

**UNIVERSIDAD DEL PAIS
VASCO**
FACULTAD DE FARMACIA
Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Paseo de la Universidad nº7
01006 VITORIA



EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA
FARMAZI FAKULTATEA
Farmazi eta Farmazi Teknologia
Unibertsitateko Pasealekua zk.7
01006 GASTEIZ

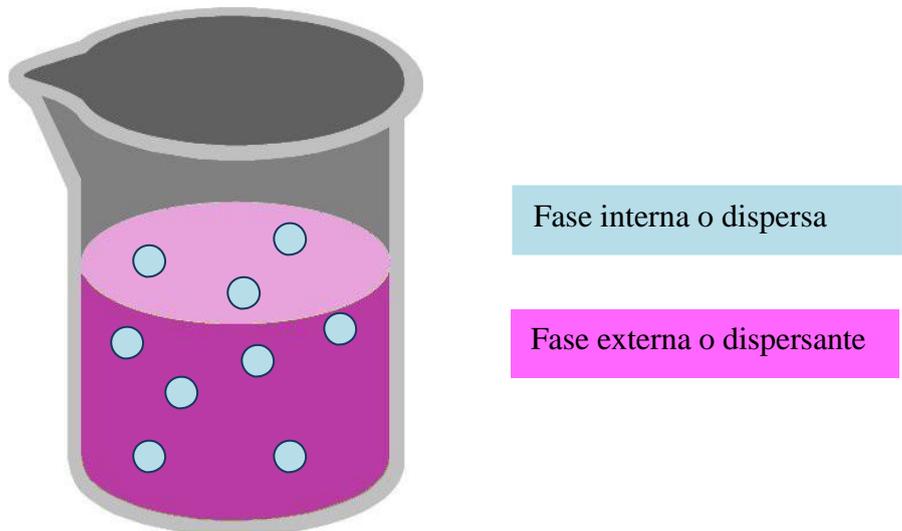
PRÁCTICAS DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA I

Begoña Calvo Hernáez
b.calvo@ehu.eus

PRÁCTICA N°1

PREPARACIÓN DE EMULSIONES

Las emulsiones son sistemas dispersos heterogéneos constituidos por dos fases líquidas inmiscibles. Generalmente, una de las fases queda dividida en partículas aisladas en el seno de la otra, constituyendo la fase interna o fase dispersa. La fase que rodea a estas partículas, que no ha perdido su continuidad, se denomina fase externa o fase dispersante.



Se representa de la siguiente forma:

-O/W ó O/A = aceite en H₂O, fase externa acuosa.

-W/O ó A/O = H₂O en aceite, fase externa oleosa.

Para la obtención de una emulsión estable se necesita al margen de la fase acuosa y oleosa un tercer componente: el agente emulsificante, que actúa disminuyendo el valor de la tensión interfacial entre las dos fases inmiscibles. Las moléculas del agente emulsificante orientan sus grupos polares hacia la fase acuosa y sus restos apolares hacia la fase oleosa, formando una película interfacial que tiene afinidad por las dos fases (acuosa y oleosa),

En 1949, Griffin introdujo el concepto de HLB, que es una forma sencilla de expresar numéricamente el balance hidrofilia-lipofilia de una molécula, es decir, es un número

convencional que expresa la atracción que la molécula presenta por la fase oleosa y por la fase acuosa. Para los agentes emulsificantes esta escala va desde 1 hasta 20, aumentando la hidrofilia cuando el valor de HLB sea mayor.

HLB

1 - 3 antiespumantes	↑	Lipófila
3 - 8 emulgentes W/O		
8 - 16 emulgentes O/W	↓	Hidrófila
16 - 20 solubilizantes		

El HLB es un parámetro físico-químico con propiedad aditiva, es decir, que cumple la Ley de mezclas. Si tenemos dos moléculas A y B cuyos HLB respectivamente son X e Y, el HLB de la mezcla resultante será:

$$A \cdot X + B \cdot Y = (A+B) \cdot Z$$

siendo Z el HLB de la mezcla.

La experiencia ha demostrado que cada componente graso que se desea emulsionar requiere un emulsificante de HLB determinado para obtener un grado de emulsión óptimo.

Desde el punto de vista práctico el primer problema con el que nos vamos a enfrentar a la hora de preparar una emulsión es seleccionar el agente emulsificante y para ello es preciso conocer el HLB que se requiere para formar una emulsión estable.

DETERMINACION DEL HLB REQUERIDO PARA EMULSIONAR PARAFINA LIQUIDA

Se parte de dos emulgentes **Span 85** y **Tween 60** cuyos HLB son respectivamente **1,8** y **14,9**.

