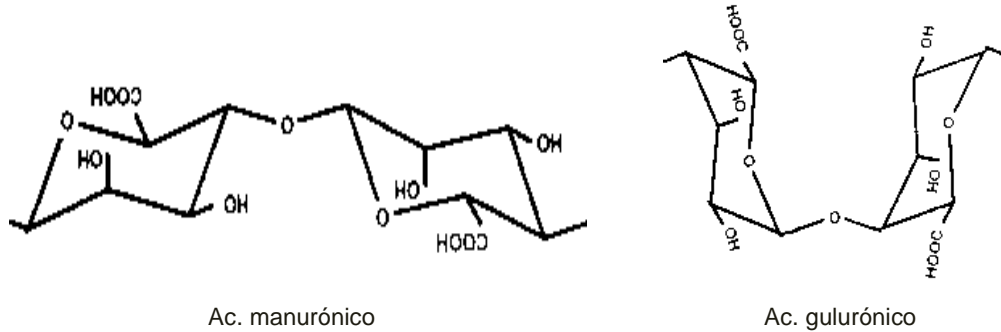


Figura 3. Unidad M y unidad G del alginato (Chan, 2009)

1.2.2 Goma arábica

La goma arábica es un polisacárido natural extraído de la resina de arboles como la *Acacia senegal* y *Acacia seyal* como parte del proceso de cicatrización de éstos conocido como gummosis. Esta resina de color ámbar se recolecta normalmente a mano una vez seca. Este polisacárido contiene cantidades variables de D-galactosa, L-arabinosa, L-ramnosa y algunos ácidos derivados como el ácido D-glucorónico o el 4-O-metil-D-ácido glucorónico (figura 4).

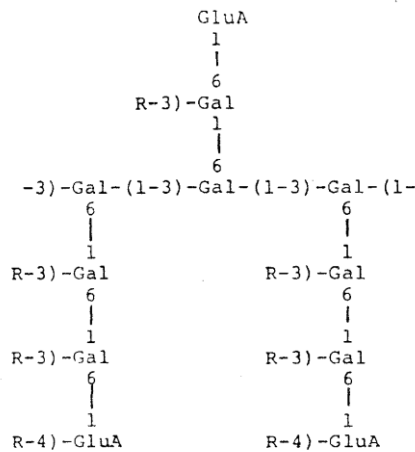


Figura 4. "Estructura de la goma arábica donde: Gal" D-Galactosa, "Glu-A" D-Acido glucorónico, R puede ser L-Arabinosa o L-Ramnosa (Kirk, 1998).

Se trata de una sustancia de color amarillento a pardo, inflamable aunque con un elevado punto de inflamación (>250 °C), buena solubilidad en agua (aprox. 500 g/l) y con un LD₅₀ > 16.000 mg/kg.

La goma arábica está autorizada como coloide protector de los vinos jóvenes para mejorar su estabilidad en botella, se encuentra en ingredientes de algunos caramelos masticables, como agente estabilizador de emulsiones y como material adyuvante para el recubrimiento y transporte de células y fármacos (Kirk, 1998).

1.3 BENEFICIOS DE LA MICROENCAPSULACION DE FARMACOS.

Los beneficios de la microencapsulación en la formulación de medicamentos podrían resumirse en los siguientes (Vila., et al, 2007):

- Reducción del efecto directo irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica. Ejemplos de esto son los medicamentos de carácter ácido, de los cuales un caso singular es la aspirina.
- Enmascaramiento del olor y del sabor. El recubrimiento de un medicamento de características organolépticas indeseables con un material que hace imperceptibles dichas características aporta, sin lugar a dudas, importantes ventajas desde el punto de la aceptabilidad por parte del paciente.
- Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Esta es, en la actualidad, la aplicación más frecuente de la microencapsulación. Gracias al recubrimiento eficaz del medicamento con un material adecuado, es posible conseguir, no únicamente una cesión gradual y sostenida del mismo, sino también que la liberación se produzca a modo de pulsos o a un determinado pH.

1.4 PREPARACIÓN DE MICROESFERAS PARA LIBERACIÓN DE FARMACOS

En la actualidad, el número de métodos de microencapsulación patentados asciende a varios centenares y es previsible que ese número siga creciendo en la medida en que vayan apareciendo nuevos materiales de microencapsulación y surjan nuevos principios activos que requieran procesamientos específicos para su microencapsulación. No obstante, la mayoría de los métodos que hoy se desarrollan a nivel industrial podrían agruparse en las categorías que se presentan en el siguiente cuadro (Vila, et al, 2007):

Tabla 2. Métodos industriales de preparación de micropartículas.

Método	Medicamento	Tamaño de la partícula
Coacervación (separación de fases)	Sólido-líquido	1-1.000 μm
Polimerización interfacial	Sólido-líquido	1-1.000 μm
Extracción / evaporación disolvente	Sólido-líquido	0,1-1.000 μm
Atomización y atomización-congelación	Sólido-líquido	1-1.000 μm
Suspensión en aire	Sólido	50-5.000 μm
Gelificación iónica	Sólido	> 1.000 μm^*

Vila, et al, 2007

El método del secado por aspersión el cual pertenece a la categoría de atomización es el método que se utilizara para la elaboración del sistema particulado en este proyecto.

1.5 SECADO POR ASPERSION

El secado por aspersión es la operación unitaria en la que se transforma la alimentación desde un estado líquido hasta una forma en polvo. El tiempo requerido para el secado, depende en gran medida del tamaño de las gotas dispersas en la cámara caliente. Cualquier dispositivo de atomización, produce una gama de tamaños de gotas que se secan a diferentes grados bajo las mismas condiciones (Masters, 1972).

El principio de operación consiste en poner el líquido a secar en forma de pequeñas gotas en contacto con una corriente de aire caliente en movimiento en forma tal, que el tiempo de interacción gota- aire sea mínimo.

Este proceso es un método casi instantáneo de producir sólido secado a partir de una alimentación fluida, siendo el aire caliente el medio que suministra el calor necesario para la evaporación y al mismo tiempo el acarreador de la humedad (Gutiérrez, 1984).

En la figura 5 se muestra un diagrama básico de un secador por aspersión.

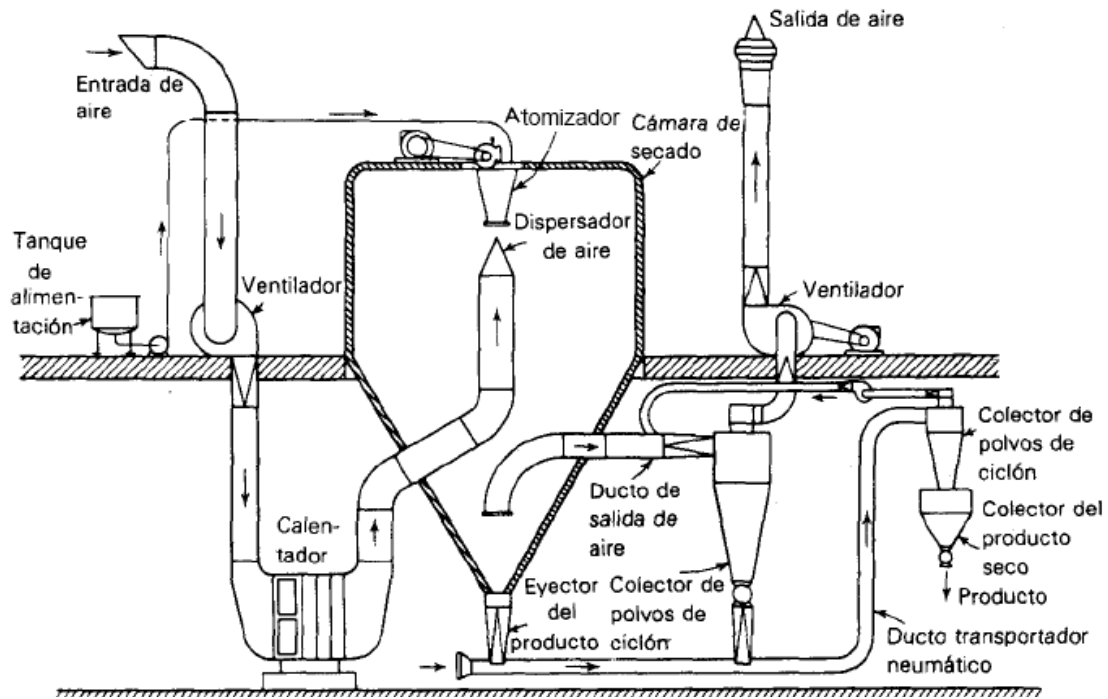


Figura 5. Diagrama básico de un secador por aspersión. Nichols Engineerin & Research Corp 1988.

El secado por aspersión tiene las siguientes ventajas (Gutiérrez, 1984).

1. La transformación de una alimentación líquida a un producto en polvo se efectúa en una sola etapa. Eliminando así procesos como precipitación, centrifugación, filtrado y tamizado.
2. El proceso es continuo, aunque se pueden secar la alimentación proveniente de una operación por lotes.
3. Los costos de operación son bajos pues sólo se requiere de un operador para una instalación grande.

4. La corrosión es reducida porque la alimentación no entra en contacto con la superficie del equipo hasta que ha sido secada.
5. Puede obtenerse un grado de pureza bastante alto pues la posibilidad de contaminación con partículas extrañas es mínima.
6. La acumulación del producto en el equipo es muy baja, dado que el sólido se transporta en forma neumática.
7. Para materiales termolábiles, es posible enfriar súbitamente el polvo al salir de la cámara para evitar los posibles daños por calor.
8. Es posible encapsular la alimentación para evitar la pérdida de sustancias volátiles o termolábiles y aumentar de esta forma el valor del producto.
9. EL equipo diseñado para un producto o material determinado, puede ser usado para procesar un gran número de otros productos.

Así mismo el secado por aspersion tiene las siguientes desventajas (Gutiérrez, 1984).

1. El calor requerido por unidad de peso del producto es alto, ya que el contenido de humedad en la alimentación es grande y el rendimiento térmico es bajo debido a las restricciones en la temperatura de entrada del aire y a la temperatura relativamente alta del aire de salida.
2. El costo del equipo e instalación es alto con respecto al tonelaje anual secado particularmente para equipos de baja capacidad.
3. Todas las impurezas de la alimentación quedan retenidas en el producto.

1.5.1 Descripción de la operación

La operación del secado por aspersión se divide en cuatro etapas (figura 6). (Masters, 1972):

- A) Atomización de la alimentación
- B) Contacto aire- gota de flujos de aire caliente y producto atomizado.
- C) Evaporación de la humedad.
- D) Separación o recuperación del producto seco.

