



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERÍA QUÍMICA  
E INDUSTRIAS EXTRACTIVAS

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación

Micronización de glibenclamida mediante  
el proceso de gas antisolvente

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA QUÍMICA

PRESENTA

Ing. Alfredo Salvador Consuelo García

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Octavio Elizalde Solís

Dr. Abel Zúñiga Moreno



Ciudad de México, junio de 2021



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la **Ciudad de México** el día 05 del mes junio del año 2021, el que suscribe **Alfredo Salvador Consuelo García** alumno del Programa de **Maestría en Ciencias en Ingeniería Química** con número de registro **A190061**, adscrito a **Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la ESIQIE**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Octavio Elizalde Solís** y del **Dr. Abel Zúñiga Moreno** y cede los derechos del trabajo intitulado **“Micronización de glibenclamida mediante el proceso de gas antisolvente”** al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **Unidad Profesional Adolfo López Mateos, s/n ESIQIE, Edif. 8 3er. Piso SEPI, Col. San Pedro Zacatenco, Alcaldía Gustavo A. Madero C.P. 07738** Teléfonos: (55) 57 29 60 00, Ext. 55113 / 55124 o a los correos [alfredosalvadorclgarcia@hotmail.com](mailto:alfredosalvadorclgarcia@hotmail.com) y [oelizalde@ipn.mx](mailto:oelizalde@ipn.mx). Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Alfredo Salvador Consuelo García

Nombre y firma



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

## SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

### ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de  siendo las  horas del día  del mes de  del  se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Posgrado de:  para examinar la tesis titulada:

del (la) alumno (a):

Apellido Paterno:	CONSUELO	Apellido Materno:	GARCÍA	Nombre (s):	ALFREDO SALVADOR
-------------------	----------	-------------------	--------	-------------	------------------

Número de registro:

Aspirante del Programa Académico de Posgrado:

Una vez que se realizó un análisis de similitud de texto, utilizando el software antiplagio, se encontró que el trabajo de tesis tiene 6 % de similitud. **Se adjunta reporte de software utilizado.**

Después que esta Comisión revisó exhaustivamente el contenido, estructura, intención y ubicación de los textos de la tesis identificados como coincidentes con otros documentos, concluyó que en el presente trabajo **SI  NO  SE CONSTITUYE UN POSIBLE PLAGIO.**

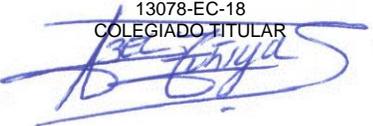
**JUSTIFICACIÓN DE LA CONCLUSIÓN:** *(Por ejemplo, el % de similitud se localiza en metodologías adecuadamente referidas a fuente original)*  
**El informe de similaridad de la plataforma TURNITIN reporta que el porcentaje de similitud se encuentra en combinaciones de palabras, nombres de variables y términos comúnmente empleados en temas de este tópico, lo cual muestra la originalidad de éste.**

**\*\*Es responsabilidad del alumno como autor de la tesis la verificación antiplagio, y del Director o Directores de tesis el análisis del % de similitud para establecer el riesgo o la existencia de un posible plagio.**

Finalmente y posterior a la lectura, revisión individual, así como el análisis e intercambio de opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR  SUSPENDER  NO APROBAR**  la tesis por **UNANIMIDAD  o MAYORÍA**  en virtud de los motivos siguientes:  
**El trabajo desarrollado y documento cumplen con los criterios y calidad para un trabajo de maestría en ciencias.**

### COMISIÓN REVISORA DE TESIS

  
 DR. OCTAVIO ELIZALDE SOLÍS  
 DIRECTOR DE TESIS  
 13078-EC-18  
 COLEGIADO TITULAR

  
 DR. ABEL ZUÑIGA MORENO  
 EXTERNO  
 2º DIRECTOR DE TESIS

  
 DRA. JULIA LILIANA RODRIGUEZ SANTILLÁN  
 14256-EA-19  
 COLEGIADO TITULAR

  
 DR. JUAN RAMÓN AVENDAÑO GÓMEZ  
 14323-EF-19/6  
 COLEGIADO TITULAR

  
 DRA. CARMEN REZA SAN GERMÁN  
 12261-ED-16  
 ASIGNATURA

  
 DRA. GUADALUPE SILVA OLVERA  
 PRESIDENTA DEL COLEGIO DE PROFESORES

  
 SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
 INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
 ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERÍA QUÍMICA  
 DIRECCIÓN DE INDUSTRIAS EXTRACTIVAS

## AGRADECIMIENTOS

Cuando egresé de la licenciatura de la ESIQIE y tras haber formado parte del CECyT 9 "Juan de Dios Bátiz", ambas escuelas del Instituto Politécnico Nacional, no imaginé que este último me volvería a recibir con los brazos abiertos para continuar mi formación en el posgrado. Menos aún que volvería a mi casa, la ESIQIE, donde me había convertido en profesional años antes.

Ahora que he culminado mis estudios de maestría, quiero agradecer precisamente al Instituto, y especialmente a la ESIQIE, por permitirme formar parte una vez más de su comunidad. Cada miembro de ella ha contribuido a hacer este proyecto posible. Al respecto hago mención particular de la Dra. Guadalupe Silva Oliver, Directora de la ESIQIE, del Dr. Édgar Ramírez Jiménez, Jefe de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación (SEPI), del Dr. Sergio Odín Flores Valle, Coordinador del programa al que pertenezco, de los miembros del jurado evaluador, y del personal de la SEPI, quienes me recibieron en mis primeros pasos de esta aventura emocionante, y me han guiado en ella hasta el último segundo.

Por supuesto, y esperando no quedarme corto en mis palabras, también ofrezco mi más sincero y profundo agradecimiento al Dr. Octavio Elizalde Solís, mi siempre seguro mentor durante este «viaje» lleno de subidas y bajadas, de tropiezos y muchos aciertos. Desde el día en que lo conocí él ha depositado su entera confianza en mí, y espero haber respondido a la misma. Agradezco igualmente al Dr. Abel Zúñiga Moreno también como guía en este proyecto, así como a mis compañeros del laboratorio, por brindarme su amistosa compañía, además de ayudarme en varios momentos, como con la instalación de los equipos del sistema GAS/SAS o con la calibración de los instrumentos de medición.

Así mismo quiero agradecer a mis profesores de la maestría, por acercarme con sus conocimientos, experiencia, también su comprensión y consejo, a los límites de la ciencia y la tecnología. Entre ellos resalto la especial colaboración a este proyecto de la Dra. Carmen Magdalena Reza San Germán, quien no sólo me adentró en el fascinante universo de la nanotecnología, sino que también puso a mi disposición su experiencia en dicho campo, así como los recursos de su laboratorio. De la misma forma el Dr. Benjamín Marcos Marín Santibáñez no sólo me mostró una visión nueva de la matemática, sino que me ofreció su apoyo mediante su crucial e irremplazable experiencia técnica al efectuar cada una de las micrografías que he utilizado para la obtención de los resultados que aquí presento. Esto incluso durante los tiempos más difíciles de la epidemia de COVID-19 en el año 2020. También quiero hacer mención del Dr. Christian Bouchot, que además de adentrarme en el divertido ambiente del software libre, puso a disposición del proyecto los recursos de su laboratorio, como la celda y bomba de alimentación de solución que he utilizado, así como los equipos para la calibración de los instrumentos que utilicé.

Agradezco finalmente al CONACyT por brindarme la oportunidad de desempeñarme profesionalmente en el apasionante mundo de la ciencia, así como al Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías del IPN por permitirme acceder al uso de sus instalaciones para el desarrollo de este proyecto, lo mismo que al Dr. Francisco Rodríguez González del CEPROBI por las facilidades que brindó en el análisis de muestras físicas.

## DEDICATORIAS

Al igual que en todos los episodios importantes de mi vida, mi familia merece la dedicatoria de esta tesis. Ellas son mi madre, Martha García Damián, mi abuela, Gloria Damián Clemente, y mi hermana, Nidia Ambar García Damián.

Sin embargo, quiero resaltar el especial apoyo que he recibido de mi madre en la culminación de mis estudios de maestría. Porque fue incluso antes que yo quien vislumbró las cosas que podría lograr ingresando al posgrado. También ha creído en mí a cada instante de este «viaje» que partió desde antes de mi admisión al programa, motivándome en mis momentos de debilidad y serenándome al encontrarme en la intranquilidad, nunca desconfiando de mi capacidad y tenacidad.

Más aún, mi madre me ha acompañado con algo muy difícil de encontrar y que valoro mucho a título personal, es decir, su escucha atenta, inteligente y honesta de hechos difíciles de comprender incluso en el medio profesional. Pues es infrecuente conseguir el interés sobre asuntos de índole abstracta como es la ingeniería química, pero mi madre en toda ocasión ha mostrado verdadera disposición a conocer mis hazañas y hallazgos, valorándolos con perspectiva humana, pero tampoco olvidando su dimensión científica.

Dedico, pues, este libro a ellas 3, mi familia, pero notando el destacado papel que ha tenido mi madre en el desarrollo de esta aventura.

# Contenido

	pág.
Índice de figuras	iv
Índice de tablas	vi
Nomenclatura	vii
Resumen	x
Abstract	xi
Introducción	xii
Capítulo 1. Antecedentes	1
1.1 Técnicas de redimensionamiento de partículas sólidas	1
1.1.1 Técnicas en estado sólido	1
1.1.2 Técnicas para fluidos	2
Cristalización en líquidos	2
Cristalización en gases	2
Secado	3
1.1.3 Fluido supercrítico	4
1.2 Técnicas de redimensionamiento mediante fluidos supercríticos	5
1.2.1 Cristalización supercrítica	5
1.2.2 Secado supercrítico	7
Variantes de la técnica	8
1.2.3 Ventajas de la técnica GAS/SAS frente a otras técnicas	10
1.2.4 Ejemplos de uso de la técnica GAS/SAS	12
1.3 Fenómenos físicos involucrados	15
1.3.1 Difusión de materia	15
1.3.2 Colisiones moleculares	16
1.3.3 Electrostática molecular	17
1.3.4 Flujo de un fluido	18
Capítulo 2. Metodología experimental	21
2.1 Selección del disolvente	21
2.1.1 Ventaja de la acetona como disolvente de la glibenclamida	21
2.1.2 Ventaja de la acetona como sustancia de toxicidad baja	22
2.2 Selección del fluido supercrítico	23
2.3 Selección de técnicas de caracterización	25
2.3.1 Descripción general	25

	pág.
2.3.2 Difracción de rayos X	25
2.3.3 Microscopía de fuerza atómica	26
2.4 Soluciones de glibenclamida	29
2.4.1 Concentración de las soluciones	29
2.4.2 Elaboración	29
2.5 Equipo GAS/SAS	30
2.5.1 Celda de alimentación	30
2.5.2 Sistema de alimentación de fluido supercrítico	32
2.5.3 Celda de separación	33
2.5.4 Operación	34
Tiempo de operación y flujo gaseoso	35
Recolección de sólido seco	35
 Capítulo 3. Propuestas teóricas en torno al proceso GAS/SAS	 37
 3.1 Descripción general	 37
3.2 Perfil de disolución	38
3.2.1 Planteamiento inicial	38
3.2.2 Definición	38
3.2.3 Tasa de disolución	39
3.2.4 Tiempo de disolución	40
Geometrías regulares	40
Geometrías prismáticas	41
3.2.5 Geometría de partícula	41
3.2.6 Difusión del soluto	43
3.2.7 Ecuaciones de perfil de disolución	45
3.2.8 Influencia de la estructura física	46
Tamaño de partícula	46
Geometría de partícula	47
3.3 Formación de gotas en el proceso GAS/SAS	49
3.4 Hipótesis de las gotas colisionantes	51
3.4.1 Características del modelo	52
3.4.2 Colisiones en función del tiempo	53
3.4.3 Tamaño de gota en función del tiempo	54
3.4.4 Velocidad de las moléculas de fluido supercrítico	57
3.4.5 Relación entre material sólido y materia líquida	57
3.5 Formación de las partículas sólidas	59
3.5.1 Factores que determinan la geometría de partícula	60

	pág.
3.5.2 Convección en las gotas	62
Gotas de solución no saturada	63
Gotas de solución saturada	64
3.5.3 Cristalización	64
Hipótesis de la proyección aleatoria	65
Área de proyección	67
3.6 Resumen de las propuestas	69
Capítulo 4. Resultados de la micronización de glibenclamida	73
4.1 Caracterización de la glibenclamida de origen	73
4.1.1 Difracción de rayos X	73
4.1.2 Microscopía de fuerza atómica	73
4.1.3 Microscopía óptica	75
4.2 Caracterización de la glibenclamida procesada	75
4.2.1 Microscopía óptica	75
4.2.2 Análisis de imágenes	76
4.2.3 Análisis de datos	78
Ejemplo de análisis	78
Resultados obtenidos	79
Conclusiones	90
Perspectivas	92
Referencias	94
Anexo A. Calibraciones	98
Transductor de temperatura	98
Transductor de presión	100
Anexo B. Ejemplos de interpretación de datos sobre perfiles de disolución	102
Anexo C. Ajuste del parámetro geométrico $\theta$	105

## Índice de figuras

	pág.
Figura 01. Estructura química de la glibenclamida	xii
Figura 02. Diagrama de fases del dióxido carbono	4
Figura 03. Esquema del proceso RESS	5
Figura 04. Diagrama de flujo del proceso GAS/SAS	7
Figura 05. Diagrama de flujo del proceso ASES	9
Figura 06. Diagrama de flujo del proceso SEDS	10
Figura 07. Diagrama de flujo del proceso SFEE	10
Figura 08. Flujo cilíndrico de un fluido	19
Figura 09. Curvas de solubilidad de la glibenclamida en diferentes disolventes	21
Figura 10. Representación gráfica del fenómeno de difracción	26
Figura 11. Esquema de funcionamiento del microscopio de fuerza atómica	27
Figura 12. Diagrama de instrumentación y control del sistema GAS/SAS empleado	31
Figura 13. Partícula con forma de filamento disolviéndose	42
Figura 14. Esquema de transición de geometrías en función del parámetro geométrico $\theta$	43
Figura 15. Perfiles de disolución para diferentes valores de $\Lambda$	47
Figura 16. Perfiles de disolución para diferentes valores del parámetro $\theta$	47
Figura 17. Ruptura en gotas de un perfil de flujo parabólico	49
Figura 18. Esquema de transición entre geometrías de gota	52
Figura 19. Esquema de colisión entre moléculas de fluido supercrítico y gota	53
Figura 20. Interacción CO <sub>2</sub> / acetona	55
Figura 21. Curva del campo eléctrico generado por una estructura sólida en función de $\theta$	61
Figura 22. Flujo convectivo al interior de la gota	63
Figura 23. Esquema de proyección aleatoria de las moléculas de soluto en la gota saturada	65

	pág.
Figura 24. Área proyección de la mayor parte de las moléculas de soluto y partícula sólida resultante	68
Figura 25. Diagramas espectrales de difracción rayos X	73
Figura 26. Micrografías glibenclamida por MFA	74
Figura 27. Partículas glibenclamida (sin procesar) vistas al microscopio óptico	75
Figura 28. Comparación de partículas: previo y posterior a GAS/SAS (100 bar, 50 °C, 1 mg/ml) sobre pared de celda	77
Figura 29. Ejemplo de enrejado para una micrografía analizada	78
Figura 30. Análisis por variable: pared, 4 mg/ml	82
Figura 31. Análisis por variable: pared, 50 °C	83
Figura 32. Análisis por variable: tapa, 4 mg/ml	84
Figura 33. Análisis por variable: tapa, 50 °C	85
Figura 34. Relación entre la geometría de gota calculada, concentración y temperatura	87
Figura A-01. Curva de calibración temperatura	99
Figura A-02. Curva de calibración presión	101
Figura A-03. Partículas de glibenclamida por SEM y perfil de disolución correspondiente	102
Figura A-04. Partículas de resveratrol por FESEM y perfil de disolución correspondiente	103

## Índice de tablas

	pág.
Tabla 01. Resumen de técnicas de redimensionamiento por fluidos supercríticos	11
Tabla 02. Uso del proceso GAS/SAS en el siglo XXI	12
Tabla 03. Puntos críticos de diferentes sustancias	23
Tabla 04. Propiedades de las sustancias empleadas en la solución líquida	29
Tabla 05. Correspondencia entre $\theta$ y la geometría de las partículas en disolución	43
Tabla 06. Resultados obtenidos mediante GAS/SAS a una presión de 100 bar	80
Tabla 07. Relaciones teóricas y correlaciones entre las variables del proceso GAS/SAS y la concentración $C$	88
Tabla 08. Relaciones teóricas y correlaciones entre las variables del proceso GAS/SAS y la temperatura $T$	88

## Nomenclatura

### Abreviaturas

ASES	Sistema de extracción por disolvente en aerosol
GAS/SAS	Proceso de redimensionamiento por gas antisolvente
MFA	Microscopio de fuerza atómica
NIST	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología
PZT	Actuador piezotubo
RESS	Expansión rápida de soluciones supercríticas
RESOLV	Expansión rápida de soluciones supercríticas en un disolvente líquido
SEDS	Dispersión estimulada de soluciones por fluidos supercríticos
SFEE	Emulsiones para la extracción por fluidos supercríticos
SPM	Microscopio de sonda de barrido
XRD	Difracción de rayos X

### Símbolos matemáticos

$\vec{A}$	Vector de superficie
$c$	Cantidad de colisiones moleculares
$c_{sol.}$	Cantidad de moléculas de soluto presentes en gota
$c_{\gamma}$	Cantidad de moléculas en gota
$C_{ext.}$	Concentración sobre la superficie de gota
$C_{int.}$	Concentración sobre capa al interior de gota
$C_{máx.}$	Concentración molar máxima
$C_{sat.}$	Concentración de saturación
$C_{sist.}$	Concentración molar del sistema
$C'$	Concentración másica de soluto en solución
$D_a$	Diámetro de la línea de alimentación de solución
$D_c$	Diámetro menor promedio de partícula
$D_l$	Diámetro mayor promedio de partícula
$D_{\gamma_0}$	Diámetro inicial de gota
$\vec{E}$	Campo eléctrico

$g$	Aceleración gravitacional neta
$G_{FSC}$	Gasto volumétrico del fluido supercrítico
$h$	Radio mayor de gota
$h_i$	Coordenada horizontal en pixeles de imagen
$k$	Relación entre longitud equivalente y radio de partícula
$k_i$	Coordenada vertical en pixeles de imagen
$m_{FSC}$	Flujo en masa del fluido supercrítico
$m_\gamma$	Masa de gota
$n_A$	Cantidad de sustancia $A$ en una partícula sólida
$n_{FSC}$	Flujo molar del fluido supercrítico
$N_A$	Constante de Avogadro
$\vec{N}_A$	Flux de materia para el componente $A$
$p_M$	Peso molecular
$p_{M_{FSC}}$	Peso molecular del fluido supercrítico
$P$	Presión
$P_M$	Peso molecular de la glibenclamida
$P_{M_{ac.}}$	Peso molecular de la acetona
$P_P$	Probabilidad de proyección
$\Delta \phi$	Caída de presión por unidad de longitud
$q$	Carga eléctrica
$r_P$	Tamaño longitudinal mínimo promedio de partícula sólida, o radio de partícula
$r_r$	Radio de ruptura de perfil
$r_{sat.}$	Radio de la zona de saturación en gota
$r_\gamma$	Tamaño longitudinal mínimo promedio de gota, o radio de gota
$R_m$	Relación material
$R$	Radio máximo de perfil
$\vec{s}$	Vector de posición
$S$	Área total de una superficie gaussiana
$t$	Coordenada temporal
$T$	Temperatura absoluta
$\hat{u}_c$	Vector unitario
$v$	Volumen molar

$V$	Volumen
$\vec{v}$	Campo de velocidad
$\bar{v}_{FSC}$	Velocidad promedio de fluido supercrítico
$v_{m\acute{a}x.}$	Velocidad máxima de flujo
$v_{prom.}$	Velocidad molecular promedio
$v_r$	Velocidad de ruptura de perfil
$x$	Fracción molar de soluto en solución
$x_A$	Fracción molar de la sustancia $A$
$x_{soln.}$	Fracción molar de soluto en solución de gota

### Letras griegas

$\delta$	Densidad de gota
$\delta_{FSC}$	Densidad del fluido supercrítico
$\Delta$	Densidad de probabilidad de proyección
$\epsilon$	Permitividad eléctrica
$\theta$	Parámetro geométrico
$\Lambda$	Longitud equivalente
$\mu$	Viscosidad de fluido
$\rho$	Densidad de fluido
$\rho_A$	Densidad molar de $A$
$\rho_{ac.}$	Densidad de la acetona
$\sigma$	Área superficial de la partícula
$\vec{\tau}$	Campo de esfuerzo tangencial
$\tau_{AB}$	Tasa de disolución de $A$ en $B$
$\phi_A$	Flujo de materia de la sustancia $A$
$\omega$	Medio ángulo de proyección

## Resumen

La micronización o redimensionamiento por miniaturización de las partículas de glibenclamida de este proyecto responde a la necesidad de incrementar la capacidad de solubilización de este fármaco en agua, con el fin de dar pasos hacia adelante para aumentar su biodisponibilidad. Esto tiene especial relevancia en la generación de un tratamiento más efectivo de la diabetes tipo II, enfermedad en la que se emplea el medicamento.

Para conseguir dicha micronización se seleccionó el proceso de gas antisolvente (GAS/SAS) de entre una amplia gama de técnicas de redimensionamiento de partículas sólidas dada la simplicidad y economía que ofrece. También se eligió bajo argumentos de seguridad y eficiencia los compuestos químicos que participan en el proceso, específicamente dióxido de carbono en estado supercrítico y acetona.

La detección de los cambios ocurridos se efectuó mediante la caracterización de las partículas de glibenclamida, distinguiendo su cristalinidad con la técnica de difracción de rayos X (DRX), observando la forma de su superficie por microscopía de fuerza atómica (MFA), y sobre todo distinguiendo su tamaño y geometría a través de la microscopía óptica.

Se determinó en todos los casos, respecto a las partículas de glibenclamida iniciales, la disminución del tamaño de las mismas, con diferentes grados de alargamiento, esto en función de la concentración de las soluciones alimentadas al proceso, así como de las temperaturas a las cuales se llevó a cabo la operación. También se observó una mejora en su capacidad de solubilización en agua.

Para la interpretación de la información obtenida mediante los experimentos señalados, se desarrolló un marco teórico con el cual ha sido posible determinar qué condiciones de operación del proceso de gas antisolvente son las idóneas para lograr la mayor velocidad de solubilización del fármaco en agua.

## **Abstract**

Glibenclamide solid particles micronization, or redimensioning by size reduction, is necessary to increase the solubilization capability of this drug in water in order to contribute about its biodisponibility. This has special relevance at generating a more effective treatment for diabetes type II, a disease in which this medicine is used.

The antisolvent gas process (GAS/SAS) was chosen to reach micronization from an ample set of solid particles redimensioning techniques, due to its simplicity and economy. Chemicals were also selected using security and efficiency arguments; these compounds were supercritical carbon dioxide and acetone.

Changes were detected by glibenclamide particles characterization. Cristalinity was determined with the X-ray diffracton technique (XRD). Imaging of the shape of their surface was done with atomic force microscopy (AFM), and their size and geometry was obtained using optic microscopy.

After micronization, it was observed glibenclamide size diminution and different lengthening grades, both related with solution concentration and temperature on GAS/SAS process. Besides, the solubility of this drug in water was improved.

A theoretical frame was developed to interpret generated experimental information. It was possible to determine the most appropriate operating conditions of the antisolvent gas process in order to reach larger solubilization rates of the processed drug in water.

## Introducción

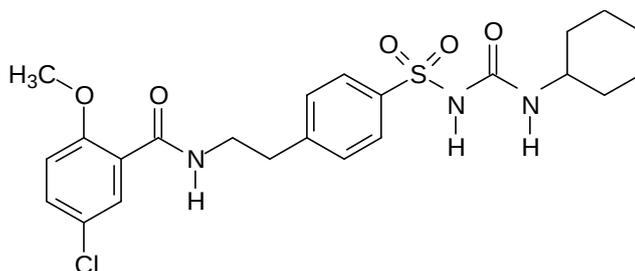
Existe una tendencia en el ámbito farmacéutico que consiste en incrementar la biodisponibilidad de los medicamentos alterando únicamente la estructura física de las partículas sólidas que los conforman. El concepto de *biodisponibilidad* indica la rapidez de absorción de un fármaco por parte del tejido hacia el cual va dirigido. Dicho valor se conoce a partir de las concentraciones que presente el medicamento sobre el tejido en función del tiempo, además de compararlas con las concentraciones obtenidas mediante la administración por vía intravenosa [1].

Determinar con exactitud dichas concentraciones resulta impracticable para una gran variedad de medicamentos. Por tal motivo se efectúan búsquedas equivalentes en torno a, por ejemplo, la concentración en la orina del fármaco en cuestión, y más indirectamente se emplea como indicador de biodisponibilidad la capacidad de solubilización del medicamento en algún disolvente, típicamente agua, asociándolo a la capacidad de los tejidos de absorber las sustancias de interés [1].

A partir de esta concepción de la biodisponibilidad parte la presente investigación, donde se busca establecer las condiciones físicas que permitan modificar características tales como la geometría y el tamaño de partícula, y así generar un incremento significativo en la capacidad de solubilización de la glibenclamida, que es el medicamento a estudiar [2].

La glibenclamida, cuya estructura química se muestra en la figura 01, se emplea en el tratamiento de la diabetes tipo II. Este trastorno consiste en un aprovechamiento deficiente de la glucosa, produciéndose altos niveles de este compuesto en la sangre. Esta situación que genera daño orgánico crónico se debe en parte a que el páncreas no produce suficiente insulina, hormona fundamental en el metabolismo de la glucosa [3]. La glibenclamida estimula a las células beta del páncreas para incrementar la producción de insulina [4]. Mientras más insulina se produzca, será más eficiente el consumo de glucosa por parte de las células del cuerpo, evitándose

la saturación de la sangre con dicho compuesto. Cuando no se logra controlar tal situación, se generan daños irreversibles en los órganos que son irrigados por el torrente sanguíneo hiperglucémico.



**Figura 01. Estructura química de la glibenclamida.**

De acuerdo con Yu et. al. en 2011, la glibenclamida no presenta alta capacidad de solubilización en agua [5], que es el fluido de transporte en el cuerpo humano; en consecuencia, también su biodisponibilidad resulta relativamente deficiente. Este fármaco es relevante para los sistemas de salud en el mundo, al pertenecer a la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud [6]; en consecuencia, la búsqueda de un incremento en su capacidad de solubilización en agua resulta crucial.

La presente investigación se ha orientado a la generación de una mayor área superficial de las partículas que conformen a la glibenclamida, misma que implique un incremento en la solubilización de este fármaco en agua. Para lograrlo es pertinente modificar tanto el tamaño como la geometría de las partículas. Esto último se basa en que a mayor presencia de deformidades sobre las partículas que entren en contacto con el agua se generan más oportunidades de interacción entre ambas sustancias, produciéndose la solubilización del fármaco.

Así mismo, la disminución del tamaño de las partículas produce una mayor área superficial de éstas en conjunto. A manera de ejemplo, si un cubo sólido de 8 cm<sup>3</sup> tiene un área superficial de 24 cm<sup>2</sup>, la partición de éste en 8 cubos de 1 cm<sup>3</sup>, y cada uno con un área superficial de 6 cm<sup>2</sup>, produce en conjunto un área superficial de 48 cm<sup>2</sup>. Esto quiere decir que dicha disminución en el tamaño del sólido produce el doble del área superficial.

Todo lo anterior ya ha sido obtenido por otras investigaciones en el mundo para diferentes materiales, incluida la glibenclamida, ya sea mediante la partición mecánica de las partículas sólidas o reconstituyendo las partículas a partir de su precipitación dada la sobresaturación de una solución [6, 7]. Ejemplos de partición mecánica son la molienda mecánica o la utilización de ondas de choque derivadas de ondas ultrasónicas [8]. Ejemplos de la partición por reconstitución es la cristalización, donde se emplean soluciones líquidas o gaseosas saturadas y se varía la temperatura (en el caso líquido) o la presión de saturación (en el caso gaseoso) [2]. Otras técnicas de precipitación consisten en el secado de gotas dispersas de soluciones que contienen disuelto el material sólido, y cuyo efecto colateral es la formación de partículas de menor tamaño respecto a las partículas de origen. Para esto último se emplean comúnmente fluidos supercríticos como medio secante [2].

A través de la implementación para este proyecto de la micronización de la glibenclamida empleando el método de gas antisolvente (GAS/SAS) se ofrece una alternativa a la utilización de la técnica de molienda que otros han empleado para el redimensionamiento del fármaco [7]. La técnica GAS/SAS, como se mostrará más adelante, presenta la ventaja de no producir reacciones químicas en la glibenclamida, ni alteraciones en la cristalinidad, tal y como sucede mediante la molienda.

Así mismo, en esta investigación se presenta una colección de modelos físicos de alcance general que explican las causas tanto en la disolución de solutos sólidos como en la obtención de tamaños y geometrías de partícula diferentes respecto a las partículas iniciales de un soluto, utilizando un proceso GAS/SAS. De esta forma, partiendo de una teoría de alcance general y de la evidencia que la confirma, derivada de la micronización de glibenclamida que se efectuó, se ha podido determinar, qué condiciones físicas del método favorecen la disolución de las partículas sólidas en un disolvente.

El trabajo a continuación es entonces el seguimiento teórico y experimental de la formación de partículas sólidas de glibenclamida mediante el proceso de gas antisolvente (GAS/SAS). Está desarrollado a través de 4 capítulos, en los cuales se muestra evidencia sobre las condiciones que favorecen la transformación de partículas de glibenclamida sólida en otras de cierto tipo, con tal de incrementar su capacidad de solubilización en agua, asociando ésta a una mayor biodisponibilidad.

En el capítulo 1 se muestran las diferentes alternativas frente a las cuales el proceso de gas antisolvente presenta ventajas. También se incluyen ejemplos de trabajos similares, así como los fenómenos físicos básicos involucrados al efectuar la operación en cuestión. Se muestran, además, los modelos matemáticos que describen tales fenómenos y porqué esas leyes sirven de fundamento para las propuestas teóricas que en capítulos posteriores se presentan.

En el capítulo 2 se muestra cómo ha sido la metodología experimental en torno a la configuración y operación del equipo de gas antisolvente utilizado para este proyecto. Se incluyen los criterios de selección de las materias primas empleadas, así como descripciones acerca de las técnicas de caracterización del producto a obtener. Se detalla cómo se han dispuesto tanto las materias primas como los instrumentos y componentes mecánicos utilizados, con tal de estructurar el sistema GAS/SAS. También se presentan los pasos llevados a cabo durante la operación del mismo.

En el capítulo 3 se han incluido las propuestas teóricas que sirvan para la interpretación de los datos experimentales que se muestran en el capítulo posterior. Para ello se indica inicialmente las circunstancias que se busque observar a partir de la formación de las partículas de glibenclamida formadas, con tal de que éstas incrementen la capacidad de solubilización de la sustancia. Se presenta una descripción detallada mediante modelos físicos y matemáticos de las diferentes etapas de que consta el proceso de gas antisolvente, desde la formación de gotas de la solución sometida a secado, hasta la cristalización del fármaco en cuestión.

Finalmente, en el capítulo 4 se muestran aspectos sobre las técnicas de caracterización empleadas para registrar la estructura física de las partículas de glibenclamida producidas. Posteriormente se señala la metodología de análisis de tales registros, tanto para la adquisición de datos como para su interpretación. Tras esto, se culmina mediante la compaginación de las propuestas teóricas frente a la información adquirida, terminando con la confirmación de la validez de dichas propuestas, además de establecerse las condiciones de operación idóneas en la generación de las partículas de glibenclamida para el proceso elegido. Aunado a esto, se incluyen las conclusiones en torno al proyecto y los apartados anexos que facilitan la comprensión de distintos aspectos tratados durante este trabajo.

# Capítulo 1. Antecedentes

## 1.1 Técnicas de redimensionamiento de partículas sólidas

Las técnicas de redimensionamiento de partículas sólidas, es decir, la modificación del tamaño promedio de éstas, se clasifican en las categorías de *procedimientos mecánicos*, *cristalizaciones* y *secados*. Cada una se lleva a cabo en un estado de agregación diferente: los procedimientos mecánicos son en estado sólido, las cristalizaciones en estado líquido o gaseoso y los secados en estado gaseoso. Esta distinción conlleva ventajas y desventajas particulares.

Por ejemplo, en estado sólido se mantiene prácticamente invariable la pureza del material a tratar; en estado gaseoso la pureza del material también tiende a conservarse significativamente. Por el contrario, en estado líquido la pureza del material se ve notablemente modificada, requiriéndose de un procedimiento adicional de separación de impurezas provenientes del medio de cristalización.

### 1.1.1 Técnicas en estado sólido

Los procedimientos mecánicos consisten en la trituración o molienda del material para obtener fragmentos del mismo con un menor tamaño. Algunos autores como Mah et. al. en 2015 ofrecen ejemplos de procedimientos mecánicos [7]. Al no entrar en contacto el sólido con ninguna otra sustancia, no existe en principio posibilidad alguna de modificación en sus propiedades por algún mecanismo químico.