Disponer 9 tubos con diferentes proporciones de los emulgentes tal como indica la tabla:

n°de tubo gotas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Span 85	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Tween 60	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Parafina líquida	2 ml en cada tubo								
H₂O	8 ml en cada tubo								

(1 gota ≈ 0,1 mL)

La cantidad total de mezcla emulgente es constante en todos los tubos y también el % de fase acuosa y oleosa.

Para facilitar la correcta homogenización de estos tubos, se deben colocar tapados en un vaso con agua al baño maría. Al cabo de unos minutos agitar todos los tubos a la vez.

Los tubos cuyo HLB de la mezcla emulgente diste mucho del HLB requerido para emulsionar la parafina líquida y el agua, presentarán una rápida separación de fases. Por el contrario los tubos más próximos al HLB requerido presentan una emulsión algo más estable en el tiempo, encontrándose siempre una más duradera que las demás.

Aplicándose la Ley de mezclas a las proporciones de emulgente del **tubo de máxima estabilidad**, conoceremos el HLB de la mezcla.

$$\text{ml de Tween 60} \cdot 14,9 + \text{ml de Span 85} \cdot 1,8 = 1 \cdot Z$$

Z = HLB de la mezcla.

El HLB resultante de la mezcla más estable de la serie coincidiría con el HLB requerido para emulsionar la parafina líquida.

PREPARACIÓN DE LA EMULSIÓN

Preparar **25 g** de emulsión constituida por:

Parafina líquida ----- 35 g

Emulsificante ----- 10 g

H₂O c.s.p. ----- 100 g

Calentar al baño maría los componentes de la fase oleosa e incorporar el emulsificante de HLB más bajo. Al mismo tiempo calentar la fase acuosa e incorporar el emulsificante de HLB más elevado. Mezclar ambas fases en un mortero teniendo la precaución de **añadir la fase acuosa sobre la oleosa** con agitación continua. Este procedimiento es llamado de inversión de fases, y en este caso nos permite obtener una emulsión de O/W. El H₂O se añade lentamente y con agitación, por lo que al principio se forma una emulsión W/O poco estable. A medida que se va adicionando la fase acuosa se produce la inversión de la emulsión que se transforma en una de tipo O/W.

COMPROBACIÓN DEL SIGNO DE LA EMULSIÓN

a) Método de la gota: una gota de emulsión se coloca en 30 ml aproximadamente de H₂O. Si después de una ligera agitación la gota difunde homogéneamente la emulsión es de tipo O/W. Si la gota queda unida sobre la superficie del H₂O, la emulsión es de tipo W/O.

b) Método de los colorantes: se colocan unos gramos de emulsión en una cápsula, se añade 1 gota de solución de azul de metileno (colorante acuoso). Mezclar suave y brevemente con un agitador, la fase externa de la emulsión será acuosa si la mezcla resultante es homogénea.

Repetir la experiencia con solución de Sudan III (colorante oleoso).

PREPARACIÓN DE UNA CREMA

Las cremas son emulsiones semisólidas que contienen principios activos disueltos o en suspensión en la fase acuosa u oleosa. La mayor parte de las cremas son emulsiones de aceite en agua (O/W) aunque también se preparan cremas de agua en aceite (W/O).

En la preparación de una crema además de utilizar una fase acuosa y una oleosa se debe añadir también un emulgente. Las características que debe cumplir un emulgente son:

-Ser tensioactivo: disminuir la tensión interfacial entre ambas fases y conseguir con poca energía un alto grado de dispersión.

-Formar una película interfacial adecuada: los emulgentes que cumplen esta condición se consideran también buenos estabilizadores, pues evitan la coalescencia de la emulsión.

Si la elección del emulgente es correcta y se utilizan las cantidades adecuadas, éste forma una película monomolecular en empalizada ocupando la superficie interfacial existente.

En líneas generales la preparación de cremas consiste en dividir los constituyentes hidrosolubles y liposolubles en dos grupos, calentando independientemente las 2 fases a 50-70°C, no siendo conveniente sobrepasar los 75°C, ya que además de incrementarse la hidrólisis y oxidación, puede perderse agua por evaporación. A continuación se incorpora lentamente la fase acuosa sobre la oleosa agitando hasta su enfriamiento. El agua utilizada en la preparación de las cremas debe ser destilada, no siendo aconsejable utilizar agua corriente ya que las sales que contiene pueden alterar con el tiempo la estabilidad de la emulsión.

Además de la elección correcta del emulgente y de la incorporación de los componentes en la fase adecuada, otro factor que tiene importancia es el modo de preparación. Así, en determinados casos un vertido rápido de una fase sobre la otra puede originar la ruptura o la no formación de la emulsión.