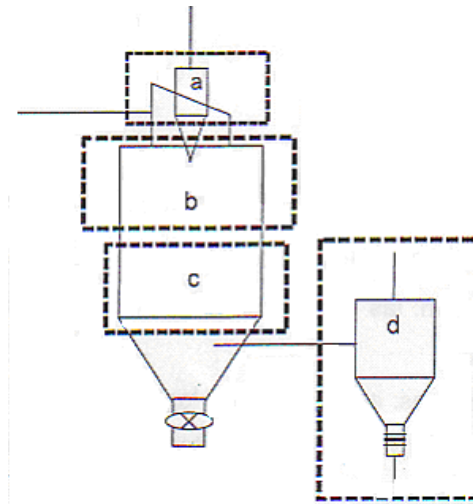


Figura 6. Etapas del secado por aspersión.

Cada etapa se lleva a cabo de acuerdo al diseño particular del equipo y determinará junto con las características fisicoquímicas de la alimentación, la calidad y propiedades del producto final (Gutiérrez 1984).

1.5.2 Atomización de la alimentación

En la atomización se aplica energía a la masa del líquido que va a ser procesado, esta operación debe de producir una nube de líquido con alta relación superficie-masa y la dispersión del tamaño de partícula debe mantenerse al mínimo (Mendoza, 2003).

La formación de una aspersión/ atomización se logra con dispositivos diseñados para este fin como a continuación se describen (Masters, 1972):

- Atomizadores rotatorios: los cuales originan una descarga de líquido a alta velocidad desde el eje de un disco rotatorio.
- Boquillas a presión: las cuales descargan líquido bajo presión a través de un orificio pequeño.
- Boquillas neumáticas: estas boquillas logran la aspersión por medio del uso de aire u otro gas a alta velocidad en contacto con la alimentación.
- Boquillas sónicas: utilizan excitación sónica como principio de operación.

La nube de líquido ideal es aquella que da lugar a gotas individuales del mismo tamaño para las cuales, la velocidad de transferencia de calor y masa es la misma para cada una, lo que garantiza características uniformes del producto secado.

Si se combina una atomización correcta, con un diseño adecuado de la cámara de secado no habrá marcados cambios deteriorativos por calor (Mendoza, 2003). En la figura 8. se muestran los principales tipos de dispositivos de atomización (Masters,1972)

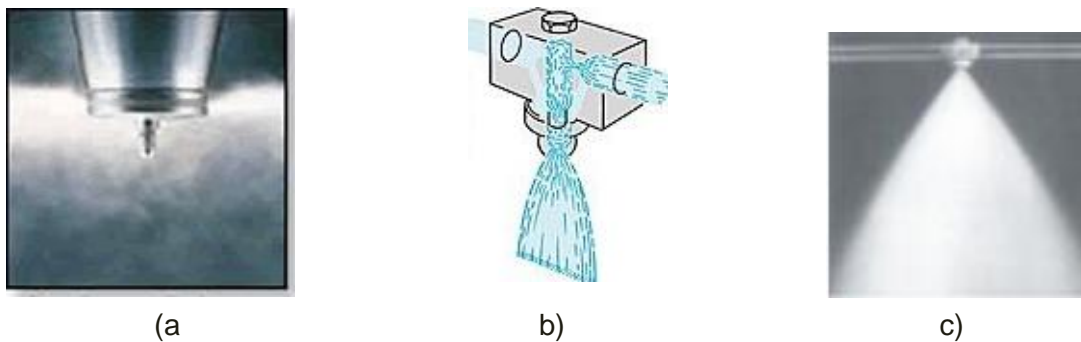


Figura 7. Principales tipos de dispositivos de atomización: a) Atomizador rotatorio, b) Boquilla de presión, c) Boquilla neumática.

1.5.3 Contacto Aire- Gota de los Flujos de Aire Caliente y Producto Atomizado

La manera en que la nube asperjada entra en contacto con el medio de secado, depende de las posiciones relativas del atomizador y dispersor del aire por lo que el patrón real de flujo aire-gotas, depende del diseño del dispersor de gas colocado en el secador. Existen tres formas básicas de contacto aire-gota los cuales son (Gutiérrez, 1978):

- **Corriente paralela**

Tanto el aire de secado como el producto entran por la parte superior de la cámara y se desplazan en forma paralela, la flecha amarilla representa la entrada de producto, la flecha roja la entrada de aire de secado, la flecha verde la salida de producto seco y por último la flecha azul la salida de aire (figura 8). La temperatura del producto es baja durante la mayoría del tiempo en el que la evaporación toma lugar y se aproxima a la temperatura de bulbo húmedo del aire del secado. Este sistema regularmente se utiliza para productos termosensibles.

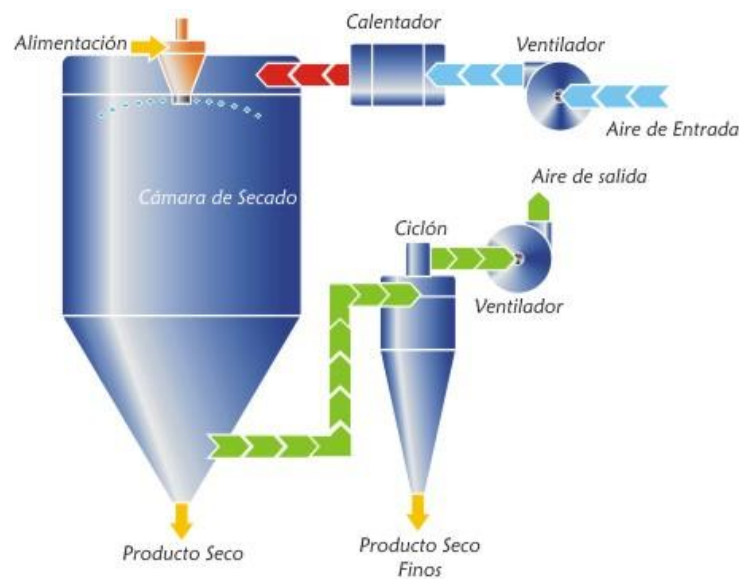


Figura 8. Secado por aspersión en corriente paralela (Mendoza G. et al 2003)

- **En contracorriente**

El aire de secado y partículas se mueven en direcciones opuestas (figura 9) .Este sistema es muy indicado para productos que precisen de cierto grado de tratamiento térmico durante el secado, debido a que las partículas secas están en contacto con el aire de entrada. El proceso es altamente eficiente para eliminar las últimas trazas de humedad, sin embargo puede provocar daños térmicos, esta disposición es muy utilizada en la industria química.

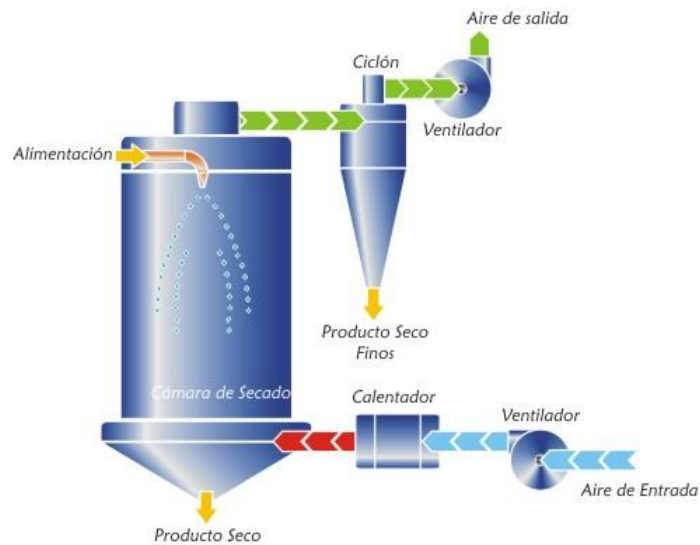


Figura 9. Secado por aspersión en contracorriente (Mendoza G. et al, 2003)

- **Flujo mixto**

Es una combinación de flujo paralelo y contracorriente al pasar a través de la cámara de secado. Este modo es muy apropiado para productos termoestables y equipos de pequeña escala. Debido a la especificación del producto final grueso, precisan el uso de un atomizador o boquillas generalmente de doble fluido, atomizado hacia arriba en contracorriente con el aire de entrada (figura 10).

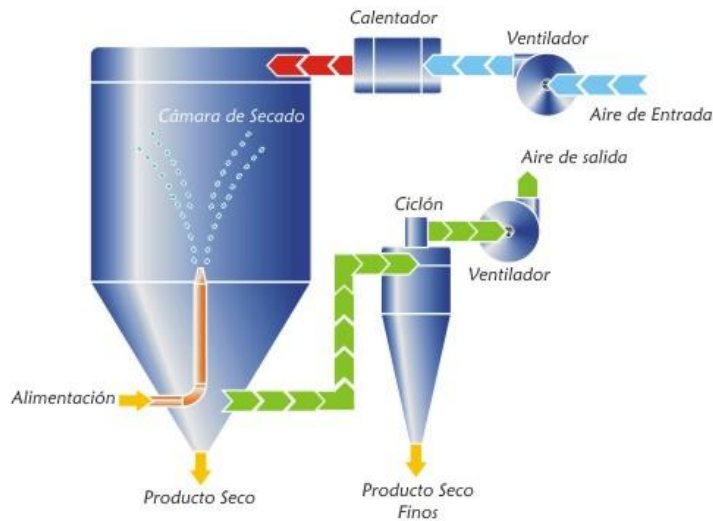


Figura 10. Secado por aspersión en flujo mixto (Mendoza et al, 2003)

La forma como la aspersión hace contacto con el aire caliente es importante en el diseño de un secador ya que se refleja en las propiedades del producto seco, influyendo en el comportamiento de las gotas durante el secado.

1.5.4 Evaporación de la humedad

El mecanismo de secado por aspersión al igual que otros tipos de secado, presenta serias dificultades al intentar escribirlo en una forma sencilla. El fenómeno ha sido estudiado por medio de la aplicación de ecuaciones que relacionan y describen la transferencia de masa y calor en condiciones de convección natural y forzada.

La velocidad de operación depende de la naturaleza del líquido, pues de esta forma se determina la temperatura de la gota que puede suponerse igual a la de bulbo húmedo del aire para el primer periodo de secado. Esta aproximación se ve alterada por la naturaleza del sólido, contenido de humedad, cantidad relativa de agua ligada, agua no ligada, presencia de sólidos solubles y en suspensión.

Cuando se seca un sólido, ocurren dos procesos fundamentales y en forma simultánea:

1. Se transfiere calor para evaporar un líquido
2. Se transfiere masa: como líquido o evaporador al interior de sólido, y como vapor del sólido al aire.

Los factores que controlan la velocidad de estos procesos determinan la velocidad de secado: la cual se puede llevar a cabo en dos periodos: de velocidad constante y de velocidad decreciente de secado.

El período de velocidad constante de secado, la difusión de humedad desde dentro de las pequeñas gotas permite tener la superficie saturada de líquido, el tamaño de gota va disminuyendo y en la superficie la temperatura permanece constante (igual a la de bulbo húmedo). El aire de secado en este periodo disminuye su temperatura a medida que gana humedad.

En el periodo de velocidad decreciente de secado ya no hay suficiente humedad para que se mantenga saturada la superficie alcanzándose así el punto crítico, la gota ya no puede contraerse más en volumen y su temperatura empieza a ascender. El aire de secado llega a la temperatura crítica, su temperatura sigue disminuyendo hasta la fijada por el final del proceso aumentando su humedad.