Sin embargo, siempre cabe la posibilidad de que el incremento de temperatura por la fricción producida o que la presión alcanzada sobre las partículas sólidas estimulen alteraciones en cuanto a la estructura cristalina de las mismas. La clasificación de los diferentes tipos de procedimientos mecánicos radica esencialmente en el tipo de equipo de utilizado (aleación mecánica, molienda, trituración, etc.) [2]

### **1.1.2 Técnicas para fluidos**

A diferencia de los procedimientos mecánicos, tanto las cristalizaciones como los secados no son métodos destinados en principio a la modificación de la estructura de partículas sólidas, sino que son concebidos como métodos de separación. Así, se busca obtener un sólido a partir de una solución líquida o gaseosa, variando ya sea la temperatura o la presión de saturación. No obstante, se ha observado que no sólo se obtiene el sólido precipitado, sino que las partículas que lo conforman presentan alteraciones tanto en su tamaño como en su geometría. Este efecto colateral es el que se aprovecha como técnica de redimensionamiento.

#### **Cristalización en líquidos**

En una cristalización en estado líquido se cuenta con una solución líquida cuyo punto de saturación se modifica a partir de variaciones de temperatura. Esto es, la solución se enfría hasta obtener una solución sobresaturada, de tal forma que una cantidad excedente de material sólido precipita tras la acción de cualquier mínima alteración mecánica, dado que el disolvente no permite más la solubilización del mismo. El sólido precipitado forma cristales de diversos tamaños y formas, y puede ser retirado del medio líquido por decantación o filtración. Posteriormente el sólido se somete a secado con algún gas caliente que, humidificándose, remueva el líquido excedente [2].

#### **Cristalización en gases**

La cristalización en estado gaseoso emplea una solución gaseosa cuyo punto de saturación se modifica a partir de variaciones de presión. En este caso, la solución se despresuriza hasta obtener una solución sobresaturada y como consecuencia una cantidad excedente de material sólido en forma de partículas precipita por acción gravitacional. Es la disminución en la presión la que induce la incapacidad del gas para mantener una mayor cantidad de materia sólida disuelta. De manera

similar a la cristalización en líquidos, las partículas producidas se observan como cristales de diversos tamaños y formas.

No obstante, en estado gaseoso no se requiere de ningún procedimiento adicional de separación para el sólido obtenido, porque el gas tiende a separarse de éste con facilidad, dejando residuos prácticamente imperceptibles que permanecen atrapados sólo en algunos poros de las partículas. Sin embargo, existe la desventaja de que los gases, en general, no son buenos disolventes y por ello no permiten un procesamiento de grandes flujos de materia sólida. Aun así, existen condiciones en las cuales se puede incrementar notablemente la capacidad de solubilización de los gases hasta el punto de que ésta sea incluso similar en magnitud a la reportada para líquidos; tal es el caso de los *fluidos supercríticos* empleados como disolvente gaseoso [2].

## **Secado**

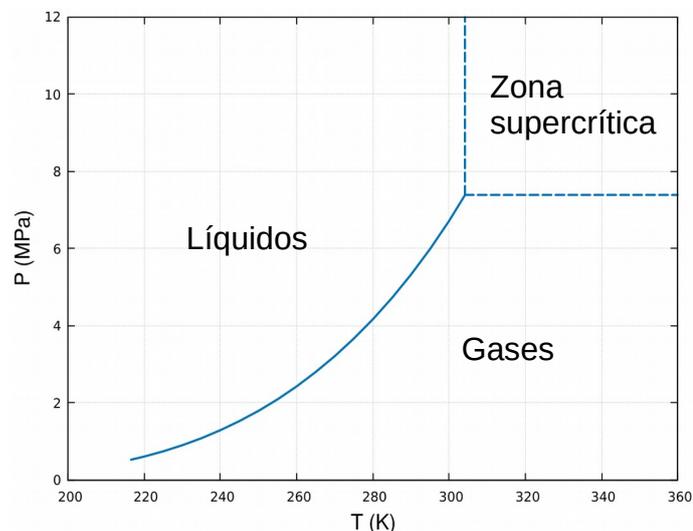
Finalmente, el secado de soluciones líquidas también genera partículas sólidas que precipitan e inherentemente cambian tanto su tamaño como su geometría respecto a sus condiciones iniciales. El secado se efectúa preferentemente a partir de la aspersion de la solución en cuestión. Las gotas formadas al entrar en contacto con el gas secante pierden el disolvente con relativa facilidad, quedando al final del proceso sólo materia sólida dispersa que precipita por acción gravitacional. Al emplearse un gas como sustancia promotora de la separación, éste no interfiere con la pureza del sólido que permanece casi invariante, con una limitada presencia del disolvente en los poros.

No obstante, el gas secante debe presentar condiciones que posibiliten su humidificación con el disolvente de las gotas de solución. Para ello típicamente se calienta el gas secante; en consecuencia, la humidificación ocurre por efecto de una diferencia de entalpías entre el gas y la solución a secar. Otra forma de promover la humidificación del gas es, nuevamente, llevándolo a un estado supercrítico que le permita disolver con facilidad al disolvente [2].

### 1.1.3 Fluido supercrítico

Toda sustancia susceptible de condensación o ebullición presenta el fenómeno de *saturación*. Ésta ocurre cuando los estados líquido y gaseoso de la sustancia existen simultáneamente, bajo determinadas condiciones de temperatura y presión. A diferentes temperaturas de la sustancia le corresponden también diferentes presiones de saturación.

Esto se representa gráficamente mediante la curva de saturación, que parte desde el punto triple de la sustancia pura (cuando además de los estados líquido y gaseoso también coexiste el estado sólido) hasta el *punto crítico*, definido por la temperatura y la presión críticas, tal y como se muestra en la figura 02. A partir de este último y a temperaturas y presiones superiores, la saturación deja de observarse [9].



**Figura 02. Diagrama de fases del dióxido de carbono. El punto crítico se ubica en la intersección de las curvas [10].**

Bajo este contexto, la denominación *fluido supercrítico* hace referencia a dicho estado gaseoso en que tanto la presión como la temperatura a las cuales se encuentra la sustancia observada son superiores a la presión y temperatura críticas de la misma. El hecho de que se encuentren tanto a una presión como a una temperatura que bien podrían pertenecer a la curva de saturación tiene por

consecuencia que el gas observado también presente características propias de los líquidos, como son altas densidades y viscosidades (en comparación con los gases no supercríticos), así como una notable capacidad de solubilización de otras sustancias [9].

## 1.2 Técnicas de redimensionamiento mediante fluidos supercríticos

Los fluidos supercríticos pueden emplearse para el redimensionamiento de partículas sólidas, tanto en la técnica de cristalización gaseosa como en la técnica de secado. Esto dado que presentan una notable capacidad para solubilizar otras sustancias, permitiendo tiempos de operación razonables, así como una prácticamente nula interacción química con las partículas sólidas a obtener.

### 1.2.1 Cristalización supercrítica

A la cristalización gaseosa empleando fluidos supercríticos también se la denomina *RESS*, es decir, *Rapid Expansion of Supercritical Solutions* (expansión rápida de soluciones supercríticas), cuyo diagrama de flujo se encuentra en la figura 03. Consiste, por tratarse de una cristalización, en la obtención de una solución saturada del sólido a procesar disuelto en el fluido supercrítico. Posteriormente se despresuriza dicha solución con tal de producir la precipitación del sólido.

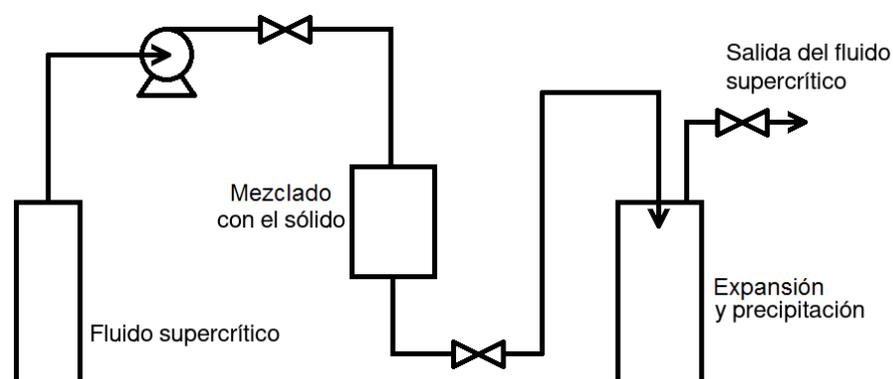


Figura 03. Diagrama de flujo del proceso RESS [2].

La expansión generada disminuye la capacidad del fluido supercrítico para solubilizar al sólido, por lo cual un excedente del mismo es el que precipita,

mientras que se obtiene una nueva solución saturada. Si el fluido supercrítico se expande hasta un estado no supercrítico, el sólido precipita por completo [2].

La súbita precipitación produce un tipo de “nieve” o “escarcha” compuesta del material sólido. Las características físicas de dicha escarcha depende de factores tales como la estructura química del sólido, de los parámetros de la técnica (temperatura, caída de presión, distancia del impacto del flujo a chorro contra una superficie, la geometría de la boquilla, etc.) Para llevar a cabo el proceso usualmente se emplea dióxido de carbono por resultar prácticamente inerte frente al material a redimensionar, además de representar un nulo riesgo por explosión o inflamabilidad.

La extrapolación del proceso RESS hacia una producción de tamaño significativo requiere de un sistema de múltiples boquillas, o del uso de un disco poroso a través del cual se efectúe la expansión de la solución supercrítica. La limitación que más relevancia cobra en el desarrollo de la técnica RESS es que los compuestos sólidos suelen presentar baja capacidad de solubilización en los fluidos supercríticos. Esto obstruye el planteamiento de una producción con costos aceptables, porque se requieran grandes cantidades del fluido supercrítico para obtener suficiente masa del producto deseado. Así mismo, el control del tamaño de las partículas precipitadas puede no llevarse a cabo con la facilidad esperada [2].

Existen variantes de la técnica RESS como la *RESOLV*, es decir, *Rapid Expansion of Supercritical Solutions into a Liquid Solvent* (expansión rápida de soluciones supercríticas en un disolvente líquido), que consiste en la dispersión de la solución supercrítica en un medio líquido, con tal de subsanar el problema del control del tamaño de las partículas sólidas. Sin embargo, esta variante implica la recuperación del material a partir del líquido utilizado, reincidiendo en el problema de las cristalizaciones líquidas donde se requieren operaciones de separación adicionales para retirar el líquido que se encuentre adherido a las partículas sólidas.

## 1.2.2 Secado supercrítico

La técnica de secado supercrítico, típicamente denominada GAS/SAS, es decir, *Precipitation from compressed Gas Anti-Solvent/Supercritical Anti-Solvent process* (proceso de precipitación por gas antisolvente comprimido/antisolvente supercrítico), se utiliza para lograr la obtención de partículas sólidas de materiales que no pueden ser procesados mediante la técnica RESS dada su poca solubilización en los fluidos supercríticos, especialmente el dióxido de carbono.

Consiste en generar inicialmente una solución cuyo soluto sea el sólido a procesar, y cuyo disolvente sea soluble en el fluido supercrítico a emplear. La solución entra en contacto con el fluido supercrítico y a medida que éste interactúa con el disolvente, la solución alcanza la condición de sobresaturación porque el disolvente pierde la capacidad de solubilizar al soluto; es así que este último precipita. El proceso puede llevarse a cabo por lotes, es decir, que una cantidad fija de solución sea sometida al contacto con una corriente de fluido supercrítico, o de manera continua, esto es, que tanto la solución como el fluido supercrítico entren en contacto mediante corrientes continuas de ambos (sea en configuración paralela o a contracorriente) [2]. En la figura 04 se presenta un esquema del proceso.

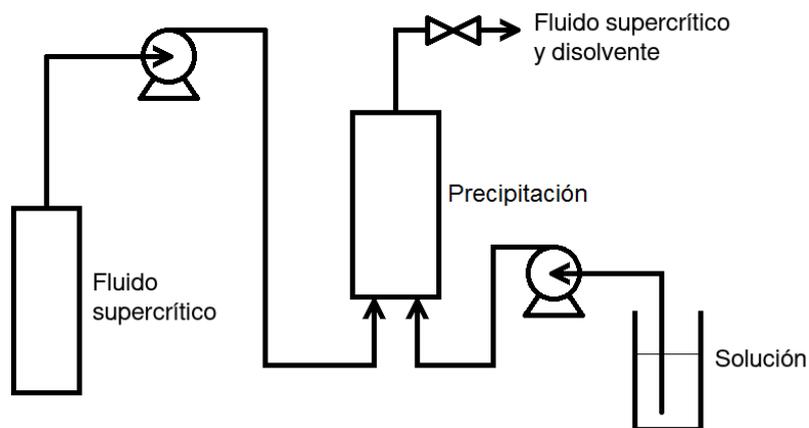


Figura 04. Diagrama de flujo del proceso GAS/SAS [2].

La descripción realizada del proceso continuo es compatible con el proceso típico de secado por aspersion, donde el gas fluye de manera simultánea a una solución que es alimentada en forma de gotas al sistema de separación [11]. La diferencia

entre el secado convencional y el proceso GAS/SAS estriba tanto en los agentes físicos que promueven el intercambio de materia, así como en el propósito de cada proceso. El método de gas antisolvente emplea un fluido supercrítico a alta presión como fluido secante, mientras que el secado por aspersión emplea aire caliente.

Otra distinción entre ambos procesos es la manera en que se promueve la separación. En el secado por aspersión, el agente físico promotor de la separación es la adición de calor que genera caídas de temperatura; mientras que en el método de gas antisolvente son las caídas de presión las que estimulan la separación del disolvente. Las afinidades entre el gas secante y el disolvente también son diferentes para cada proceso y por ello los tiempos en que se desarrolla la operación se distinguen. No obstante, en ambos casos se observan tanto la humidificación del gas secante con el disolvente, como la saturación de la solución y la consiguiente precipitación del soluto. Por esta razón se explica y modela en la presente investigación la técnica GAS/SAS de manera similar a los secados por aspersión convencionales.

### **Variantes de la técnica**

Aplicando la misma descripción del secado supercrítico señalada con la técnica GAS/SAS, existen variantes que buscan mejorar el control en el tamaño de partícula. Tal es el caso de la técnica *ASES, Aerosol Solvent Extraction System* (sistema de extracción por disolvente en aerosol), cuyo diagrama de flujo se observa en la figura 05 y que es idéntica a GAS/SAS salvo por que la solución es alimentada a través de un aspersor. Con ello se consigue un incremento en la capacidad de solubilización del disolvente con el fluido supercrítico, es decir, que el ritmo de separación se incrementa al obtener la solución alimentada directamente en forma de gotas.

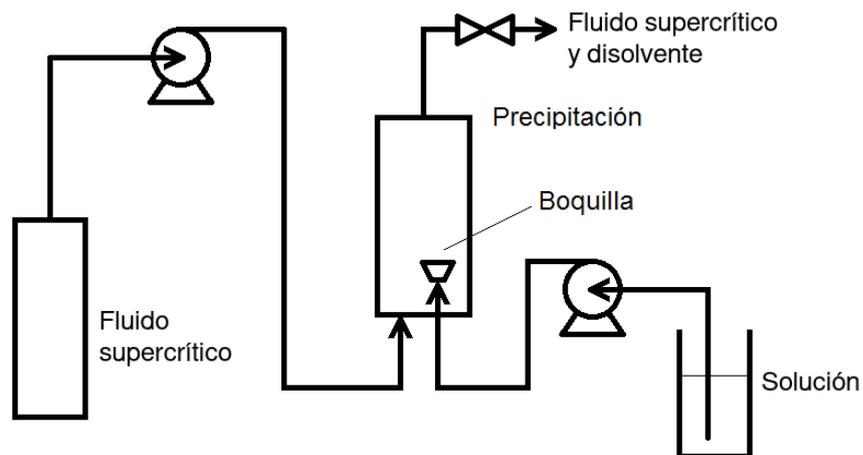


Figura 05. Diagrama de flujo del proceso ASES [2].

Existen casos donde la sustancia a precipitar se encuentra disuelta en agua, misma que pudiera no solubilizarse con la misma rapidez en el fluido supercrítico como lo haría un disolvente orgánico. Ello ocurre sobre todo con la utilización de dióxido de carbono supercrítico, que al ser no polar no presenta una afinidad notable para la solubilización del agua, que es polar.

Es así que se utiliza otra variante de la técnica GAS/SAS, denominada *SEDS*, *Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids* (dispersión estimulada de soluciones por fluidos supercríticos), cuyo diagrama de flujo se presenta en la figura 06. En este caso se elige un disolvente que actúe como puente entre el agua y el dióxido de carbono.

Tanto la solución como el disolvente “puente” son dispersados en el fluido supercrítico. Éste solubiliza al disolvente, que a su vez solubiliza el agua de la solución bajo procesamiento, estimulando la precipitación del sólido.

Otra manera de controlar el tamaño de partícula es mediante el uso de la técnica *SFEE*, *Supercritical Fluid Extraction Emulsions* (emulsiones para la extracción por fluidos supercríticos), cuyo diagrama de flujo se encuentra en la figura 07. Consiste en sustituir la alimentación de la solución por una emulsión del sólido a precipitar.

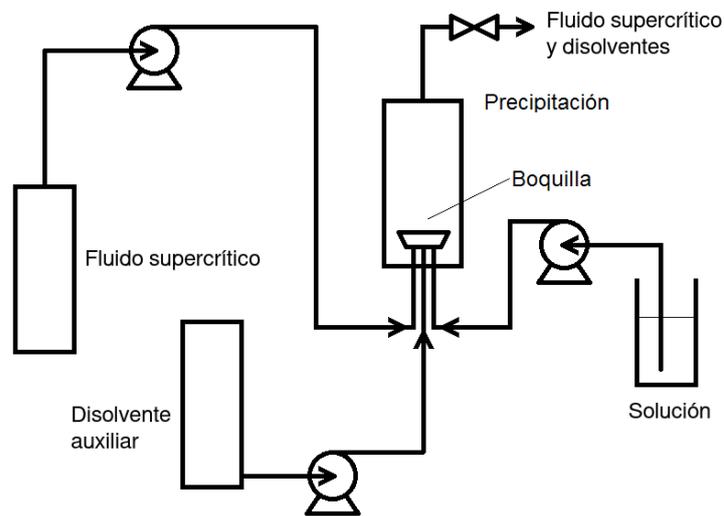


Figura 06. Diagrama de flujo del proceso SEDS [2].

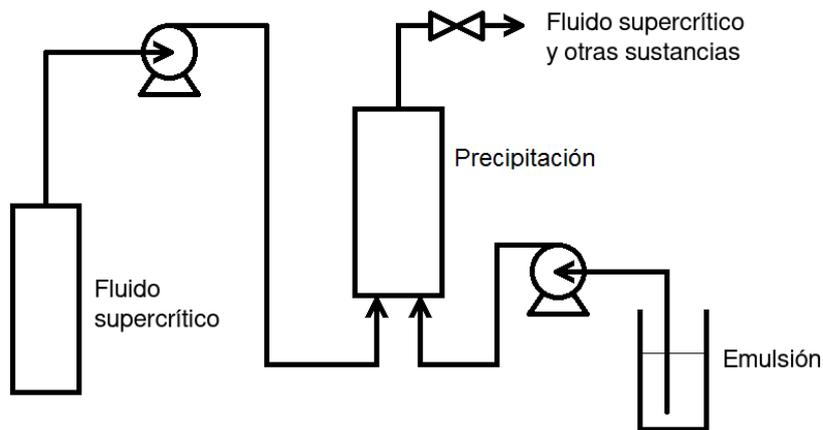


Figura 07. Diagrama de flujo del proceso SFEE [2].

De esta forma las partículas dispersas en la emulsión pueden tener un tamaño fijado con antelación, mientras que el contacto con el fluido supercrítico permite retirar la fase líquida de la emulsión sin perder el tamaño de partícula previamente determinado mediante la regulación de parámetros independientes al fluido supercrítico, como son el tamaño de gota de la emulsión, y las concentraciones del sólido y de la emulsión.

### 1.2.3 Ventajas de la técnica GAS/SAS frente a otras técnicas

La presente investigación toma en cuenta las ventajas y desventajas de cada una de las técnicas señaladas, como se muestra en la tabla 01.

**Tabla 01. Resumen de técnicas de redimensionamiento por fluidos supercríticos [2].**

Proceso	Solubilización del soluto	Escalable	Observaciones
RESS	Sí	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pocos solutos son solubles en CO<sub>2</sub> supercrítico. Otros disolventes: ampliamente aplicable.</li> <li>• Riesgo de explosión e inflamación con disolventes volátiles.</li> </ul>
GAS/SAS	No	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliamente aplicable a moléculas pequeñas y algunas biomoléculas.</li> <li>• Bajo costo de procesamiento.</li> </ul>
ASES			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementa la eficiencia de producción del sistema GAS/SAS.</li> <li>• Alto esfuerzo mecánico al abatir la presión del fluido supercrítico y formar la aspersion.</li> </ul>
SEDS			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy popular para productos farmacéuticos.</li> <li>• Requiere disolvente adicional para deshidratar el soluto.</li> <li>• Requiere mezclado eficiente de los fluidos.</li> </ul>
SFEE			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere gran control de los parámetros que permiten formar la emulsión.</li> </ul>

Dado que la glibenclamida se asume de difícil solubilización en el dióxido de carbono supercrítico, se descarta el uso de la técnica RESS. La razones de tal suposición radican en su estructura química (mostrada en la figura 01), específicamente el alto peso molecular de la glibenclamida, la variedad no uniforme de grupos funcionales que contiene, además de poseer poca solubilidad en agua.

Aparte, de la categoría de técnicas derivadas del proceso GAS/SAS se cree pertinente primeramente analizar la influencia de los factores físicos que definen su operación. Es por ello que en la presente investigación se parte de la técnica

GAS/SAS sin modificaciones para distinguir los efectos de la presión, la temperatura y la concentración de la solución alimentada. Esto permitirá que en estudios posteriores refiriéndose al resto de las técnicas variantes se tome en consideración los resultados obtenidos, optimizando el uso de los recursos que a cada una caracteriza.

#### 1.2.4 Ejemplos de uso de la técnica GAS/SAS

Al menos desde el año 2002 [12] data el uso del proceso de gas antisolvente para el redimensionamiento de partículas sólidas con la finalidad de incrementar su biodisponibilidad. En la tabla 02 se incluyen algunos ejemplos de trabajos bajo esa línea de acción.

**Tabla 02. Uso del proceso GAS/SAS en el siglo XXI [12–26].**

Ref.	Autor(es)	Año	Material	P (bar)	T (°C)
12	Warwick et. al.	2002	Indometacina cúprica	<150	40
13	Fusaro et. al.	2004	Paracetamol	<250	40
14	Bakhabkhi et. al.	2005	Fenantreno	-	<65
15	Martín et. al.	2007	Ácido mandélico	80 – 110	35 – 50
16	Boutin	2009	Griseofulvina	100	34 – 45
17	Tenorio et. al.	2009	Ampicilina	80 – 180	35 – 55
18	Thakur et. al.	2009	Griseofulvina	100	40
19	Kikic et. al.	2011	Vitamina B6	72	40
20	Jiang et. al.	2012	10-hidroxicamptotecina	80 – 140	30 – 45
21	Visentin et. al.	2012	Antioxidantes de romero	80 – 120	35 – 50
22	Weber et. al.	2012	Cafeína	100	40
23	Esfandiari et. al.	2015	Ampicilina	90 – 150	34 – 46
24	Jafari et. al.	2015	Aspirina	<200	37 – 42
25	Kim et. al.	2015	Ciclotetrametilentanitramina	100	35
26	Cuadra et. al.	2019	Propanoato-Isonicotinamida de cobre (II)	80 – 250	40

La disminución en el tamaño de partícula es una constante a través de estas referencias. Ya Warwick et. al. [12] reportaban en 2002 la influencia de la baja concentración de soluciones de indometacina cúprica en la obtención de partículas con un tamaño similar al de las partículas obtenidas mediante el proceso ASES que estimula la formación de gotas de tamaño bajo. Así mismo indicaban un cambio en

el perfil de disolución respecto a las partículas sin procesamiento por gas antisolvente. Mediante el proceso GAS/SAS alcanzaron un tamaño de partícula promedio de 20  $\mu\text{m}$ .

Para el caso de la micronización de paracetamol hecho por Fusaro et. al. en 2004 [13], se alcanzó un tamaño de partícula final entre los 50 y los 250  $\mu\text{m}$ . Ellos señalan que la cantidad de soluto presente en el sistema influye directamente en el tamaño final de las partículas obtenidas. No obstante, indican que fue menor el efecto de la temperatura, de la concentración y de la velocidad de agitación del sistema que utilizaron respecto al tamaño de las partículas. Muy similares fueron estos resultados a los presentados por Bakhbakhi et. al. en 2005 [14], aunque en ese caso se señala que las partículas obtenidas son de mayor tamaño con altas concentraciones de solución.

Martín et. al. en 2007 [15] reportaron tamaños de partícula entre 30 y 200  $\mu\text{m}$ . En este trabajo se discuten aspectos tanto del proceso en su forma continua como en su modalidad por lotes. Para el caso continuo, indicaron la importancia de balancear las condiciones de operación con tal de obtener los tamaños de partícula más bajos. Así mismo señalaron que debía prestarse atención tanto al flujo de alimentación como a la concentración de la solución al sistema, con tal de favorecer a la economía del proceso obteniendo la mayor cantidad de materia sólida posible. Igualmente señalaron que las partículas producidas mediante el proceso escalado eran similares a las del proceso no escalado.

Boutin et. al. en 2009 [16] por su parte propusieron un modelo para describir la obtención de partículas sólidas mediante el proceso de gas antisolvente. Para ello consideraron la evolución de la energía de Gibbs durante la cristalización del soluto procesado, tratando este fenómeno como una reacción. Trabajos posteriores han demostrado el redimensionamiento de las partículas sólidas de diferentes fármacos, logrando resultados similares a los ya señalados.

Como se expuso en la sección 1.2.2, el proceso GAS/SAS puede llevarse a cabo tanto por lotes como de manera continua. Entre los trabajos presentados en la tabla 02 se encuentran ambos casos. Estudios como los de Fusaro et. al. [13] y Kikic et. al. [19], por ejemplo, fueron realizados por lotes, añadiendo en un recipiente cerrado a una cantidad de solución otra de dióxido de carbono, hasta alcanzar el estado supercrítico (la desaparición de la división entre la fase líquida y gaseosa). Caso contrario es el de trabajos como el de Esfandiari et. al. [23], donde ocurre en estricto sentido un secado de la solución alimentada al sistema de separación, dispersando en gotas la solución hacia el interior de éste que contiene dióxido de carbono en estado supercrítico. En este caso la desaparición de la fase líquida y gaseosa ocurre justo en la estructura de las gotas y no en el recipiente completo.

Así como se ha mencionado para el presente trabajo, el dióxido de carbono es el fluido supercrítico elegido también por los proyectos en la tabla 02. En cuanto a las condiciones de operación propuestas, generalmente oscilan entre los 73 y los 200 bar de presión, con tal de mantener el sistema de separación a una presión cercana a la presión crítica del dióxido de carbono. La temperatura, por otra parte, también se procura cercana a la temperatura crítica del dióxido de carbono. En el capítulo 03 se mostrarán las razones físicas por las cuales mantener tales condiciones resulta conveniente durante el secado supercrítico, y mediante la evidencia que se presentará para el caso del redimensionamiento de la glibenclamida se distinguirá que tales condiciones se cumplen en el sentido señalado.

En cuanto a la implementación llevada a cabo por Esfandiari et. al. [23] para el redimensionamiento de partículas sólidas de ampicilina mediante el proceso de gas antisolvente en su forma continua, existe un análisis de las variables que influyen en el tamaño de partícula. Entre los resultados que ofrece el trabajo en cuestión se encuentra que temperaturas y concentraciones menores, así como presiones mayores, implican los tamaños de partícula más bajos. En el capítulo 05 se mostrará que el presente trabajo, también efectuado en la forma continua del proceso de gas antisolvente en torno a la glibenclamida, consigue los mismos resultados. En el capítulo 03 se mostrará que esto responde a ciertas condiciones

físicas derivadas de la formación de gotas durante el proceso. Un estudio que se aproxima a determinar tales condiciones es el de Guha et. al. [27], con base en parámetros adimensionales. Para el presente proyecto se desarrolló una explicación más precisa de tales factores, con base en principios físicos sobre los fenómenos en torno al secado supercrítico de gotas.

### 1.3 Fenómenos físicos involucrados

Tanto en la disolución de partículas sólidas en un disolvente como en el proceso de gas antisolvente están involucrados fenómenos físicos de orden general. La difusión de materia, colisiones moleculares, la interacción molecular electrostática y el flujo de fluidos, como se mostrará más adelante, son cruciales en el entendimiento del redimensionamiento de partículas sólidas mediante el proceso GAS/SAS.

#### 1.3.1 Difusión de materia

La disolución de un soluto sólido en un disolvente líquido ocurre por la difusión de materia de las partículas sólidas de soluto, a través del disolvente en cuestión. Este fenómeno puede analizarse matemáticamente a través de la ley de Fick, como se observa en la ecuación 01.

$$N_{Az} = -D_{AB} \cdot \frac{dC_A}{dz} \quad (01)$$

siendo  $N_{Az}$  el flux de materia para el componente  $A$  en el disolvente  $B$ ,  $D_{AB}$  la difusividad de  $A$  en  $B$ ,  $C_A$  la concentración de  $A$  en el medio circundante y  $z$  la coordenada sobre la cual se cuantifica el flux de materia. Esta ley está restringida al flujo espontáneo de materia, donde las variaciones en la concentración de  $A$  son el motor único de tal evento. También resulta conveniente en la expresión del fenómeno de difusión de un soluto en estado sólido dentro de un disolvente líquido, pues el componente neto del intercambio de materia es únicamente debido al movimiento de las moléculas de soluto [28].

Mediante la comprensión de los efectos de la ley de Fick en la disolución de las partículas sólidas en un disolvente se conoce la influencia tanto del tamaño como de la geometría de las partículas en la forma de disolverse éstas. Al respecto se mostrará en el capítulo 03 una propuesta de modelo que permite efectuar tal asociación. Así, resulta posible determinar cuáles son las condiciones por cumplir en cuanto a la obtención de las partículas sólidas.

A su vez esto se relaciona con las condiciones de operación del proceso GAS/SAS que impliquen la generación de partículas sólidas apropiadas para los fines perseguidos en torno a conseguir el incremento de la biodisponibilidad de la glibenclamida mediante un aumento en la velocidad de disolución de las partículas del fármaco al disolverse en agua.

### 1.3.2 Colisiones moleculares

Desde un marco de referencia seleccionado apropiadamente, en el proceso GAS/SAS las únicas moléculas en movimiento son las del fluido supercrítico (el marco se mueve a la misma velocidad que dichas moléculas). Así mismo, partiendo de la teoría cinética de los gases es posible reconocer que la velocidad molecular encuentra su expresión final en la temperatura, según la ecuación 02, misma que es independiente del marco de referencia. Empleando estas dos circunstancias es posible conocer la influencia de las condiciones termodinámicas del fluido supercrítico empleado en el proceso GAS/SAS, frente a las condiciones dinámicas de las colisiones que ocurren entre las moléculas del fluido supercrítico y de la solución que éste secará.

A continuación se presenta la ecuación donde se relaciona a la presión  $P$  y el volumen molar  $v$  con la velocidad promedio  $v_{prom.}$  de las moléculas de un gas. En ésta es  $p_M$  el peso molecular del gas en cuestión.

$$v_{prom.} = \sqrt{\frac{3 \cdot P \cdot v}{p_M}} \quad (02)$$

Tratándose de un gas ideal, se cumple  $P \cdot v = R \cdot T$  con  $T$  la temperatura del sistema y  $R$  la constante universal de los gases ideales, por lo cual, la velocidad promedio de las moléculas queda en términos únicamente de la temperatura mediante  $v_{prom.} = \sqrt{3 \cdot R \cdot T / p_M}$ . Éste es el resultado clásico que ofrece la teoría cinética de los gases [29]; sin embargo, para el caso del sistema GAS/SAS debe emplearse la expresión que contiene la presión y el volumen molar de manera explícita, dado que los fluidos supercríticos no se rigen por la ley de los gases ideales. Finalmente, conocer la velocidad molecular implica, según se muestra en el capítulo 03, relacionar la velocidad de secado con las condiciones termodinámica del fluido supercrítico secante.