Esta parte de la práctica trata de la preparación de una crema que contiene como principio activo el ácido salicílico.

FÓRMULA

COMPOSICIÓN CENTESIMAL

Monoestearato de glicerilo	10 g
Miristato de isopropilo	5 g
Glicerina	15 g
Ácido salicílico	2 g
Polisorbato 80 (Tween 80)	2 g
H ₂ O desionizada csp	100 g

Preparar 40 gramos.

PREPARACIÓN

- Calentar al baño maría a 70°C el monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo y Tween 80.
- Por separado, disolver la glicerina en H₂O y calentar a 75°C
- Incorporar en el mortero la fracción acuosa sobre la oleosa y agitar hasta que se enfríe totalmente.
- Obtenida la emulsión, incorporar el ácido salicílico pulverizado y mezclar hasta obtener una crema homogénea.

Una vez obtenida la crema se envasa en un tubo, cerrándolo con la ayuda de una espátula.

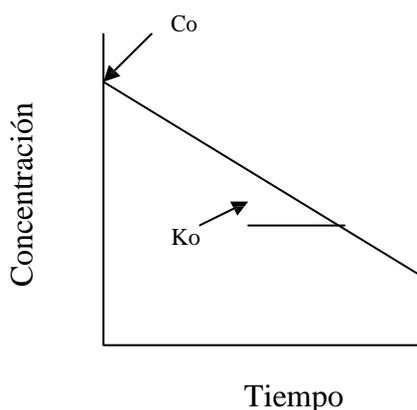
PRÁCTICA N° 2

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN DISOLUCIÓN

Dentro de los estudios de estabilidad de medicamentos, dos de los aspectos que encierran mayor interés son los relativos al análisis de la cinética de los procesos de degradación y a la evaluación del efecto de la temperatura sobre la velocidad de degradación. Este último constituye la base de los denominados estudios acelerados de estabilidad.

Orden de reacción

Las reacciones de degradación de los medicamentos siguen la ley de acción de masas y se ajustan a cinéticas de orden cero, de orden uno y, menos frecuentemente, de orden superior, dependiendo de la naturaleza y de la concentración de principio activo.



En las reacciones de orden cero la velocidad de degradación dC/dt es constante:

$$\frac{dC}{dt} = -k_0$$

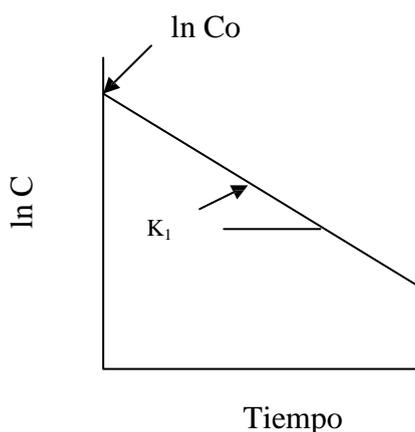
Siendo k_0 la constante de velocidad de degradación.

Si C_0 es la concentración inicial de medicamento, la ecuación anterior en forma integrada será

$$C = C_0 - k_0 t$$

Por lo tanto, una representación de las concentraciones de medicamento inalterado frente al tiempo debe dar lugar a una línea recta de pendiente negativa cuyo valor absoluto es igual a k_0 .

En las reacciones de orden uno la velocidad de degradación es proporcional a la concentración de principio activo



$$-\frac{dC}{dt} = k_1 \cdot C$$

Siendo k_1 la constante de velocidad de degradación de dimensiones $[\text{tiempo}^{-1}]$.

La forma integrada de esta ecuación conduce a

$$C = C_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} \quad \text{ó} \quad \ln C = \ln C_0 - k_1 \cdot t$$

Por lo tanto, una representación de \ln de la concentración frente al tiempo debe dar lugar a una línea recta de pendiente negativa cuyo valor absoluto es igual a k_1 .

Efecto de la temperatura

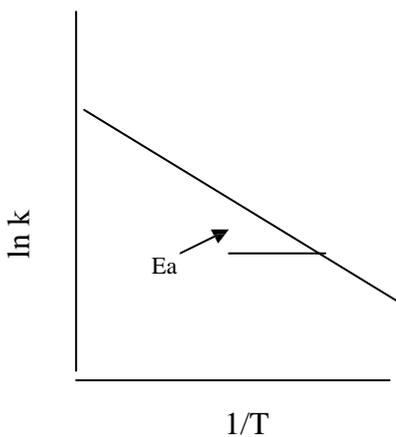
La ecuación de Arrhenius permite relacionar la degradación y temperatura y se expresa como

$$k = A \cdot e^{(-E_a / RT)}$$

En la que k representa la constante de velocidad de degradación a temperatura absoluta T ; A se conoce como factor de frecuencia; R es la constante de los gases (1,98 cal/mol. °K); y E_a la energía de activación del proceso degradativo (cal/mol).