Durante el secado de las gotas, dependiendo del material, las características de evaporación serán diferentes. Algunos materiales tienden a expandirse, otros se colapsan y algunos otros se desintegran en polvos más finos. Algunos conservan sus formas esféricas, otras se tornan rugosas e incluso se aglomeran.

1.5.5 Recuperación del Producto Seco

La separación del sólido seco, de la corriente de aire, es el paso siguiente al secado propiamente dicho. La separación del producto se puede realizar primero en la base de la cámara de secado (separación primaria), seguida de la recuperación de finos (separación secundaria), que puede estar constituido por ciclones, mangas, precipitadores electrostáticos o barredores de tipo húmedo. La elección del equipo de separación se basa en el costo, eficiencia de recolección y tratamiento de producto a separar.

Se emplean principalmente tres tipos de separadores de polvos: los separadores ciclónicos, las torres de lavado y los filtros de bolsas. Los separadores ciclónicos son los más empleados para la separación y recolección de polvos. En estos, el aire cargado de polvo entra de forma tangencial a una cámara cilíndrico-cónica girando rápidamente y sale por la parte central superior. El producto seco, debido a su inercia, tiende a moverse hacia la pared exterior del separador donde continúa hasta caer en un receptor. En la figura 11 se muestra un diagrama de un recolector de polvos tipo ciclón.

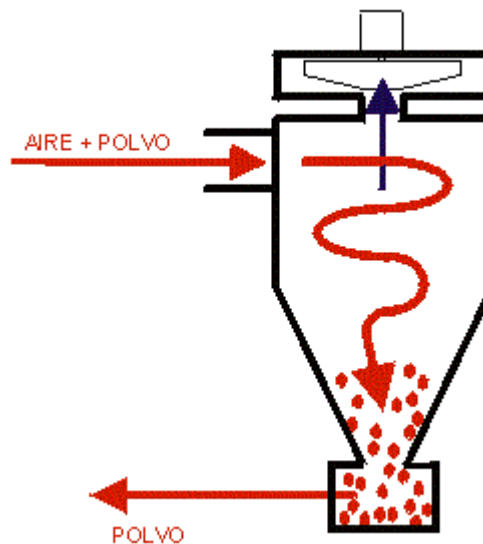


Figura 11. Colector de polvos (ciclón separador) (Direct Industry 2009).

1.5.6 Las variables de operación más importantes (Masters, 1972):

a) Energía para la atomización

Un incremento de la energía disponible para la atomización creará gotas de un tamaño más pequeño a condiciones de alimentaciones constantes. Un incremento en la velocidad del atomizador centrífugo, de la presión de la boquilla o la relación de flujo de aire en las boquillas de doble fluido provocará un menor tamaño de las gotas en la aspersion.

b) Propiedades Fisicoquímicas de la alimentación

Un incremento en la tensión superficial de la alimentación produce un ligero aumento en el tamaño de la gota. Un incremento en los sólidos de la alimentación afectan las características de la evaporación y generalmente resulta en un aumento de tamaño de partícula y en la densidad a granel.

c) Flujo de alimentación

Un incremento de flujo de alimentación a condiciones de operación constantes del atomizador, producirá aspersiones y productos secos formados por partículas más grandes.

d) Selección del atomizador

Las boquillas de doble fluido dan aspersiones finas pero con una amplia gama de tamaños de gota, mientras que los atomizadores centrífugos proporcionan aspersiones finas y uniformes. A altos flujos de alimentación, las boquillas de presión dan aspersiones de tamaños de gota más grande y menos homogéneas que las aspersiones formadas por atomizadores centrífugos. A bajos flujos de alimentación las características de las aspersiones formadas por atomizadores centrífugos y boquillas de presión son similares.

e) Flujo de aire de secado

Controla el tiempo de residencial del producto en la cámara de secado. Un aumento en el tiempo de residencia conduce a una mayor cantidad de humedad removida y por lo tanto un menor contenido de humedad en el producto. El flujo de aire de secado influye también en la recuperación del producto.

f) Temperatura del aire a la entrada de la cámara

Un incremento en la temperatura de entrada, incrementa la capacidad de evaporación a flujo de aire constante. Altas temperaturas causan una reducción en la densidad a granel, pero pueden afectar la cantidad de productos termolábiles.

g) Temperatura del aire a la salida

Un incremento en la temperatura de salida del aire hace que disminuya el contenido de humedad a condiciones constantes de flujo de aire y calor a la entrada. Cuando se alcanzan bajas temperaturas de salida se producen polvos con mayor contenido de humedad.

1.6 CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS

Las micropartículas obtenidas por cualquiera de los procedimientos descritos deben ser caracterizadas y controladas de acuerdo con unos ensayos que aseguren su calidad y homogeneidad, así como su comportamiento biofarmacéutico (Vila. et al, 2007).

Este proyecto se basara en el uso de un secador por aspersion de corriente paralela a nivel laboratorio.

Ensayos característicos que se suelen realizar a las microesferas:

- Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna.
- Rendimiento de producción.
- Eficacia de la encapsulación y contenido en principio activo.
- Estudio de liberación del principio activo

1.6.1 Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna

Para analizar la morfología de las microesferas, se recurre normalmente a técnicas de microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido (SEM) que también permiten detectar la posible agregación de las partículas, así como determinar el tamaño de las mismas. La observación por microscopía electrónica de barrido de los cortes transversales de las micropartículas permite caracterizar la estructura interna de las mismas. El tamaño y la distribución de tamaños de las microesferas se determinan empleando técnicas microscópicas, de tamización, sedimentación, técnicas de difracción de rayos láser.

1.6.2 Rendimiento de producción

El rendimiento de producción refleja el porcentaje de microesferas obtenidas con respecto a la cantidad total de material (principio activo + polímero) empleado. Se trata de un control muy importante desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta el elevado costo de la mayoría de los polímeros y principios activos utilizados. Es, por lo tanto, conveniente recuperar en forma de microesferas la mayor cantidad posible del material de partida.

1.6.3 Eficacia de microencapsulación y contenido de principio activo

Para cuantificar la cantidad de principio activo encapsulado en las microesferas, habrá que disolver previamente el polímero formador de cubierta en un disolvente adecuado o extraer el principio activo utilizando un disolvente en el cual el compuesto activo es soluble y el polímero insoluble.

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en la microesferas. El rendimiento o eficacia de encapsulación se calcula a partir de la relación entre el principio activo encapsulado y el teórico o en disposición de ser encapsulado.

Interesa que tanto el contenido en principio activo como la eficacia de encapsulación sean lo más elevados posibles. Es decir, es importante incorporar la mayor cantidad posible de principio activo por peso de microesferas al objeto de que el peso final de la formulación no sea excesivo; además, interesa desde un punto de vista económico que todo o prácticamente todo el principio activo utilizado en el proceso sea encapsulado.

1.6.4 Estudio de liberación del principio activo

El estudio de liberación *in vitro* de la molécula activa a partir de las microesferas es muy importante. La liberación del principio activo está gobernada por una serie de factores que son dependientes del polímero, del principio activo y de la propia microesfera.

Entre los primeros se puede citar el tipo de polímero (insoluble, solubilidad pH – dependiente), su peso molecular y estado cristalino. Entre los parámetros relacionados con el principio activo, se destaca la solubilidad del mismo y su peso molecular. Por último, factores dependientes de la propia microesfera son, por ejemplo, el tipo de estructura interna (reservorio o matricial) y el contenido teórico de principio activo con respecto al polímero.

Para realizar el estudio de liberación se puede utilizar el procedimiento especificado por la USP, así como métodos de flujo, agitación de viales, membranas de diálisis, etc. Las microesferas son incubadas en el medio, añadiendo un agente tensoactivo de ser necesario (principios activos de tipo proteico o peptídico).

II. JUSTIFICACIÓN

Actualmente los antibióticos son comúnmente utilizados debido a su efectividad en el tratamiento de infecciones bacterianas, sin embargo algunos tratamientos requieren de diversas dosificaciones y en ocasiones con tiempos prolongados, por medio de la microencapsulación es posible diseñar sistemas para controlar la liberación de los fármacos, la vía de administración, con el fin de reducir el número de dosis por día y el tiempo de tratamiento.

En la actualidad el proceso de secado por aspersión ha emergido como una plataforma prometedora para la encapsulación de moléculas biológicas tales como enzimas, anticuerpos, microorganismos y una gran variedad de fármacos.

III. OBJETIVOS

Objetivo General.

- Elaboración y caracterización de micropartículas de polímeros biodegradables para el transporte de Axetil cefuroxima mediante secado por aspersión.

Objetivos Específicos.

- Determinar las condiciones de operación del secador por aspersión por medio de la variación de flujos de alimentación, aspersión, secado y temperatura.
- Determinar el tamaño de las micropartículas obtenidas durante el proceso de secado por aspersión.
- Determinar el rendimiento de producción así como la eficacia de la microencapsulación por medio de la valoración del principio activo.

VI. MATERIALES Y METODOS

Reactivos

Alginato de Sodio (Sigma-Aldrich), Goma arábica, (Sigma-Aldrich), Axetil cefuroxima (COSUFAR), Axetil cefuroxima Estandar (COSUFAR), Metanol (Delta), Agua destilada, Reactivo de Karl-Fisher (*Mettler-Toledo*)

Equipos

Equipo para determinación de humedad *Karl- Fisher*, Secador por aspersion *Büchi- B290*
Equipo de Agitación *Lighting- Labmaster TSM2010*, Espectrofotometro UV *Genesys 10*,
Viscosímetro rotacional *Brookfield BROOK-LVDV-1*

Determinación de las condiciones de operación de secador

Para determinar las condiciones de operación del secador por aspersion se realizo una variación de los siguientes parámetros: la temperatura de calentamiento de 100, 130 y 150 °C, el flujo de alimentación: 3, 10 y 15 ml/min, el flujo de aire de aspersion entre 0.347 – 0.473 m³/h y el flujo de aire de secado entre 20- 35 m³/h (Anexo I).

Se utilizo agua destilada en la alimentación y se observo la cámara de secado con el fin de detectar ausencia de humedad en las paredes de la misma, aquellos parámetros que pasaron este control se seleccionaron para ser evaluados con las dispersiones a realizar para determina el rendimiento de producción a estas condiciones.

Preparación de las muestras a secar.