### 1.3.3 Electrostática molecular

La formación final de las partículas sólidas en el proceso GAS/SAS, como más adelante se señalará, es influida, entre otros factores, por la interacción electrostática entre las moléculas del sólido. Para describir tal interacción es necesario conocer el valor del campo eléctrico emitido por la estructura que conforman las moléculas del sólido a lo largo y ancho de su superficie. De manera universal, el campo eléctrico  $\vec{E}$  se relaciona con la geometría de una distribución espacial de cargas con valor  $q$ , mediante la ley de Gauss en la ecuación 03, siendo  $\epsilon$  la permitividad eléctrica en el medio de difusión del campo.

$$\oint \vec{E} \cdot d\vec{A} = \frac{q}{\epsilon} \quad (03)$$

En ella es posible distinguir la dependencia intrínseca del flujo eléctrico (representado por la integral cerrada, con  $d\vec{A}$  un diferencial de superficie) y la carga eléctrica contenida por una *superficie gaussiana*, es decir, una superficie imaginaria y cerrada. Seleccionando adecuadamente la superficie gaussiana, el valor del campo eléctrico es constante y paralelo al vector  $d\vec{A}$  sin importar el punto donde éste sea medido. Con ello la integral se reduce a lo siguiente,

$$E \cdot \oint dA = \frac{q}{\epsilon} \quad (04)$$

pues el valor  $E$  queda factorizable de la integral. Nótese que el producto escalar entre el campo y la superficie ha sido efectuado antes de la factorización de  $E$ . Así, el producto indicado en la ecuación 04 es entre 2 escalares, y no entre 2 vectores. Si la integral en esta última ecuación representa el valor total del área  $S$  de la superficie gaussiana, el valor del campo eléctrico emitido por la estructura al interior de la misma está dado por la ecuación 05 [30].

$$E = \frac{q}{\epsilon \cdot S} \quad (05)$$

Si es constante la concentración de carga eléctrica en la estructura al interior de la superficie gaussiana, el campo eléctrico tiene un valor constante cuando la superficie gaussiana tiene exactamente la forma de dicha estructura. Por ejemplo, si la carga eléctrica está distribuida de manera esférica, la superficie gaussiana para la cual  $E$  es constante sobre cualquiera de sus puntos es también una esfera. Aparte, si la carga está distribuida sobre una estructura lineal (como un cilindro largo y delgado), el valor  $E$  es constante si la superficie gaussiana es un cilindro.

La ley de Gauss desde su universalidad permite con relativa facilidad calcular el valor del campo eléctrico, únicamente conociendo la geometría de la estructura con carga eléctrica que se desea analizar. Este comportamiento matemático no es único de la carga eléctrica y, de hecho, es correspondiente a fenómenos de campos vectoriales geoméricamente susceptibles de las fuentes que los producen, tales como el flux de materia (empleado en este trabajo) y el flux de calor.

#### **1.3.4. Flujo de un fluido**

Considerando que el perfil de flujo que adquiere la solución alimentada al sistema GAS/SAS es de geometría cilíndrica, el campo de esfuerzo tangencial  $\vec{\tau}$  queda con un valor constante sobre cualquier circunferencia concéntrica respecto al perfil, tal y como se muestra en la figura 08.

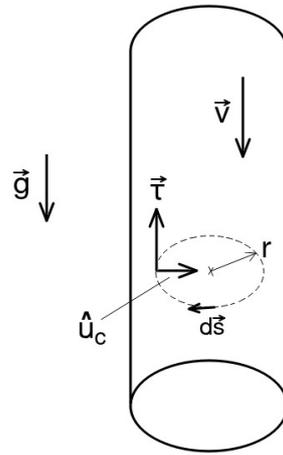


Figura 08. Flujo cilíndrico de un fluido.

Tomando este tipo de trayectoria como espira ampèriana (trayectoria imaginaria y cerrada), si el vector  $\hat{u}_c$  es aquel vector unitario perpendicular a la espira, entonces éste siempre apunta hacia el centro de la circunferencia en cuestión. Finalmente, el vector resultante del producto vectorial  $\vec{\tau} \times \hat{u}_c$  es tangencial a la espira. Dicho esto, el valor del campo  $\vec{\tau}$  está determinado por la ley de Ampère aplicada a éste,

$$\oint (\vec{\tau} \times \hat{u}_c) \cdot d\vec{s} = (\rho \cdot g + \Delta \phi) \cdot A \quad (06)$$

donde  $A$  es el área de la superficie al interior de la espira ampèriana,  $\Delta \phi$  es la caída de presión por unidad de longitud que se da a través de la espira,  $\rho$  es la densidad del fluido que atraviesa la espira y  $g$  es la aceleración gravitacional neta. Si el flujo fuera en posición horizontal, es  $g=0$ , mientras que para una posición vertical, es  $g=9.81 m/s^2$ . La resolución de la magnitud del campo  $\vec{\tau}$  está dada por la ecuación 07,

$$\tau = \frac{1}{2} \cdot r \cdot (\rho \cdot g + \Delta \phi) \quad (07)$$

donde  $r$  es el radio de la espira ampèriana. Así mismo, el perfil de flujo está asociado a un campo de velocidad  $\vec{v}$ , cuyo valor se obtiene a partir de la ley de viscosidad de Newton [28]. Esto es,

$$\tau = -\mu \cdot \frac{dv}{dr} \quad (08)$$

Resolviendo esta ecuación diferencial, tomando en cuenta el resultado sobre el valor del campo de esfuerzo tangencial, se tiene

$$v = \frac{1}{4 \cdot \mu} \cdot (\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp) \cdot (R^2 - r^2) \quad (09)$$

con  $R$  el radio máximo del perfil. Dado que en el centro del perfil de flujo no existe esfuerzo tangencial, la velocidad es máxima para tal posición, correspondiente a  $r=0$ . Entonces, el valor  $v_{m\acute{a}x.}$  de ésta se expresa como

$$v_{m\acute{a}x.} = \frac{1}{4 \cdot \mu} \cdot (\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp) \cdot R^2 \quad (10)$$

Estas ecuaciones están relacionadas con leyes ampliamente reconocidas como la de Hagen-Poiseuille [28], que permite asociar la velocidad promedio de flujo del fluido con la caída de presión que éste experimente. Sin embargo, para la descripción de la formación de gotas se requiere conservar la ecuación de perfil de velocidad en la forma que se presenta. A partir de esto es posible expresar cualquier velocidad  $v$  para una distancia  $r$  desde el centro del perfil, como una disminución de la velocidad máxima posible, tal y como se muestra mediante la ecuación 11.

$$v = v_{m\acute{a}x.} - \frac{1}{4 \cdot \mu} \cdot (\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp) \cdot r^2 \quad (11)$$

Esta expresión reúne las propiedades físicas relacionadas con las fuerzas de cohesión de un fluido. Estas fuerzas, como se mostrará en el capítulo 3, influyen en la formación de gotas en el proceso de gas antisolvente, una cuestión crucial en la formación de partículas sólidas mediante tal procedimiento.

## Capítulo 2. Metodología experimental

### 2.1 Selección del disolvente

Dado que el proceso GAS/SAS requiere de alimentar una solución de las partículas sólidas por redimensionar, es necesario seleccionar un disolvente tal que permita formar dicha solución, a la vez que sea soluble en el fluido supercrítico a emplear.

#### 2.1.1 Ventaja de la acetona como disolvente de la glibenclamida

Al respecto, Zhao et. al. en 2019 determinaron las diferentes solubilidades de la glibenclamida en 11 disolventes más algunas mezclas binarias de los mismos, a distintas temperaturas. Los datos fueron ajustados al modelo de Apelblat modificado para establecer la relación continua entre temperatura y solubilidad, siendo esta última la cantidad de soluto presente en una solución saturada [31].

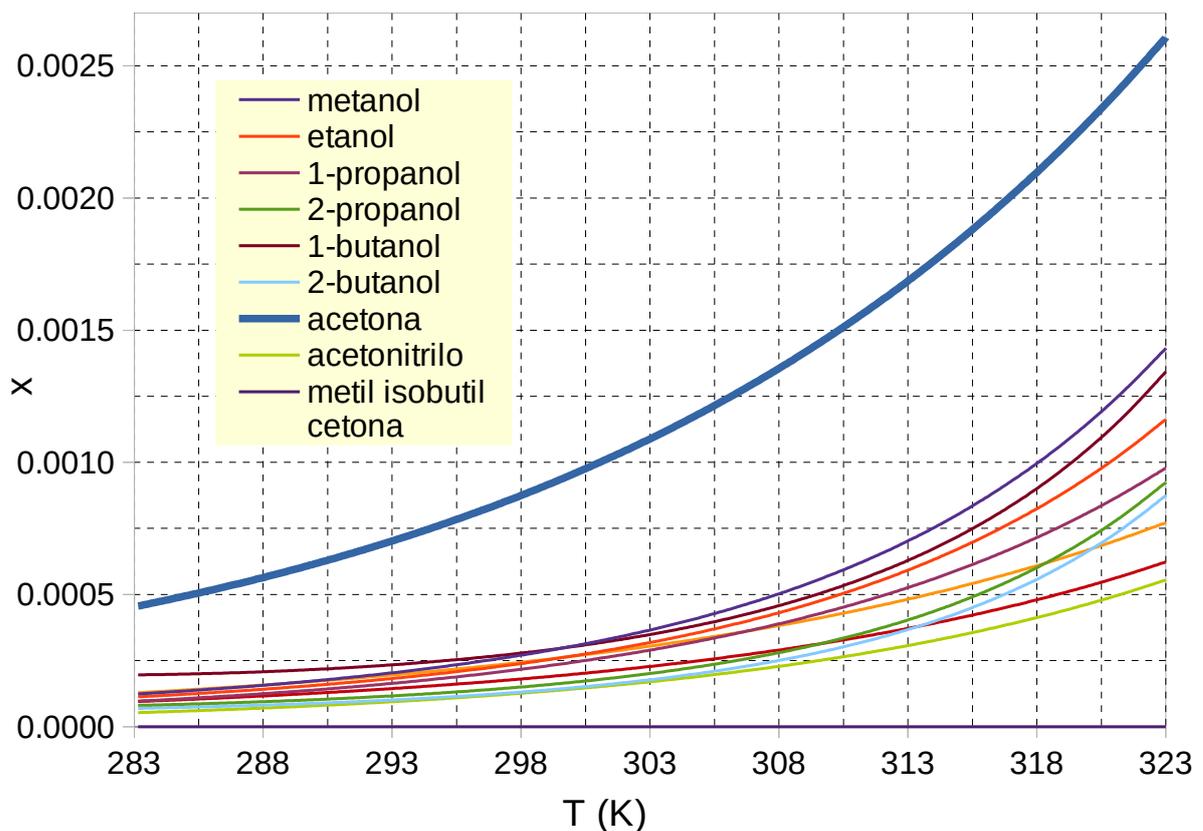


Figura 09. Curvas de solubilidad de la glibenclamida en diferentes disolventes [31].

Aparte, con base en los datos de Zhao et. al. es posible establecer los parámetros del modelo empírico  $x=(A \cdot T+B)^{1/n}$  con  $x$  la fracción molar de soluto en la solución saturada y  $T$  la temperatura (absoluta) de la solución, para así simplificar los cálculos y darles mayor exactitud. De cualquier forma, sea a través de los datos experimentales o mediante los modelos de ajuste, es posible distinguir 2 cuestiones. La primera, cuál de los disolventes evaluados permite solubilizar una mayor cantidad de glibenclamida. La segunda, cuáles son los límites de las soluciones que se puedan formar.

La importancia de determinar el disolvente que presenta mayor capacidad de solubilizar a la glibenclamida radica en obtener la mayor eficiencia posible del proceso. Mientras mayor sea la cantidad de glibenclamida que pueda hallarse en la solución alimentada, mayor será la cantidad de sólido precipitado y redimensionado que se obtenga de un solo ciclo de operación. Como se observa en la figura 09, la acetona presenta una notable ventaja respecto al resto de los disolventes en cuanto a la capacidad de solubilización de la glibenclamida.

### **2.1.2 Ventaja de la acetona como sustancia de toxicidad baja**

Así mismo, la acetona presenta ventajas en cuanto a toxicidad. Esto porque es excretada por el organismo humano casi totalmente y sin cambios. Si bien puede existir intoxicación crónica, con algunos síntomas como dolor de cabeza e irritación de vías respiratorias, éstos desaparecen al alejarse del área contaminada por acetona [32].

La *concentración promedio ponderada en el tiempo* (CPT) definida en México como la concentración promedio para una jornada laboral de 8 horas al día y 40 horas a la semana a la cual casi todos los trabajadores pueden estar expuestos a un producto químico sin efectos adversos, está indicada en 500 ppm para la acetona [32]. En comparación, para el etanol, que es un disolvente tan asimilable por el organismo como la acetona, se indica una CPT de 1000 ppm [33], mientras que para el

tolueno, un disolvente conocido por su toxicidad característica y sus efectos en el sistema nervioso, se indica una CPT de 50 ppm [34].

No existe evidencia de que la acetona presente carcinogenicidad o mutagenicidad ni en animales ni en humanos [35]. Por todo lo señalado, además de que las cantidades de acetona que se espera encontrar en la glibenclamida precipitada sean prácticamente indetectables, se ha seleccionado la acetona para su uso en la presente investigación.

## 2.2 Selección del fluido supercrítico

Durante la operación de un proceso GAS/SAS se pueden utilizar diferentes sustancias en estado supercrítico, teniendo en general con todas ellas resultados favorables dado que los principios físicos de solubilización estimulada no dependen primordialmente de las características químicas de dichas sustancias, a condición de que no solubilizan considerablemente al sólido por precipitar. No obstante, existen condiciones que llevan a diseñar la técnica con un determinado fluido, tales como la temperatura y la presión de operación. Los riesgos por combustión y explosión también suelen tomarse en cuenta. Para el proceso que se propone en la presente investigación se evalúan dichas características, concluyendo con la selección de la sustancia idónea.

**Tabla 03. Puntos críticos de diferentes sustancias [36].**

Sustancia	Propiedades críticas	
	Temperatura (°C)	Presión (bar)
Dióxido de carbono	30.95	73.8
Agua	374.15	221.2
Acetona	234.95	47.0
Etanol	240.75	61.4
Metano	-82.75	46.0
Etano	32.15	48.7
Propano	96.65	42.5
Etileno	9.25	50.4
Propileno	91.75	46.0
Metanol	239.45	80.9

En la tabla 03 se incluyen las propiedades críticas de diferentes sustancias que pudieran utilizarse en un proceso GAS/SAS, aunque típicamente se emplean el dióxido de carbono y el agua [2] en procesos de redimensionamiento de partículas sólidas. Es deseable un fluido supercrítico con valores de presión y temperatura cercanos a las condiciones del ambiente de trabajo. Para el caso a exponer, son aproximadamente 0.8 bar y 25 °C en la Ciudad de México. En ese sentido, dado que todas las sustancias presentan presiones críticas muy superiores a la presión ambiente, se considera la temperatura como factor determinante. Es así que las sustancias con temperaturas más próximas a los 25 °C son el dióxido de carbono y el etano.

Observando nuevamente las presiones de ambas sustancias, podría preferirse el uso de aquella con la presión crítica de menor valor, que sería el etano. Sin embargo, éste presenta algunos inconvenientes operativos, tales como el alto riesgo de combustión y de explosión que representa respecto al dióxido de carbono, que al ser producto de combustión tiene un prácticamente nulo poder como combustible o generador de explosiones por ignición. Aunado a ello, el dióxido de carbono presenta enlaces carbono-oxígeno, mismos que están presentes en la acetona, disolvente seleccionado para las soluciones con glibenclamida, pudiendo existir una mayor afinidad entre este último con el dióxido de carbono en comparación con el etano. Por ello se ha seleccionado al dióxido de carbono como fluido supercrítico del proceso GAS/SAS a efectuar.

Otra de las ventajas que involucra la utilización de dióxido de carbono como fluido supercrítico su baja toxicidad para el organismo humano: si alguna cantidad de la sustancia queda atrapada en los poros de la glibenclamida redimensionada (en caso de haberlos), al momento de ingresar al organismo y en muy baja concentración no produciría ningún efecto secundario, pues el mismo organismo produce el dióxido de carbono como gas de desecho en la respiración. Finalmente, operando a una temperatura cercana a la temperatura ambiente, se evita que existan modificaciones químicas en la glibenclamida por efecto de altas temperaturas, conservando las características terapéuticas de la sustancia.

## **2.3 Selección de técnicas de caracterización**

### **2.3.1 Descripción general**

Dado que se ha inferido, al igual que en otros estudios como el de Paus et. al. en 2015 [37], el incremento en la biodisponibilidad de la glibenclamida a partir del ritmo de solubilización del fármaco, se busca que la caracterización del mismo se encuentre directamente relacionada con dicho perfil. Éste es una gráfica bidimensional donde se relacionan las variables concentración y tiempo. Tal y como se señalará más adelante, la influencia tanto del tamaño de las partículas sólidas como de su geometría resulta crucial para tal efecto.

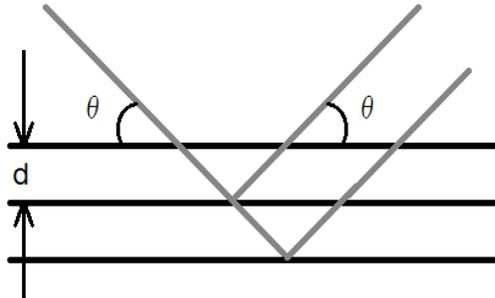
Con tal de observar la morfología, es decir, el tipo de cristalinidad predominante en las partículas sólidas, y así asociarla a su identidad química, se emplea la técnica de difracción de rayos X. A partir de éste se obtiene un espectro que permite distinguir por comparación con otras fuentes de referencia la identidad química de las partículas sólidas utilizadas para este trabajo.

De acuerdo con la propuesta en torno a que las modificaciones en el ritmo de solubilización son a causa de cambios tanto en el tamaño, como en la geometría de las partículas del fármaco, la caracterización también ha de incluir datos sobre dichas propiedades. Esto implica efectuar mediciones mediante microscopía óptica para observar tamaños de partícula del orden de  $10^{-6}$  m y microscopía de fuerza atómica para distinguir detalles superficiales del orden de  $10^{-8}$  m.

### **2.3.2 Difracción de rayos X**

La difracción de rayos X (XRD) es una técnica convencional para la determinación cristalográfica de la estructura y de la morfología. La XRD determina un incremento o decremento de la intensidad del haz de luz respecto al ángulo de incidencia. Los sólidos cristalinos consisten en arreglos regulares de átomos, iones y moléculas con

espaciamiento interatómico, lo cual resulta en la difracción de los rayos X. La ley de Bragg provee un modelo simple para entender las condiciones requeridas por la difracción, relacionando el ángulo de incidencia  $\theta$ , la longitud de onda  $\lambda$  y el espaciamiento interatómico  $d$ , variables señaladas en la figura 10.



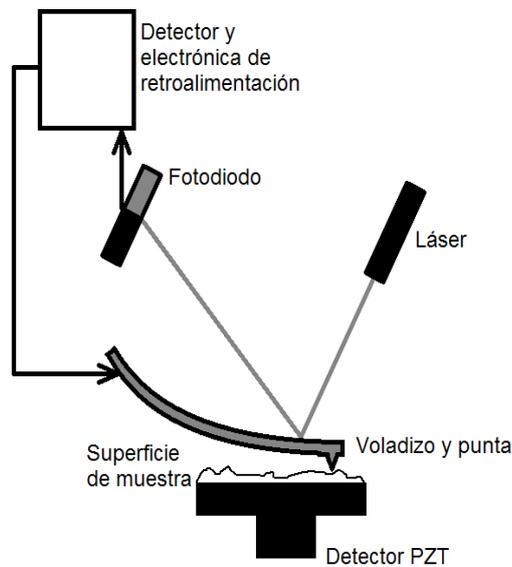
**Figura 10. Representación gráfica del fenómeno de difracción, donde los rayos inciden con un ángulo  $\theta$ , atravesando las capas de material distanciadas en  $d$ .**

Una interferencia constructiva (generadora de imágenes con patrones de interferencia) sólo ocurre cuando la ley de Bragg se satisface. Los picos de difracción de rayos X son producidos por un rayo monocromático que incide con un ángulo específico  $\theta$  respecto a una familia de planos. Los picos de intensidad son determinados por el arreglo atómico al interior de la red de planos. En consecuencia, el patrón de difracción de rayos X es la huella digital de un arreglo periódico de átomos en un material. Patrones estandarizados en bases de datos sobre la difracción en polvos ayuda a una rápida identificación para una gran cantidad de muestras [38].

### **2.3.3 Microscopía de fuerza atómica**

El microscopio de fuerza atómica, cuyo esquema de funcionamiento se muestra en la figura 11, es un tipo de microscopio de sonda de barrido (scanning probe microscope, SPM). El microscopio de fuerza atómica adquiere la imagen de un objeto empleando una sonda que se dirige sobre un área de muestra y simultáneamente se mide alguna propiedad local, por ejemplo, campo magnético, altura, resistencia mecánica, etc. La operación se efectúa midiendo la fuerza

generada entre la sonda y la muestra. Normalmente la sonda es una aguja afilada de forma piramidal con una altura de entre 3 y 6  $\mu\text{m}$  y un radio terminal de entre 15 y 40 nm.



**Figura 11. Esquema de funcionamiento del microscopio de fuerza atómica.**

A pesar de que la resolución lateral del microscopio es baja (aproximadamente 30 nm), la resolución vertical puede ser superior a 0.1 nm. Un resorte en el microscopio de fuerza atómica es el componente crítico que influye en la deflexión máxima requerida para una fuerza dada. Se requiere que éste sea lo más suave posible y al mismo tiempo rígido y con una frecuencia de resonancia necesaria para minimizar la sensibilidad del ruido vibracional, cerca de los 100 Hz.

A partir de este sistema se detectan mediante un haz incidente de luz láser los cambios en la trayectoria de la punta de sondeo, lo cual permite a un sistema de control automático redirigir la posición de la punta para que su avance a través de la trayectoria de sondeo sea el óptimo. Así mismo, las variaciones superficiales del objeto observado se pueden determinar mediante los registros de posición dados por el sondeo, a la vez que otras propiedades pueden asignarse como valores asociados a los puntos de sondeo [38].

La resolución de una imagen generada se obtiene tras medir, empleando un lector óptico, las deflexiones lateral y vertical del voladizo que sostiene a la sonda. El lector es operado mediante la reflexión de un rayo láser sobre el voladizo. El rayo reflejado se dirige contra un fotodetector sensitivo a la posición, que consiste en 4 segmentos sensores. Las diferencias en las señales de los segmentos del fotodetector especifican el punto en que el láser se posiciona sobre el detector, de tal modo que indica las deflexiones angulares del voladizo.

El actuador piezotubo (PZT) posiciona la punta del microscopio con alta resolución. El actuador consiste en un cerámico piezoeléctrico, una clase de material que se contrae o expande en presencia de un gradiente de potencial eléctrico. Dicho cerámico es capaz de posicionar dispositivos en las 3 direcciones del espacio con una precisión arbitrariamente alta. De esta manera, el microscopio puede utilizarse para la resolución de partículas individuales o en grupo. No obstante el mencionado mecanismo, el microscopio requiere de un sensor de fuerza que cuantifique las fuerzas entre la sonda y la superficie cuya imagen se genere.

El sensor de fuerza obedece a la relación entre el movimiento del voladizo y la fuerza aplicada, según la ley de Hooke. El movimiento del voladizo puede medirse empleando el método de la “palanca ligera”, donde la luz es reflejada desde el lado trasero del voladizo hacia un fotodetector. Así, cuando el voladizo se mueve de arriba a abajo, el rayo se mueve a través de la superficie del fotodetector.

El movimiento del voladizo es directamente proporcional a la salida del fotodetector. Movimientos del orden de 1 nm pueden medirse consistentemente con dicho método. El control de retroalimentación mantiene el movimiento de un objeto proporcional a otro objeto, y así es posible conseguir que la sonda se mantenga “fija” con relación a la superficie mientras se efectúa una medición. El microscopio de fuerza atómica ofrece la visualización en 3 dimensiones, donde la resolución en el sentido vertical está limitada por las vibraciones ambientales. Por otra parte, en el sentido del plano horizontal está limitado por el diámetro de la punta de sondeo.

## 2.4 Soluciones de glibenclamida

### 2.4.1 Concentración de las soluciones

Las soluciones de glibenclamida en acetona se fijaron a concentraciones de 1 mg/ml y 4 mg/ml. Estas concentraciones fueron propuestas por estar debajo del punto de saturación (5.8570 mg/ml) a una temperatura de 25 °C, con base en la curva de saturación de dicha solución, cuyos datos [31] se ajustan a la curva

$$x = (A \cdot T + B)^{1/n} .$$

**Tabla 04. Propiedades de las sustancias empleadas en la solución líquida [32].**

Sustancia	Peso molecular (g/mol)	Densidad a 25°C (g/ml)	No. CAS	Pureza
Acetona	58.080	0.7845	67-64-1	99.98 %
Glibenclamida	494.004	-	10238-21-8	99.7 %

Se ha empleado también la conversión entre la concentración en masa  $C'$  y la fracción molar  $x$  de la glibenclamida en la solución, según la ecuación 12, con  $P_M$  el peso molecular de la glibenclamida,  $P_{M_{ac.}}$  el peso molecular de la acetona y  $\rho_{ac.}$  la densidad de la acetona, cuyos valores numéricos se encuentran en la tabla 04.

Nótese que se ha asumido que la concentración de la solución es lo suficientemente baja para considerar que la densidad de la solución es igual a la densidad de la acetona.

$$C' = \rho_{ac.} \cdot \frac{x}{x + (1-x) \cdot \frac{P_{M_{ac.}}}{P_M}} \quad (12)$$

### 2.4.2 Elaboración

Para generar las soluciones en cuestión se disolvió la cantidad correspondiente en masa de glibenclamida (500.0 mg y 2.0000 g respectivamente) en acetona al

interior de un matraz aforado de 500 ml. La agitación se efectuó manualmente hasta observar la total dilución del sólido, al cabo de 1 hora aproximadamente. Se determinó la masa de glibenclamida a disolver empleando una balanza analítica de precisión  $\pm 0.0001$  g, llevando a cabo diferentes mediciones para obtener una lista de valores de masa determinados. Los valores de dicha lista se promediaron y a partir de ello se determinaron tanto el promedio como la desviación estándar de dicha colección. Con esto se obtuvo la incertidumbre de esta determinación.

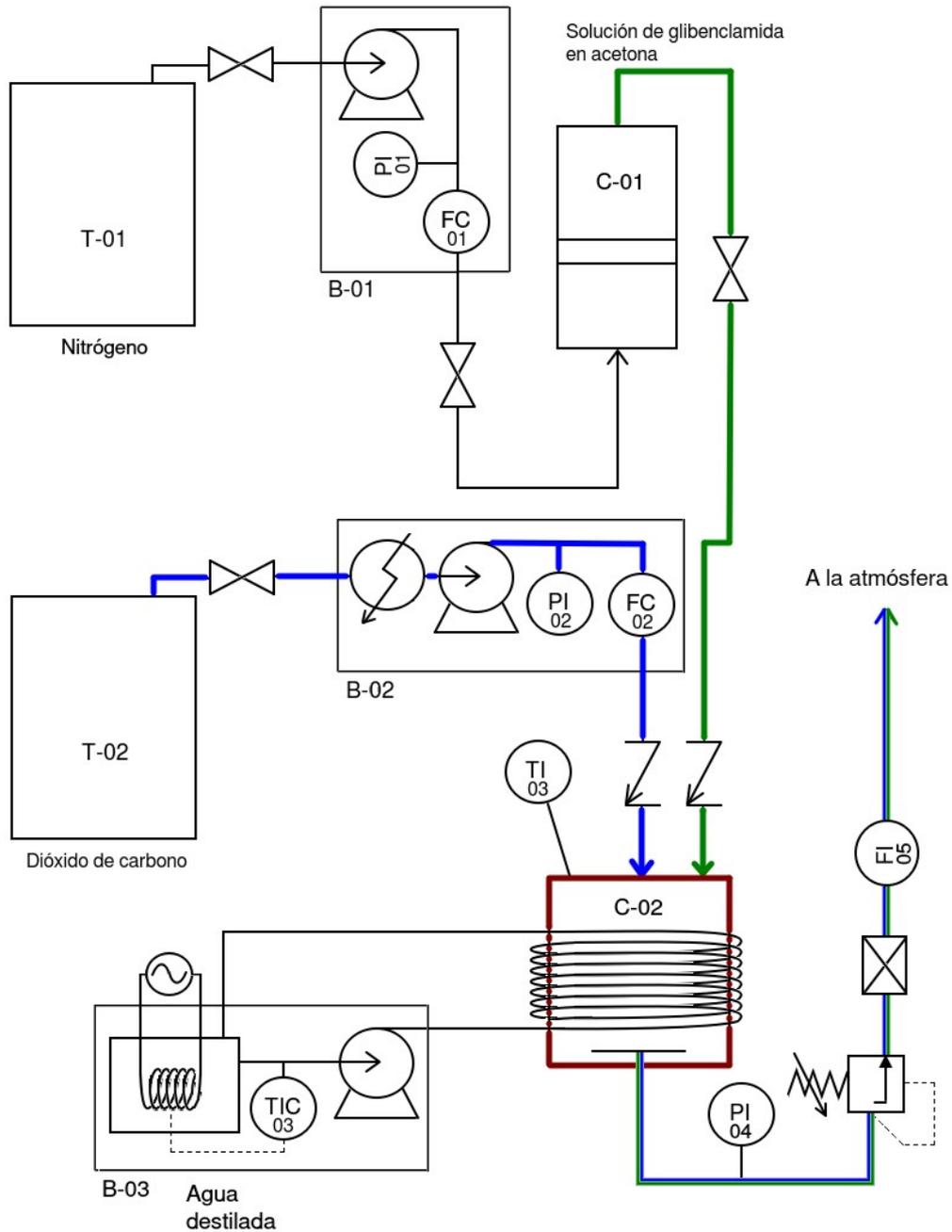
La agitación se eligió manual para no alterar el sistema en formación, particularmente para que la determinación del aforo fuera lo más exacta posible. En ese sentido, la formación de la solución se logró tras sucesivas adiciones de acetona a medida que la glibenclamida se disolvía en el disolvente con el cual inicialmente se dispuso la mezcla. Así, no se añadió una cantidad de acetona tal que no permitiera la movilidad del líquido al interior del matraz. Por ello la concentración más alta generada, 4 mg/ml, era un nivel máximo adecuado: de haber sido mayor, la solución hubiera tenido que requerir de otro tipo de agitación (por ejemplo, magnética), en detrimento de la exactitud en la determinación del aforo.

## **2.5 Equipo GAS/SAS**

### **2.5.1 Celda de alimentación**

Cada solución previamente preparada se introdujo en una celda cilíndrica de acero inoxidable (C-01), con una capacidad de 460 ml. El interior de la celda contenía un émbolo del mismo material de la celda que permitía dividir esta última en dos zonas. Una de ellas con la solución por alimentar al sistema de gas antisolvente, mientras que la otra sería la receptora de una cantidad determinada de nitrógeno gaseoso presurizado, bombeado a partir de un tanque de alimentación (T-01). De esta forma, el nitrógeno serviría como impulsor del émbolo, empujando éste a su vez a la solución al interior de la celda. El nitrógeno se presurizó mediante una bomba con controladores tanto de presión como de flujo (B-01). En el diagrama de

instrumentación y control del sistema de separación mostrado en la figura 12 se encuentra la representación del dispositivo descrito.



**Figura 12. Diagrama de instrumentación y control del sistema GAS/SAS empleado para la formación de las partículas de glibenclamida. En azul, el flujo de dióxido de carbono; en verde, el flujo de la solución; en rojo, la celda de separación donde se deposita el soluto micronizado.**

Con la programación de este último fue posible alimentar el nitrógeno ya presurizado a la parte correspondiente de la celda con el émbolo, a una tasa de 1

ml/min y a presión variable, aunque con incrementos graduales. Así se garantizaba que la alimentación de la solución fuese también de 1 ml/min en el sistema de gas antisolvente durante su operación, logrando que la pérdida de disolvente por efecto del secado se mantuviera constante (si el ingreso de materia, tanto solución de glibenclamida como dióxido de carbono supercrítico, es constante, la salida lo es igualmente al no haber acumulaciones).

Esta condición es necesaria para que la velocidad de la solución entrante fuera constante, manteniendo así un tamaño de gotas en formación aproximadamente uniforme. Los incrementos de presión en la bomba de nitrógeno ocurren de manera espontánea para compensar la compresión del nitrógeno impulsado, sin perder la velocidad de alimentación de solución.

Las soluciones se alimentaron a condiciones térmicas similares, con una temperatura inferior a la del fluido supercrítico, controlada mediante un precalentamiento incluido a la línea de alimentación. La presión de alimentación ha sido en todos los casos 6 bar mayor a la presión de la celda de alimentación, con tal de que la solución alimentada pudiera introducirse al sistema.

### **2.5.2 Sistema de alimentación de fluido supercrítico**

El dióxido de carbono supercrítico era alimentado al sistema mediante una bomba específica para dicha sustancia (B-02). Ésta consiste en una serie de émbolos propulsores para un control de flujo fijo (FC/01). Para el presente trabajo, la tasa de alimentación del dióxido de carbono en estado líquido era de 5.5 ml/min a presión variable (PI/01). La bomba de alimentación era puesta en enfriamiento durante 20 minutos previamente mediante su propio sistema de enfriamiento. El dióxido de carbono era suministrado a partir de un tanque con dióxido de carbono grado Coleman (T-02). Una vez en condiciones térmicas apropiadas, era activada la bomba, ingresando así el dióxido de carbono de manera directa a la celda de separación. El dióxido de carbono era alimentado 1 hora antes del inicio de la operación.

### 2.5.3 Celda de separación

El sistema de separación consistía en otra celda cilíndrica de acero inoxidable (C-02) colocada verticalmente y cuya tapa superior tenía dos puntos de alimentación, mientras que la tapa inferior tenía un punto de salida. Cada uno de los puntos de alimentación era de un diámetro de 100  $\mu\text{m}$ . Uno estaba dispuesto para el ingreso de la solución a la celda, mientras que el otro permitía el paso del dióxido de carbono supercrítico. La tapa inferior de la celda incluía un orificio por el cual fluía la salida de la mezcla resultante entre el dióxido de carbono secante y la acetona desprendida de la solución alimentada. Interiormente el mismo orificio estaba limitado por un filtro metálico. De esta forma era posible obtener la glibenclamida en estado sólido adherida a las paredes y a la tapa inferior de la celda del sistema, sin que el material fuera arrastrado por el flujo de dióxido de carbono saliente.