En forma logarítmica:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T}$$



Por lo tanto, si se determina el valor de la constante de velocidad de degradación a distintas temperaturas, la representación de $\ln k$ frente a $1/T$ debe conducir a un trazado rectilíneo de cuya pendiente es posible estimar el valor de E_a .

La ecuación de Arrhenius encuentra su principal utilidad en la **predicción de la velocidad de degradación** del fármaco, contenido en el medicamento, a temperatura ambiente a partir de datos obtenidos a temperaturas elevadas (Estudios acelerados de estabilidad).

Estabilidad de la indometacina en disolución

El objetivo de esta práctica es caracterizar la degradación de la indometacina en disolución.

La indometacina es un agente antiinflamatorio y analgésico que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide. Es estable en disoluciones diluidas de carácter ácido pero sufre una rápida hidrólisis en medio alcalino.

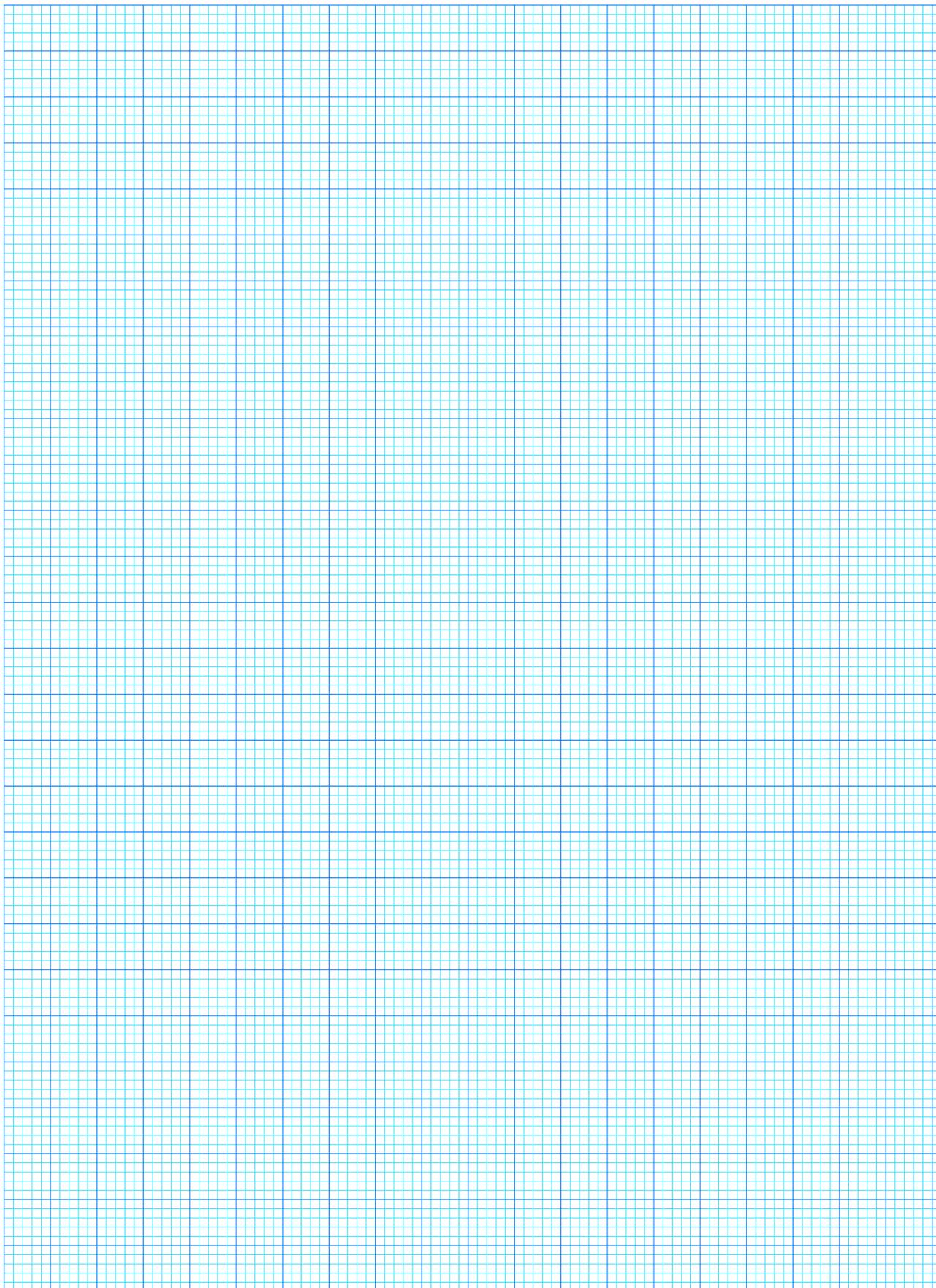
Procedimiento

- Pesar 50 mg de indometacina y preparar una disolución de concentración 2 mg/ml en una mezcla agua-etanol (40:60). Esta disolución ya está preparada y disponible para el alumno con el nombre de disolución de indometacina.
- Colocar un vaso de precipitados conteniendo 97 ml de agua desionizada en un baño termostatzado y una vez que se alcance la temperatura deseada en el interior del vaso, añadir 2 ml de la disolución de hidróxido sódico (NaOH 0,1 N) y 1 mL de la disolución de indometacina, poniendo en marcha el cronómetro.
- Retirar las muestras de aproximadamente 3 ml con una pipeta Pasteur cada 2 minutos durante 20 minutos. Depositar la muestra en la cubeta del espectrofotómetro y leer rápidamente a una longitud de onda de 318 nm ($\epsilon_1^1 = 182$) \rightarrow Coeficiente de extinción específica: 1g/100 mL.

Realizar la experiencia a 40, 50 y 60 °C y con los datos obtenidos (comenzar por 60°C):

- Determinar la cinética a la que se ajusta el proceso degradativo de la indometacina a las distintas temperaturas.