Se prepararon dispersiones de Alginato de sodio al 1%, al 1.5% y Alginato de Sodio con Goma arábica 1:1 al 1% a volúmenes de 250mL a 25°C. Se agitaron utilizando un agitador de 6 aspas a 500 rpm durante 30 minutos, posteriormente se alimentaron al secador por aspersión previamente precalentado a temperaturas de 130 ± 5 °C y 150 ± 5 °C. Con flujos de aspersión de 0.437 ± 0.010 m³/h y 0.473 ± 0.010 m³/h y flujos de secado de 20 ± 5 m³/h y 35 ± 5 m³/h y alimentaciones de 3, 6 y 10 ml/min, con el fin de determinar en cual intervalo se producía el mayor rendimiento (Anexo II y III). El cálculo del rendimiento de producción se realizo según la ecuación [2]:

$$\text{Rendimiento de Produccion} = \frac{\text{Masa recuperada}}{\text{Masa teorica polimero}} \times 100 \quad [1]$$

Determinación de la viscosidad de las dispersiones

La determinación de la viscosidad de las dispersiones se realizaron por medio del viscosímetro, añadiendo 5ml de: Alginato de sodio al 1% y al 1.5% y Alginato de sodio-goma arábica 1:1 al 1%, todas por separado, al dispositivo tubular del viscosímetro el cual previamente se preparo en baño de agua a 20 °C, una vez estabilizada la temperatura se incorporo el dispositivo tubular al aparato y se inserto la aguja rotatoria No. 4 del equipo, se ajusto el equipo para medir la viscosidad en mPa.s y se inicio la rotación de la aguja. Se registraron las viscosidades de cada dispersión (Anexo III).

Preparación de las muestras con principio activo

Se prepararon 3 dispersiones: (1) Alginato de sodio 1%, (2) Alginato de sodio 1.5% y (3) Alginato de Sodio-Goma arábica 1:1 al 1% a volúmenes de 250mL a 25°C, y a cada una se le añadió 0.05% de axetil cefuroxima. Se utilizó un agitador de 6 espas a 500 rpm y se agitó durante 30 minutos, posteriormente se alimentaron al secador por aspersion previamente precalentado a temperatura de 130 ± 5 °C. Con flujo de aspersion de 0.473 ± 0.010 m³/h, un flujo de secado de 35 ± 5 m³/h y con una alimentación de 3mL/min. Una vez obtenido el polvo se pesó y calculó el rendimiento de producción. El cálculo del rendimiento de producción se realizó según la ecuación [2] los polvos recuperados se guardaron en frascos ámbar de vidrio y se mantuvieron a temperaturas entre 20 y 25°C:

$$\text{Rendimiento de Producción} = \frac{\text{Masa recuperada}}{\text{Masa Teórica polímero} + p.a} \times 100 \quad [2]$$

Determinación del tamaño de partícula.

Tanto para las muestras a secar sin principio activo (Anexo IV) así como las muestras con principio activo se utilizó 1 g de la muestra obtenida al final del proceso de secado, para separar los tamaños de partícula utilizando una serie de tamices Tabla 3. Las muestras recolectadas en cada tamiz fueron pesadas y se determinó el porcentaje de polvo retenido en cada malla con la siguiente ecuación. [3]

Tabla 3. Tamices utilizados y sus diámetros de malla

No. Tamiz	Diámetro apertura [μm]
100	64
150	74
180	84
200	104
250	150

$$\% \text{ masa recolectada por tamiz} = \frac{\text{Masa recuperada (tamiz)}}{\text{Masa muestra}} \times 100 \quad [3]$$

Determinación de la humedad de la muestra (USP)

Se colocó en uno de los frascos que se encuentran en la parte posterior del equipo 50mL de reactivo de Karl-Fisher y en otro 50mL metanol. Posteriormente se llenó la bureta de 25mL con reactivo de Karl-Fisher hasta el punto de aforo. En el vaso celda de 200mL se adicionaron 40mL de metanol, verificando que las puntas del electrodo se cubrieran, se agitó moderadamente con un agitador magnético. Se calibró la sensibilidad del equipo con el potenciómetro a 50 microamperios.

Se inició el goteo del reactivo de Karl-Fisher en el vaso celda el cual contenía metanol hasta obtener una lectura de 49.5 microamperios. Se llenó nuevamente la bureta con reactivo de Karl-Fisher hasta el aforo para iniciar la determinación de humedad.

Se pesaron 200mg de tartrato de sodio dihidratado (T_1) y se adicionaron por la ranura del vaso celda, posteriormente se le añadió gota a gota reactivo de Karl-Fisher hasta obtener una lectura de 49.5 amperios, se registró la cantidad de reactivo gastado (V_1). Para determinar el factor de humedad que se calculó con la siguiente fórmula [4].

$$F = \frac{(0.1562 \times T_1)}{V_1} \quad [4]$$

Por último se pesaron 100mg de la muestra con principio activo (P) y se adicionó por la ranura del vaso, posteriormente se le adicionó gota a gota reactivo de Karl-Fisher hasta obtener una lectura de 49.5 amperios, se registró la cantidad de reactivo gastado (S) y se determinó el porcentaje de humedad que se calculó con la siguiente fórmula.

$$\%H = \frac{(F \times S)}{P} \times 100 \quad [5]$$

Preparación de la curva tipo de identificación del principio activo

Se pesaron 0.0615g del estándar de axetil cefuroxima potencia de 811.8 µg/mg y se adicionaron a un matraz volumétrico de 100mL, se agregaron 40mL de metanol, se agito durante 30min hasta la disolución del estándar y se añadió agua destilada hasta el aforo (solución madre). La concentración de esta solución es de 500 µg/mL (USP, 2008).

Se preparo una solución a una concentración de 100 µg/mL tomando 20mL de la solución madre y se aforo en un matraz volumétrico de 100mL con agua destilada. De esta solución se tomaron las siguientes alícuotas: 0.8, 1, 2, 4, 6, 8, 20 mL y cada una se aforaron a 100mL con agua destilada. Para dar las siguientes concentraciones: 0.8, 1, 2, 4, 6, 8, 20 µg/mL.

Utilizando el espectrofotómetro UV se realizo un barrido entre 220 y 320nm para identificar la longitud de onda con mayor absorbancia del estándar, utilizando 4mL de la solución madre y se aforo en un matraz volumétrico de 100mL; se tomo 1mL de la solución y se leyó en el espectrofotómetro UV a 278nm y se registro la absorbancia obtenida.

Valoración del principio activo de la muestra secada

Se tomo aproximadamente 1g de la muestra secada de alginato de sodio al 1% y al 1.5%, alginato de sodio - goma arábica 1:1 al 1% y se añadieron cada una en un matraz volumétrico de 500mL, aforándolas con agua destilada a 37 °C, agitando vigorosamente para disolver la matriz polimerica y liberar el principio activo. Una vez disuelta la matriz se tomo una alícuota de 2 mL de cada solución, se filtraron y se añadieron a matraces volumétricos de 100mL aforándolos con agua destilada. Cada solución se leyó en el espectrofotómetro UV a 278nm tomando 1mL de cada una y se registro cada una de las absorbancias obtenidas (Anexo V).

La cantidad de principio activo atrapado en la matriz polimérica se determino con la siguiente fórmula [6] y [7]:

Porcentaje de principio activo

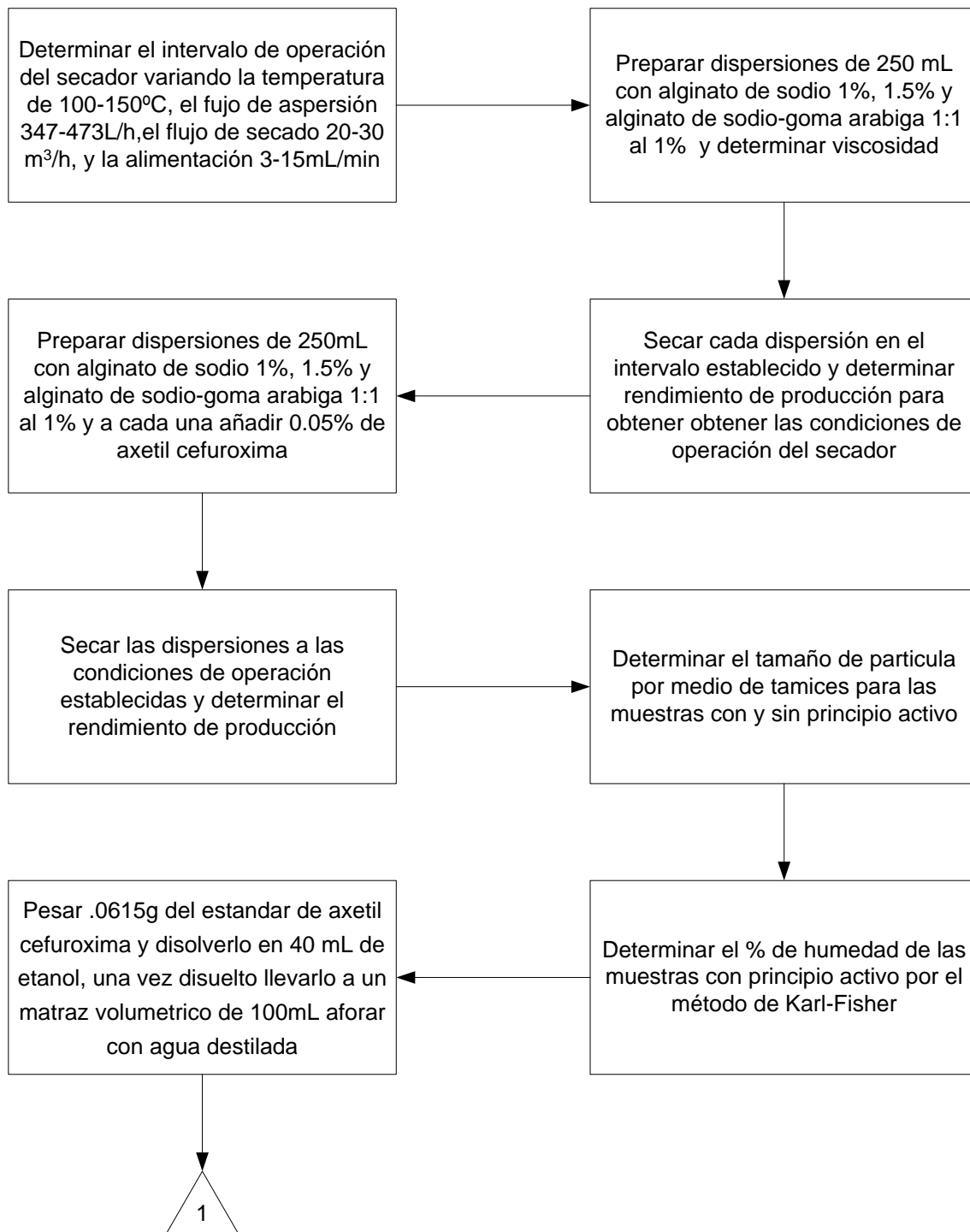
$$M_1 = \frac{Abs\ MTA}{Abs\ STD} \times \frac{Peso\ STD}{Vol.\ al\ que\ se\ aforó\ el\ STD} \times \frac{Alicuota\ del\ STD}{Vol.\ al\ que\ se\ diluyó\ el\ STD} \times \frac{Vol.\ al\ que\ se\ aforó\ la\ MTA}{Peso\ MTA} \times \frac{Vol.\ al\ que\ se\ diluyó\ la\ MTA}{Alicuota\ de\ la\ MTA} \times \frac{Peso\ Prom.\ de\ las\ MTA's}{Vol.\ al\ que\ se\ aforan\ las\ MTA's} \times Pot.\ STD \quad [6]$$