La celda de separación del sistema GAS/SAS era precalentada a la temperatura de operación, cuya lectura estaba dada por un indicador de temperatura digital de precisión 0.001 °C (TI/03). Ello se efectuó colocando una manguera de silicón alrededor de la celda, formando un serpentín. Esto era cubierto empleando tela de asbesto, con tal de lograr el aislamiento del sistema y así obtener la mayor estabilidad posible de la temperatura. A través de la manguera era alimentada agua caliente (TIC/03), bombeada durante todo el proceso (B-03), desde 2 horas antes del inicio de la operación y hasta el final de la misma. Transcurrida 1 hora de precalentamiento de la celda, se procedía al ingreso del dióxido de carbono supercrítico para el llenado de ésta.

El control de la temperatura del sistema resulta importante para cumplir con el objetivo de identificar la influencia de los diferentes factores físicos variables en el proceso de gas antisolvente. En consonancia con haber tomado a la temperatura como variable independiente, se ha elegido como valores de operación 35 °C y 50 °C. Esto para no interferir con la naturaleza química de la glibenclamida, cuyos cristales tipo 1 pierden su carácter cristalino a una temperatura de 75 °C, tras alcanzar así la temperatura de transición vítrea. [7] Así mismo, se cuenta con las

temperatura empleadas por Zhao et. al. para analizar la solubilidad de la glibenclamida en diferentes disolventes, alcanzando los 50 °C máximo. [31] Con esta referencia se ha tomado en cuenta la integridad física y química de la glibenclamida.

#### **2.5.4 Operación**

Mediante la observación de los cambios en los valores de presión a la salida de la celda de separación empleando un manómetro digital de precisión 0.01 bar (PI/04), se regulaba la presión del sistema con la apertura progresiva de una válvula reguladora de presión inversa situada a la salida de la celda de separación. A través del sistema únicamente fluía dióxido de carbono. Una vez alcanzada la presión deseada de 100 bar, la válvula reguladora de presión permitía la liberación del excedente. Finalmente, tras 15 minutos de liberación del gas para obtener el estado estacionario, se ingresaba la solución de glibenclamida en acetona al sistema de separación, mediante la activación de la bomba de nitrógeno y la apertura de la válvula de ingreso correspondiente. A la entrada de la celda de separación se dispuso para cada línea de alimentación una válvula check con el fin de evitar el flujo inverso del dióxido de carbono sobre su propia línea como hacia la línea de la solución.

La caída de presión en la celda de separación era de aproximadamente 100 bar, midiendo la presión de entrada del dióxido de carbono supercrítico sobre la línea de alimentación. Esta caída de presión permitía impulsar al dióxido de carbono a través de la celda. Una vez ingresado el dióxido de carbono a la celda, dado el diámetro de la línea de alimentación, además de haberse dispuesto las válvulas check mencionadas, la presión al interior de la celda de separación permaneció prácticamente constante en todos sus puntos.

A medida que la solución de glibenclamida alimentada entraba en contacto con el dióxido de carbono, éste iba disolviendo la acetona de la primera. Al igual que en la alimentación de la solución, dado que la alimentación del dióxido de carbono ha

sido constante, la salida del mismo también lo es bajo las circunstancias de estado estacionario que se consiguieron. Con ello se garantizó, como se señaló antes, un secado con tasas uniformes en la pérdida de disolvente.

### **Tiempo de operación y flujo gaseoso**

El proceso de separación de la acetona procedente de la solución alimentada era llevado a cabo durante 100 minutos para la solución a 1 mg/ml y durante 25 minutos para la solución a 4 mg/ml, con tal de obtener una muestra sólida de 100 mg al interior de la celda del sistema. La mezcla gaseosa de dióxido de carbono y acetona a la salida del sistema era dirigida hacia la parte superior de un matraz Kitasato, cuya salida estaba conectada a una manguera de látex. Este matraz hacía las veces de trampa de vapor en caso de que se condensara una cierta cantidad de acetona. La manguera de látex se encontraba conectada a un medidor de flujo gaseoso húmedo (FI/05) consistente en una turbina impulsada por la mezcla gaseosa alimentada al medidor.

Esta turbina permitía el movimiento de un contador que registraba la cantidad de gas liberado. Con ello era posible el registro de la cantidad de mezcla gaseosa a la salida del sistema, que era aproximadamente de 2.6 L/min. La salida de este medidor de flujo estaba dirigida hacia la atmósfera. Una vez transcurrido el tiempo de operación, se cerraba la válvula de alimentación de solución y se desactivaba la bomba de nitrógeno. Así mismo se desactivaba el bombeo de dióxido de carbono, mientras que se disminuía paulatinamente la presión del sistema mediante la apertura de la válvula reguladora de presión.

### **Recolección de sólido seco**

La recolección de la glibenclamida seca se hizo a partir de las partículas de polvo depositadas tanto en la parte inferior de la celda de separación como de las adheridas en las paredes de la misma. En ese sentido se retiró la tapa inferior de la celda para separarla de la misma, distinguiendo así los dos tipos de muestra de

interés. Para desprender la glibenclamida adherida en las paredes, se introdujo una espátula de acero inoxidable que por arrastre mecánico permitiera la caída del material sobre una hoja de papel de aluminio. Posteriormente el material acumulado en dicha hoja era introducido en un vial cónico de plástico, etiquetado para la correcta designación de la muestra. Un procedimiento similar se llevó a cabo para la recolección de la muestra sobre la tapa inferior de la celda.

Con el fin de disponer de las muestras para su observación mediante el microscopio óptico, una parte de los polvos recolectados se hizo adherir a cinta adhesiva transparente por atracción electrostática. Después la cinta era colocada sobre un portaobjetos previamente limpiado de grasas e impurezas, y etiquetado para la apropiada distinción de cada muestra.

## **Capítulo 3. Propuestas teóricas en torno al proceso GAS/SAS**

### **3.1 Descripción general**

En este capítulo se incluye el cuerpo teórico elaborado para explicar los fenómenos físicos ocurridos en este proyecto. La descripción de estos eventos permite deducir, y por tanto anticipar, la influencia de las variables de operación en las características de las partículas producidas. Con ello es posible seleccionar las condiciones de operación que permitan la mayor tasa de disolución en agua de tales partículas.

Inicialmente, se describe dicho proceso de disolución con tal de determinar cuáles son las características de las partículas sólidas que influyen en ello. De esta forma se fija qué tipo de partículas resultan favorables para incrementar la capacidad de solubilización de la glibenclamida sometida a redimensionamiento mediante el proceso de gas antisolvente. Posteriormente, al ser este proceso un secado por aspersion, se detallan las causas en la formación de gotas de solución ingresada al sistema GAS/SAS. Con ello se logra distinguir en qué circunstancias el tamaño de las mismas es el más bajo. Esto es necesario porque posteriormente se ofrece una explicación acerca de la formación de las partículas sólidas durante el proceso, donde el tamaño de éstas depende directamente del tamaño de las gotas que ingresan al sistema.

Así mismo, se propone un modelo para describir los cambios al interior de las gotas hasta dar lugar a las partículas sólidas. De esta manera es posible descartar la relevancia de cualesquiera variables que no se encuentren realmente relacionadas a la formación de las partículas, además de reconocerse las causas en la obtención de determinado tipo de partículas.

Se ha optado por comprender en lo general la teoría en torno al proceso de gas antisolvente, con tal de interpretar adecuadamente los resultados experimentales

que se muestran en el capítulo 04. Estas propuestas teóricas describiendo cada uno de los eventos al interior del sistema GAS/SAS ayudan a desvelar la influencia de las condiciones de operación en la formación de las partículas de glibenclamida. Finalmente, esto se relaciona con la explicación de la disolución de dichas partículas y se determina cuáles son las circunstancias idóneas en la operación del proceso de gas antisolvente con tal de obtener los ritmos de disolución más altos.

## **3.2 Perfil de disolución**

### **3.2.1 Planteamiento inicial**

Se ha propuesto observar los efectos de la modificación tanto del tamaño de las partículas sólidas de glibenclamida como de la geometría de las mismas sobre la forma en que se disuelven dichas partículas en un disolvente seleccionado (agua). Derivado de ello resulta esperable que en un sentido inverso conocer la forma en que las partículas sólidas se disuelven indique algo sobre la estructura física de las mismas, habiendo entre ambos conceptos una relación directa.

### **3.2.2 Definición**

Un *perfil de disolución de partículas* consiste en una gráfica donde se contraponen los diferentes valores de composición de la solución que se encuentra en formación por la disolución de las partículas, y los instantes de tiempo en que se midió dicha composición [8, 12, 39].

Este perfil, dada la naturaleza de la información que contiene, es una manera de acceder a la geometría de las partículas sólidas, observando y comparando diferencias entre los ritmos de disolución para partículas con geometrías distintas. Una descripción física y matemática de ese fenómeno permite acceder con precisión a la relación entre el ritmo de disolución y la estructura física de las partículas disueltas.

### 3.2.3 Tasa de disolución

Supóngase que la tasa de disolución en el tiempo  $t$  de un soluto  $A$  en el disolvente  $B$  está dada por  $\tau_{AB}$  y se define según la ecuación 13, donde  $n_A$  es la cantidad de  $A$  en una partícula sólida de pureza alta en dicha sustancia.

$$\tau_{AB} = -\frac{dn_A}{dt} \quad (13)$$

La partícula disminuye en tamaño a medida que el tiempo transcurre, estando sumergida en el disolvente  $B$  a baja concentración, con tal de no generar altos gradientes de concentración que eviten la disolución de la partícula y que varíen el valor de  $\tau_{AB}$ , pues se busca proponer que dicho parámetro sea constante. Para una cantidad de  $A$  conformada por varias partículas sólidas, se asume que la tasa de disolución es idéntica para todas ellas, por lo cual los resultados obtenidos para un grupo de partículas son indistintos de los obtenidos para una sola partícula, siendo que cada partícula se disuelve de manera independiente.

Si es  $n_A = \rho_A \cdot V$ , con  $\rho_A$  la densidad molar de  $A$ , que se asume constante, y  $V$  el volumen de la partícula, se deduce la ecuación 14 desde la ecuación 13.

$$\tau_{AB} = -\rho_A \cdot \frac{dV}{dt} \quad (14)$$

Considérese ahora que el volumen de la partícula está en función de un radio  $r$ , que es aquel que parte desde el centro de masa de la partícula hasta la superficie de la partícula. Para establecer dicha relación se asume válida la ecuación 15 con  $\sigma$  el área superficial de la partícula.

$$\sigma = \frac{dV}{dr} \quad (15)$$

De esta manera se obtiene la ecuación 16, uniendo las ecuaciones 14 y 15, expresando que la tasa de disolución es dependiente del tamaño de la partícula, definido por el radio  $r$ .

$$\tau_{AB} = -\rho_A \cdot \sigma \frac{dr}{dt} \quad (16)$$

Así mismo, es posible conocer el tamaño de la partícula en términos de la tasa de disolución, y para ello se resuelve la ecuación 16 en cuanto al cálculo del tiempo de disolución de la partícula en el disolvente  $B$ , obteniéndose la ecuación 17.

$$t = -\frac{\rho_A}{\tau_{AB}} \cdot \int_r^0 \sigma(r) \cdot dr \quad (17)$$

### 3.2.4 Tiempo de disolución

#### Geometrías regulares

Obsérvese que la determinación del tamaño de partícula a partir del tiempo de disolución sólo cobra sentido al conocer la geometría de la misma. Para una geometría esférica se calcula  $\sigma(r) = 4 \cdot \pi \cdot r^2$ . De tal forma la ecuación 17 se convierte en la ecuación 18.

$$t = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \frac{\rho_A}{\tau_{AB}} \cdot r^3 \quad (18)$$

Si se desea comparar el tamaño  $R$  de una partícula que se diluye totalmente en un tiempo  $T$  con otra partícula de tamaño  $r$  que se diluye totalmente en un tiempo  $t$ , se efectúa el cociente entre los tiempos y se observa la ecuación 19, o en términos de conocer el tamaño de una partícula a razón del tamaño de otra se sigue la ecuación 20.

$$\frac{t}{T} = \frac{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \frac{\rho_A}{\tau_{AB}} \cdot r^3}{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \frac{\rho_A}{\tau_{AB}} \cdot R^3} = \left(\frac{r}{R}\right)^3 \quad (19)$$

$$\frac{r}{R} = \sqrt[3]{\frac{t}{T}} \quad (20)$$

El resultado obtenido en la ecuación 20 es igualmente válido para todas aquellas geometrías que puedan circunscribirse en una esfera (por ejemplo, tetraedro, cubo, dodecaedro, etc.) porque sus superficies son también función de un radio que parte desde el centro hasta uno de los vértices.

### Geometrías prismáticas

Si se trata de una geometría cilíndrica, se tiene que  $\sigma(r) = 2 \cdot \pi \cdot r^2 + 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h$  además de que la ecuación 18 queda sin cambios siempre y cuando  $h \approx 0$ . Esto es, que el cilindro sea particularmente un disco. La ecuación 18 puede convertirse en la ecuación 21 cuando  $r/h \approx 0$ , o sea, que el cilindro sea un filamento de sección transversal circular.

$$\frac{r}{R} = \sqrt{\frac{t}{T}} \quad (21)$$

De la misma forma que en el caso esférico, cualquier geometría de prisma que pueda circunscribirse en un cilindro es susceptible de las fórmulas señaladas, siguiendo las condiciones mencionadas. A partir de las ecuaciones 20 y 21 es posible establecer un método aproximado para conocer el tamaño de una partícula de soluto A respecto a otra partícula del mismo soluto, midiendo los tiempos de disolución de ambas en el disolvente B.

### 3.2.5 Geometría de partícula

El proceso de difusión del soluto A en el disolvente B obedece a la ley de Gauss tal y como se expresa en la ecuación 22, donde  $\vec{N}_A$  es el flux de transferencia de materia,  $\vec{A}$  es el vector de superficie asociado al campo de flux,

y  $\phi_A$  es el flujo de materia (o gasto molar), de valor constante siempre que también el flux  $\vec{N}_A$  sea constante respecto a la superficie con la cual se asocia.

$$\oint \vec{N}_A \cdot d\vec{A} = \phi_A \quad (22)$$

Para una esfera la ley de Gauss se resuelve como se muestra en la ecuación 23; para un cilindro, como se observa en la figura 13, se resuelve como en la ecuación 24, y para una geometría cuya superficie se calcule mediante la fórmula

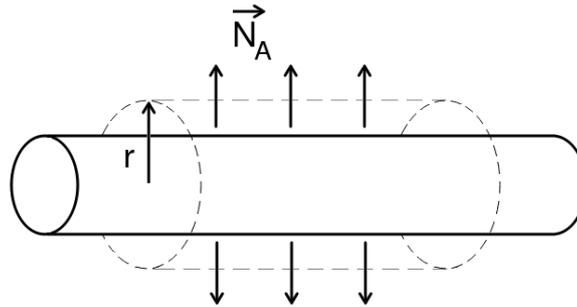
$$S = \lambda \cdot \pi \cdot r^{\theta-1} \cdot \Lambda^{3-\theta} \quad \text{se resuelve como en la ecuación 25.}$$

De esta última,  $\lambda$  es constante,  $\Lambda$  es una longitud equivalente y  $\theta$  es el parámetro que define el tipo de geometría.

$$N_A = \frac{\phi_A}{4 \cdot \pi \cdot r^2} \quad (23)$$

$$N_A = \frac{\phi_A}{2 \cdot \pi \cdot r \cdot L} \quad (24)$$

$$N_A = \frac{\phi_A}{\lambda \cdot \pi \cdot r^{\theta-1} \cdot \Lambda^{3-\theta}} \quad (25)$$



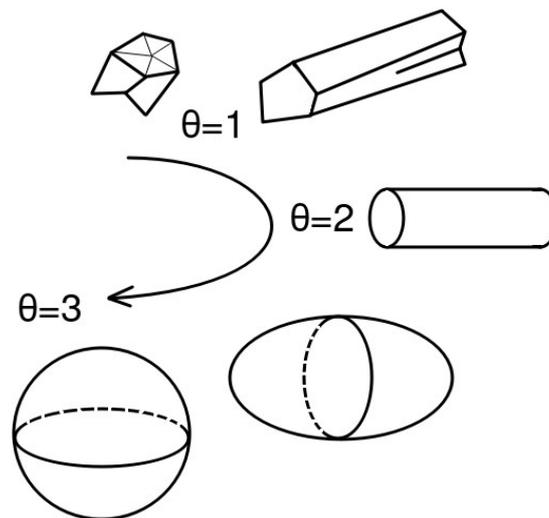
**Figura 13. Partícula con forma de filamento disolviéndose a un flux  $\vec{N}_A$  constante sobre el cilindro gaussiano (punteado).**

Si  $\theta=3$ , entonces  $\lambda=4$ ,  $\Lambda=r$  y  $S$  corresponde al área de una esfera; si  $\theta=2$ , entonces  $\lambda=2$ , y  $\Lambda=L$  es el largo del filamento, y  $S$  corresponde al área de dicho filamento. En general, para  $2 < \theta < 3$  el área  $S$  corresponde a elipsoides (geometría de transición entre el filamento y la esfera).

**Tabla 05. Correspondencia entre  $\theta$  y la geometría de las partículas en disolución.**

Tipo de superficie	Condición	Geometría asociada
Irregular, rugosa o accidentada	$\theta \approx 1$	Amorfa con aspecto achatado
	$1 \ll \theta < 2$	Amorfa con aspecto alargado
Lisa	$\theta = 2$	Filamento cilíndrico o prismático
	$2 < \theta < 3$	Elipsoide
	$\theta = 3$	Esfera, figura circunscrita en una esfera; disco plano

Cuando  $\theta < 2$ , entonces se trata de una geometría con irregularidades superficiales, lo cual se conoce como geometría amorfa. Si  $2 < \theta$ , entonces la superficie de las partículas en disolución es absolutamente lisa. En la tabla 05 se incluyen todas las posibles geometrías en función de  $\theta$  y en la figura 14 se muestra un esquema de la transición entre geometrías en función de dicho parámetro.



**Figura 14. Esquema de transición de geometrías en función del parámetro geométrico  $\theta$ .**

### 3.2.6 Difusión del soluto

Tomando en cuenta la ley de difusión de Fick en la ecuación 26 [28], con  $D_{AB}$  la difusividad de A en B, y la ecuación 25, se deduce la ecuación 27 para un

radio  $r$  respecto al centro de la partícula y una concentración  $C$  asociada a dicho radio;  $r_0$  hace referencia al radio de la partícula y  $C_0$  a la concentración sobre la superficie de dicha partícula.

$$N_A = -D_{AB} \cdot \frac{dC}{dr} \quad (26)$$

$$\frac{\phi_A}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot (r^{2-\theta} - r_0^{2-\theta}) = D_{AB} \cdot (C_0 - C) \quad (27)$$

Con la ecuación 27 se expresan todos los casos geométricos exceptuando el filamento cilíndrico dado que si es  $\theta=2$  se indetermina el cálculo. En ese sentido, y siguiendo los mismos pasos deductivos, se obtiene la ecuación 28 para dicho caso, con  $\sigma_A = \phi_A / L$ .

$$\frac{\sigma_A}{2 \cdot \pi} \cdot \ln\left(\frac{r_0}{r}\right) = D_{AB} \cdot (C - C_0) \quad (28)$$

Si en la ecuación 27 se considera  $r_0 = r_p$  con  $r_p$  el tamaño de la partícula medido en una dimensión (puesto que el tamaño también puede expresarse en 2 dimensiones mediante el área superficial, o en 3 dimensiones mediante el volumen), la concentración es  $C_0 = C_{m\acute{a}x.}$ . Esto porque sobre la superficie de la partícula existe mayor cantidad de soluto  $A$  que en cualquier otra región. Así mismo, si  $1/r \rightarrow 0$ , es decir, a distancias lejanas respecto a una partícula de  $A$ , entonces  $C = C_{sist.}$  que es la concentración del sistema líquido (la solución de  $A$  en  $B$ ). Entonces la ecuación 27 queda como en la ecuación 29.

$$\frac{\phi_A}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot r_p^{2-\theta} = D_{AB} \cdot (C_{sist.} - C_{m\acute{a}x.}) \quad (29)$$

Para el caso del filamento se supone que a partir de un radio  $r = a$  de valor mucho mayor respecto al tamaño de la partícula se cumple  $C = C_{sist.}$  y queda la ecuación 30.

$$\frac{\sigma_A}{2 \cdot \pi} \cdot \ln\left(\frac{r_P}{a}\right) = D_{AB} \cdot (C_{sist.} - C_{m\acute{a}x.}) \quad (30)$$

### 3.2.7 Ecuaciones de perfil de disolución

Se ha mostrado que la geometría define el resultado en la ecuación 17. Si esta relación se generaliza para cualquier geometría, se obtiene la ecuación 31 válida para todos los casos.

$$\frac{r_P}{R} = \left(\frac{t}{T}\right)^{\frac{1}{\theta}} \quad (31)$$

Derivando las ecuaciones 29 y 30 respecto al tiempo  $t$  de disolución, se obtienen las ecuaciones diferenciales que se resuelven efectuando el cambio de variable correspondiente a la ecuación 31. Una vez hecho esto y efectuando las integrales necesarias, se generan las ecuaciones 32 y 33 tanto para el caso general como para el caso del filamento cilíndrico.

$$C_{sist.} = C_{sist.0} + \frac{\phi_A \cdot R^{2-\theta}}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot T^{\frac{2-\theta}{\theta}}} \cdot \left(t^{\frac{2-\theta}{\theta}} - t_0^{\frac{2-\theta}{\theta}}\right) \quad (32)$$

$$C_{sist.} = C_{sist.0} + \frac{\sigma_A}{4 \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot R} \cdot \ln\left(\frac{t}{t_0}\right) \quad (33)$$

Dado que la concentración se define como  $C_{sist.} = n_A/V$  con  $n_A$  la cantidad de soluto  $A$  en el sistema líquido y  $V$  el volumen del mismo, si  $x_A = n_A/(n_A + n_B)$  es la fracción molar del soluto  $A$  con  $n_A$  la cantidad de disolvente  $B$  en el sistema líquido, entonces la concentración puede escribirse en función de la cantidad de soluto  $A$  como se muestra en la ecuación 34.

$$C_{sist.} = \frac{1}{V} \cdot \left( \frac{x_A \cdot n_B}{1 - x_A} \right) \quad (34)$$

A  $x_A$  muy bajas la ecuación 34 se simplifica como  $C_{sist.} = x_A \cdot n_B / V = x_A \cdot C_B$  y se obtienen de ello las ecuaciones 35 y 36 que permiten acceder a la geometría de las partículas a partir de las fracciones molares  $x_A$ . El ajuste de sus parámetros sigue un procedimiento equivalente al empleado para la ecuación 32 (ver anexo C).

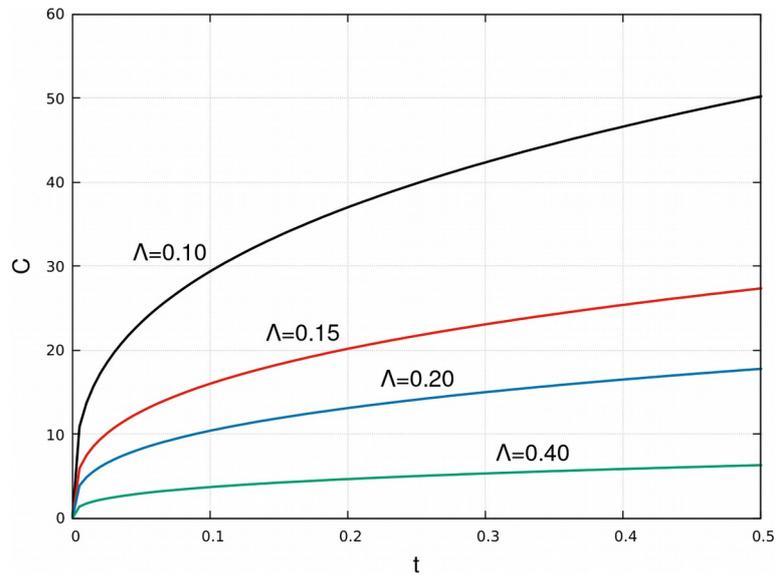
$$x_A = x_{A_0} + \frac{\phi_A \cdot R^{2-\theta}}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot C_B \cdot T^{\frac{2-\theta}{\theta}}} \cdot \left( t^{\frac{2-\theta}{\theta}} - t_0^{\frac{2-\theta}{\theta}} \right) \quad (35)$$

$$x_A = x_{A_0} + \frac{\sigma_A}{4 \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot C_B \cdot R} \cdot \ln \left( \frac{t}{t_0} \right) \quad (36)$$

### 3.2.8 Influencia de la estructura física

#### Tamaño de partícula

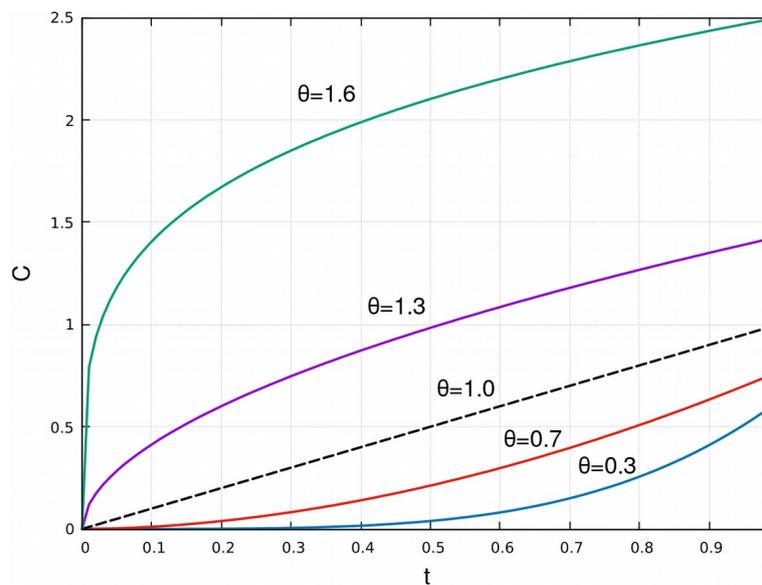
Las ecuaciones mostradas expresan que es posible asociar la geometría de las partículas del soluto  $A$  al perfil de disolución  $C_{sist.}(t)$  (o a cualquiera de sus equivalentes) a medida que éstas se disuelven en el disolvente  $B$ . También es posible observar de la ecuación 32 que la concentración  $C_{sist.}$  es mayor cuando es menor la longitud equivalente  $\Lambda$ , indicador secundario del tamaño de las partículas de soluto dado que es proporcional a  $r_p(t_0)$ . Esto coincide con la perspectiva de que partículas de menor tamaño implican en el tiempo una mayor capacidad de disolución. En la figura 15 se muestran los perfiles de disolución obtenidos para diferentes valores de  $\Lambda$ , pudiéndose distinguir que a tiempos de disolución iguales, los valores altos de  $\Lambda$  implican concentraciones  $C_{sist.}$  más bajas.



**Figura 15. Perfiles de disolución para diferentes valores de  $\Lambda$  , con  $\theta=1.5$  . Para  $\Lambda=0.1$  , el valor más bajo, se obtiene el perfil de disolución más elevado.**

### Geometría de partícula

Así mismo, en la figura 16 se muestra cómo varía el perfil de disolución a medida que el parámetro  $\theta$  cambia.



**Figura 16. Perfiles de disolución para diferentes valores del parámetro  $\theta$  .**

Es posible observar que a medida que las partículas son más parecidas a filamentos (en la figura 16,  $\theta=1.6$ ), la concentración  $C_{sist.}$  alcanza el valor más alto para un periodo de tiempo igual al del resto de las geometrías. Entonces, de acuerdo con la ecuación 32, las partículas de superficies ligeramente accidentadas se disuelven con mayor rapidez que las de carácter plenamente amorfo (en la figura 16,  $\theta=0.3$ ).

Cabe mencionar que una partícula sólida con superficie lisa se convierte en otra de carácter amorfo una vez que presenta alguna deformidad, por insignificante que ésta parezca. Esto se ve reflejado en el hecho de que valores del parámetro  $\theta$  mayores a 2 implican concentraciones  $C_{sist.}$  negativas, es decir, que las geometrías lisas se obtienen de manera constructiva (conformando las partículas) y no destructiva (disolviendo las partículas). Así mismo, la ecuación 32 presenta una singularidad cuando  $\theta=2$ , lo cual indica la gran inestabilidad al intentar preservar la forma de partículas lisas (con  $2<\theta$ ), presentando éstas una tendencia a convertirse en partículas superficialmente accidentadas (con  $\theta<2$ ).

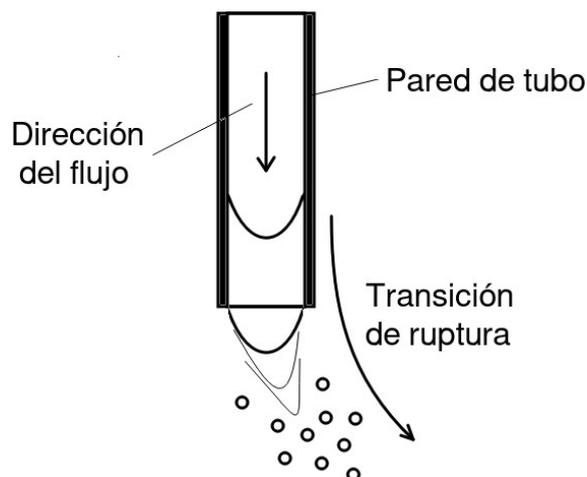
En resumen, la ecuación 32 permite precisar la influencia tanto del tamaño como de la forma de las partículas sólidas sobre el perfil de disolución. Independientemente de los tipos de soluto y disolvente de los cuales se trate (factores incluidos en el término  $D_{AB}$ ), y de acuerdo con lo mostrado en la figura 15, una disminución del tamaño de partícula en un factor de 4 implica un incremento sobre la altura del perfil de concentración en un factor de 10.

En general, menores tamaños de partícula generan perfiles de concentración donde la velocidad de disolución es notoriamente mayor. Aparte, de acuerdo con la figura 16, partículas que se asemejan más a filamentos producen perfiles de concentración con velocidades de disolución más altas. La obtención de partículas sólidas con tamaños de partícula bajos, así como geometrías alargadas, lo más próximas posible a filamentos, son las circunstancias que han de determinar qué tan favorables sean las condiciones de operación para el proceso GAS/SAS relacionado al incremento en la biodisponibilidad de la glibenclamida a través del

aumento en la capacidad de disolución de este fármaco en agua. En el anexo B se incluyen pruebas que validan las ecuaciones sobre perfiles de disolución. Con éstas las conclusiones aquí expuestas adquieren validez predictiva en torno a las condiciones que se determinen como idóneas acerca del proceso de secado supercrítico estudiado.

### 3.3 Formación de gotas en el proceso GAS/SAS

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso GAS/SAS llevado a cabo de forma continua es un secado por aspersion donde el fluido secante empleado es un fluido supercrítico. Esto implica que ocurre la pérdida de disolvente a partir de las gotas de solución alimentada al sistema de separación. Estas gotas se forman tras la salida del flujo de solución a través de la boquilla de alimentación. Al tratarse de un fluido, éste es deformable y, por tanto, su perfil puede perder la forma que describa inicialmente. En ese sentido las moléculas del fluido pierden cohesión, separándose entre sí hasta producir unidades de flujo con un tamaño y forma diferentes de las del perfil. Típicamente, un perfil se rompe en gotas. Un esquema de ello se encuentra en la figura 17.



**Figura 17. Ruptura en gotas de un perfil de flujo parabólico.**

Se propone que las causas de esto radican en que a partir de una velocidad  $v_r$  de ruptura las fuerzas de cohesión en el fluido son rebasadas por las fuerzas que lo

impulsan y permiten su movimiento. La pérdida de la forma del perfil, es decir, su ruptura, puede darse tanto parcial como totalmente. Retomando la ecuación 11 presentada en la sección 1.3.4, si la velocidad  $v$  es igual a la velocidad de ruptura, esto es,  $v=v_r$ , entonces es posible calcular el radio de ruptura  $r_r$ . Esta distancia es a la cual se ha perdido el perfil de flujo respecto al centro del mismo. Al ser justamente el centro donde se presenta la menor cantidad de fuerzas de cohesión debido a que en ese sitio se dan las velocidades de flujo más altas, es esperable que desde ahí y hacia afuera se inicie la formación de las gotas tras la ruptura. La ecuación que describe a  $r_r$  se obtiene de sustituir  $v_r$  y  $r_r$  en la ecuación de velocidad de flujo  $v$ , quedando la ecuación 37.

$$r_r = \sqrt{\frac{4 \cdot \mu \cdot (v_{m\acute{a}x.} - v_r)}{\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp}} \quad (37)$$

Sustituyendo en esta última el valor de  $v_{m\acute{a}x.}$  en función del radio  $R$ , queda

$$r_r = \sqrt{R^2 - \frac{4 \cdot \mu \cdot v_r}{\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp}} \quad (38)$$

Para que la ruptura sea total, el perfil se pierde desde  $r=0$  hasta  $r=r_r=R$ . Evaluando la ecuación anterior de acuerdo con estos límites físicos, se obtiene

$$\frac{4 \cdot \mu \cdot v_r}{\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp} = 0 \quad (39)$$

como la condición numérica para que ocurra la dispersión total del fluido en virtud de su pérdida de cohesión intermolecular. Observando esta expresión, es inicialmente distinguible que se requeriría (1)  $v_r=0$ , que la sustancia fuera un gas, y (2) tanto  $\mu=0$  como  $\Delta \cdot \wp^{-1}=0$ , que la sustancia se encuentre al vacío. Ninguna de estas condiciones son físicamente posibles desde la descripción dada inicialmente.