- Calcular el valor de E_a del proceso degradativo de la indometacina.
- Predecir el valor de la constante de velocidad de degradación de la indometacina a temperatura ambiente (20 °C).

40 °C				50 °C			60 °C		
Tiempo (min)	Abs 318	Conc (g/100mL)	Conc ($\mu\text{g/mL}$)	Abs 318	Conc (g/100mL)	Conc ($\mu\text{g/mL}$)	Abs318	Conc (g/100mL)	Conc ($\mu\text{g/mL}$)
2									
4									
6									
8									
10									
12									
14									
16									
18									
20									



PRÁCTICA N° 3

ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE SISTEMAS DISPERSOS HETEROGÉNEOS

INTRODUCCIÓN A LA REOLOGÍA DE LOS SISTEMAS DISPERSOS HETEROGÉNEOS

La reología estudia cómo se deforma y fluye la materia cuando se le somete a una presión. Ésta puede ser una tensión, una compresión o una fuerza de cizalla. Aunque en general los sistemas dispersos y coloidales se comportan de forma muy similar a los líquidos cuando son sometidos a una tensión o una compresión, su comportamiento es, en cambio, muy diferente cuando se les aplican fuerzas de cizalla.

La fuerza de cizalla (“shear stress”) puede definirse como la fuerza aplicada sobre el sistema por unidad de área de contacto, y la velocidad de cizalla (“shear rate”) como el gradiente de velocidad que se establece en el sistema.

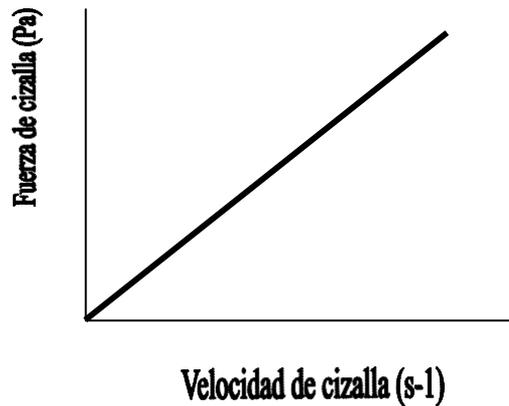
La relación entre la fuerza de cizalla y la velocidad de cizalla describe el comportamiento reológico del sistema y al representar en un eje de coordenadas (velocidad en abscisas y fuerza de cizalla en ordenadas) se obtiene la llamada curva de fluidez del sistema. Si se representa la viscosidad frente a la velocidad de cizalla se obtiene la curva de viscosidad.

Para obtener estas curvas es necesario disponer de un viscosímetro que puede disponer de distintas geometrías: cilindros co-axiales, cono-placa o doble-placa. En función de las curvas obtenidas se pueden diferenciar distintos tipos de comportamientos reológicos:

Newtoniano: la viscosidad se mantiene constante al variar la velocidad de cizalla

No newtoniano: la viscosidad varía con la velocidad de cizalla.