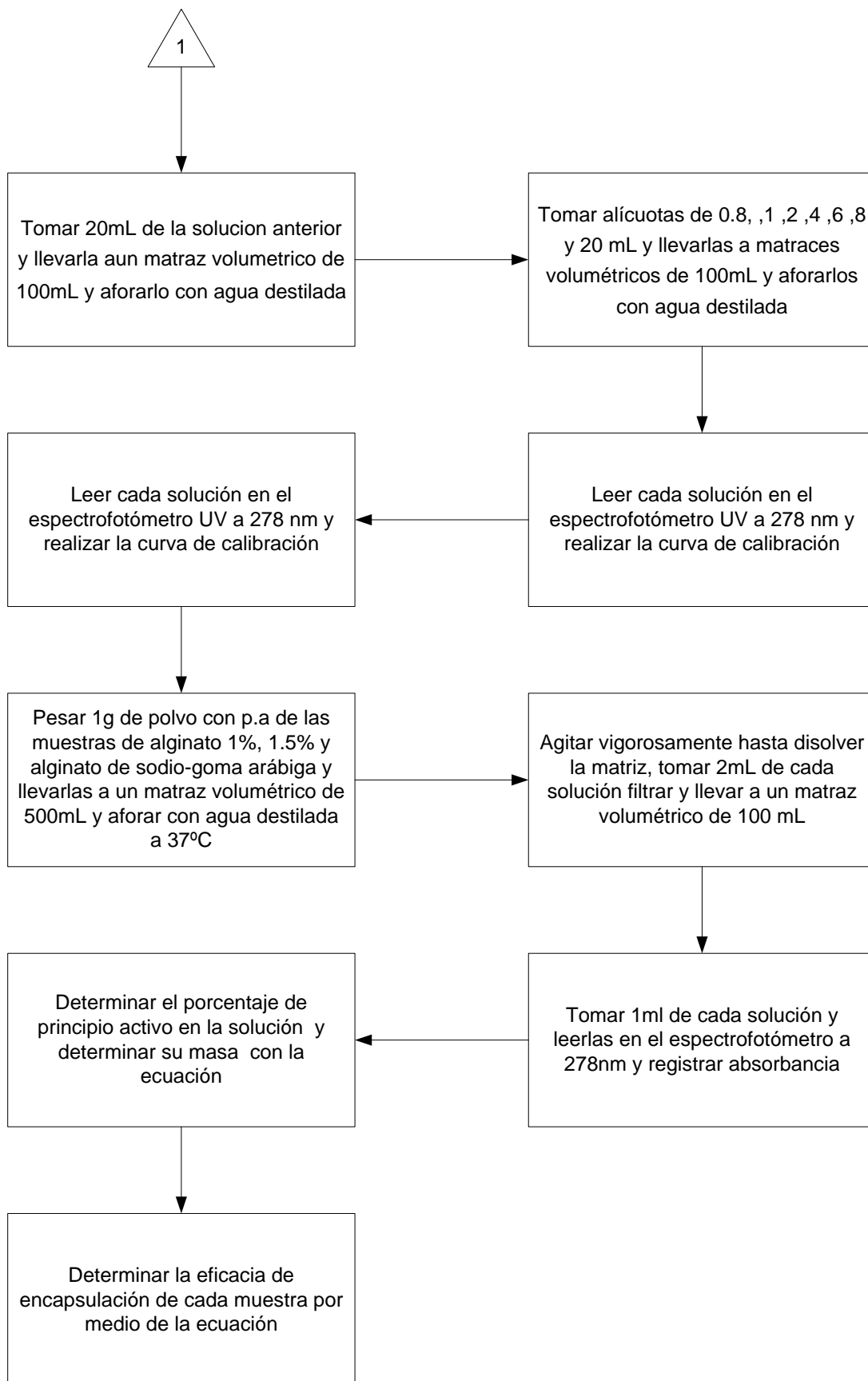
Cantidad de principio activo

$$M_2 = 500mg\ STD \times M_1 \quad [7]$$

Nota: El peso esta dado en mg y el volumen en mL Donde: Abs= absorbancia a 278nm, MTA= muestra, STD= estándar, Pot. STD= potencia del estándar en (%), M1= en (%), M2=en (mg)

METODOLOGIA





V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **Condiciones de operación del secador por aspersión.**

Las condiciones de operación seleccionadas fueron las siguientes.

Tabla 4. Condiciones para el secador

Temperatura	130	°C
Flujo de aspersión	0.473	m ³ /h
Flujo de Secado	35	m ³ /h
Alimentación	3	mL/min

La selección de estos parámetros se basó en la mayor cantidad de polvo recuperado (Anexo I). Condiciones con alimentación a volúmenes entre 6 y 10mL generaban una reducción en el rendimiento de producción ya que en la parte inferior de la cámara de secado se observaba humedad así como un acumulación muy rápida de muestra la pared, un flujo de aspersión menor a los 0.347 m³/h generaba acumulación en la pared o goteo en la boquilla de aspersión, flujos mayores a 0.473 m³/h generaban una nube de aspersión larga lo que impregnaba la parte inferior de la cámara con la muestra alimentada, en flujo de secado menor a 20 m³/h generaba que la nube asperjada tardara más tiempo en salir de la cámara y se impregnara más rápidamente en la pared que flujos mayores, la temperatura menor a 130°C generaba acumulación en la pared posiblemente por exceso de humedad.

Las condiciones determinadas comparadas con trabajos similares utilizando el mismo equipo presentan condiciones similares en alimentación y flujo de secado, con diferencias en temperatura, y flujo de atomización (Bowey E., 2009) aun que con rendimientos de producción distintos cercanos al 60%.

- **Viscosidad de la solución**

Las viscosidades de las soluciones variaron según la concentración de polímero añadido según la tabla:

Tabla 5. Viscosidades de las dispersiones

Solución	Viscosidad [mPa.s]
Alginato de sodio 1%	310
Alginato de sodio 1.5%	525
Alg de Na + Goma arabiga 1%	115

Cada dispersión se preparo adicionando gradualmente el polímero correspondiente, el liquido generado por la adición de alginato de sodio provocaba un gran incremento en la viscosidad conforme aumentaba la concentración, a diferencia de la mezcla 1:1 de alginato de sodio y goma arábica, que era mucho menos viscosa, esto se corrobora con la medición de la viscosidad por medio del viscosímetro rotacional lo que arrojó los datos en la tabla anterior.

Trabajos relacionados al alginato de sodio refieren que la viscosidad de las soluciones de alginato de sodio es casi independiente del pH en el rango entre 5 y 10, presentando un valor ligeramente mayor cerca de la neutralidad (pH 6-8) debido a efectos repulsivos de los grupos carboxilos cargados negativamente (COO⁻), los que mantienen extendidas las cadenas del polímero e incrementan su capacidad de unión de moléculas de agua. Por debajo de pH 4,5 la viscosidad tiende a incrementarse por la disminución de la solubilidad del ácido alginico libre, el cual precipita en forma de gel a un pH de 3-3,5. (Dennis J., 2000). Asi mismo la adición de un polímero mucho más soluble que el alginato reduce la viscosidad al haber más unión con las moléculas del agua, referencias relacionadas a la goma arábica incorporan concentraciones de la misma hasta 30% p/v (Lopez H.O. et al, 2009)

- **Rendimiento de Producción (solo polímero).**

Tabla 6. Rendimiento de la producción

Solución	Masa Teórica	Masa recuperada	Rendimiento
	[g]	[g]	[%]
Alginato de Na 1%	2.5	1.37 ± 0.05	54.80
Alginato de Na 1.5 %	3.75	2.03 ± 0.02	54.37
Alg de Na + Goma arabiga 1%	2.5	1.39 ± 0.04	55.73

- **Rendimiento de producción con principio activo**

Tabla 7. Rendimiento de la producción con principio activo

Solución	Masa Teórica	Masa recuperada	Rendimiento
	[g]	[g]	[%]
Alginato de Na 1%	3.75	2.49 ± 0.030	66.52
Alginato de Na 1.5 %	5	3.16 ± 0.032	63.21
Alg de Na + Goma arabiga 1%	3.75	2.46 ± 0.025	65.73

Como se menciona anteriormente el rendimiento de producción está gobernado por las condiciones del secado que se determinaron. La tabla 6 muestra la cantidad de polímero añadido según la concentración requerida y la cantidad recuperada del mismo después del secado, el rendimiento de producción es en este caso es independiente de la cantidad de polímero añadido ya que los valores son muy cercanos entre sí, estas diferencias se generan por la forma de recolectar el polvo secado ya que en ocasiones parte del polvo se adhiere al vaso colector de polvos. La adición del principio activo (Tabla 7) a las dispersiones realizadas genera un ligero incremento posiblemente por la incorporación del principio activo a la matriz polimérica generada, sin embargo la dispersión de alginato de sodio al 1.5% produce un menor rendimiento comparada con las otras dos dispersiones relacionado a la cantidad del polvo adherido en la pared de la cámara y en el colector de polvos. La presencia del principio activo recuperado en el proceso se confirmó por medio de la valoración del principio activo recuperado. Trabajos relacionados usando el mismo secador refieren rendimientos entre 50 y 70% usando polímeros distintos a concentraciones diferentes.

- **Distribución del tamaño de partícula**

Tabla 8. Distribución del tamaño de partícula

Alginato 1%		Alginato 1.5%		AlgNa+ Goma Arab 1%	
Tamaño [μm]	%	Tamaño [μm]	%	Tamaño [μm]	%
64	28.3	64	25.79	64	23.88
74	36.8	74	33.12	74	29.25
84	12.21	84	19.69	84	21.54
104	10.32	104	9.24	104	12.07
150	9.16	150	6.83	150	9.4
> 150	3.21	> 150	5.53	> 150	3.86