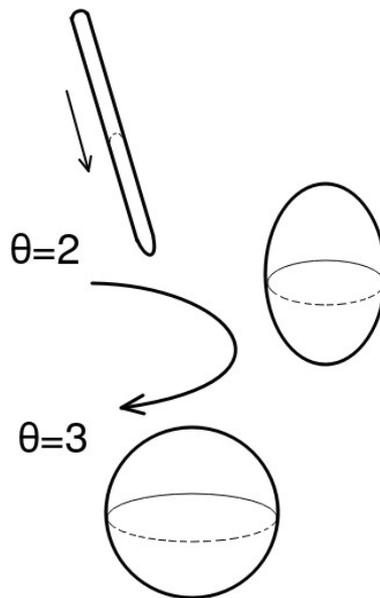
La primera no lo es porque los gases, aunque pierden la forma de su perfil, no lo hacen a manera de gotas, sino que se difunden mediante flujos turbulentos. Así también la segunda condición no es físicamente posible porque no existen caídas de presión de tal magnitud: éstas siempre son de valor finito. Además, un fluido al vacío coincide con lo expresado mediante la primera condición. En resumen, la ruptura total del perfil de flujo no es físicamente posible.

No obstante, condiciones cercanas a las señaladas indican qué factores promueven la ruptura de un perfil. La forma de lograr que ambas condiciones sucedan es mediante la aplicación de calor y trabajo sobre el fluido, con tal de promover tanto la formación de un gas (aunque sin conseguirlo), como que la caída de presión sea una de valor alto.

Para ello se requiere de (1) aplicar presión de vacío o una gran presión de alimentación respecto a la de salida, y (2) alimentar el fluido a temperaturas cercanas al punto de saturación, pero sin alcanzarlo. De esta forma se busca que la gotas, como estructuras derivadas de la ruptura del perfil de flujo, sean del menor tamaño posible, esto es, se logra que el flujo se rompa considerablemente (aunque nunca totalmente).

### **3.4 Hipótesis de las gotas colisionantes**

Similar a la propuesta teórica sobre la disolución de las partículas sólidas donde se consideran diversas geometrías, es posible describir para geometrías variables el secado de las gotas que se forman durante el proceso GAS/SAS. Las gotas son cuerpos líquidos relativamente pequeños y de geometría arbitraria, pudiendo tomar desde la forma de filamento hasta la forma esférica. En la figura 18 se muestra un esquema que involucra tal definición.



**Figura 18. Esquema de transición entre la gota en forma de filamento y la gota en forma de esfera. Nótese que se introduce nuevamente el parámetro geométrico  $\theta$  .**

### 3.4.1 Características del modelo

Tanto el proceso de disolución de partículas sólidas como el secado de gotas son procesos destructivos, perdiéndose materia de estos cuerpos gradualmente. No obstante esta similitud, se ha observado que el modelo matemático que describe la disolución de las partículas sólidas indica que tal proceso es destructivo únicamente si la geometría de las partículas no es completamente lisa. A partir de esto es posible interpretar que dicho modelo no es aplicable a las gotas de solución, pues el parámetro geométrico involucrado sería necesariamente mayor o igual a 2, correspondiendo a geometrías enteramente lisas.

Esta imposibilidad de extensión del modelo de disolución de partículas se debe a que la descripción física del secado de gotas es esencialmente diferente a la disolución de partículas sólidas, requiriéndose, como se muestra más adelante, de ecuaciones diferentes de las ya mostradas. La descripción del secado consiste en considerar que la solución alimentada se dispersa al interior de la celda de separación, de tal manera que se originan las gotas. Su geometría depende entre varios factores de la velocidad que éstas adquieran al ingresar en el sistema de

separación. Esta velocidad dependerá a su vez, entre otras cosas, de las condiciones termodinámicas del fluido supercrítico, de acuerdo con la teoría molecular de los gases. Una vez formadas las gotas, se contempla que el secado de las mismas ocurra mediante la colisión de las moléculas de fluido supercrítico con las moléculas de disolvente que las conforman.

### 3.4.2 Colisiones en función del tiempo

Considérese como marco de referencia uno que se mueva exactamente a la misma velocidad de una gota de solución. En ese caso, la gota parecerá estática, mientras el resto de su entorno permanece en movimiento. Particularmente, son las moléculas de fluido supercrítico a su alrededor el entorno que influye sobre la gota en cuestión. Todas esas moléculas se mueven cada una a velocidad arbitraria. No obstante dicha aleatoriedad, todas las moléculas en conjunto implican una velocidad promedio  $\bar{v}_{FSC}$ , como se indica en la figura 19.

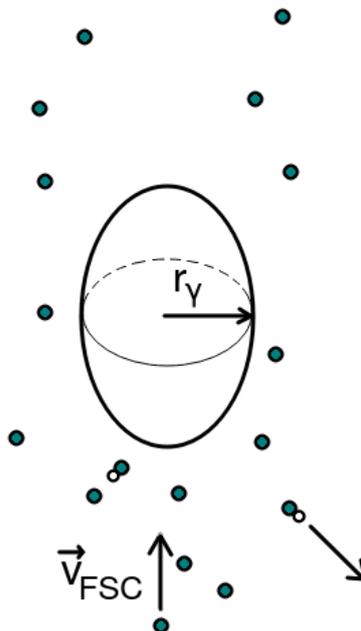


Figura 19. Esquema de colisión entre las moléculas de fluido supercrítico (en azul) y la gota. La imagen no se encuentra a escala.

A partir de ese valor se asume por practicidad, sin perder por esto validez el análisis a continuación, que la gota estática está siendo bombardeada por las moléculas de fluido supercrítico, todas a esa misma velocidad y con una misma dirección y sentido. En ese caso, sólo el frente de la gota es susceptible de colisionar con las moléculas del fluido supercrítico. Para calcular la cantidad  $c$  de colisiones que ocurren se propone

$$c = N_A \cdot n_{FSC} \cdot t \quad (40)$$

con  $N_A$  la constante de Avogadro,  $n_{FSC}$  el flujo molar de fluido supercrítico alrededor de la gota y  $t$  el tiempo transcurrido. Con ello se está asumiendo que una molécula de fluido supercrítico equivale necesariamente a una colisión (sin tomar en cuenta las moléculas fuera del frente de impacto de la gota). Siendo  $m_{FSC}$  el flujo en masa de fluido supercrítico y  $p_{M_{FSC}}$  el peso molecular del fluido supercrítico, queda  $n_{FSC} = m_{FSC} / p_{M_{FSC}}$ .

Así mismo, con  $\delta_{FSC}$  la densidad del fluido supercrítico y  $G_{FSC}$  el gasto volumétrico de éste, queda  $m_{FSC} = \delta_{FSC} \cdot G_{FSC}$ . Aparte, el gasto volumétrico se calcula como  $G_{FSC} = A \cdot \bar{v}_{FSC}$ , con  $A = \pi \cdot r_y^2$  el área de flujo del fluido supercrítico y  $r_y$  el radio corto (el menor en tamaño) de la gota. Por todo ello, las colisiones sobre la gota se calculan como sigue:

$$c = N_A \cdot \frac{\delta_{FSC}}{p_{M_{FSC}}} \cdot \pi \cdot r_y^2 \cdot \bar{v}_{FSC} \cdot t \quad (41)$$

### 3.4.3 Tamaño de gota en función del tiempo

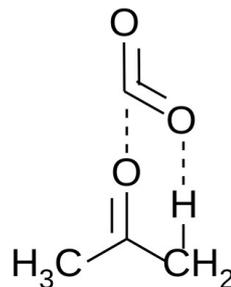
Dado que la geometría de la gota es arbitraria, el radio  $r_y$  se calcula

$$r_y = \sqrt[3]{\frac{\theta \cdot V}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}}} \quad (42)$$

con  $V = (\lambda/\theta) \cdot \pi \cdot r^\theta \cdot \Lambda^{3-\theta}$  el volumen de la gota. Con base en la densidad  $\delta$  de la gota, que puede considerarse dada la baja concentración de la solución como la densidad del disolvente (tal es el caso de la glibenclamida disuelta en acetona), el volumen está dado por  $V = m_y/\delta$ , siendo  $m_y$  la masa de la gota. O bien, empleando el peso molecular  $p_{M_d}$  del disolvente, se tiene que  $m_y = p_{M_d} \cdot n_y$ , con  $n_y$  la cantidad de sustancia que conforma la gota. Finalmente, la cantidad  $c_y$  de moléculas en la gota se calcula  $c_y = n_y \cdot N_A$ . Por todo lo anterior, el radio de la gota se calcula de acuerdo a lo siguiente:

$$r_y = \sqrt[\theta]{\frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{p_{M_d}}{\delta} \cdot \frac{c_y}{N_A}} \quad (43)$$

Para sustancias con muy pocos grupos funcionales, como el dióxido de carbono, una molécula de éstas sólo puede enlazarse con una de disolvente, también con muy pocos grupos funcionales, como es el caso de la acetona, según la figura 20.



**Figura 20. Interacción CO<sub>2</sub> / acetona.**

Cabe notar que no todas las colisiones son efectivas en la generación de interacciones molécula a molécula, aunque existe una alta probabilidad de que una colisión propicie la interacción. Por tal motivo, la cantidad  $c$  de colisiones se considera equivalente a la cantidad de moléculas de disolvente que pierde la gota como consecuencia de las mismas, por lo cual

$$c_y = c_{y_0} - c \quad (44)$$

es el balance de materia del proceso descrito, con  $c_{y_0}$  la cantidad de moléculas presentes inicialmente en la gota. El radio de la gota entonces pasa a ser

$$r_y = \sqrt{\frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{P_{M_d}}{\delta} \cdot \frac{c_{y_0} - c}{N_A}} \quad (45)$$

En la figura 19 se muestra cómo una molécula de fluido supercrítico arrastra consigo una molécula de disolvente de la gota, tal y como se representa mediante el balance de materia. Al inicio del proceso no han ocurrido colisiones, de tal forma que  $c=0$  y el radio inicial de la gota,  $r_{y_0}$ , es

$$r_{y_0} = \sqrt{\frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{P_{M_d}}{\delta} \cdot \frac{c_{y_0}}{N_A}} \quad (46)$$

y el radio de la gota pasa a ser

$$r_y = \sqrt{r_{y_0}^\theta - \frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{P_{M_d}}{\delta} \cdot \frac{c}{N_A}} \quad (47)$$

Sustituyendo el cálculo de  $c$  en el radio de la gota, éste queda

$$r_y = \sqrt{r_{y_0}^\theta - \frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{P_{M_d}/\delta}{P_{M_{FSC}}/\delta_{FSC}} \cdot \bar{v}_{FSC} \cdot r_y^2 \cdot t} \quad (48)$$

donde se muestra la dependencia del radio de la gota respecto al tiempo. Para resolver el valor de  $r_y$ , se toma en cuenta la forma implícita de esta función, es decir,

$$r_y^\theta = r_{y_0}^\theta - \frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{P_{M_d}/\delta}{P_{M_{FSC}}/\delta_{FSC}} \cdot \bar{v}_{FSC} \cdot r_y^2 \cdot t \quad (49)$$

obteniéndose un polinomio de grado  $\theta$ . El cálculo del radio de la gota se lleva a cabo a partir de algún método numérico.

### 3.4.4 Velocidad de las moléculas de fluido supercrítico

Como se mencionó en la sección 1.3.2, la velocidad de las moléculas de fluido depende únicamente de las condiciones de estado del mismo. Con base en la ecuación 02 y en términos del sistema GAS/SAS, se expresa

$$\bar{v}_{FSC} = \sqrt{\frac{3 \cdot P \cdot v}{p_{M_{FSC}}}} \quad (50)$$

siendo  $\bar{v}_{FSC}$  la velocidad promedio de las moléculas de fluido supercrítico,  $P$  la presión del sistema de secado,  $v$  el volumen molar del fluido supercrítico y  $p_{M_{FSC}}$  el peso molecular de este último. Así, el radio de gota pasa a ser

$$r_y = \sqrt[3]{r_{y_0}^\theta - \frac{\theta}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta}} \cdot \frac{p_{M_d} / \delta}{p_{M_{FSC}} / \delta_{FSC}} \cdot \sqrt{\frac{3 \cdot P \cdot v}{p_{M_{FSC}}}} \cdot r_y^2 \cdot t} \quad (51)$$

obteniéndose así una manera de relacionar las condiciones de operación mecánicas (presión), térmicas (temperatura) y químicas (concentración de solución, tipo de disolvente y tipo de fluido supercrítico) con el tamaño de las gotas durante el proceso de secado supercrítico.

### 3.4.5 Relación entre material sólido y materia líquida

Hasta el momento se ha propuesto un cuerpo teórico donde partiendo de la hipótesis de la colisión de un conjunto de gotas con las moléculas del fluido supercrítico que las rodean, es posible observar la dependencia del tamaño de las gotas respecto al tiempo y a las condiciones de operación. Sin embargo, no se ha indicado nada sobre el tamaño de las partículas sólidas obtenidas al final del proceso de secado. Para ello se requiere definir el concepto de *relación material*,

que no es más que la relación entre la cantidad de soluto y la cantidad de sustancia que conforma a las gotas. Antes, se deben definir otros cálculos involucrados. Así, se retoma el cálculo del radio de gota en la ecuación 43, donde la cantidad de moléculas en la gota está dada por la ecuación 52.

$$c_y = \frac{\lambda}{\theta} \cdot \pi \cdot r_y^\theta \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot \frac{\delta}{P_{M_d}} N_A \quad (52)$$

Aparte, la cantidad de moléculas en la gota al inicio del secado está dada por

$$c_{y_0} = \frac{\lambda}{\theta} \cdot \pi \cdot r_{y_0}^\theta \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot \frac{\delta}{P_{M_d}} N_A \quad (53)$$

De esta cantidad de moléculas totales en la gota, es  $c_{sol.} = c_{y_0} \cdot X_{soln.}$  la cantidad de moléculas de soluto presentes en la gota, por lo cual queda

$$c_{sol.} = \frac{\lambda}{\theta} \cdot \pi \cdot r_{y_0}^\theta \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot \frac{\delta}{P_{M_d}} N_A \cdot X_{soln.} \quad (54)$$

Ahora se define la *relación material*  $R_m = c_{sol.} / c_y$ , que es la proporción de material sólido frente a la cantidad total de material. Entonces, con base en las expresiones anteriores esta relación se calcula

$$R_m = \frac{c_{sol.}}{c_y} = X_{soln.} \cdot \left( \frac{r_{y_0}}{r_y} \right)^\theta \quad (55)$$

Al inicio del secado, la cantidad de moléculas  $c_{sol.}$  de soluto respecto a la cantidad de moléculas  $c_y$  en la gota es varias veces menor, por lo cual

$R_m \simeq 0.0$ . Cuando la gota se convierte únicamente en material sólido  $c_{sol.} = c_y$ , es decir, la cantidad de moléculas de soluto es la misma que la cantidad que se espera que conforme a la gota. Por lo tanto, cuando  $R_m = 1.0$ , el tamaño de gota  $r_y$  en realidad se está refiriendo al tamaño de partícula  $r_p$ . A medida que

avanza el tiempo, se tienen diferentes valores de  $r_y(t)$ . Así mismo, se tienen diferentes valores de  $R_m(t)$  cuyo intervalo es  $0.0 < R_m(t) \leq 1.0$ . Cuando  $R_m = 1.0$ , se observa que

$$r_p = r_{y_0} \sqrt{x_{soln.}^\theta} \quad (56)$$

Esto es, que resulta posible calcular el parámetro geométrico  $\theta$  de la gota a partir del conocimiento de su tamaño inicial y del tamaño de la partícula sólida, puesto que se cumple lo siguiente:

$$\theta = \frac{1}{\log_{x_{soln.}} \left( \frac{r_p}{r_{y_0}} \right)} \quad (57)$$

Entonces, bajo el supuesto de que la geometría de las gotas se conserva durante el proceso de secado, las características geométricas de las partículas sólidas obtenidas permiten conocer en retrospectiva las características geométricas de las gotas que les dieron origen.

### 3.5 Formación de las partículas sólidas

La formación de partículas sólidas durante el proceso GAS/SAS responde a la cristalización del soluto disuelto en las gotas de solución alimentadas al sistema de secado. Así mismo, la cristalización es consecuencia de la interacción eléctrica entre las moléculas de soluto que no interactúen con ninguna molécula de disolvente, dado que en un determinado instante del secado la cantidad de éste en las gotas es tal que la solución alcanza la saturación.

Si bien sigue existiendo interacción mecánica por colisiones entre las moléculas de soluto y las de disolvente al interior de las gotas, ésta no es suficiente para promover la disolución de las primeras debido a la ausencia de suficientes moléculas de disolvente cuya acción acumulativa promueva dicho fenómeno.

Finalmente, al no encontrarse este impedimento físico, la interacción eléctrica entre las moléculas de soluto en una gota adquiere relevancia y éstas conforman entre sí una estructura material que se manifiesta como una partícula seca al terminar el proceso.

### 3.5.1 Factores que determinan la geometría de partícula

De acuerdo con esto último, la formación de una partícula sólida responde al comportamiento del campo eléctrico asociado a la estructura que forman las moléculas de soluto. La ley de Gauss en la ecuación 03 describe qué relación existe entre la geometría de una estructura con carga eléctrica  $q$  y el campo eléctrico  $\vec{E}$  que emite debido a ésta [30]. Asumiendo que el soluto sea eléctricamente un material no conductor (como la glibenclamida procesada en este trabajo), la distribución de carga se mantiene constante tanto al interior como al exterior de cualquier estructura sólida conformada por moléculas del soluto, no importando el momento en que se encuentre ocurriendo la formación de la partícula sólida final.

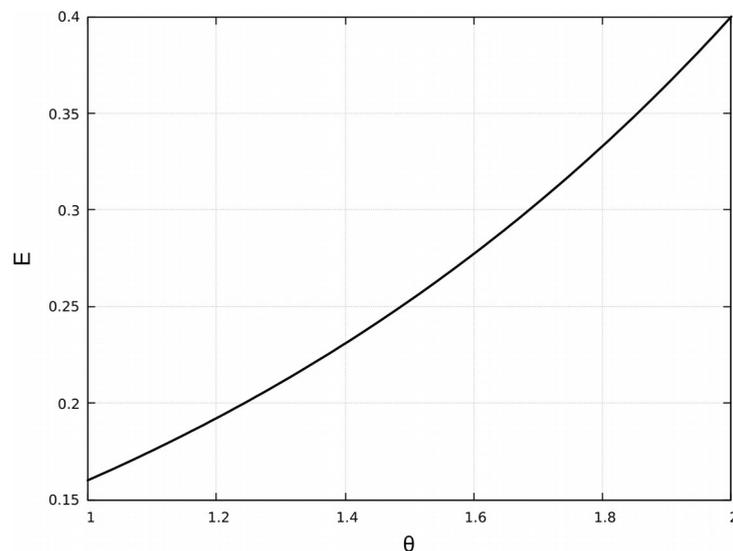
Con una geometría de estructura sólida arbitraria, su superficie es calculable mediante la expresión  $S = \lambda \cdot \pi \cdot r_p^\theta \cdot \Lambda^{3-\theta}$ , de la misma forma en que se calculó la superficie de las partículas sólidas en su proceso de disolución. Sin embargo, en esta ocasión resulta útil reconocer la proporcionalidad entre la longitud equivalente  $\Lambda$  y el radio  $r_p$  de la partícula. Esto es, que se cumple la relación  $\Lambda = k \cdot r_p$ . De esta manera la superficie de la estructura sólida se calcula como  $S = \lambda \cdot \pi \cdot k^{3-\theta} \cdot r_p^2$ . Empleando dicho resultado para resolver a partir de la ley de Gauss el valor del campo eléctrico generado por la estructura sólida en formación, se obtiene la ecuación 58.

$$E = \frac{q/\epsilon}{\lambda \cdot \pi \cdot r_p^2} \cdot \frac{1}{k^{3-\theta}}, \text{ o bien, } E = \frac{q/\epsilon}{\lambda \cdot \pi \cdot r_p^2} \cdot k^{\theta-3} \quad (58)$$

Nótese que el valor del campo eléctrico sobre la superficie de la estructura sólida es únicamente dependiente del parámetro geométrico  $\theta$ . Éste último se halla

restringido en sus valores posibles, más por limitaciones físicas que matemáticas. Concretamente, no puede ser menor a 1, porque ello implicaría que la superficie  $S$  aumentara a medida que el radio  $r_p$  disminuyera.

Esto significa que la estructura sólida fuera superficialmente más extensa a medida que empequeñece, lo cual constituye un contrasentido (ver tabla 05). Así mismo, se ha señalado que las partículas sólidas con  $2 < \theta$  son necesariamente lisas, lo cual no ocurre debido a la relativa inestabilidad mecánica que el proceso de secado conlleva para las gotas. Entonces se delimita el parámetro geométrico mediante el intervalo  $1 < \theta < 2$ . Si se retoma la premisa de que  $r_p$  es la distancia más corta medible en la estructura sólida, queda  $r_p < \Lambda$ . Ello implica que sea  $2 < k$ . El comportamiento del campo eléctrico en función de los intervalos señalados para los parámetros de los cuales depende se ejemplifica mediante la figura 21, con  $k=2.5$ .



**Figura 21. Curva del campo eléctrico generado por una estructura sólida en función de  $\theta$ .**

En la gráfica se muestra el carácter creciente del campo eléctrico respecto al parámetro  $\theta$ . Esto indica que la estructura sólida genera un campo eléctrico exterior más intenso a medida que su geometría se asemeja más a un filamento

cilíndrico. Al contrario, el campo eléctrico es menos intenso a medida que su geometría presenta más irregularidades superficiales.

Dado que todas las moléculas de soluto son de carácter eléctrico idéntico, tanto éstas como la estructura sólida tienden a tener carga eléctrica neta del mismo signo. Así, el campo eléctrico generado por la estructura tiene un efecto repulsivo sobre las moléculas de soluto, por lo cual la única forma de que suceda una cristalización efectiva es mediante geometrías con un campo eléctrico lo más débil posible. Por tanto, la geometría que la cristalización de soluto en las gotas durante el proceso GAS/SAS podría tender a producir es lo más accidentada posible, con tal de que las moléculas de soluto puedan interactuar más fácilmente entre sí, hasta que químicamente se formen enlaces entre ellas y así se configure la estructura cristalina final.

No obstante esta conclusión, la presencia de moléculas de disolvente en la gota ha de interferir con la formación de las partículas sólidas. Esto es, que la gota tiende a conservar su forma a medida que pierde disolvente, por lo cual la determinación de la geometría de las partículas sólidas está circunscrita a la geometría de la gota. Así también el parámetro  $\theta$  no necesariamente tiene que ser igual a 1, hecho que se compagina con la hipótesis sobre la conservación de la geometría de la gota durante el proceso de secado. Mientras más alargada sea la gota, la partícula sólida tendrá también una forma alargada, aunque presente varias irregularidades sobre ella. En conjunto, ambos factores determinan su geometría y hacen que  $\theta$  se halle en el intervalo  $1 < \theta < 2$  que antes se señaló.

### **3.5.2 Convección en las gotas**

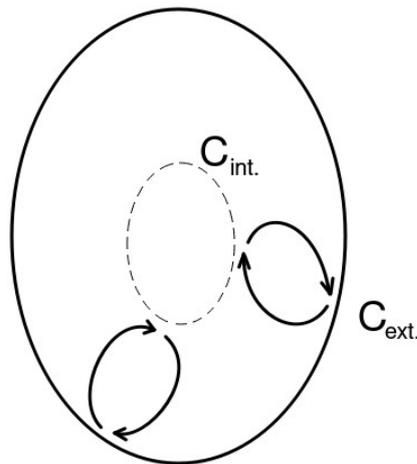
A medida que las gotas pierden moléculas de disolvente, simultáneamente se lleva a cabo un proceso de convección natural en su interior. Esto se debe a que la capa exterior de las gotas se encuentra a una concentración mayor que la parte central dada la pérdida continua de disolvente. En la figura 22 se muestra un esquema de cómo ocurre este proceso.

## Gotas de solución no saturada

La magnitud del flux de soluto  $\vec{N}_A$  que se transporta al interior de la gota se resuelve mediante la ley de Gauss referida al transporte de materia. Éste se compagina con la ley de difusión de Fick en la ecuación 01, como se indica en la ecuación 59,

$$N_A = -\frac{\phi_{A_y}}{\lambda \cdot \pi \cdot r^{\theta-1} \cdot \Lambda^{3-\theta}} = -D_{AB} \cdot \frac{dC_{\text{int.}}}{dr} \quad (59)$$

donde hace referencia  $\phi_{A_y}$  al flujo de soluto a través de la gota,  $r$  a la posición de las capas internas de la gota con concentraciones variadas,  $D_{AB}$  a la difusividad del soluto  $A$  en el disolvente  $B$ , y  $C_{\text{int.}}(r)$  a la concentración sobre alguna de las capas al interior de la gota.



**Figura 22. Flujo convectivo al interior de la gota. Las flechas indican el flujo del soluto.**

Nótese que el flux  $\vec{N}_A$  se indica con signo negativo, expresando que el transporte de materia ocurre hacia el centro de la gota y no hacia el exterior. La resolución de esta ecuación diferencial se muestra en la ecuación 60, donde  $C_{\text{ext.}}$  es la concentración de soluto sobre la capa superficial de la gota. Se ha evaluado desde  $r$  hasta  $r_y(t)$ , retomando el hecho de que este último valor es el radio menor

de la gota, y que es dependiente del tiempo de acuerdo con el proceso de colisiones continuas entre la gota y las moléculas del fluido supercrítico circundante.

$$C_{int.} = C_{ext.} - \frac{\phi_A / D_{AB}}{\lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot (2-\theta)} \cdot (r_y^{2-\theta} - r^{2-\theta}) \quad (60)$$

### Gotas de solución saturada

A partir de que la concentración  $C_{int.}(r)$  alcanza la concentración de saturación  $C_{sat.}$  de la solución de A en B, al interior de la gota se forma una zona de saturación de geometría idéntica a la de la gota y con radio menor  $r = r_{sat.}$ , que es creciente a medida que la pérdida de disolvente en la gota continúa. La ecuación 61 expresa el crecimiento del radio  $r_{sat.}$  según la concentración  $C_{ext.}$  al exterior de la gota continúa aumentando, acercándose al valor de saturación.

$$r_{sat.} = \sqrt[2-\theta]{r_y^{2-\theta}(t) + \frac{C_{sat.} - C_{ext.}}{\phi_{A_y} / D_{AB}} \cdot \lambda \cdot \pi \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot (2-\theta)} \quad (61)$$

Entonces, ocurren simultáneamente la disminución del tamaño de la gota y el incremento del tamaño de la zona de saturación en su interior. Este proceso se detiene una vez que  $C_{ext.} = C_{sat.}$ , dado que deja de existir en la gota una diferencia de concentraciones que promueva el transporte del soluto tal y como fue descrito. Así, el radio  $r_{sat.}$  de la zona de saturación pasa a ser también el radio  $r_y$  de la gota formada por solución saturada.

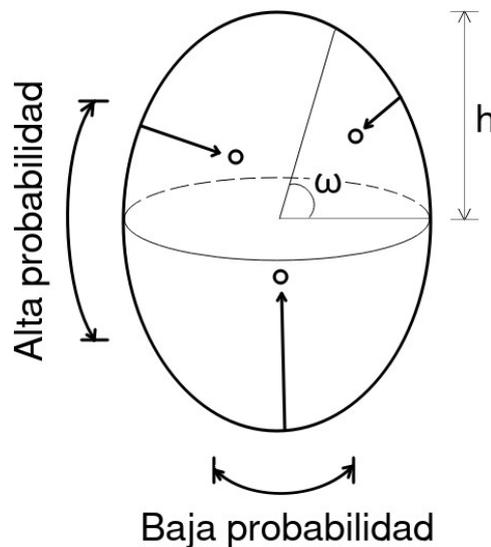
### 3.5.3 Cristalización

Dado que las colisiones entre la gota de solución saturada y las moléculas de fluido supercrítico continúan, la gota sigue perdiendo disolvente. Sin embargo, al ya no poder ocurrir ningún proceso de transporte de materia en su interior, comienza otro proceso donde para conservar constante la concentración de la solución se liberan moléculas de soluto. Esto sucede en tanto las moléculas de disolvente no pueden

sostener suficientemente la interacción química con las moléculas de soluto. Para representar cómo ocurre el proceso de liberación de moléculas de soluto se propone la *hipótesis de la proyección aleatoria*.

### Hipótesis de la proyección aleatoria

Ésta consiste en asumir que la capa exterior, por encontrarse en contacto directo con el fluido supercrítico, libera moléculas de soluto proyectándolas aleatoriamente hacia su interior. En la figura 23 se muestra un esquema en torno a lo descrito, donde las moléculas (círculos) son proyectadas sin una secuencia fija desde el exterior de la gota.



**Figura 23. Esquema de proyección aleatoria de las moléculas de soluto en la gota saturada.**

Se ha propuesto un modelo físico no determinista para que resulte coherente con la deducción sobre el intervalo de  $\theta$  para las partículas sólidas que se forman. Esto es, la única manera de que las partículas presenten irregularidades características del intervalo  $1 < \theta < 2$  analizado, es mediante un mecanismo discreto, dado que uno continuo involucraría, para una estructura sólida donde las moléculas no tienen el libre movimiento de los fluidos, que la estructura final fuera completamente regular (tal y como ocurre con los fenómenos de difusión en las gotas).

La probabilidad de que una molécula de soluto sea proyectada en la zona de menor curvatura es más alta que en la zona de mayor curvatura, pues la distribución de moléculas de disolvente en la zona de menor curvatura es más espaciada, por lo cual no hay la cantidad suficiente de éstas para interactuar químicamente con las moléculas de soluto.

El modelo de distribución probabilística que se propone para la proyección de moléculas de soluto se muestra en la ecuación 62, donde  $\Delta$  es la densidad de probabilidad del proceso,  $\omega$  es el medio ángulo de proyección,  $\mu$  es la densidad de probabilidad mínima y  $\Pi$  es un coeficiente arbitrario.

$$\Delta(\omega) = \Pi \cdot \left( \frac{\pi}{2} - \omega \right) + \mu \quad (62)$$

Al ser  $\Delta$  sólo la densidad de probabilidad, para conocer la probabilidad  $P_p$  de proyección de moléculas dado un valor de  $\omega$  se emplea la integración como se indica en la ecuación 63.

$$P_p = \int_0^{\omega} \Delta \cdot d\omega \quad (63)$$

Evaluando la integral con  $\omega = \pi/2$ , la probabilidad de proyección necesariamente es igual a 1, expresando que resulta inevitable que alguna molécula sea proyectada desde cualquier región sobre la superficie de la gota.

De esta manera es posible normalizar el valor de  $\Pi$ , como se observa en la ecuación 64.

$$\Pi = \frac{4}{\pi} \cdot \left( \frac{2}{\pi} - \mu \right) \cdot \left( \frac{\pi}{2} - \omega \right) + \mu \quad (64)$$

De acuerdo con esto, la probabilidad de proyección  $P$  dentro de la región que abarque el medio ángulo  $\omega$  está dada por la ecuación 65.

$$P_p = \left[ \frac{2}{\pi} \cdot \left( \frac{2}{\pi} - \mu \right) \cdot \left( \pi - \frac{1}{2} \cdot \omega \right) + \mu \right] \cdot \omega \quad (65)$$

Finalmente, el medio ángulo de proyección  $\omega$  puede calcularse en función de la probabilidad de proyección  $P_p$  en la ecuación 66, reconociéndose así cualquier región donde sea factible encontrar moléculas de soluto proyectadas sobre la estructura sólida que de manera creciente dé lugar a la partícula sólida final.

$$\omega = \frac{\frac{8}{\pi} - 2 \cdot \mu - \sqrt{\left( \frac{8}{\pi} - 2 \cdot \mu \right)^2 - \frac{32}{\pi} \cdot \left( \frac{2}{\pi} - \mu \right) \cdot P_p}}{\frac{8}{\pi} \left( \frac{2}{\pi} - \mu \right)} \quad (66)$$

### Área de proyección

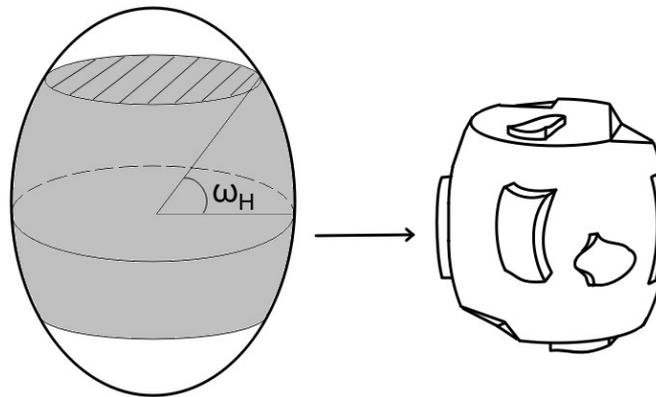
El medio ángulo  $\omega$  también está asociado al área  $S$  de la superficie (elipsoide truncado) que proyecta las moléculas de soluto, y está dada por la ecuación 67.

$$S = \frac{\pi \cdot r_y^2 \cdot h^2}{h^2 - r_y^2} \cdot \ln \left[ \frac{h + \sqrt{h^2 - r_y^2} \cdot \text{sen } \omega}{h - \sqrt{h^2 - r_y^2} \cdot \text{sen } \omega} \right] \quad (67)$$

La forma del área de proyección es la que asume la partícula sólida final en su estructura principal. Esto significa a su vez que la mayor parte del soluto, proyectada hasta un medio ángulo  $\omega_H$ , adquiere la forma de elipsoide truncado o tonel, aunque la interacción química entre sus moléculas determine la estructura secundaria del cristal que se forma. Así mismo, una parte minoritaria del soluto también contribuye con la estructura secundaria de la partícula sólida final, siendo sus moléculas proyectadas por la zona de baja probabilidad de proyección, entre  $\omega_H$  y  $\pi/2$ , como se muestra en la figura 24.