1.- FLUJO NEWTONIANO

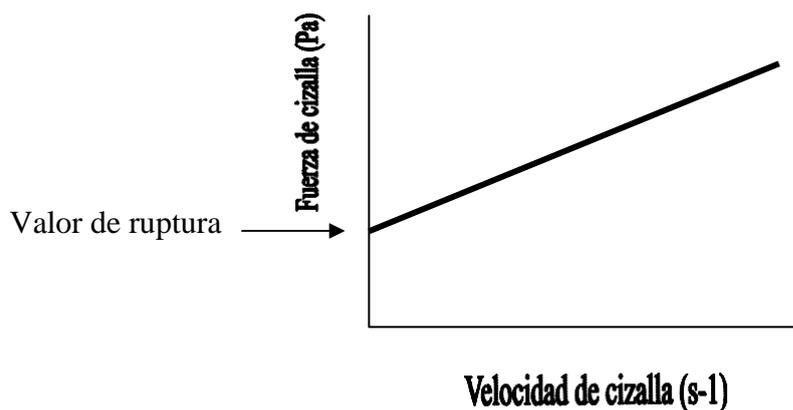


En los fluidos newtonianos al representar la fuerza de cizalla frente a la velocidad de cizalla se obtiene una línea recta, por lo tanto se dice que el **flujo es newtoniano**. La pendiente de la recta es constante y representa la viscosidad del sistema.

2.- FLUJO NO NEWTONIANO

En los sistemas que presentan este tipo de flujo la **viscosidad no permanece constante** sino que varía con la velocidad de cizalla aplicada.

2.1.- Comportamiento plástico ideal (Bingham)

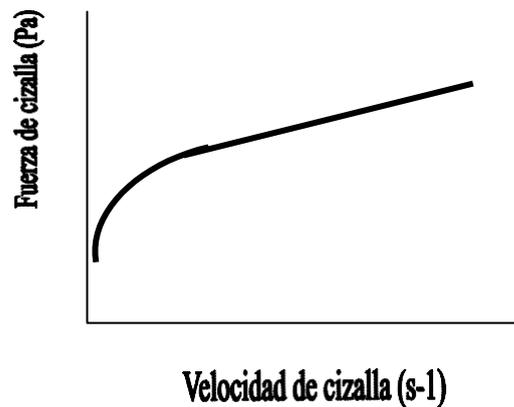


Este tipo de materiales se comporta como un sólido (elástico), es decir, no fluyen a fuerzas de cizalla menores de cierto valor denominado “valor de ruptura Bingham”. A partir del momento en que se aplique una fuerza de cizalla superior a dicho valor, el material fluye y su comportamiento es el de un fluido Newtoniano. Para caracterizarlos se utilizan dos parámetros, la viscosidad plástica, obtenida de la pendiente de la línea recta, y el valor de

ruptura que se obtiene extrapolando esta porción recta al eje donde se representa la fuerza de cizalla.

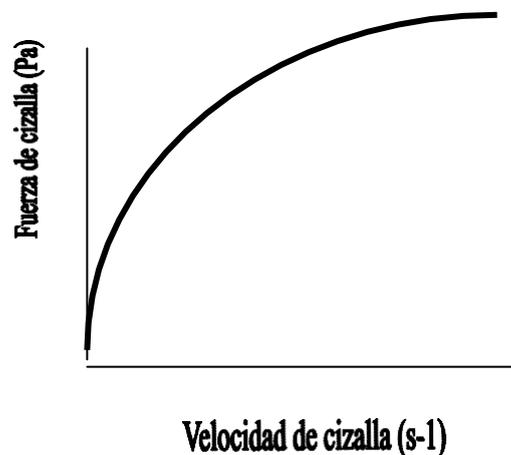
2.2.- Comportamiento plástico no ideal

En los materiales que presentan este tipo de comportamiento se observa una pequeña zona de relación no lineal entre la fuerza de cizalla y la velocidad de cizalla antes de que se obtenga la porción recta (relación lineal). De hecho, el material suele comenzar a fluir a fuerzas de cizalla menores que el valor de ruptura.



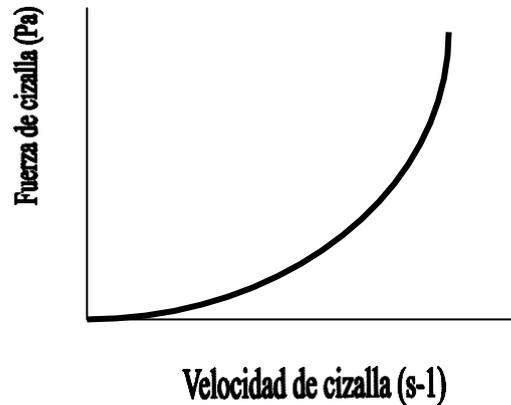
2.3.- Comportamiento pseudoplástico

Estos materiales no poseen valor de ruptura, es decir, fluyen en cuanto se les aplica una fuerza. En este caso al ir incrementando la velocidad de cizalla se provoca una continua degeneración de la estructura del material, lo que conlleva una reducción continua del valor de la viscosidad obteniéndose una curva cuya pendiente disminuye de manera continua.