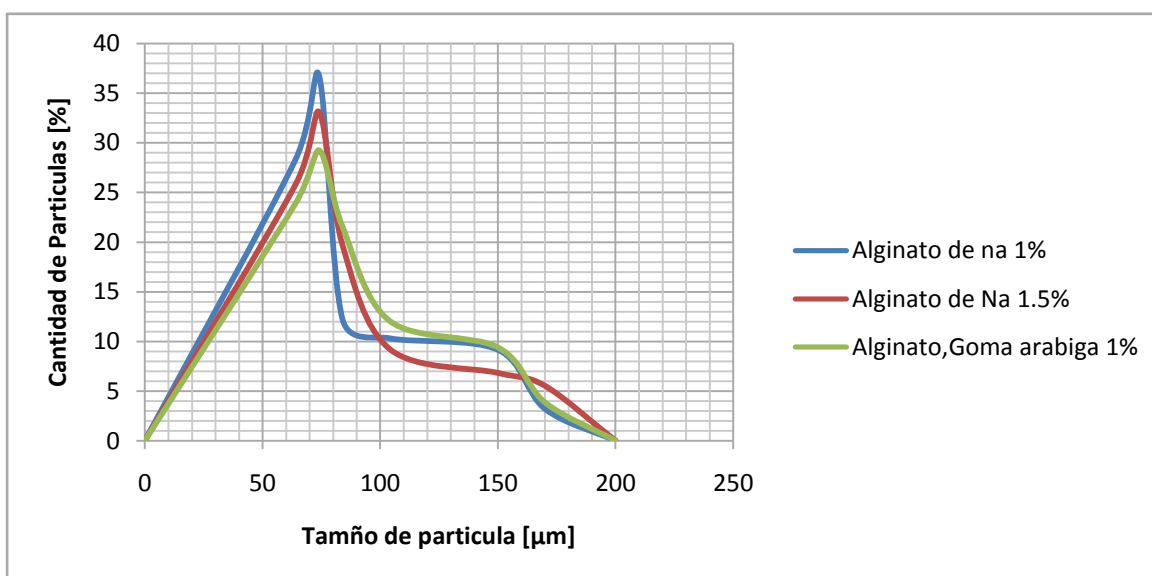


Figura 12. Distribución del tamaño de partícula

En la distribución de tamaño de partícula obtenido de las muestras secadas se observa que cada tamiz recupero polvo con distintas cantidades, el proceso de secado no genera corrientes de aire de atomización ni de secado homogéneas lo que posiblemente genera unión de partículas al momento del secado, falta de homogeneidad en la evaporación de agua, lo que disminuye la eficiencia de la atomización (Masters K, 1972), además de que el polvo tiene mucha afinidad entre si lo que genero aglomeraciones principalmente en los tamices de 104 y 150 μm lo que dificultaba la separación de las partículas, comparándola con los resultados en el anexo IV se observa que en los tamices mencionados existe una

mayor cantidad de polvo, en donde el proceso se realizo con una agitación menos vigorosa y con menos tiempo que los resultados mostrados en la tabla 8.

La mayor cantidad de muestra recuperada se encuentra en el tamiz de malla de 74µm en las tres muestras de polvo evaluadas lo que indica que el proceso genera una distribución similar y es independiente de la cantidad de polímero añadido, este intervalo de tamaño de partícula según referencia indica un tamaño apropiado y dentro del límite aceptable para la distribución de fármacos. Sin embargo la heterogeneidad en el tamaño podría afectar la liberación en tiempos iguales del principio activo.

- **Humedad de la muestra**

Tabla 9. Humedad de la muestra por método de Karl-Fisher

Muestra para Determinar	Peso T1	Karl-Fisher (V1)	Factor de Humedad	Peso Muestra	Karl-Fisher (V1)	Humedad Muestra
Humedad	[mg]	[mL]		[mg]	[mL]	[%]
Alginato de Na 1%	200.034	3.60	8.71	100.01	1.23	10.71
Alginato de Na 1.5.%	200.021	3.54	8.85	100.02	1.37	12.12
Alg de Na+Goma 1%	200.019	3.50	8.96	100.01	1.76	15.76

La humedad de la cada una de las muestras arroja resultados inferiores al 16% de humedad, los polvos recuperados en donde se utilizo alginato de sodio presenta humedades de entre el 10 y el 13 % dependiendo de la cantidad de polímero añadido, este incremento en la humedad puede ser porque al haber más concentración polímero la cantidad de agua residual atrapada es mayor ya que la matriz es más gruesa y posiblemente con un diámetro de poro más reducido, la goma arábica al presentar un mayor afinidad al agua que el alginato posiblemente incorporo mas moléculas de agua en la matriz al momento de secado o por la humedad presente durante su conservación .

La humedad encontrada en las muestra se puede comparar con humedades típicas en polvos para formas farmacéuticas de capsula de gelatina donde el porcentaje promedio es del 13% (Fisher SCI, 2010), donde el polvo secado podría utilizarse para este fin.

- **Identificación de la absorbancia máxima de axetil cefuroxima**

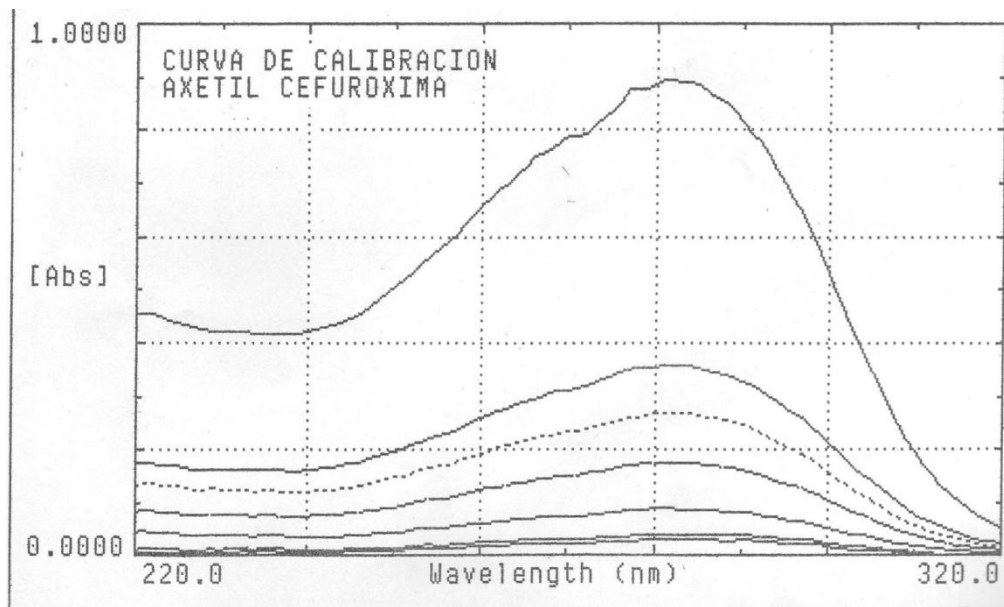


Figura 13. Barrido de identificación en espectro UV de 220 a 320 nm.

Por medio del barrido de 220 a 320 nm con el espectrofotómetro UV se identificó a que longitud de onda la axetil cefuroxima tenía su mayor absorbancia, la figura 15 muestra las curvas de las distintas concentraciones realizadas para la curva tipo, el pico más alto es la dilución más concentrada de la curva. La longitud de onda recomendada en la farmacopea americana, es a 278 nm, por medio de la medición de la escala se comprueba este valor para la muestra de principio activo analizada en el espectro.

- **Curva de Calibración estándar de Axetil cefuroxima**

Tabla 10. Curva tipo del estándar de Axetil cefuroxima

Alícuota	Aforo agua [mL]	Concentración [µg/mL]	Absorbancia a 278 [nm]
0.8	100	0.8	0.0286
1	100	1	0.0380
2	100	2	0.0857
4	100	4	0.1709
6	100	6	0.2622
8	100	8	0.3512
10	100	10	0.8780

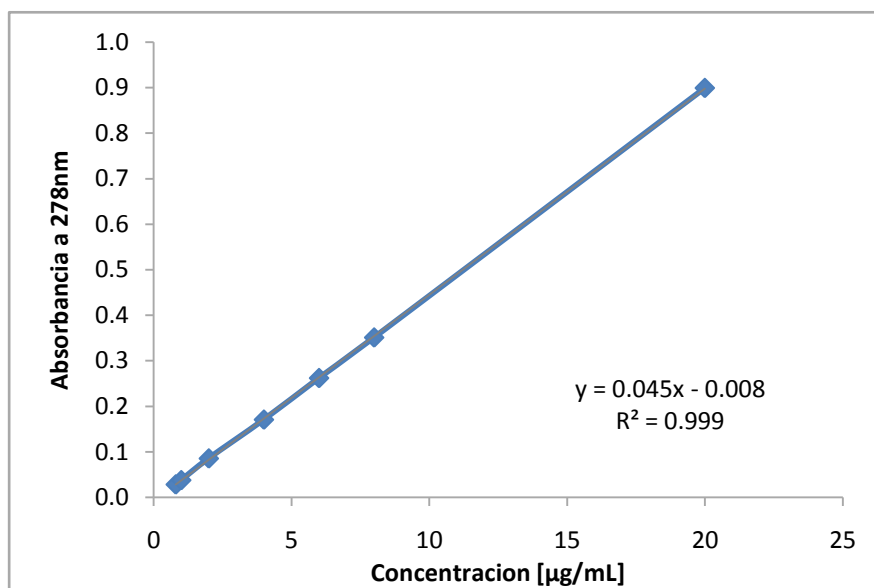


Figura 14. Curva de calibración estándar Axetil cefuroxima

Las diluciones analizadas en el espectro UV generaban valores de absorbancia mayores conforme la concentración del principio activo aumentaba (tabla 9), estos valores graficados y evaluados por medio de una regresión lineal, reflejan una correlación del 99%, esto indica que las diluciones siguen un patrón casi lineal y que el modelo matemático obtenido es apropiado para identificar diluciones a concentraciones desconocida.

- **Valoración de Axetil Cefuroxima**

Tabla 11. Valoración de la axetil cefuroxima

Muestra M1	Peso muestra	Abs muestra	% p.a en M1	Masa de p.a	Eficacia de Encapsulación
	[mg]	[a 278 nm]	[%]	[mg]	[%]
Alginato de Na 1%	1056	0.5821	63.77	301.97	60.15
Alginato de Na 1.5%	1033	0.5739	59.79	289.39	73.15
Alginato+Goma A 1%	1022	0.5436	61.53	301.02	59.24

- Cada gramo de Alginato de sodio 1% contiene 301.97 mg de Axetil cefuroxima
- Cada gramo de Alginato de sodio al 1.5% contiene 289.39 mg de Axetil cefuroxima
- Cada gramo de la mezcla Alginato de sodio-Goma arábica 1:1 al 1% contiene 301.02mg de Axetil cefuroxima.

El método que se basa en la relación que existe entre absorbancias, la potencia del estándar de referencia de la axetil cefuroxima y las diluciones realizadas a partir de una muestra de polvo (USP, 2008), lo que permite identificar el porcentaje de axetil cefuroxima presente en la muestra, este porcentaje es relacionado a la cantidad máxima existente en una dosis de axetil cefuroxima de 500mg.

La tabla 10 muestra las absorbancias medidas en el espectrofotómetro UV, el porcentaje que representan (ver anexo V), La eficacia de encapsulación resulta un valor del 60% con concentraciones de polímero de 1% y del 73% con alginato de sodio al 1.5%, la incorporación de una mayor cantidad de polímero atrapa mas principio activo, además de que la masa recuperada en el proceso es mucho mayor.

Comparando la cantidad de principio activo recuperado por las 3 muestras con tabletas comerciales de 1g de peso con 500mg de axetil cefuroxima, se puede considerar que la cantidad de principio encapsulado en un gramo de polvo es 50mg mas que una dosis intermedia de un comprimido de axetil cefuroxima de 250mg y menor que la dosis máxima posible (Lopez L, et al, 2007, Lopez H, 2009, Bowey, 2009).