Si la tendencia de las moléculas, tal y como se describió mediante su distribución de campo eléctrico, es conformar estructuras irregulares, el material proyectado por

la zona de baja probabilidad de proyección no tenderá a finalizar la formación de un elipsoide sólido, sino que definirá las irregularidades características de la partícula sólida con geometría  $\theta$ .



**Figura 24. Área de proyección de la mayor parte de las moléculas de soluto (izq., sombreada) y partícula sólida resultante (der.)**

Aún así, las irregularidades no han de definir sustancialmente el valor de este parámetro, pudiendo relacionarse el ángulo  $\omega_H$  de mayor proyección con la geometría  $\theta$  de la partícula formada, igualando las áreas que ambos indicadores describen. Esto es, que  $S(\theta) = S(\omega_H)$ , con  $S(\theta) = \lambda \cdot \pi \cdot r_p^{\theta-1} \cdot \Lambda^{3-\theta}$  y  $S(\omega_H)$  según se muestra en la ecuación 67, para obtener la relación que se muestra en la ecuación 68.

$$\omega_H = \arcsen \left[ \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{r_p}{h}\right)^2}} \cdot \frac{e^{\lambda \cdot \left(\frac{r_p}{h}\right)^{3-\theta}} \cdot \left[1 - \left(\frac{r_p}{h}\right)^2\right]_{-1}}{e^{\lambda \cdot \left(\frac{r_p}{h}\right)^{3-\theta}} \cdot \left[1 - \left(\frac{r_p}{h}\right)^2\right]_{+1}} \right] \quad (68)$$

Cabe mencionar que para el cálculo de  $S(\omega_H)$  se emplea el radio  $r_p$  de la partícula generada, en lugar del radio  $r_y$  de la gota, no obstante la ecuación 67 sigue siendo válida para ello. La relación entre el medio ángulo  $\omega_H$  y el parámetro geométrico  $\theta$  de la partícula sólida representa la conservación de la geometría de la gota en su forma final, que es la partícula obtenida por el secado de la primera. Este hecho se asocia además con la naturaleza aleatoria de la

cristalización, dado que  $\omega_H$  se encuentra en función de la probabilidad  $P_p$  de proyección, según la ecuación 66.

Que las moléculas de soluto sean más partícipes de la formación de una estructura regular que de una irregular depende de factores tales como la conductividad del soluto y el tipo de interacción química que exista entre éstas. De cualquier forma, la explicación en torno a la hipótesis de las moléculas proyectadas y su distribución eléctrica de geometría preferentemente irregular compagina con el hecho de que el parámetro geométrico  $\theta$  se encuentre en el intervalo  $1 < \theta < 2$ .

### **3.6 Resumen de las propuestas**

En este capítulo se han incluido 3 propuestas teóricas conformadas por diversos principios físicos, hipótesis y teoremas deducidos, con tal de explicar los fenómenos relacionados al proyecto. La primera propuesta consiste en revelar la influencia del tamaño y la geometría de las partículas sólidas en el perfil de disolución que éstas generen al disolverse en un disolvente dado. Con ello es posible distinguir qué tipo de partículas sólidas es idóneo obtener a partir del proceso de gas antisolvente.

La segunda propuesta consiste en determinar las condiciones que dan lugar a la formación de las gotas por secar empleando un fluido supercrítico. Esto es crucial para obtener un acercamiento a la predicción del tamaño de las gotas con base en las condiciones del sistema. Finalmente, con la tercera propuesta se ha buscado describir a nivel molecular el proceso de secado. Esto último ha permitido deducir, entre otras cosas, que el tamaño de las partículas sólidas depende directamente del tamaño de las gotas formadas, lo mismo que de la concentración de la solución alimentada. Así también, con esta propuesta se ha podido interpretar que la geometría de las gotas tiende a conservarse durante todo el proceso y, más aún, que influye en la geometría de las partículas sólidas.

De acuerdo con los análisis de caracterización que más adelante se señalará fueron utilizados en este proyecto, de la primera propuesta teórica la expresión algebraica

que más relevancia cobra es la ecuación 32, pues de ella se ha extraído que las partículas idóneas para una solubilización efectiva de un soluto son aquellas con el menor tamaño y de geometría alargada. Esto puede observarse con claridad a partir de las figuras 15 y 16.

$$C_{sist.} = C_{sist.0} + \frac{\phi_A \cdot R^{2-\theta}}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot T^{\frac{2-\theta}{\theta}}} \cdot \left( t^{\frac{2-\theta}{\theta}} - t_0^{\frac{2-\theta}{\theta}} \right) \quad (32)$$

Sin esta expresión no resulta viable una correcta interpretación de los resultados arrojados por cualquier proceso de micronización, no sólo el GAS/SAS. Como más adelante se mostrará, conocer con precisión el tipo de partículas que se desea obtener implica definir claramente la influencia de las condiciones de operación del proceso de redimensionamiento llevado a cabo.

De la segunda propuesta, la expresión que mayor relevancia cobra para el proyecto es la ecuación 39. Esto porque en ella se observan las condiciones físicas que favorecen la generación de gotas con el menor tamaño posible, entendiendo que ello es consecuencia de una ruptura efectiva del perfil de flujo de la alimentación de solución al sistema GAS/SAS.

$$\frac{4 \cdot \mu \cdot v_r}{\rho \cdot g + \Delta \cdot \wp} = 0 \quad (39)$$

Como se ha indicado, esta ecuación es una idealización, porque conseguir la ruptura total del perfil de flujo es mecánicamente imposible. Sin embargo, es a partir de dicha idealización que se puede comprender qué circunstancias estimulan la producción de gotas de tamaño bajo. Cualquier condición que implique una mayor volatilización del disolvente en la solución alimentada producirá la miniaturización de las gotas formadas. Esta volatilización, expresada mediante una alta caída de presión lineal  $\Delta \wp$  y una baja viscosidad  $\mu$  de la solución, se consigue con una mayor caída de presión en el sistema y con un gradiente de temperatura menor entre la gota y el fluido supercrítico.

En cuanto a la tercera propuesta, la expresión que, de acuerdo con el capítulo siguiente, ha sido posible corroborar mediante los datos obtenidos por la micronización de la glibenclamida es la ecuación 57. En ella se condensan las consideraciones efectuadas a partir de la colisión de las moléculas de fluido supercrítico y las gotas de solución alimentadas al sistema GAS/SAS.

$$\theta = \frac{1}{\log_{x_{soln.}} \left( \frac{r_p}{r_{y_0}} \right)} \quad (57)$$

Más adelante se mostrará que existe coincidencia entre la geometría de gota  $\theta$  calculada a partir de esta ecuación y la geometría que se distingue de las partículas sólidas resultantes del secado supercrítico. Esto habrá de confirmar que la geometría de las gotas se conserva y que la descripción del proceso a través de colisiones moleculares es acertada.

Así mismo, esta confirmación viene a sustentar con evidencia física cada una de las expresiones e interpretaciones en que la conservación de  $\theta$  se ve involucrada. Éstas son el hallazgo del intervalo  $1 < \theta < 2$  por la naturaleza eléctrica del proceso de cristalización, las ecuaciones 60 y 61 sobre el fenómeno de convección en las gotas, y la ecuación 68 donde se expresa por argumentos probabilísticos la relación intrínseca de la geometría de las gotas y la geometría de las partículas.

La ecuación 57 es equivalente a la ecuación 56, de la cual se observa que existe una relación de proporcionalidad directa entre el tamaño  $r_{y_0}$  de las gotas formadas y el tamaño  $r_p$  de las partículas sólidas recolectadas.

$$r_p = r_{y_0} \cdot \sqrt[\theta]{x_{soln.}} \quad (56)$$

Esto también se ve confirmado por la notoria conservación de la geometría de las gotas durante el secado supercrítico. El hecho, además, se ve complementado por lo señalado con la ecuación 39, es decir, que experimentalmente se mostrará cómo

las condiciones que estimulan la volatilización del disolvente, y por lo tanto la formación de gotas con los tamaños más bajos, implican efectivamente la generación de las partículas sólidas con las menores dimensiones.

Finalmente, en la ecuación 56 también se observa la influencia de la fracción molar  $x_{soln.}$  de la solución alimentada, relacionada a su vez con la concentración  $C$  (ecuación 12), en el proceso GAS/SAS. Se mostrará en el siguiente capítulo que existe una aparente relación de proporcionalidad directa entre la concentración y el tamaño de las partículas sólidas, confirmándose lo señalado mediante la ecuación 56.

Con cada una de las expresiones extraídas de este capítulo se efectúa el análisis de los datos experimentales obtenidos, descartándose la influencia de otras variables tales como el tiempo de operación, la geometría de la celda de separación, la composición de la mezcla supercrítica formada, o la constante de difusividad del disolvente en el fluido supercrítico.

Incluso es posible observar de la ecuación 51 que si bien las condiciones de estado termodinámico del sistema influyen en la velocidad de secado de las gotas, no son determinantes para el cálculo del tamaño o de la geometría de las partículas sólidas producidas, o no al menos por su influencia termodinámica, sino por su influencia en la dinámica de formación de las gotas. Aún así, tanto la ecuación 51 como la ecuación 56 se deducen de la hipótesis de las gotas colisionantes, por lo cual la confirmación de la validez de una incrementa las posibilidades de que la otra sea válida.

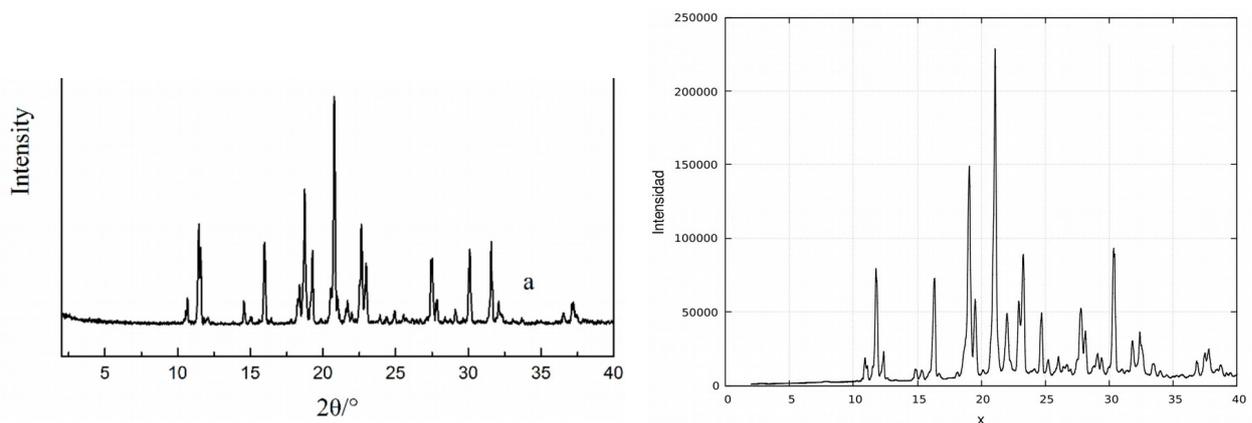
# Capítulo 4. Micronización de la glibenclamida

## 4.1 Caracterización de la glibenclamida de origen

### 4.1.1 Difracción de rayos X

Disponiendo del diagrama espectral de rayos X para la glibenclamida de cristales tipo 1 [31] fue posible comparar el diagrama obtenido para la glibenclamida que se utilizó en el presente proyecto. Éste fue generado a partir de un equipo Miniflex 600 Rigaku, que es un difractoro de polvos.

Tanto la referencia con la cual se comparó el diagrama obtenido, así como este último, se encuentran en la figura 25, distinguiéndose los diferentes picos de intensidad observados a diferentes ángulos de incidencia desde los 2° hasta los 40°, a una tasa de 8°/min. A partir de esto se puede observar que la glibenclamida utilizada en este proyecto es de cristales tipo 1, pues los picos coinciden en su ubicación con los observados en la referencia.

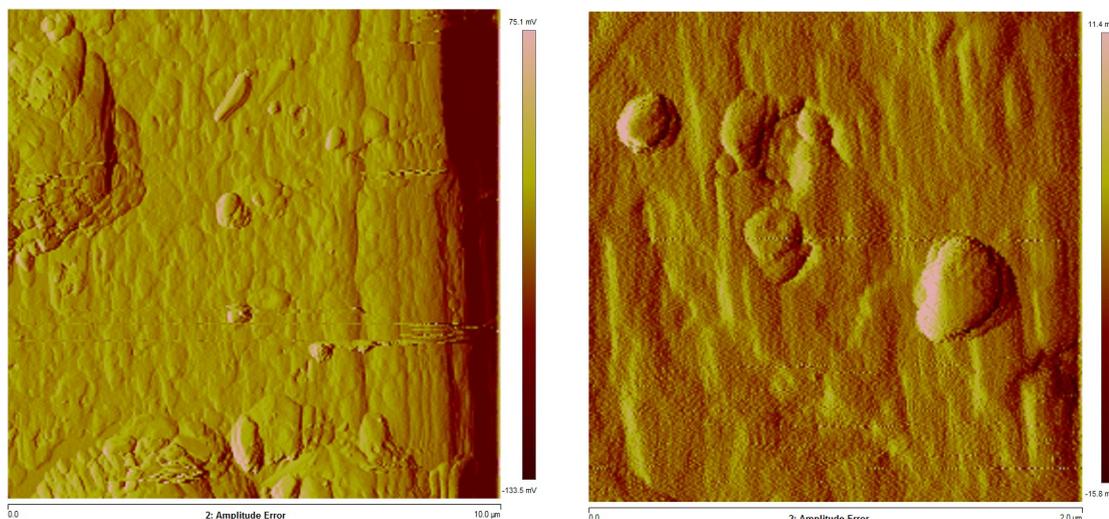


**Figura 25. Diagramas espectrales de difracción de rayos X: glibenclamida de cristales tipo 1 [31], izq.; glibenclamida utilizada en este proyecto, der.**

### 4.1.2 Microscopía de fuerza atómica

Se analizó mediante microscopía de fuerza atómica (MFA) las partículas de glibenclamida en condiciones previas al procesamiento por el método de gas

antisolvente. Para ello se empleó el equipo Bioscope Catalyst, Bruker. Se obtuvieron dos tipos de micrografías, sondeando inicialmente en una superficie de  $10.0\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$  y posteriormente incrementando la precisión del sondeo al interior de una superficie de  $2.0\ \mu\text{m} \times 2.0\ \mu\text{m}$ , con una frecuencia del barrido de la imagen de  $0.5\ \text{Hz}$ . Las imágenes obtenidas se presentan en la figura 26.



**Figura 26. Micrografías de la glibenclamida por MFA, en una superficie de  $10.0\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$  (izq.) y otra de  $2.0\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$  (der.)**

Ambas imágenes corresponden a la observación de una zona de alguna partícula de glibenclamida, es decir, que no pudo determinarse el tamaño de partícula con esta técnica debido a las características técnicas de alta resolución de la misma, tratándose de una partícula de relativo gran tamaño.

Sin embargo, pueden distinguirse los diferentes relieves que presenta la partícula sobre su superficie, observándose que, considerando la escala de la imagen, ésta es lisa, poco accidentada, correspondiendo con el carácter cristalino del material.

Dado que en estas condiciones la prueba de microscopía de fuerza atómica no ofrece información más allá de la geometría a nivel local, no puede distinguirse el tipo de cristales presentados.

### 4.1.3 Microscopía óptica

Dado que el tamaño del área de sondeo es relativamente grande, fue necesario recurrir a la microscopía óptica para determinar el tamaño de las partículas a analizar. En la figura 27 se muestra una colección de partículas de glibenclamida observadas mediante microscopía óptica, con una resolución de 10x. Estas partículas tienen un diámetro mayor promedio  $D_{l_0}$  de 75.238  $\mu\text{m}$  con una desviación estándar de 38.150  $\mu\text{m}$  y un diámetro menor promedio  $D_{c_0}$  de 21.667  $\mu\text{m}$  con una desviación estándar de 10.307  $\mu\text{m}$ . Esto representa casi 7.5 veces más del tamaño de la superficie de sondeo del microscopio de fuerza atómica.

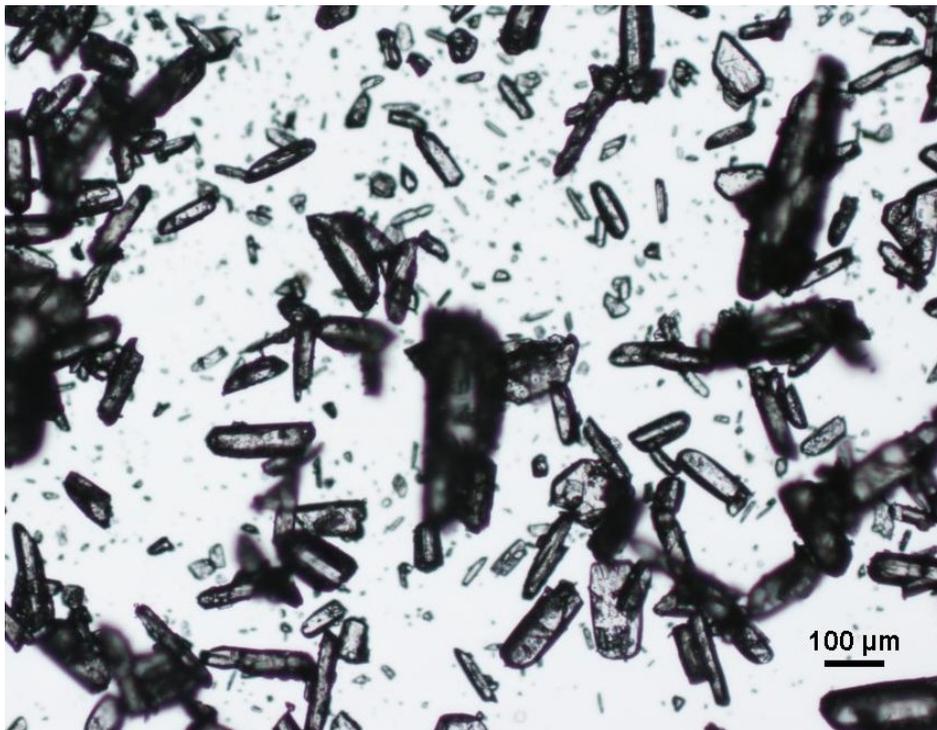


Figura 27. Partículas de glibenclamida (sin procesar), vistas al microscopio óptico.

## 4.2 Caracterización de la glibenclamida procesada

### 4.2.1 Microscopía óptica

Una vez llevado a cabo el proceso GAS/SAS para las soluciones de glibenclamida en acetona generadas, se procedió a la observación de las partículas sólidas

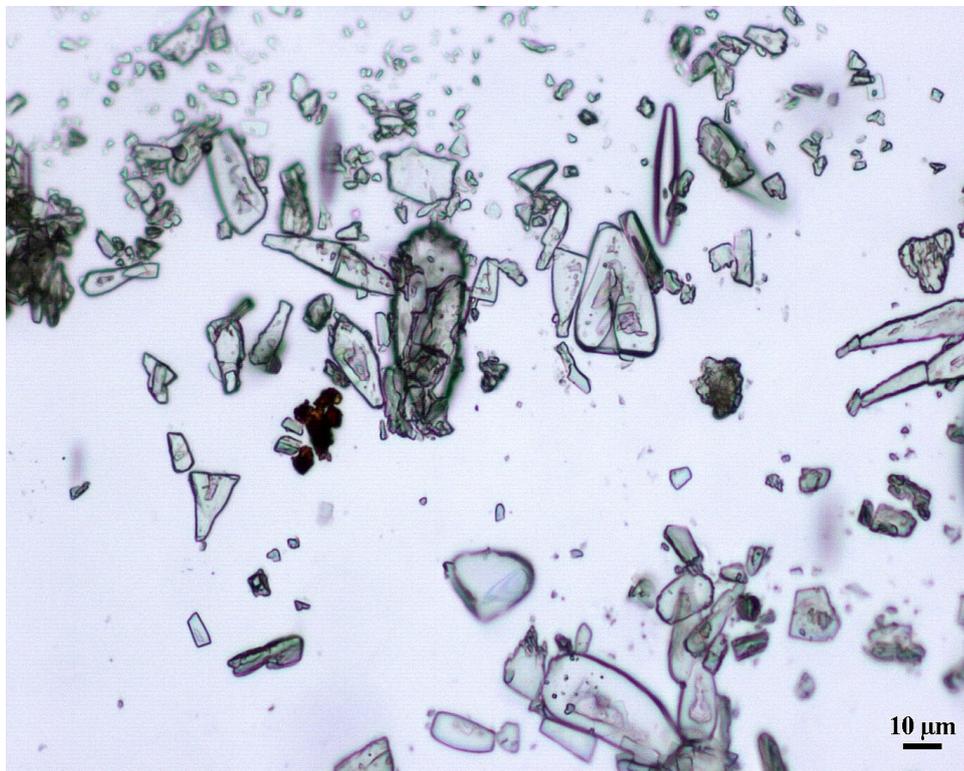
resultantes mediante un microscopio óptico metalográfico Nikon LV100, empleando diferentes resoluciones de acuerdo con el enfoque óptimo de la imagen (10, 20, 50 ó 100x), con una fuente de iluminación diascópica de 50 W y polarizadores.

Al igual que para las partículas sin procesar, se determina el diámetro promedio, tanto el mayor,  $D_l$ , como el menor,  $D_c$ . Con ello se comparan los cambios en las dimensiones entre las partículas finales y las iniciales, con tal de distinguir si efectivamente el proceso ha cumplido el objetivo de modificar el tamaño de las partículas y la geometría de las mismas. En la figura 28 se presenta la comparación entre partículas previo a la implementación del proceso y posterior a éste, bajo las condiciones de estado termodinámico especificadas.

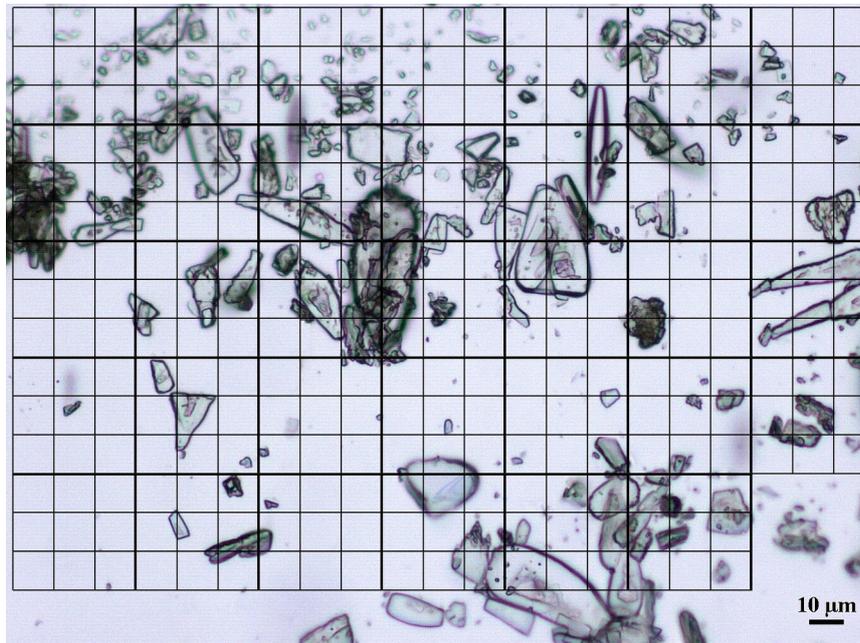
#### **4.2.2 Análisis de imágenes**

Las imágenes generadas en blanco y negro contienen una escala en  $\mu\text{m}$ , mediante la cual es posible efectuar el análisis de los diferentes tamaños de las partículas observadas. Esto último se logró mediante la determinación de las coordenadas (en píxeles) de cada punto de interés en la imagen. Para ello se utilizó un editor de imágenes que señalara las coordenadas a través de un puntero. Así, las coordenadas tanto del diámetro largo como del diámetro corto de las partículas eran registradas en un fichero de texto plano.

El análisis contempló una selección aleatoria de las partículas observadas. Para ello se dispuso un enrejado, como el de la figura 29, sobre la imagen correspondiente, consistente en varios cuadrados de tamaños iguales. Al interior de éstos se ubicarían diferentes imágenes de las partículas. La selección aleatoria se logra tras la división de regiones de 3x3 cuadrados, en cuyo interior se localizarían 3 cuadrados clave: el central, uno lateral y uno esquinal, no importando el tamaño u otras características que las partículas ahí situadas presentaran. Para cada imagen analizada se determinaron las coordenadas de entre 50 y 70 partículas.



**Figura 28. Comparación de tamaños de partículas: antes de disolución y procesamiento por GAS/SAS (arriba); obtenidas por GAS/SAS a 100 bar, 50 °C con una solución a 1 mg/ml, sobre la pared de la celda de separación (abajo).**



**Figura 29. Ejemplo enrejado para una micrografía analizada.**

Mediante la fórmula en la ecuación 69 de la distancia entre dos puntos a partir de sus coordenadas ( $h_i$  sobre el eje horizontal y  $k_i$  sobre el eje vertical) fue posible calcular las medidas de los diámetros largos y cortos de las partículas analizadas.

$$d = \sqrt{(h_2 - h_1)^2 + (k_2 - k_1)^2} \quad (69)$$

Finalmente se registraron dichas medidas para las imágenes examinadas obteniendo la estadística correspondiente, tanto del promedio como de la desviación estándar, así como de las relaciones entre el diámetro largo y el diámetro corto de las partículas observadas y también en comparación con las partículas previo al proceso de gas antisolvente.

### **4.2.3 Análisis de datos**

#### **Ejemplo de análisis**

Tomando como base y ejemplo la figura 29 para la comparación de las partículas producidas mediante el proceso GAS/SAS respecto a las partículas previo a dicha

operación, se observó la modificación del diámetro de partícula, siendo el cambio en el diámetro mayor de 809.1%, obteniéndose un 12.36% del diámetro original  $D_{l_0}$ , y en el diámetro menor de 529.5%, obteniéndose un 18.89% del diámetro original  $D_{c_0}$ . Existiendo 2 zonas de recolección, específicamente la pared y el fondo de la celda (tapa inferior), las partículas mostradas corresponden al sólido recolectado de la pared de la celda.

Cambios similares se obtuvieron para condiciones de estado idénticas, sin observar diferencias significativas entre las partículas recolectadas en la pared y las recolectadas en el fondo de la celda. Para condiciones de estado diferentes se observaron cambios diferentes, aunque en todos los casos se ha detectado en mayor o menor medida la disminución en el tamaño de partícula representado por los diámetros.

También se ha observado la modificación de la geometría de partícula. La relación entre el diámetro mayor y el diámetro menor de las partículas en la figura 29 pasó de 3.472 en las partículas originales a 2.272 en las partículas obtenidas por GAS/SAS. Así, las partículas pasaron de una forma alargada hacia otra achatada. Igualmente, para otras condiciones de estado se generó en mayor o menor medida el cambio en la geometría de las partículas, y éste ha dependido de dichas condiciones.

## **Resultados obtenidos**

Respecto al análisis de la totalidad de las micrografías observadas, no existen cambios significativos en el tipo de geometría obtenida en virtud de la zona de recolección de sólido. Las desviaciones estándar mostradas en la tabla 06 son en todos los casos muy próximas a los diámetros de partícula promedio, lo cual indica que existe una gran variabilidad en cuanto al tamaño de partícula. Esto es, que la disminución del tamaño de partícula no ocurre uniformemente, sino de manera desordenada, de tal forma que es posible encontrar respecto al promedio partículas

de tamaño muy bajo y otras de tamaño muy alto, aunque siempre inferior al tamaño original.

**Tabla 06. Resultados obtenidos mediante GAS/SAS a una presión de 100 bar.**

Condiciones termodinámicas		Diámetros ( $\mu\text{m}$ )				Indicadores				Análisis	
T ( $^{\circ}\text{C}$ )	C (mg/ml)	Dc	$\pm\sigma$	DI	$\pm\sigma$	DI/Dc	Dc <sub>o</sub> /Dc	DI <sub>o</sub> /DI	$\theta$	Res.	Región
-	-	21.667	10.307	75.238	38.150	3.473	1.000	1.000	-	10x	origen
35.0	1.0	3.230	1.849	8.646	10.234	2.677	6.708	8.702	2.565	50x	pared
35.0	1.0	4.998	2.223	21.985	16.511	4.399	4.335	3.422	2.939	20x	tapa
35.0	4.0	1.815	0.598	6.620	2.884	3.648	11.939	11.365	1.851	50x	tapa
35.0	4.0	1.827	0.802	10.449	6.378	5.719	11.858	7.200	1.854	50x	pared
35.0	4.0	2.228	1.046	13.209	7.919	5.929	9.725	5.696	1.951	50x	tapa
35.0	4.0	2.267	1.434	10.593	12.628	4.673	9.558	7.103	1.960	50x	pared
42.2	4.0	2.993	1.469	10.334	6.745	3.452	7.238	7.281	2.115	100x	pared
42.2	4.0	3.148	1.887	23.299	19.565	7.400	6.882	3.229	2.146	50x	tapa
50.0	1.0	4.092	3.241	9.299	8.708	2.272	5.295	8.091	2.755	50x	pared
50.0	1.0	4.138	3.176	8.927	8.849	2.157	5.236	8.428	2.765	50x	tapa
50.0	1.0	5.026	2.795	12.262	11.579	2.440	4.311	6.136	2.945	20x	pared
50.0	1.0	6.552	5.492	13.960	10.951	2.131	3.307	5.390	3.231	20x	tapa
50.0	1.0	7.697	3.659	19.723	13.736	2.562	2.815	3.815	3.434	20x	tapa
50.0	1.0	9.323	6.754	19.386	16.696	2.079	2.324	3.881	3.711	20x	pared
50.0	4.0	8.223	4.442	47.977	34.302	5.835	2.635	1.568	2.970	20x	pared
50.0	4.0	8.533	3.427	49.314	36.644	5.779	2.539	1.526	3.015	20x	tapa
50.0	4.0	8.918	5.298	31.043	26.508	3.481	2.430	2.424	3.070	20x	tapa
50.0	4.0	10.427	7.752	26.356	24.812	2.528	2.078	2.855	3.282	20x	pared
50.0	4.0	12.416	10.069	31.781	25.070	2.560	1.745	2.367	3.557	20x	tapa
50.0	4.0	12.486	8.821	33.819	28.272	2.709	1.735	2.225	3.566	20x	pared

Se ha calculado con base en la ecuación 70, derivada a partir de la ecuación 57, la geometría  $\theta$  de las gotas formadas durante el proceso, como se indica en la tabla 06, suponiendo en todos los casos un diámetro inicial de gota de

$D_{y_0} = 100 \mu\text{m}$ , siendo  $D_{y_0} = 2 \cdot r_{y_0}$ . También se considera que es  $D_c = 2 \cdot r_p$ .

$$\theta = \frac{1}{\log_{x_{soln.}} \left( \frac{r_p}{r_{y_0}} \right)} = \frac{1}{\log_{x_{soln.}} \left( \frac{D_c}{D_{y_0}} \right)} \quad (70)$$

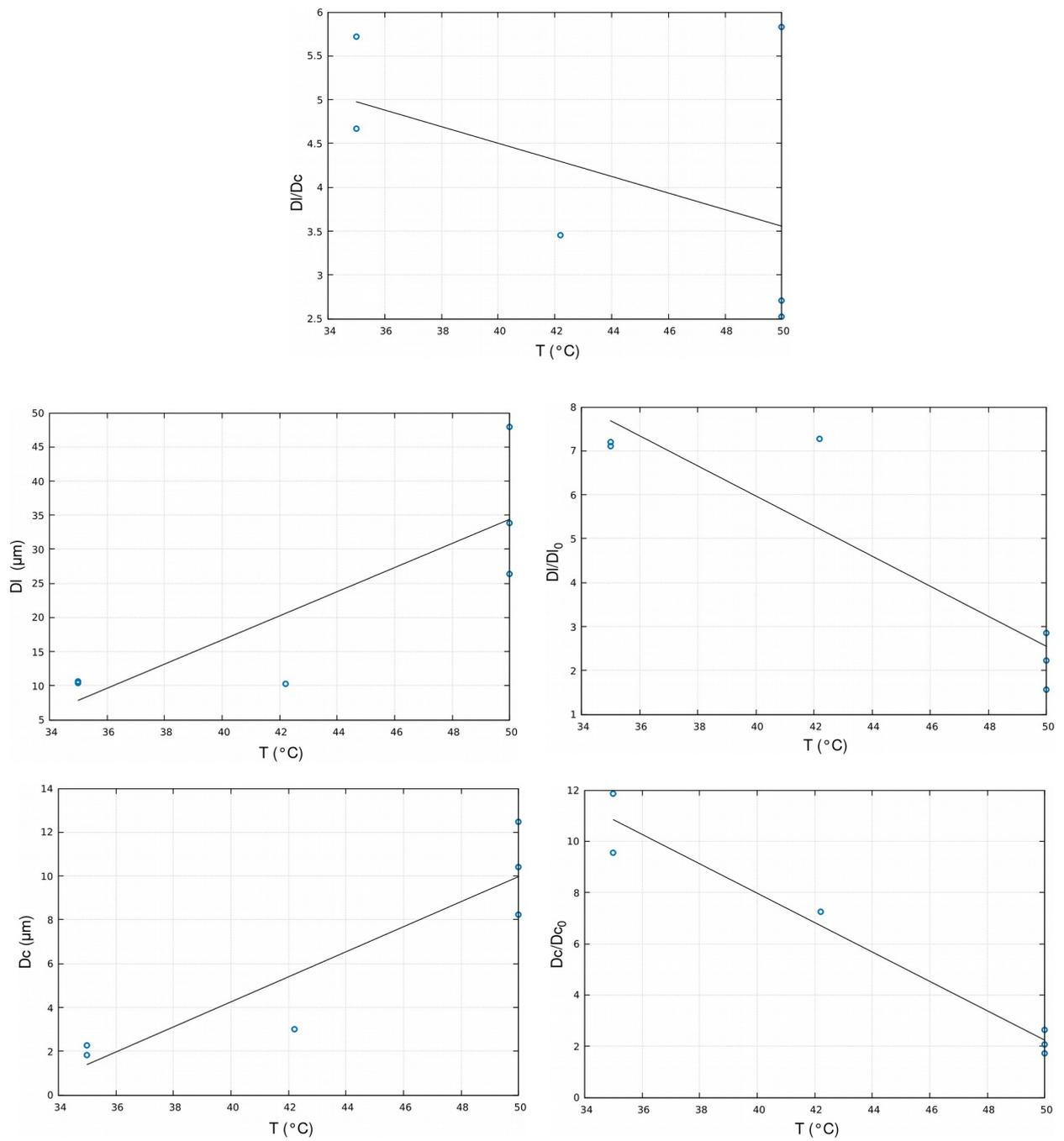
Esta suposición acerca del diámetro inicial de gota se basa en que el diámetro de la línea de alimentación de solución a la celda de separación del proceso GAS/SAS es de esa medida, considerando además que el flujo de la misma ocurre a partir de la ruptura de un chorro con impulso. A partir de la ecuación 38 es razonable que el

diámetro de la línea de alimentación sea el apropiado como diámetro inicial de gota, pues en condiciones de ruptura del flujo de solución, el radio de ruptura del flujo, posiblemente similar al radio inicial de gota, es  $r_r \simeq R$ , o bien,  $D_{y_0} \simeq D_a$  con  $D_a$  el diámetro de la línea de alimentación.