2.4.- Comportamiento dilatante

Cuando un sistema formado por partículas sólidas irregulares dispersas en un líquido es sometido a una fuerza, experimenta, en ciertas ocasiones, un aumento de su volumen. En este caso, al ir incrementando la velocidad de cizalla se provoca un incremento del valor de viscosidad.



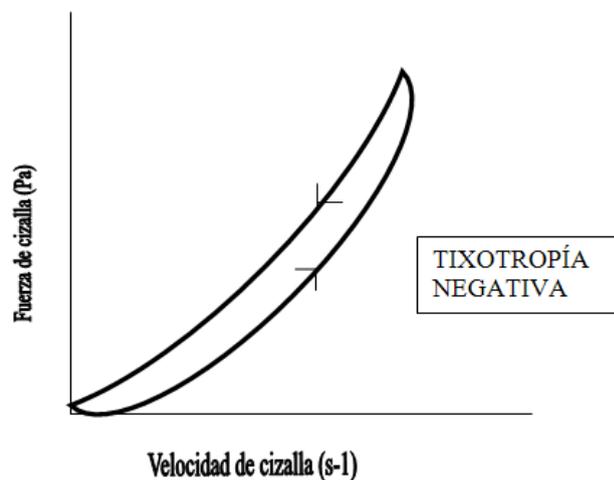
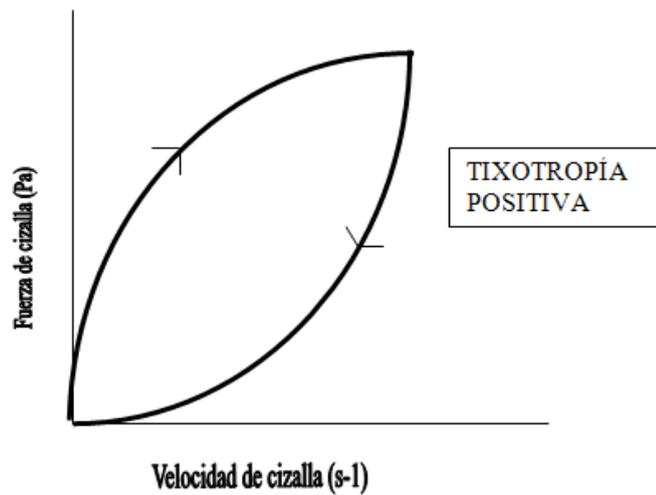
COMPORTAMIENTO TIEMPO-DEPENDIENTE

Hasta ahora se ha considerado únicamente el comportamiento tiempo-independiente de los fluidos, es decir, aquellos casos en que aunque la viscosidad varíe con la velocidad de cizalla, no experimenta variación en función del tiempo durante el cual se aplica dicha fuerza. Significa que se obtendrá el mismo valor de viscosidad para dicho sistema independientemente del tiempo que duren estos experimentos. Sin embargo, existe otro grupo de materiales cuyo comportamiento es tiempo-dependiente. Son materiales cuya viscosidad depende no solo de la velocidad de cizalla, sino también del tiempo que el material haya sido sometido a la fuerza de cizalla.

La estructura del sistema, que es lo que determina la viscosidad (la propiedad que se está midiendo), se altera a una velocidad observable durante el tiempo de medida. Análogamente, aunque un sistema sea reversible y pueda recuperar su estructura inicial una vez se haya cesado de aplicar una fuerza, esta recuperación no será instantánea, sino que requerirá cierto tiempo. Esta tiempo-dependencia da origen a dos fenómenos: **tixotropía y reopexia**.

La tixotropía es el fenómeno más común de los dos. Para detectar si existe tixotropía, se determina la velocidad de cizalla en ciclos en los que se aumenta y disminuye la fuerza de cizalla. Si las curvas obtenidas en cada dirección son diferentes, se obtiene un ciclo de histéresis. Cuando el reograma descendente se sitúa por debajo del ascendente (la curva que desciende se sitúa hacia la derecha de la ascendente), ello indica que la estructura interna se

recupera lentamente. De hecho, la facilidad de reestructuración del sistema se evalúa mediante el área englobada en el ciclo de histéresis. Este tipo de fluidos también se denomina “fluidos tixotrópicos” (o tixotrópicos positivos) y son los más comunes. Con menor frecuencia se observa tixotropía negativa, producida por fluidos dilatantes en los cuales la curva descendente se sitúa a la izquierda (o por encima) de la ascendente.