CONCLUSIONES

- El proceso de secado por aspersión generó rendimientos de producción intermedios entre el 63 y 66%
- El polvo muestra tamaños menores 150 μm al diámetro ideal para este tipo de formas farmacéuticas.
- La humedad de las muestra se encuentra con valores cercanos a la humedad típica de polvos para su uso en capsulas de gelatina
- Se identificación la axetil cefuroxima así como la cantidad de la misma en la muestra por gramo de polvo recuperado que oscila de 290- 300 mg axetil cefuroxima /g de polvo.
- La eficacia de la encapsulación varía del 60- 70% dependiendo de la cantidad de polímero añadido.
- La dispersión de alginato de sodio al 1.5% secada atrapa en su matriz generada mayor cantidad de axetil cefuroxima.

ANEXO I

INTERVALO DE OPERACIÓN DEL SECADOR POR ASPERSIÓN

Por medio de la modificación de los parámetros de operación del secador. Flujo de aire de atomización, flujo de aire de secado, flujo de alimentación y temperatura (Tabla 11).

Tabla 12. Condiciones de Operación

Variable	Intervalo	Unidades	Parámetro de Secador
Alimentación	3.5 - 15	ml/min	[10] - [30]
Flujo de Secado	20 - 35	m ³ /h	[80] - [100]
Flujo de Aspersión	0.35 – 0.5	m ³ /h	[30] - [100]
Temperatura	130 - 150	°C	-----

Estos parámetros fueron evaluados con agua destilada donde se identificó el agua evaporada y si esta mojaba la cámara, aquellas combinaciones en las cuales resultaba humedad en la cámara de secado fueron descartados para el secado de las muestras.

Esta evaluación la realizaron dos personas para confirmar los intervalos a los cuales existía mucha humedad en la cámara de secado.

ANEXO II

DISPERSION DE LOS POLIMEROS

Alginato de sodio al 1%

Tabla 13. Dispersión de alginato de sodio 1%

Volumen H ₂ O [ml]	Masa (AlgNa) [g]	Agitación [RPM]	Temperatura [°C]	Tiempo [min]	Viscosidad [mPa.s]
250	2.5	500	20	32	310

Alginato de sodio 1.5% (Tabla 3)

Tabla 14. Dispersión de alginato de sodio 1.5%

Volumen H ₂ O [ml]	Masa (AlgNa) [g]	Agitación [RPM]	Temperatura [°C]	Tiempo [min]	Viscosidad [mPa.s]
250	3.75	500	20	32	525

Alginato de sodio – Goma arábica 1:1 al 1%

Tabla 15. Dispersión de alginato de sodio- Goma arábica 1%

Volumen H ₂ O [ml]	Masa (AlgNa) [g]	Agitación [RPM]	Temperatura [°C]	Tiempo [min]	Viscosidad [mPa.s]
250	2.5	500	20	32	115

Las dispersiones se realizaron a la misma temperatura y misma agitación donde se observó el incremento del esfuerzo cortante durante la incorporación de los polímeros, donde el alginato de sodio al 1.5% genera una mayor viscosidad que las otras dos dispersiones en especial la mezcla 1:1 alginato de sodio-goma arábica 1%. La mayor solubilidad de la goma arábica genera una menor viscosidad además de que la goma es soluble a concentraciones hasta del 30% (Lopez H.O. et al, 2009)

ANEXO III

SECADO DE LAS DISPERSIONES

Tabla 16. Secado de Alginato de sodio 1%

PRUEBA	Volumen [ml]	Alimentación [ml/min]	Flujo de Asp. [m ³ /h]	Flujo de Sec. [m ³ /h]	Temperatura [°C]	Tiempo [min]	Peso recup. [g]	Rendimiento [%]
1	250	10	0.357	35	130	50	0.9438	37.75
2	250	6	0.357	28	150	62	1.0962	43.84
3	250	6	0.473	28	130	62	1.0783	43.13
4	250	6	0.473	20	150	62	0.9129	36.51
5	250	6	0.473	35	130	62	1.2389	49.55
6	250	3	0.473	35	130	84	1.3701	54.8

Tabla 17. Secado de Alginato de Sodio 1.5%.

PRUEBA	Volumen [ml]	Alimentación [ml/min]	Flujo de Asp. [m ³ /h]	Flujo de Sec. [m ³ /h]	Temperatura [°C]	Tiempo [min]	Peso recup [g]	Rendimiento [%]
1	250	3	0.473	35	130	90	2.034	54.14
2	250	3	0.473	35	130	82	2.065	55.06
3	250	6	0.473	35	150	60	1.4165	37.77
4	250	6	0.473	35	150	60	1.6395	43.12
5	250	3	0.473	35	150	82	2.0389	54.37

Tabla 18. Secado de Alginato de sodio- Goma arábica 1:1 al 1%.

PRUEBA	Volumen [ml]	Alimentación [ml/min]	Flujo de Asp. [m³/h]	Flujo de Sec. [m³/h]	Temperatura [°C]	Tiempo [min]	Peso recup [g]	Rendimiento [%]
1	250	3	0.473	35	130	80	1.3932	55.73
2	250	3	0.473	35	130	82	1.357	54.28
3	250	6	0.473	35	150	60	0.9565	38.26
4	250	6	0.473	35	150	60	1.104	44.16
5	250	3	0.473	35	150	82	1.3557	54.23

Este anexo muestra la variación de parámetros utilizando las dispersiones de polímeros realizadas, en las cuales se midió el tiempo y el rendimiento en la producción, los flujos mayores de alimentación combinados con flujos menores de secado y menores flujos de aspersión, generan menores rendimientos, flujos de alimentación bajos con flujos de secado y aspersión altos generan un mejor rendimiento ya que existe un mejor secado, aunque el tiempo del proceso es mas tardado pero se obtienen mejores resultados.

Se seleccionaron como parámetros finales una alimentación de 3mL/min, un flujo de aspersión de 0.473 m³/h, flujo de secado de 35m³/h y una temperatura de 130°C.

ANEXO IV

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

Tabla 19. Tamaño de partícula en [μm] y porcentaje de distribución; secadas a 130 °C.

Alginato 1%		Alginato 1.5%	
Tamaño [μm]	%	Tamaño [μm]	%
64	22.73	64	27.9
74	17.23	74	20.44
84	10.21	84	14.69
104	11.94	104	12.07
150	12.92	150	6.4
> 150	24.97	> 150	18.5

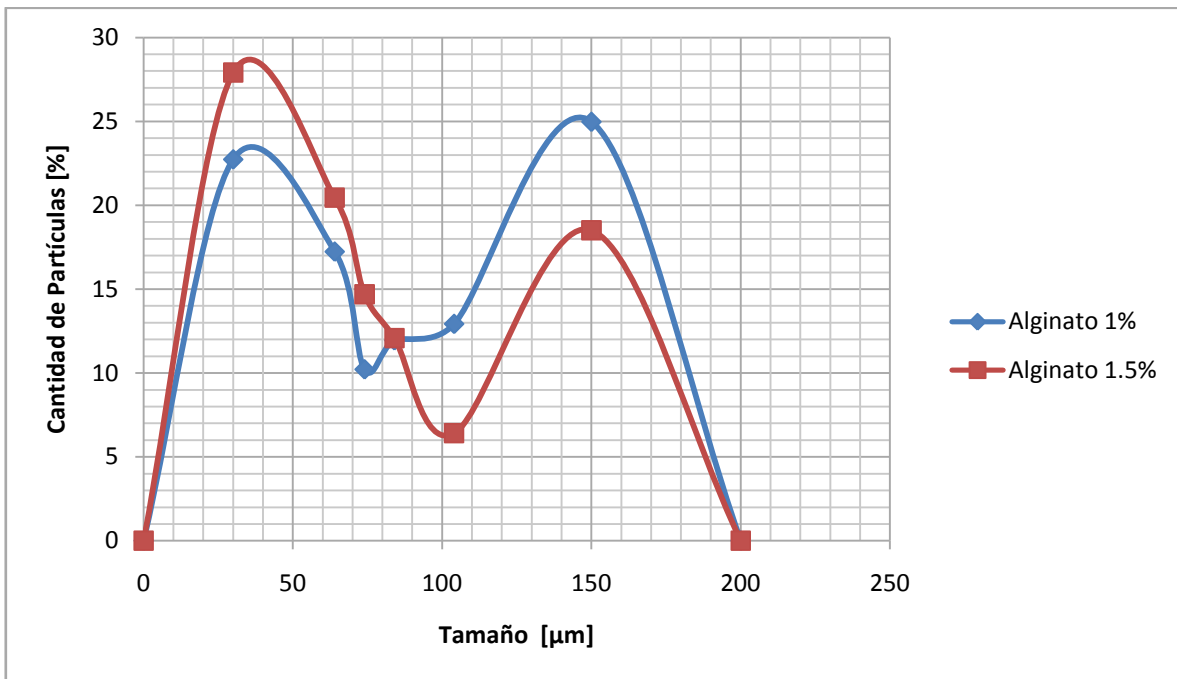


Figura 15. Distribución del tamaño de partícula secadas a 130 °C

Tabla 20. Tamaño de partícula en [μm] y porcentaje de distribución; secadas a 150 °C.

Alginato 1%		Alginato 1.5%	
Tamaño [μm]	%	Tamaño [μm]	%
64	25.68	64	27
74	22.14	74	22.03
84	11.43	84	6.92
104	13.99	104	8.42
150	9.52	150	6.74
> 150	17.24	> 150	28.9

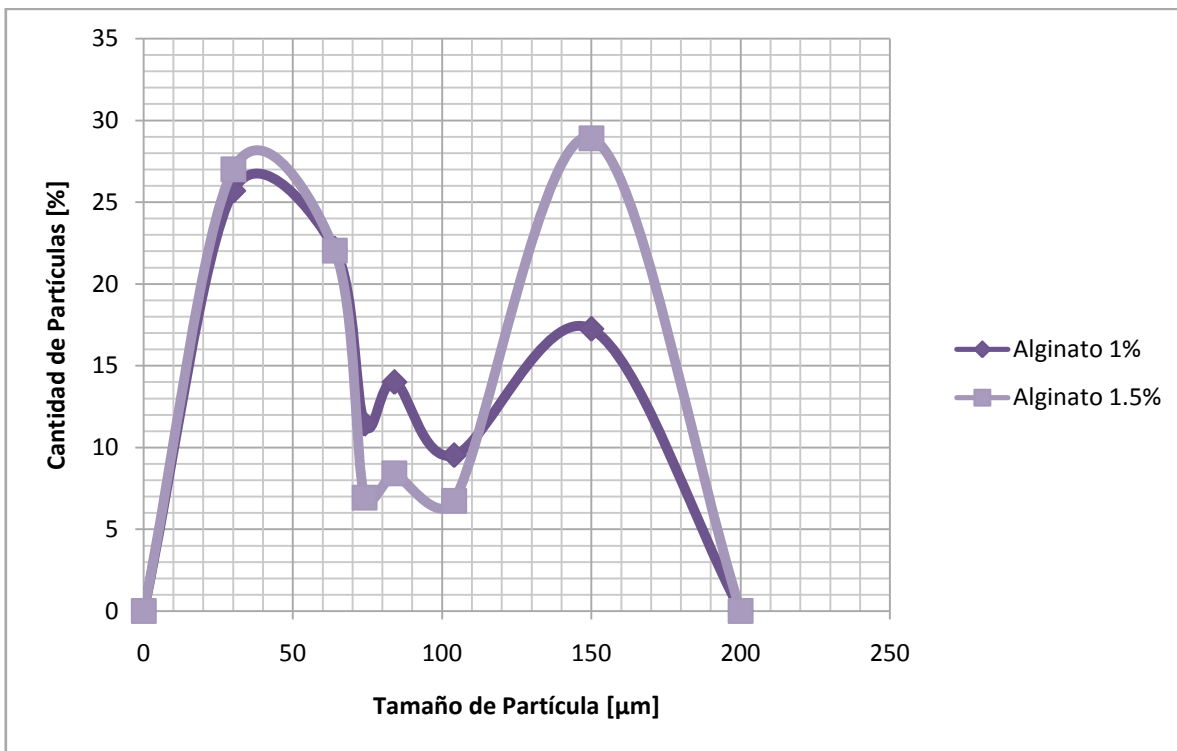


Figura 16. Distribución del tamaño de partícula secadas a 150 °C

Los tamaños de partícula observados presentan una mayor cantidad en los tamices de 64μm y en el de 150 μm, existió aglomeración en el tamiz de 150 por polvo compactado lo que resulto difícil separar, además de que el proceso no se realizo con una agitación mayor y el tiempo fue muy corto.