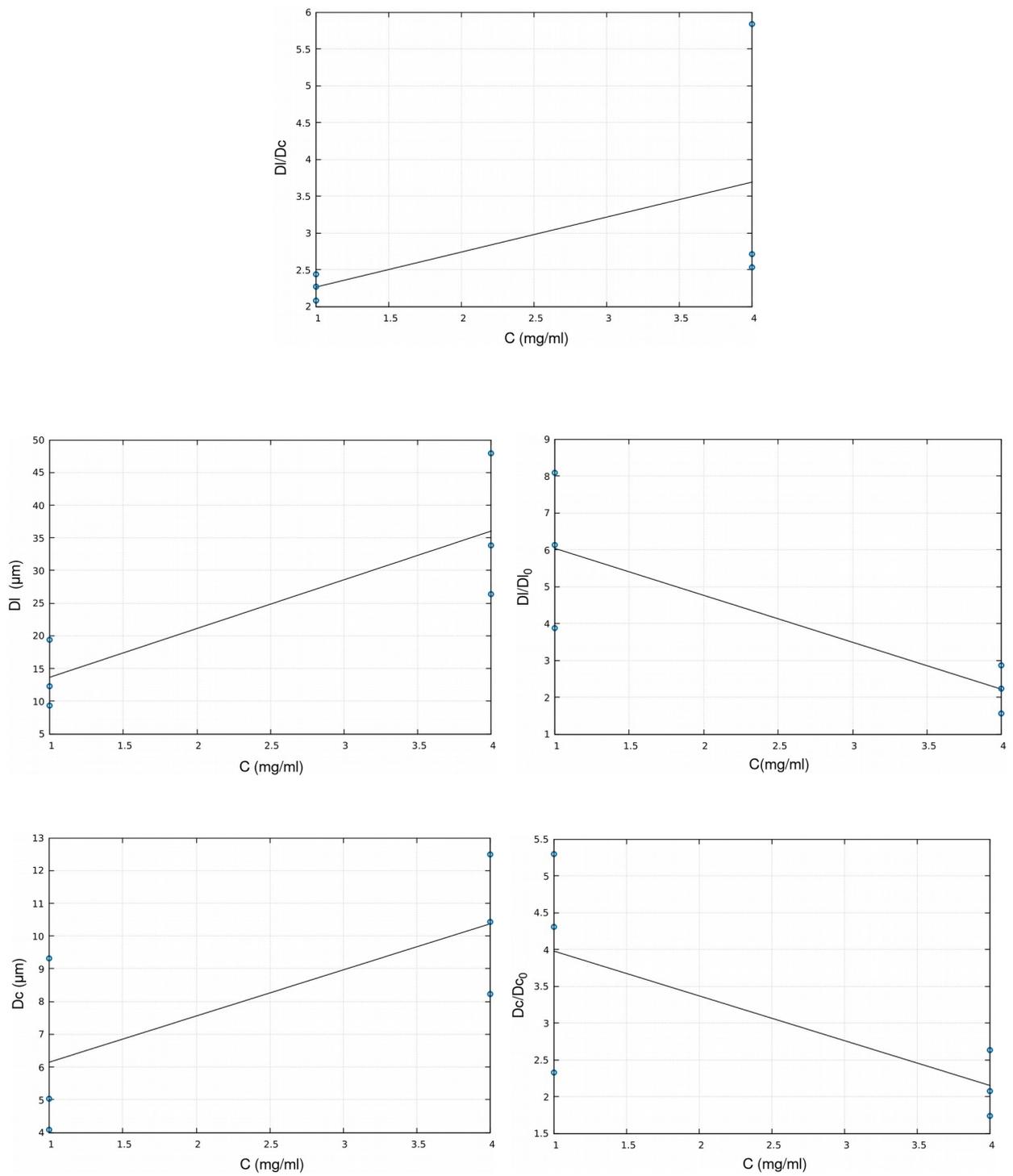
Así mismo, el chorro habría de romperse en gotas de diferentes tamaños, todos menores al diámetro de la línea de alimentación, de manera que tal diámetro es la medida limitante. De cualquier forma, es un valor representativo cercano al de las gotas formadas, por lo cual se asume como un indicador satisfactorio de los cambios en la geometría de las gotas en función de las condiciones de operación.

En las figuras 30–33 se muestran las diferentes relaciones entre los diámetros de las partículas sólidas. Se observa a partir de ello cuáles fueron los cambios generados en el tamaño de las partículas respecto a las partículas originales. A partir de las gráficas se extrae que existe una dependencia creciente entre el tamaño de partícula (sea por el diámetro mayor o por el diámetro menor) y la concentración de las soluciones alimentadas (gráficas  $D_l-C$  y  $D_c-C$ ). Esta tendencia puede explicarse a partir de la ecuación 56, donde el tamaño de las partículas sólidas se calcula en función de la concentración de la solución alimentada.

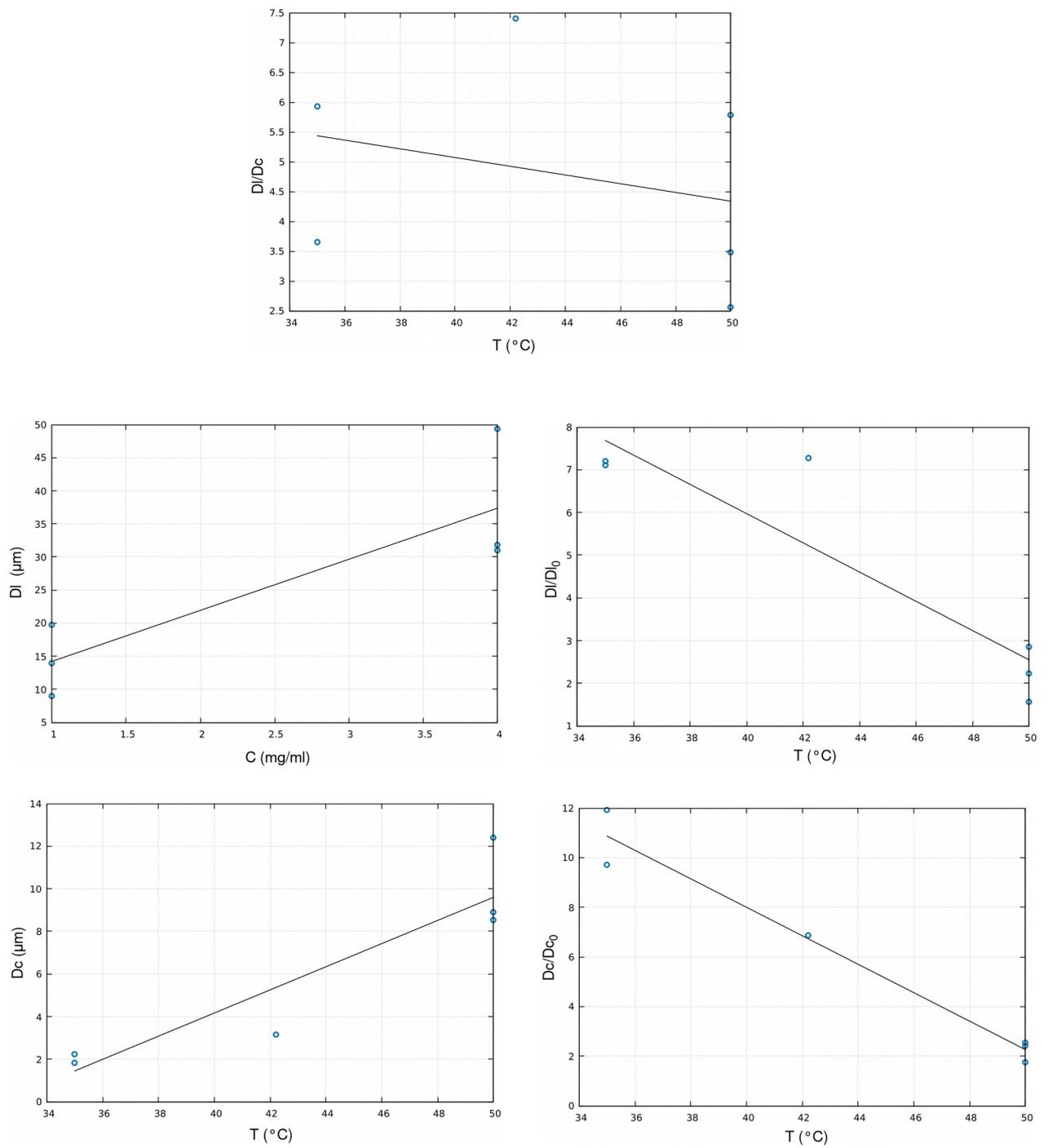
La temperatura del fluido supercrítico tiene un efecto similar al de la concentración sobre el tamaño de las partículas generadas (gráficas  $D_l-T$  y  $D_c-T$ ). De acuerdo con la ecuación 39 se dedujo que una de las condiciones para obtener rupturas casi totales, y así tamaños de gota bajos, tras la ruptura del perfil de flujo en el chorro de alimentación era que el fluido se encontrara a una temperatura cercana a la de saturación. Esto significa que mientras el fluido se encuentre en condiciones de mayor volatilidad se obtendrán tamaños de gota bajos.



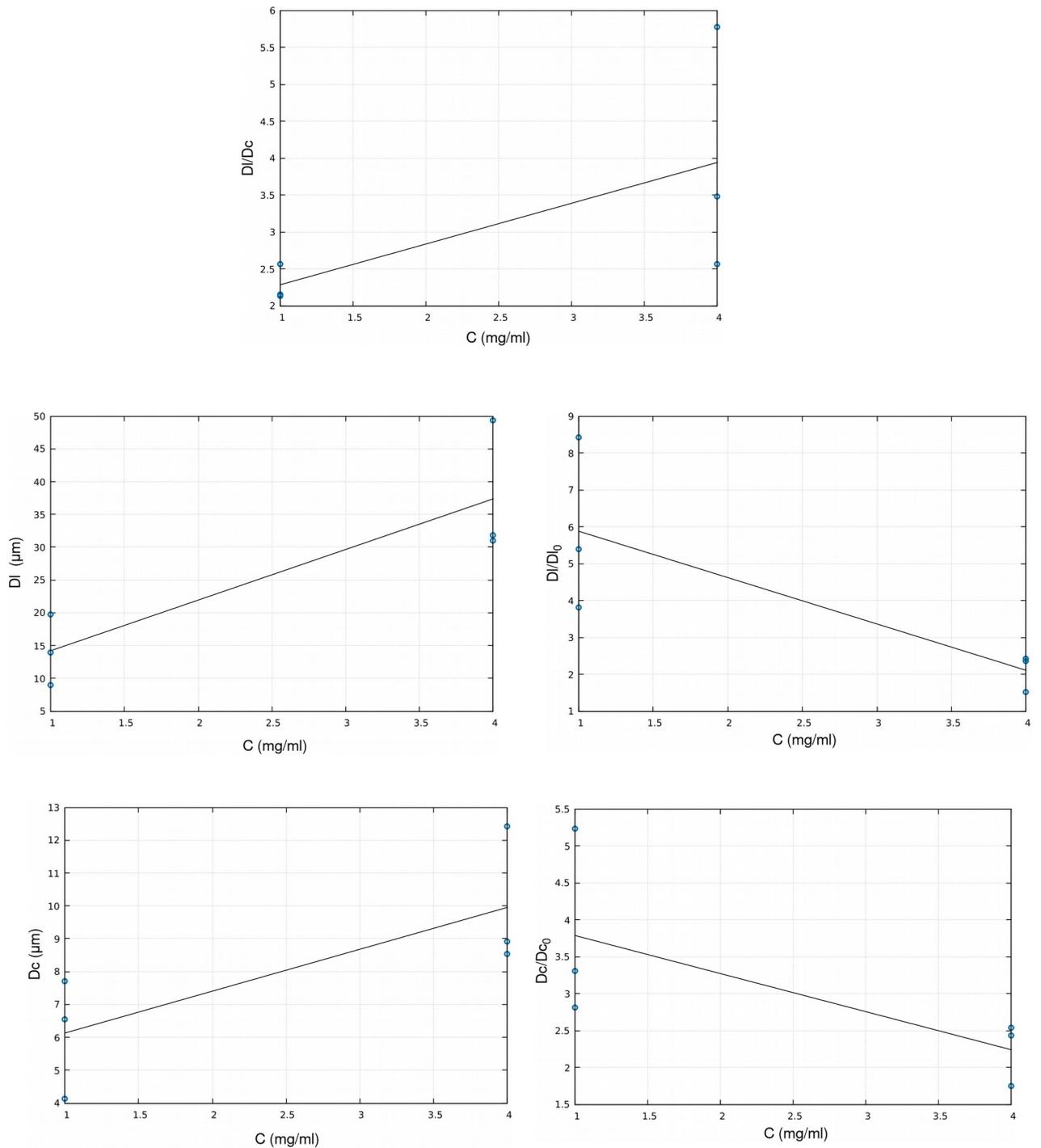
**Figura 30. Análisis por variable. Región de muestreo: pared.  
Concentración constante: 4 mg/ml.**



**Figura 31. Análisis por variable. Región de muestreo: pared.  
 Temperatura constante: 50 °C.**



**Figura 32. Análisis por variable. Región de muestreo: tapa.  
Concentración constante: 4 mg/ml.**



**Figura 33. Análisis por variable. Región de muestreo: tapa.  
Temperatura constante: 50 °C.**

Dado que la operación se efectuó alimentando la solución de glibenclamida en acetona a una temperatura menor que la del fluido supercrítico (aunque en todos los casos era la misma temperatura para la solución), la temperatura de éste último habría de influir en la capacidad de la solución para volatilizarse. Mientras más alta

fuera la temperatura del dióxido de carbono supercrítico, más difícil sería la volatilización de la solución, pues la tendencia a la pérdida de materia por parte de ésta sería menor si se considera que, como en las operaciones de secado ordinarias, tal pérdida ocurre por la transferencia de calor entre el fluido supercrítico y la solución.

Entonces, con el fluido supercrítico a mayor temperatura la transferencia de calor sería mayor desde éste hacia la solución, impidiendo la volatilización de esta última, requerida mediante la ecuación 39. De esta manera se promueve la formación de gotas de mayor tamaño, generando finalmente partículas sólidas también de mayor tamaño, lo cual se observa en las gráficas  $D_l-T$  y  $D_c-T$ .

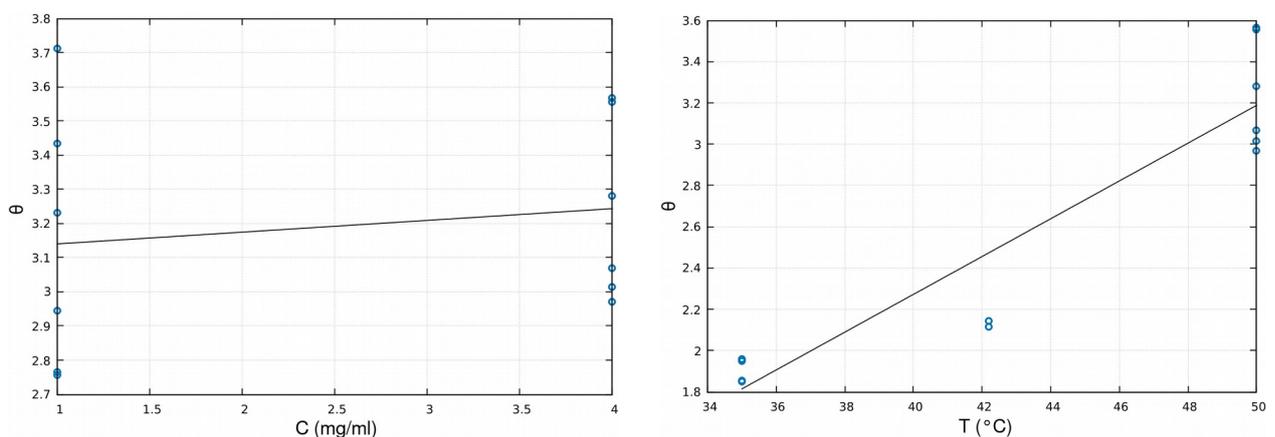
Los comportamientos descritos implican que las relaciones  $D_l/D_{l_0}$  y  $D_c/D_{c_0}$  sean decrecientes respecto a la concentración de la solución alimentada y a la temperatura del sistema (gráficas  $D_l/D_{l_0}-C$ ,  $D_c/D_{c_0}-C$ ,  $D_l/D_{l_0}-T$  y  $D_c/D_{c_0}-T$ ). En general, a mayores concentraciones los cambios en el tamaño resultan menores, lo mismo que a temperaturas mayores.

En cuanto a la geometría de las partículas generadas, de acuerdo con las gráficas  $D_l/D_c-C$  y  $D_l/D_c-T$ , es posible observar una tendencia a obtener geometrías más alargadas (similares a filamentos) a concentraciones mayores, dado el carácter creciente de  $D_l/D_c$  respecto a la concentración. Las geometrías más achatadas se obtienen con temperaturas más altas, dado el carácter decreciente de  $D_l/D_c$  respecto a la temperatura. Sin embargo, resulta necesaria la comparación de una cantidad mayor de muestras para determinar si dichas tendencias son definitivas o no, sobre todo para las gráficas  $D_l/D_c-C$ , donde se encuentran variaciones extremas entre los valores máximo y mínimo de  $D_l/D_c$ .

La relación sugerida entre la geometría de las gotas y la geometría de las partículas sólidas obtenidas tras el procesamiento GAS/SAS de las primeras (se supuso que

la geometría de las gotas se mantiene constante durante el proceso de secado), parece tener sustento, de acuerdo con las gráficas en la figura 34. Las geometrías de gota alargadas corresponden a valores cercanos a  $\theta=2$ , mientras que las geometrías achatadas corresponden a valores cercanos a  $\theta=3$ .

Cabe señalar que el valor supuesto para el tamaño inicial de las gotas resulte erróneo, dado que  $3 < \theta$  no sería posible (no existen objetos más esféricos que una esfera con  $\theta=3$ ), debiendo sugerirse otro valor. También puede interpretarse este hecho considerando que las gotas se encuentren alargadas de manera horizontal y no de manera vertical como se ha asumido inicialmente.



**Figura 34. Relación entre la geometría de gota calculada,  $\theta$ , y la concentración (izq.) y la temperatura (der.)**

Diversos factores físicos pueden hacer rotar a las gotas, situación que no ha sido tomada en cuenta en el análisis teórico. No obstante, es significativo observar que la geometría calculada se mantiene relativamente constante, cercana a  $\theta=3$ , independientemente de la concentración de la solución alimentada. En cuanto a la temperatura, la geometría de la gota tiende a ser más alargada a temperaturas más bajas y más achatada a temperaturas más altas.

Esto último resulta coincidente con lo señalado para el comportamiento en las gráficas  $D_l/D_c - T$ . También se mencionó que el comportamiento en las gráficas

$D_1/D_c - C$  no resultaba definitivo dadas variaciones radicales en los valores de  $D_1/D_c$ , lo cual coincidiría con variaciones similares para  $\theta$ . Si en dichas gráficas se retira el valor no repetitivo, es decir, el mayor, se obtiene una línea donde podría interpretarse que la geometría de las partículas tiende a permanecer constante, independientemente de la concentración de las soluciones alimentadas. Esto resulta semejante a lo señalado mediante la figura 34 con la gráfica  $\theta - C$ .

En resumen, la geometría de las partículas sólidas (analizada mediante  $D_1/D_c$ ) parece conservarse a partir de la geometría de la gotas (analizada mediante  $\theta$ ) que las originan, pues las variaciones que presentan ambos tipos de geometría respecto a las variables  $C$  y  $T$  son aparentemente coincidentes. En las tablas 07 y 08 se resumen las relaciones y correlaciones aquí señaladas.

**Tabla 07. Relaciones teóricas y correlaciones entre las variables del proceso GAS/SAS y la concentración  $C$ , con base en el secado de la glibenclamida disuelta en acetona.**

Variable	Relación con $C$	Tipo de relación
Tamaño de partícula, $D_c$	Creciente	Teórica (ecuación 56)
Tamaño de partícula, $D_1$	Creciente	Teórica (ecuación 56)
Geometría de partícula, $D_1/D_c$	Invariable	Correlativa
Geometría de gota, $\theta$	Invariable	Correlativa

Cabe mencionar que el comportamiento de las variaciones señaladas, entre el tamaño de las partículas producidas y tanto la concentración como la temperatura es similar al presentado por Esfandiari et. al. [24], con gráficas y tendencias parecidas a las presentadas en las figuras 30–33.

**Tabla 08. Relaciones teóricas y correlaciones entre las variables del proceso GAS/SAS y la temperatura  $T$ , con base en el secado de la glibenclamida disuelta en acetona.**

Variable	Relación con $T$	Tipo de relación
Tamaño de partícula, $D_c$	Creciente	Teórica (ecuación 39)
Tamaño de partícula, $D_1$	Creciente	Teórica (ecuación 39)
Geometría de partícula, $D_1/D_c$	Decreciente	Correlativa
Geometría de gota, $\theta$	Creciente	Correlativa

Ello indica que las aseveraciones teóricas validadas mediante los datos obtenidos para el secado de la glibenclamida pueden ser también válidas para el secado supercrítico de otras sustancias. Esto en parte porque dichas ideas se desarrollan independientemente de las sustancias utilizadas, además de emplearse principios físicos generales.

Tanto la glibenclamida sin procesar como todas las muestras de sólido obtenidas fueron sometidas a disolución en una cantidad de aproximadamente 50 ml de agua destilada. Fueron en cada caso puestas en agitación durante 30 minutos a una temperatura alrededor de los 25 °C, nunca superior a ésta. Coincidiendo con lo señalado por Mah et. al. [7], la glibenclamida sin micronizar y disuelta en las condiciones referidas presenta muy bajos niveles de disolución. Esto se observa porque se distingue la flotación de las partículas de sólido en el agua. Con tal de estimular la disolución específicamente de la glibenclamida sin procesar, se la sometió en presencia del agua al efecto de emisiones de ultrasonido, lo mismo que a una mayor temperatura, sin lograr resultados observables a simple vista.

Contrastando este hecho, todas las muestras de glibenclamida procesada mostraron una disolución completa o casi completa en agua en el lapso señalado de 30 minutos, y todas ellas lograron la disolución completa al cabo de 1 hora de agitación. La disolución completa se observó a partir de la ausencia a simple vista de partículas de soluto en el agua. Este hecho sirve como referencia de los efectos que tiene la micronización de la glibenclamida por el método GAS/SAS en la modificación del disolución de esta sustancia en agua, tal y como en la sección 3.2.8 se señaló que ocurriría.

## Conclusiones

Se ha analizado bajo principios físicos con amplia validez la influencia tanto del tamaño de las partículas sólidas como de su geometría sobre los perfiles de disolución obtenidos a partir de la disolución de dichas partículas en un disolvente dado. Mediante las muestras de glibenclamida micronizada obtenidas del proceso de gas antisolvente se puede corroborar dicho análisis, donde se indicó que partículas sólidas de tamaño bajo y geometrías alargadas implicarían una mayor tasa de disolución del soluto en cuestión. Así mismo se ha mostrado con ejemplos que el modelo físico propuesto al respecto coincide con lo indicado relacionando la forma del perfil de disolución con la geometría de las partículas disueltas. Es por ello que se establece en qué sentido debe dirigirse la obtención de las partículas sólidas con referencia al proceso de gas antisolvente. Específicamente, se ha indicado que los mejores resultados de disolución están directamente asociados a partículas de tamaño bajo y con geometrías alargadas, similares a filamentos.

Mediante otro análisis teórico de los fenómenos que rigen al proceso GAS/SAS se ha determinado que las partículas sólidas generadas a partir del mismo pueden presentar geometrías entre amorfas y aquellas con forma de filamento cilíndrico o prismático. La tendencia a la irregularidad está determinada por la interacción eléctrica entre las moléculas de soluto que conformen a las partículas sólidas, mientras que la tendencia a formar filamentos está dada por la asumida conservación de la geometría de las gotas sometidas al proceso de secado GAS/SAS. Esto último en particular está asociado directamente a que la geometría de las partículas es calculable a partir del tamaño inicial de las gotas, del tamaño de las partículas sólidas obtenidas y de la concentración de la solución procesada. Considerando esto y analizando las imágenes de las partículas de glibenclamida generadas mediante el proceso GAS/SAS se ha logrado determinar que es un hecho la conservación de la geometría de las gotas durante el secado.

Conociendo los factores que influyen en el proceso GAS/SAS se concluye que las geometrías de partícula que producen perfiles de disolución con una tasa alta de

disolución son aquellas obtenidas a partir de gotas con forma alargada y donde la solución por secar tenga la concentración más baja posible. Este último aspecto se debe a que, de acuerdo con la propuesta teórica elaborada, las concentraciones bajas implican tamaños de partícula bajos. Ello coincide además con el análisis de las imágenes de las partículas de glibenclamida obtenidas, confirmándose así este hecho. En cuanto a la generación de gotas alargadas para obtener partículas sólidas de disolución rápida, no se tiene ninguna referencia teórica adicional sobre los factores que influyen en la forma inicial de las gotas, aunque se sospecha que velocidades altas de alimentación de la solución por secar al equipo de gas antisolvente impliquen esa geometría de gota.

También se ha observado mediante un análisis teórico sobre la ruptura del perfil de flujo de la solución alimentada que promover la volatilización de esta última contribuye a obtener bajos tamaños de gota, y en consecuencia también tamaños de partícula bajos. Esto se ha compaginado con el análisis de las partículas de glibenclamida, en virtud de que la solución se ha alimentado a una temperatura menor que la del fluido supercrítico. En este sentido, la volatilización de la solución, que se alimentó en todos los casos a la misma temperatura, sucede mientras más baja sea la temperatura del fluido supercrítico, siendo este factor físico el determinante en la obtención de partículas de tamaño bajo, presumiblemente procedentes de gotas de tamaño bajo.

Así, se han distinguido tanto estos resultados como correlaciones no previstas por las descripciones teóricas expuestas y se concluye conveniente el procesamiento mediante la técnica GAS/SAS de soluciones a baja concentración y cuya temperatura no sea muy diferente de la temperatura del fluido supercrítico, con tal de obtener tamaños de partícula bajos y con geometrías alargadas. Cabe mencionar que no obstante esto último, la utilización de soluciones a baja concentración frente a las de alta concentración implica tiempos de operación mayores para obtener una determinada carga de soluto micronizado. Esta situación debe evaluarse haciendo referencia a que en todos los casos operados hubo una disminución en el tamaño de las partículas sólidas.

## Perspectivas

La micronización de la glibenclamida mediante el proceso de gas antisolvente se ha demostrado no sólo posible, sino descriptible mediante la teoría física que se ha elaborado para este proyecto. Sin embargo, existen diferentes consideraciones que permitirán dar pasos hacia adelante en la investigación tanto de este proceso particular aplicado a la glibenclamida, como en el mejoramiento de la teoría en cuestión aplicada a otros fármacos.

Primeramente, es necesario complementar los resultados aquí presentados mediante más pruebas de identidad acerca del sólido obtenido tras el proceso. Si bien existe una alta probabilidad de que el secado supercrítico llevado a cabo no implique una modificación en el tipo de estructura cristalina observado en las partículas antes de ser procesadas, se requiere de una comprobación precisa al respecto. Para ello se debe emplear la misma técnica de difracción de rayos X utilizada en la caracterización del material antes de que ocurra el proceso.

Otro asunto relacionado con una mejor descripción del fenómeno estudiado es la medición del tamaño de las gotas que dan origen al sólido micronizado. Así mismo, la búsqueda de nanopartículas sólidas mediante la utilización de técnicas más precisas resulta de interés. Esto porque sólo se han detectado partículas del orden de 10  $\mu\text{m}$ . Éstas son en principio mecánicamente manipulables mediante la metodología de recolección descrita. No obstante, se desconoce si pudieran ser recolectadas partículas del orden de los 10 nm. Incluso de ser posible, se necesitaría de técnicas como la microscopía de fuerza atómica (y no la microscopía óptica) para tomar en cuenta su presencia. De cualquier forma, una parte sustancial del sólido está conformada por las partículas detectables por microscopía óptica, de tal manera que éstas son las que influyen mayormente en la alteración del perfil de solubilización del soluto.

La distinción física del proceso descrito teóricamente, podría brindar mayor exactitud a los modelos propuestos. Cantidades como el tamaño de las gotas que

se forman durante el secado son cruciales, por lo cual se esperaría conocerlo con tal de conformar un panorama integral de los eventos que ocurren al interior de una celda de separación y micronización por fluidos supercríticos. Así también se requiere de un modelo que describa la influencia de la mecánica de fluidos en la solución alimentada al proceso sobre la formación de las gotas referidas. Propiedades como la tensión interfacial, lo mismo que la presencia de turbulencia en el sistema influyen en la pérdida de cohesión en la solución, lo cual se supone estaría implicado directamente en la formación de las gotas. El estudio de la dinámica de éstas, además, permitiría confirmar la conservación de su geometría, misma que sólo ha podido distinguirse indirectamente. Aparte, la determinación a fondo del proceso de cristalización al interior de las gotas implicaría una ampliación a la propuesta meramente heurística sobre la formación aleatoria de las partículas sólidas.

Cuestiones como una determinación precisa del perfil de solubilización de la glibenclamida, más allá de la mejora observada a grandes rasgos respecto a la prácticamente nula solubilización del material original, es un asunto que de igual manera podría abordarse. Esto para confirmar el modelo de disolución de sólidos en un disolvente líquido, aunado a la importancia que la forma del perfil de solubilización tenga en el incremento de la biodisponibilidad de la glibenclamida. Al ser el modelo propuesto uno de orden general, también podría observarse su utilidad frente a otros fármacos.