ANEXO V

- **Valoración del principio activo**

Utilizando la formula 6 donde:

$$M_1 = \frac{Abs\ MTA}{Abs\ STD} \times \frac{Peso\ STD}{Vol.\ al\ que\ se\ aforó\ el\ STD} \times \frac{Alicuota\ del\ STD}{Vol.\ al\ que\ se\ diluyó\ el\ STD} \times \frac{Vol.\ al\ que\ se\ aforo\ la\ MTA}{Peso\ MTA} \times \frac{Vol.\ al\ que\ se\ diluyó\ la\ MTA}{Alicuota\ de\ la\ MTA} \times \frac{Peso\ Prom.\ de\ las\ MTA's}{Vol.\ al\ que\ se\ aforan\ las\ MTA's} \times Pot.\ STD \quad [7]$$

Donde:

Potencia del Estándar = 81.18%

Absorbancia del Estándar = 0.8972

Peso del Estándar = 61.59 mg

Volumen de Aforo Estándar = 100mL

Alícuota del Estándar = 4mL

Volumen de dilución Estándar = 10mL

Volumen de aforo muestra = 500mL

Volumen de dilución muestra= 100mL

Alícuota de la muestras = 2mL

Peso promedio de la muestras = 1038mg

Volumen de aforo muestras = 500mg

Porcentaje de principio activo en la muestra

- *M1 Alginato de sodio 1%*

$$M_1 = \frac{0.5821}{0.8972} \times \frac{61.59}{100} \times \frac{4}{100} \times \frac{500}{1056} \times \frac{100}{2} \times \frac{1038}{500} \times 81.18 = 63.77\%$$

- *M1 Alginato de sodio 1.5%*

$$M_1 = \frac{0.5339}{0.8972} \times \frac{61.59}{100} \times \frac{4}{100} \times \frac{500}{1033} \times \frac{100}{2} \times \frac{1038}{500} \times 81.18 = 59.79\%$$

- *M1 Alginato de sodio- Goma arábica 1%*

$$M_1 = \frac{0.5436}{0.8972} \times \frac{61.59}{100} \times \frac{4}{100} \times \frac{500}{1022} \times \frac{100}{2} \times \frac{1038}{500} \times 81.18 = 61.53\%$$

Las absorbancias obtenidas indican que existe axetil cefuroxima presente en la muestra evaluadas, con la fórmula 7 que relaciona las diluciones hechas permitió identificación de la cantidad presente en toda la muestra no existe confirmación de que la axetil cefuroxima des pues del proceso de secado continua con la actividad biológica, para esto se debe realizar una prueba microbiológica para confirmar esto.

El porcentaje de axetil cefuroxima presente en cada muestra llega a valores cercanos o mayores del 60% con respecto a la dilución de 500mg de axetilcefuroxima que fue la concentración máxima posible y la que obtuvo al mayor absorbancia,

Masa de principio activo en muestra

- Masa de p.a en alginato de sodio 1%

$$M_2 = \frac{500mg\ STD \times M_1}{Peso\ de\ muestra\ [g]} \quad [8]$$

$$M_2 = \frac{500mg\ STD \times 0.6377}{1.056} = 301.97\ mg\ de\ axetil\ cefuroxima/g\ polvo$$

- Masa de p.a en alginato de sodio 1.5%

$$M_2 = \frac{500mg\ STD \times 0.5979}{1.033} = 289.39\ mg\ de\ axetil\ cefuroxima/g\ polvo$$

- Masa de p.a en alginato de sodio-Goma arábica 1%

$$M_2 = \frac{500mg\ STD \times 0.6153}{1.022} = 301.02\ mg\ de\ axetil\ cefuroxima/g\ polvo$$

Con base a los porcentajes obtenidos y la cantidad de polvo evaluado se determino que existen en las 3 muestras cerca de 300mg de axetil cefuroxima en cada gramo de polvo seco, lo que indica cerca del 30 % de la muestra es principio activo encapsulado y que el proceso de secado ha funcionado para el fin propuesto.

Eficacia de encapsulación

$$EE (\%) = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100 \quad [1]$$

- *Alginato de sodio 1%*

Masa recuperada en secado= 2.49 g

Masa teórica de axetil cefuroxima= 1250 mg

Masa de axetil cefuroxima/g de polvo= 301.97mg

Masa total de axetil cefuroxima= 751.90 mg

Porcentaje de encapsulación = 60.15%

- *Alginato de sodio 1.5%*

Masa recuperada en secado= 3.16 g

Masa teórica de axetil cefuroxima= 1250 mg

Masa de axetil cefuroxima/g de polvo= 289.39mg

Masa total de axetil cefuroxima= 914.47 mg

Porcentaje de encapsulación = 73.15%

- *Alginato de sodio- Goma arábica 1%*

Masa recuperada en secado= 2.46 g

Masa teórica de axetil cefuroxima= 1250 mg

Masa de axetil cefuroxima/g de polvo= 301.02mg

Masa total de axetil cefuroxima= 740.5 mg

Porcentaje de encapsulación = 59.24%

Comparando la cantidad e principio activo recuperado en cada proceso de secado con la cantidad teórica añadida a la dispersión inicial refleja valores cercanos al 60%, estos valores se consideran intermedios aunque en referencias utilizando el mismo equipo de secado se obtienen valores similares si se añadiera al equipo un filtro para colectar polvos después del ciclón y mejorar así el rendimiento.

REFERENCIAS

1. Bowey E. (2009), *Alginate Microparticles produced by spray drying for oral insulin delivery*, Queen's University, Canada.
2. Buchi Inc. (2009). *Buchi mini spray dryer B-290*. Retrieved 06/29, 2009, from, http://www.buchi.com/Mini_Spray_Dryer_B-290.179.0.html
3. Chan, A. W-J. (2007). *Controlled synthesis of stimuli-responsive network alginate*. (PhD, Queen's University).
4. Dennis J. McHugh.(2000) *Production, Properties and Uses of Alginates*. Department of Chemistry, University College. University of New South Wales. Australian Defence Force Academy. Campbell, ACT 2600, Australia
5. Direct Industry, (2009), *Desempolvador tipo ciclon*, www.directindustry.es/prod/air-specialist/desempolvador-ciclon-22204-236389.html
6. Domingues G., (2008), *Micropartículas nanorrevestidas contendo um fármaco modelo hidrofóbico: preparação em etapa única e caracterização biofarmacêutica*, Química Nova, Vol. 31 no. 8, São Paulo Brasil.
7. Fisher SCI (2010), *Tituladores de Ion selectivo, Técnica volumétrica de Karl-Fisher para determinar humedad*, de www.fishersci.com.mx/orion
8. Foust, A.S., (1997), *Principios de Operaciones Unitarias*, CECSA, Marcombo, Colombia.
9. Geankoplis, J.C., (1998), *Procesos de Transporte y Operaciones Unitarias*, CECSA, México.
10. Gutiérrez, F. (1984), *Memoria del Curso Sobre Deshidratación de alimentos*, XV Congreso Nacional de Ciencia y Tecnología de Alimentos, Atam, México.
11. Kern, D.Q., (1991), *Procesos de Transferencia de Calor*, CECSA, México.
12. Kirk, Raymond; Othmer, Donald F.(1998), "Enciclopedia de Tecnología Química". 1ª edición. 1 vol. México: Limusa.
13. López H. Darío, Gómez C. Martha, (2009), *Preparación de microesferas mediante secado por aspersion*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos CIDEM. La Habana, Cuba.
14. López H. O, (2009), *Características del Aceite de Semillas de Curbita pepo L. Microencapsulado mediante secado por aspersion con Maltodextrina y Goma Arabiga*, Lat. Am. J. Pharm. 28 (4): 628-32.
15. Masters, K., (1972), *Spray Drying*, Leonard Hill Books London and Intertext Publisher.

16. Mc Cabe W.L., (1995), Operaciones Básicas de Ingeniería Química, Mc Graw Hill, México.
17. Mendoza G.N., Romo L.M., Serratos C.I., (2003), *Dimensionamiento y Construcción de un Secador por Aspersión de Nivel Laboratorio*, Tesis,UPIBI, IPN. México.
18. Mosquera M., (2007), *Diseño de microesferas estructuradas para la protección, vehiculización y dosificación de principios activos complejos*, Farmespaña Industrial.
19. Murillo M. Espuelas S.,Vitas A. I., Rendo M. J. (2001), *Liberación controlada de principios activos mediante empleo de formulaciones galénicas*, Revista médica universidad de Navarra, Vol. 45 España.
20. Rodríguez L., Chiappetta D, Széliga M, Fernández A, Cregni C, (2007), *Micropartículas de alginato conteniendo paracetamol*, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
21. Sáez V., Lopez L., Hernaéz E., (2004), *Liberación controlada de fármacos. Micropartículas*, Revista iberoamericana de Polímeros, Vol. 52, España.
22. Salas S. G.,(2005), *Aplicación del Método Fotométrico para la Detección de la Distribución de Tamaño de Micro Partículas*, Información Tecnológica, Vol. 16 no. 4, Chile.
23. Salazar J.A. Yañes J, (2002), *Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación*, Avance y Perspectiva Vol. 21, Cinvestav, México D.F.
24. Sánchez S., Guzmán M., (2006), *Micropartículas de Pectina con Budesonida preparadas por spray-drying*, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá 28871, Madrid España.
25. Scott L. J., (2001), Ormrod D , Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 61:10 1455-500
26. USP,(2008), Cefuroxime axetil, Official monographs, The United States Pharmacopeial Convention, 177-178. USA.
27. Vila Jato, (2007), *Fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Tecnología Farmacéutica*, Volumen : Aspectos capítulo 10, <http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20I/Microencapsulacion.htm>