## Referencias

- [1] Merck and Co., Inc., Biodisponibilidad de los fármacos [Citado el: 13 de junio de 2021] [https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/biodisponibilidad-de-los-f%C3%A1rmacos#v6524385\\_es](https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/biodisponibilidad-de-los-f%C3%A1rmacos#v6524385_es)
- [2] Byrappa, K., Ohara, S., Adschiri, T., Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology – towards biomedical applications, *Advanced Drug Delivery* 2008, 60, 299–327
- [3] Mayo Clinic, Diabetes de tipo 2 [Citado el: 13 de junio de 2021] <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351193>
- [4] Vidal Vademecum, Glibenclamida [Citado el 13 de junio de 2021] <https://www.vademecum.es/principios-activos-glibenclamida-a10bb01>
- [5] Yu, L., Li, C., Le, Y., Chen, J., Zou, H., Stabilized amorphous glibenclamide nanoparticles by high-gravity technique, *Materials Chemistry and Physics* 2011, 130, 361–366
- [6] OMS, (2007), Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS [Versión en línea del 13 de junio de 2021] [https://www.who.int/medicines/publications/08\\_SPANISH\\_FINAL\\_EML15.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf)
- [7] Mah, P., Laaksonen, T., Rades, T., Peltonen, L., Strachan, C., Differential scanning calorimetry predicts the critical quality attributes of amorphous glibenclamide, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 80, 74–81
- [8] Zeiger, B., Suslick, K., Sonofragmentation of Molecular Crystals, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 14530–14533
- [9] Charles A. Eckert, John G. Van Alsten, Thomas Stoicos, Supercritical fluid processing, *Environ. Sci. Technol.* 1986, 20, 319–325
- [10] National Institute of Standards and Technology, Saturation Properties for Carbon Dioxide [Citado el 13 de junio de 2021] [https://webbook.nist.gov/cgi/fluid.cgi?TLow=210&THigh=360&TInc=5&Applet=on&Digits=5&ID=C124389&Action=Load&Type=SatP&TUnit=K&PUnit=MPa&DUnit=mol%2Fm%2Fm%2Fm&WUnit=m%2Fs&VisUnit=uPa\\*s&STUnit=N%2Fm&RefState=DEF](https://webbook.nist.gov/cgi/fluid.cgi?TLow=210&THigh=360&TInc=5&Applet=on&Digits=5&ID=C124389&Action=Load&Type=SatP&TUnit=K&PUnit=MPa&DUnit=mol%2Fm%2Fm%2Fm&WUnit=m%2Fs&VisUnit=uPa*s&STUnit=N%2Fm&RefState=DEF)

- [11] Seader, J. D., Henley, E. J., Roper, D. K., (2011), Separation Process Principles: chemical and biological operations, United States of America: Wiley
- [12] Warwick, B., Dehghani, F., Foster, N., Biffin, J., Regtop, H., Micronization of Copper Indomethacin Using Gas Antisolvent Processes, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2002, 41, 1993–2004
- [13] Fusaro, F., Mazzotti, M., Gas antisolvent Recrystallization of Paracetamol from Acetone Using Compressed Carbon Dioxide as Antisolvent, *Cryst. Growth Des.* 2004, 4, 881–889
- [14] Bakhbakhi, Y., Rohani, S., Charpentier, P., Micronization of Phenanthrene Using the Gas Antisolvent Process. 1. Experimental Study and Use of FTIR *Ind. Eng. Chem. Res.* 2005, 44, 7337–7344
- [15] Martín, A., Gutiérrez, L., Mattea, F., Cocero, M., Precipitation of Mandelic Acid with a Supercritical Antisolvent Process: Experimental and Theoretical Analysis, Optimization and Scaleup, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007, 46, 1552–1562
- [16] Boutin, O., Modeling of Griseofulvin Recrystallization Conducted in a Supercritical Antisolvent Process, *Cryst. Growth Des.* 2009, 9, 4438–4444
- [17] Tenorio, A., Jaeger, P., Gordillo, M., Pereyra, C., Martínez de la Ossa, E., On the Selection of Limiting Hydrodynamic Conditions for the Supercritical AntiSolvent (SAS) Process, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009, 48, 9224–9232
- [18] Thakur, R., Hudgins, A., Goncalves, E., Muhrer, G., Particle Size and Bulk Powder Flow Control by Supercritical Antisolvent Precipitation, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009, 48, 5302–5309
- [19] Kikic, I., De Zordi, N., Moneghini, M., Solinas, D., Antisolvent Precipitation of Vitamin B6: A Thermodynamic Study, *J. Chem. Eng. Data* 2011, 56, 4978–4983
- [20] Jiang, Y., Sun, W., Wang, W., Recrystallization and Micronization of 10-Hydroxycamptothecin by Supercritical Antisolvent Process, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2012, 51, 2596–2602
- [21] Visentin, A., Rodríguez-Rojo, S., Navarrete, A., Maestri, D., Cocero, M., Precipitation and encapsulation of rosemary antioxidants by supercritical antisolvent process, *Journal of Food Engineering* 2012, 109, 9–15

- [22] Weber, G., Martín, A., Cassel, E., Figueiró, R., Cocero, M., Crystallization of Caffeine by Supercritical Antisolvent (SAS) Process: Analysis of Process Parameters and Control of Polymorphism, *Cryst. Growth Des.* 2012, 12, 1943–1951
- [23] Jafari, D., Yarnezhad, I., Nowee, S., Baghban, S., Gas-Antisolvent (GAS) Crystallization of Aspirin Using Supercritical Carbon Dioxide: Experimental Study and Characterization, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015, 54, 3685–3696
- [24] Esfandiari, N., Ghoreishi, S., Ampicillin Nanoparticles Production via Supercritical CO<sub>2</sub> Gas Antisolvent Process, *American Association of Pharmaceutical Scientists* 2015, 16, 1263–1269
- [25] Kim, S., Lee, S., Seo, B., Lee, Y., Lee, J., Optimal Design of a Gas Antisolvent Recrystallization Process of Cyclotetramethylenetetranitramine (HMX) with Particle Size Distribution Model, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015, 54, 11087–11096
- [26] Cuadra, I., Martínez-Casado, F., Cheda, J., Redondo, M., Pando, C., Cabañas, A., Production and Characterization of a New Copper(II) Propanoate- Isonicotinamide Adduct Obtained via Slow Evaporation and using Supercritical CO<sub>2</sub> as an Antisolvent, *Cryst. Growth Des.* 2019, 19, 620–629
- [27] Guha, R., Vinjamur, M., Mukhopadhyay, M., Demonstration of Mechanisms for Coprecipitation and Encapsulation by Supercritical Antisolvent Process, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011, 50, 1079–1088
- [28] Geankoplis, C., (1998), *Procesos de Transporte y Operaciones Unitarias*, México: Continental
- [29] Castellan, G., (1983), *Physical Chemistry – Chapter 4*, Massachusetts, Boston, United States of America: Addison-Wesley
- [30] Resnick, R., Halliday, D., Krane, K., (2002), *Física*, vol. 2, México, D.F., México: Patria
- [31] Zhao, Y., Yang, H., Shang, Z., Gong, T., Zhang, X., Wu, S., Solubility Determination and Correlation of Glibenclamide in 11 Monosolvents and (Acetone + Acetonitrile) Binary Solvents from 283.15 K to 323.15 K, *J. Chem. Eng. Data* 2019, 64, 189–201
- [32] Química SUASTES S.A. de C.V., (2018), Hoja de datos de seguridad: acetona, Ciudad de México, México: Reactivos Química Meyer (R)

- [33] Química SUASTES S.A. de C.V., (2018), Hoja de datos de seguridad: alcohol etílico absoluto, Ciudad de México, México: Reactivos Química Meyer (R)
- [34] Química SUASTES S.A. de C.V., (2018), Hoja de datos de seguridad: tolueno, Ciudad de México, México: Reactivos Química Meyer (R)
- [35] Chemical Safety Facts, Acetona [Citado el 13 de junio de 2021]  
<https://www.chemicalsafetyfacts.org/es/acetona/>
- [36] Reid, R. C., Prausnitz, J. M., Poling, B. E., (1987), *The Properties of Liquids and Gases*, 4th ed., New York: McGraw Hill
- [37] Paus, R., Ji, Y., Vahle, L., Sadowski, G., *Predicting the Solubility Advantage of Amorphous Pharmaceuticals: A Novel Thermodynamic Approach*, *Mol. Pharmaceutics* 2015, 12, 2823–2833
- [38] Gopirajah, R., Anandharamakrishnan, C., (2019), *Food Nanotechnology: Principles and Applications – Chapter 16*, Boca Ratón, Florida, United States of America: CRC Press
- [39] Fagerberg, J., Tsinman, O., Sun, N., Tsinman, K., Avdeef, A., Bergström, C., *Dissolution Rate and Apparent Solubility of Poorly Soluble Drugs in Biorrelevant Dissolution Media*, *American Chemical Society, Molecular Pharmaceutics* 2010, 5, 1419–1430
- [40] Pessoa, S., Aguiar, G., Oliveira, J., Bortoluzzi, A., Paulino, A., Lanza, M., *Precipitation of resveratrol-isoniazid and resveratrol-nicotinamide cocrystals by gas antisolvent*, *The Journal of Supercritical Fluids* 145 (2019) 93–102

## Anexo A. Calibraciones

El control del proceso GAS/SAS requiere del empleo de circuitos de control, tal y como se muestra en el diagrama de instrumentación y control de la figura 12. Dado que las variables a controlar corresponden a las condiciones de operación del sistema de separación, se emplean ciertos mecanismos para el seguimiento a las mismas. De esta forma se reconoce la necesidad de calibrar transductores de temperatura y de presión, con tal de determinar los valores de estas mismas propiedades a medida que se lleva a cabo el proceso.

### Transductor de temperatura

Durante el proceso de gas antisolvente el seguimiento de temperatura se lleva a cabo empleando un termopar como patrón secundario calibrado respecto a otro transductor de mayor precisión, que es el patrón primario. Para la calibración del patrón secundario, un termopar flexible de platino con una precisión de  $100 \Omega$  determinados en el punto triple del agua, se mantuvo éste en un baño de etilenglicol mientras simultáneamente el patrón primario, un termómetro estándar de resistencia de platino con una precisión de  $25 \Omega$  determinados en el punto triple del agua, era bañado por el mismo sistema. Dicho baño fue controlado en la temperatura detectada, para así poder obtener una cantidad suficiente de puntos de detección (alrededor de 1000) que permitieran un análisis estadístico adecuado.

Cabe señalar que el termómetro estándar tiene una incertidumbre de  $\pm 6$  mK a  $\pm 15$  mK, trazable al NIST. La adquisición de datos se llevó a cabo empleando un multiplexor 1586–2588 DAQ–STAQ, estando los transductores conectados al sistema Fluke Super–DAQ 1586A. El patrón secundario fue insertado junto con el termómetro de referencia en una zona de termopozos ubicados sobre una barra de aluminio, misma que es introducida en una resistencia de calentamiento.

En cuanto a la operación del sistema de calibración compuesto por el baño y los circuitos de control, una vez que se fijó la temperatura a analizar, se mantuvieron

sin modificar las condiciones hasta alcanzar el estado estacionario (al cabo de 2 horas). Posteriormente se efectuó la adquisición de los datos necesarios y una vez finalizado esto, se incrementó la temperatura en 10°C partiendo desde los -10°C hasta los 20°C, y en 20°C desde los 20°C hasta los 120°C, siempre dando un lapso de 2 horas para alcanzar el estado estacionario.

Es así que se calculó el promedio de los valores generados a una temperatura dada para ambos patrones y con ello se estableció la relación que se muestra en la figura A-01 (puntos en color azul). A partir de la relación entre los valores es posible efectuar el ajuste de éstos hacia un polinomio de segundo grado, mismo que en la figura A-01 se halla representado por la curva trazada. Empleando el polinomio calculado es posible conocer la temperatura con la exactitud que ofrecería el patrón primario, pero a partir de la señal del patrón secundario. La ecuación de la curva de calibración es  $T_{25\Omega} = a \cdot T_{100\Omega}^2 + b \cdot T_{100\Omega} + c$ , donde los parámetros determinados son  $a = -9.1836919 \times 10^{-6}$ ,  $b = 1.0219499$  y  $c = -8.1274672 \times 10^{-2}$ , siendo  $T_{25\Omega}$  la temperatura señalada por el patrón primario y  $T_{100\Omega}$  la correspondiente al patrón secundario.

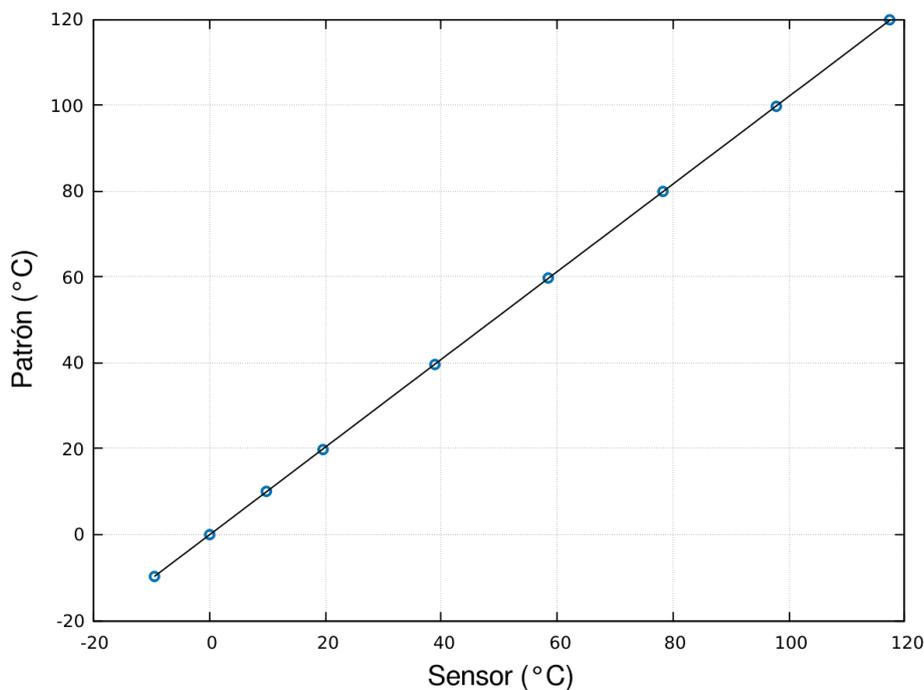


Figura A-01. Curva de calibración de temperatura.

## Transductor de presión

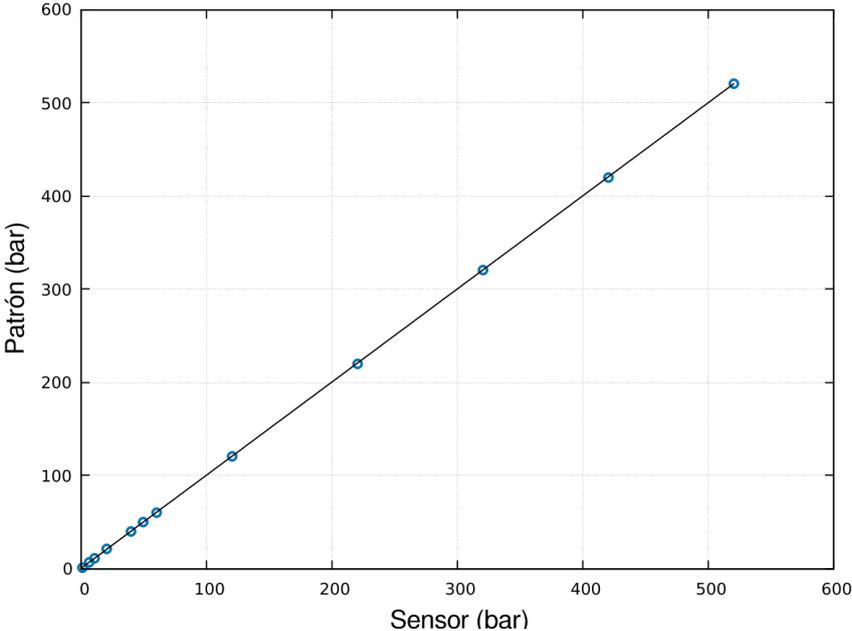
Al igual que en el caso de la temperatura, se lleva a cabo el seguimiento de la presión del sistema de separación mediante un transductor de presión marca OHAUS, cuya calibración se llevó a cabo a partir de la comparación de sus valores de salida con la presión generada por una balanza de pesos muertos. Ésta consiste en un recipiente donde se encuentra un fluido de calibración del cual su densidad y viscosidad son conocidas. Este fluido es sometido a presión empleando diversas pesas de masas también conocidas. Las pesas tienen forma de plato y son situadas sobre una plataforma circular conectada a un pistón que transmite la fuerza generada sobre éste hacia el fluido de calibración. Alcanzada la estabilidad mecánica tras una determinada cantidad de mediciones, se toman en consideración diferentes valores de presión indicados por el transductor y registrados automáticamente por una computadora conectada al mismo.

La comparación de aquellos valores se efectúa respecto a la presión generada por las pesas descritas. Para conocer esta última se sigue una serie de cálculos que radican en la definición de presión, es decir, que se calcula la fuerza ejercida por las pesas y ésta se divide entre la superficie del pistón de transmisión. Sin embargo, existen diferentes factores que alteran este cálculo primordial, como fuerzas debidas a la tensión superficial del fluido de calibración y al peso del aire sobre el pistón, además de cambios en las dimensiones del pistón debido a la temperatura del entorno. Por ello se incluyen modificaciones menores, pero sustanciales, a esta formulación. Finalmente, se obtienen los diferentes valores de presión producidos por la balanza de pesos muertos.

Al igual que se llevó a cabo para el transductor de temperatura, se relacionan los valores de presión tanto del transductor como de la balanza de pesos muertos, como se muestra en la figura A-02. Con ello es posible establecer el ajuste por mínimos cuadrados de los datos asociados al polinomio de segundo grado

$$P_{pr.} = a \cdot P_{tr.}^2 + b \cdot P_{tr.} + c$$
 con  $P_{pr.}$  la presión que se determinaría para el patrón primario en función de la presión  $P_{tr.}$  que indique el transductor. Los parámetros

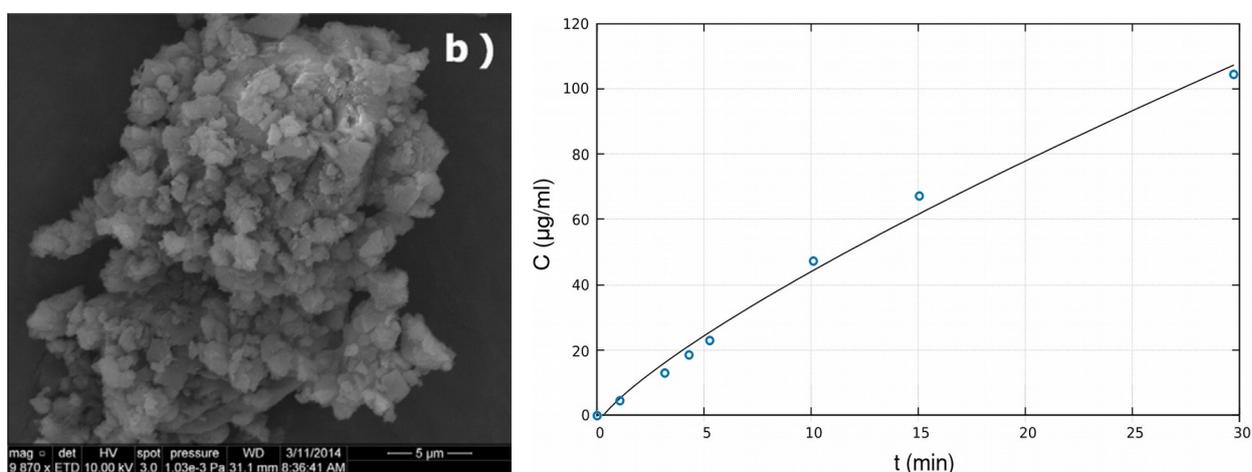
de ajuste determinados fueron calculados  $a = -7.8264 \times 10^{-7}$  ,  $b = 1.00075$  y  $c = 7.34040 \times 10^{-2}$  .



**Figura A-02. Curva de calibración de presión.**

## Anexo B. Ejemplos de interpretación de datos sobre perfiles de disolución

Empleando los datos de un perfil de disolución de Mah et. al. [7] en torno a la disolución de partículas de glibenclamida modificadas en tamaño mediante molienda mecánica, mostrado en la figura A-03, se calcula el parámetro geométrico  $\theta$  correspondiente. Estos datos se presentan, en palabras de sus autores, bajo un régimen de no-hundimiento, empleando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Dado que la ecuación 32 requiere de una distribución uniforme de las partículas sólidas en disolución, resulta apropiado emplear tales datos, aunque ello se consiga igualmente con una agitación adecuada.



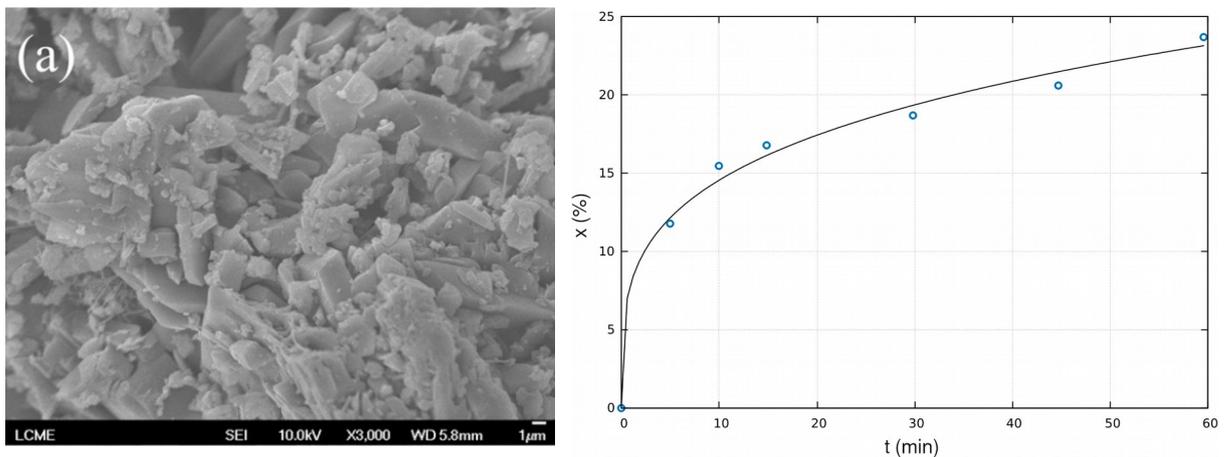
**Figura A-03. Partículas de glibenclamida (por SEM, microscopio electrónico de barrido) y perfil de disolución correspondiente [7].**

La línea continua en la gráfica de la figura A-03 se obtuvo mediante el ajuste de los datos numéricos del perfil a la ecuación A-01, donde las concentraciones  $C'$  están dadas en unidades de masa y no molares. Ello se consigue considerando que  $C' = C \cdot P_M$ , con  $P_M$  el peso molecular de la sustancia evaluada. Para el caso, se trata de la glibenclamida con símbolo  $A$ .

$$C'_{sist.} = C'_{sist.0} + \frac{\phi_A \cdot P_{M_A} \cdot R^{2-\theta}}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot T^{\frac{2-\theta}{\theta}}} \cdot \left( t^{\frac{2-\theta}{\theta}} - t_0^{\frac{2-\theta}{\theta}} \right) \quad (A-01)$$

Derivado del ajuste, el parámetro geométrico quedó  $\theta=1.12209$ . De acuerdo con la tabla 05, este valor hace referencia a partículas amorfas con apariencia achatada. Así mismo, observando la figura A-03, puede corroborarse que efectivamente la apariencia de las partículas es tal y como se ha indicado. La proximidad del parámetro  $\theta$  a la unidad indica que existe una cantidad considerable de irregularidades similares a desportilladuras.

Otro ejemplo es el correspondiente al resveratrol obtenido por el método de gas antisolvente. En la figura A-04 se muestran las imágenes y perfil de disolución obtenidos por Pessoa et. al. en 2018 [40]. En este caso, derivado del ajuste de datos al modelo en la ecuación 35 se obtuvo el valor del parámetro geométrico como  $\theta=1.60051$ . Se empleó esta ecuación porque los datos están dados en porcentaje de disolución acumulada, esto es, la fracción molar  $x_A$  vista como porcentaje. De cualquier forma, el método empleado para el cálculo del parámetro  $\theta$ , así como el significado de este último, son idénticos respecto a las 3 ecuaciones presentadas sobre el perfil de disolución.



**Figura A-04. Partículas de resveratrol (por FESEM, microscopio electrónico de barrido por emisión de campo) y perfil de disolución correspondiente [40].**

En la figura 16 puede observarse que las partículas sólidas de resveratrol presentan una mayor variedad de tamaños respecto a las partículas de glibenclamida del ejemplo anterior. Por tanto, es esperable que los valores del parámetro  $\theta$  en ambos casos sean diferentes, obteniendo menor irregularidad para este segundo caso, de acuerdo con la tabla 05.

Las partículas de resveratrol presentan una mayor variedad de tamaños, lo cual se refleja en el parámetro  $\theta$  como una colección de partículas de tamaños parecidos (recordando la suposición hecha de que todas las partículas eran del mismo tamaño) con geometrías irregulares. Aún así, la proximidad del parámetro  $\theta$  a  $\theta=2$  indica que en promedio las partículas son de apariencia más alargada que en el caso anterior y con alteraciones tales como desportilladuras.

En resumen, se ha mostrado que las ecuaciones de perfil de disolución resultan consistentes frente a las características geométricas que presentan las partículas sólidas. La introducción del parámetro  $\theta$  es válida y da mayor precisión al expresar el tipo de geometría que las partículas sólidas presentan. De esta forma se ha planteado una herramienta de análisis físico que permite acceder de manera directa a los rasgos geométricos de las partículas a partir de los perfiles de disolución, así como distinguir cómo dichos rasgos pueden afectar a estos últimos.

## Anexo C. Ajuste del parámetro geométrico $\theta$

El ajuste del parámetro geométrico  $\theta$  de las partículas sólidas que se disuelven en un disolvente líquido se sigue de la ecuación A-01, aunque el procedimiento es idéntico para las ecuaciones 32 y 35. Esta expresión puede sintetizarse en otra que “encapsule” los parámetros físicos restantes en otros de carácter arbitrario.

$$C'_{sist.} = C'_{sist.0} + \frac{\phi_A \cdot P_{M_A} \cdot R^{2-\theta}}{\lambda \cdot (2-\theta) \cdot \pi \cdot D_{AB} \cdot \Lambda^{3-\theta} \cdot T^{\frac{2-\theta}{\theta}}} \cdot \left( t^{\frac{2-\theta}{\theta}} - t_0^{\frac{2-\theta}{\theta}} \right) \quad (A-01)$$

Esto es, la ecuación A-01 puede convertirse en la ecuación A-02 como a continuación se muestra.

$$C'_{sist.} = C'_{sist.0} + A \cdot \left( t^{\frac{2-\theta}{\theta}} - t_0^{\frac{2-\theta}{\theta}} \right), \text{ o bien, } C'_{sist.} = A \cdot t^{\frac{1}{\Omega}} + B \quad (A-02)$$

Tanto  $A$  como  $B$  y  $\Omega$  agrupan todas las características físicas de las cuales depende el fenómeno de disolución de partículas sólidas en un disolvente. La configuración de la ecuación del perfil de disolución como otra expresión visualmente reducida permite distinguir que matemáticamente los perfiles de disolución dependen únicamente de tres parámetros, mismos que pueden ajustarse a los datos de concentración y tiempo que correspondan.

No obstante la simplicidad que muestra esta reducción, la ecuación es de carácter no lineal, por lo cual el método de mínimos cuadrados empleado convencionalmente para el ajuste de parámetros de polinomios no resulta útil en este caso. Para efectuar el ajuste requerido es posible recurrir al método de la bisección.

Éste consiste en proponer un intervalo en el cual se sospeche que se encuentre el valor de  $\Omega$  óptimo, es decir, mediante el cual sea mínima la suma de los cuadrados de las diferencias entre las concentraciones  $C'_{sist.}$  calculadas a través

de la ecuación A-02 y las concentraciones determinadas experimentalmente. Así, se asume que el valor de  $\Omega$  óptimo es uno dado arbitrariamente de manera inicial. Con ello es posible linealizar los datos experimentales calculando los valores  $z = t^{1/\Omega}$  para la  $\Omega$  propuesta. Entonces, la ecuación A-02 pasa a ser

$$C'_{sist.} = A \cdot z + B \quad (A-03)$$

misma que es lineal y donde el ajuste de los parámetros  $A$  y  $B$  es fácilmente calculable mediante el método de mínimos cuadrados convencional para polinomios.

Cabe señalar que los valores calculados de  $A$  y  $B$  están en función de la  $\Omega$  asumida. Calculando dichos valores para 3 valores diferentes de  $\Omega$  en un intervalo determinado ( $\Omega_1 < \Omega_2 < \Omega_3$ ) se obtienen también valores diferentes de  $A$  y  $B$  que implican 3 diferentes valores de suma de cuadrados ( $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$  y  $\sigma_3$ ).

De estos valores obtenidos existe un intervalo, sea  $\Omega_1 < \Omega_2$  o  $\Omega_2 < \Omega_3$ , en el cual se encuentran los valores de  $\sigma_i$  más cercanos al valor mínimo buscado. Dependiendo de cual sea, se toma éste como nuevo intervalo de trabajo, haciendo  $\Omega_2 \rightarrow \Omega_3$  y  $(\Omega_1 + \Omega_2)/2 \rightarrow \Omega_2$  si  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$  son las sumas de menor valor, o  $\Omega_2 \rightarrow \Omega_1$  y  $(\Omega_2 + \Omega_3)/2 \rightarrow \Omega_2$  si  $\sigma_2$  y  $\sigma_3$  son las de menor valor.

Hecho esto, es decir, tanto el proceso de linealización, como el ajuste polinómico, la selección del intervalo en el cual se encuentre el valor  $\Omega$  óptimo vuelve a llevarse a cabo, hasta cumplirse con un criterio de convergencia, específicamente que  $|\Omega_1 - \Omega_3| < \delta$ , siendo  $\delta$  un valor arbitrariamente bajo. Logrado esto, se considera que  $\Omega_2$  es el valor óptimo y, por tanto, son los parámetros  $A$  y  $B$  calculados a partir de éste los óptimos correspondientes a los datos experimentales de concentración y tiempo en el perfil de disolución analizado.

Se muestra a continuación el código correspondiente al algoritmo descrito para funciones del tipo  $f(z) = A_m \cdot z^m + \dots + A_1 \cdot z + A_0$ , con  $z = t^{1/\Omega}$ , elaborado en el lenguaje C de programación. El programa resultante procesa los datos numéricos incluidos en un archivo de texto y devuelve otro archivo de texto conteniendo los coeficientes  $A_i$  correspondientes al valor óptimo de  $\Omega$ . Su utilización para perfiles de disolución implica que sea  $m=1$ .

```

/* Natural interno
 * (C) Alfredo Salvador C. García
 * 2020
 *
 * Ajuste de datos al modelo
 * f(x)=P[x^(1/n)]
 */

// * B I B L I O T E C A S * //

#include <stdio.h>
#include <math.h>

// * F U N C I O N E S * //

// * Cuenta datos en archivo
// * c: nombre del archivo
int cuenta(char c[]);

// * Lectura de datos
// * (tabla a 2 columnas
// * en archivo de texto)
// * f: archivo de texto
// * x: receptor de abscisas
// * y: receptor de ordenadas
// * m: cantidad de datos
// * l: caracteres por número (o más)
void tbl(FILE *f,double x[],double
y[],
        int m,int l);

// * Modelo
// * z=x^(1/r)
// * f(x)=c_n*z^n+...+c_1*z^1+c_0
// *
// * x: abscisa
// * r: exponente inverso
// * g: grado del polinomio
// * c: coeficientes del polinomio
double mni(double x,double r,int g,
           double c[]);

// * Modelo (ajuste)
// * z=x^(1/r)
// * f(x)=c_n*z^n+...+c_1*z^1+c_0
// *
// * x: datos en abscisas
// * y: datos en ordenadas
// * m: cantidad de datos
// * g: grado del polinomio (n)
// * c: receptor de coeficientes
// * (c_0,...,c_n)
// * r: receptor de exponente inverso
// * p: receptor de desviación
// * estándar
// * v: receptor de iteraciones
void nij(double x[],double y[],int m,
         double g, double c[],
         double r[],double p[],int
v[]);

```

```

// * P R O G R A M A * //
int main(){
    // * Variables
    int i,j,m,g,u[1];
    double p[4];
    FILE *f;

    // * Grado del polinomio
    g=1;

    // * Cantidad de datos
    m=cuenta("datos");

    // * Vectores
    double x[m],y[m],z[m],c[g+1];

    // * Captura de datos en archivo
    f=fopen("datos","r");
    tbl(f,x,y,m,55);

    // * Exponentes inversos
    // * estimados
    double r[]={0.5,0,2.3};
    r[1]=0.5*(r[0]+r[3]);
    // * Ajuste al modelo
    nij(x,y,m,g,c,r,p,u);

    // * Cálculo teórico
    f=fopen("salida","w");
    for(i=0;i<m;i++){
        z[i]=mni(x[i],r[1],g,c);
        fprintf(f,"%0.5lf %0.5lf
        %0.5lf\n",x[i],y[i],z[i]);
    }
    fclose(f);

    // * Resultados en pantalla
    printf("  r: %0.5lf\n",r[1]);

    for(i=0;i<g+1;i++){
        printf("c %d: %0.5lf
        \n",i,c[i]);
    }
    printf("\n");

    printf("desv.: %0.5lf\n",p[1]);
    printf("iter.: %d\n",u[0]);

    return 0;
}

```