La reopexia es un comportamiento muy relacionado con la tixotropía negativa, de hecho muchos autores piensan que es lo mismo. La diferencia entre la reopexia y la tixotropía negativa es que la reopexia se manifiesta únicamente a velocidades de cizalla baja. Se dice que existe reopexia si el sistema recobra antes la viscosidad inicial sometándolo a velocidades bajas de cizalla (una pequeña agitación o vibración) que dejándolo en reposo.

OBJETIVO

El objetivo de esta práctica es que el alumno sea capaz de distinguir entre los diferentes tipos de comportamiento reológico que pueden presentar los materiales.

DESARROLLO DE LA PRÁCTICA

Análisis de diferentes sistemas utilizando un reómetro BROOKFIELD DV-III.



Reómetro BROOKFIELD DV-III

Las muestras a analizar son:

1. Aceite de silicona
2. Suspensión de ibuprofeno (se proporciona ya preparada al alumno)
3. Pasta de almidón (15 g de almidón de maíz en 14 mL de agua)
4. Gel de goma xantana al 1% (pesar 500 mg de goma xantana y dispersarla, agitando bien, con 1 mL de etanol, posteriormente añadir 49 mL de agua destilada, agitando energicamente hasta se produzca la gelificación).

La geometría a utilizar para realizar las determinaciones será cono-placa.

El profesor realizará las correspondientes determinaciones de los sistemas y posteriormente el alumno construirá las siguientes gráficas:

- a) Fuerza de cizalla frente a velocidad de cizalla
- b) Viscosidad frente a velocidad de cizalla

A partir de las gráficas obtenidas el alumno deberá indicar el comportamiento reológico que presenta cada una de las muestras.

RESULTADOS

1.- ACEITE DE SILICONA (medida manual, se realizaran 3 medidas individuales para cada valor de cizalla, posteriormente se calculan los valores medios de las fuerzas de cizalla y de la viscosidad).

Velocidad de cizalla (s ⁻¹)	Fuerza de cizalla (D/cm ²)	Fuerza de cizalla media (D/cm ²)	Viscosidad (cP)	Viscosidad media (cP)

COMPORTAMIENTO REOLÓGICO:

2.- SUSPENSIÓN DE IBUPROFENO

Velocidad de cizalla (s^{-1})	Fuerza de cizalla (D/cm^2)	Viscosidad (cP)

COMPORTAMIENTO REOLÓGICO:

3.- PASTA DE ALMIDÓN

Velocidad de cizalla (s^{-1})	Fuerza de cizalla (D/cm^2)	Viscosidad (cP)

COMPORTAMIENTO REOLÓGICO:

PRÁCTICA N° 4

FORMULACIÓN Y ELABORACIÓN DE SUSPENSIONES

OBJETIVO

El objetivo de esta práctica es la elaboración de suspensiones, analizando la influencia que ejerce sobre la formulación la adición de diferentes cantidades de excipientes y de distintos tipos, con el fin de que el alumno se familiarice con la acción de cada uno de ellos y observe su efecto en el grado de floculación.

INTRODUCCIÓN

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos formados por un sólido (fase dispersa) disperso en el seno de un líquido (fase dispersante). Las partículas sólidas deben tener un tamaño superior a 0,1 μm . Su aspecto es turbio.

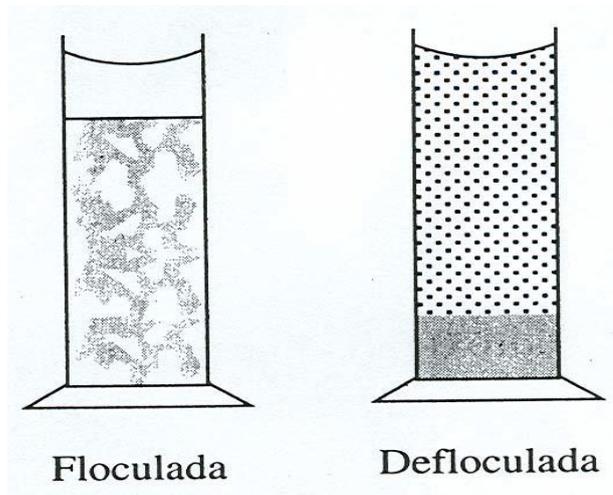
Las suspensiones son sistemas termodinámicamente inestables que tienen tendencia a separarse en las dos fases que las constituyen, formando un sedimento.

La estabilidad física de una suspensión se mantiene mientras que las partículas dispersas están uniformemente distribuidas y no se agregan ni se separan, aunque si llegan a separarse, se han de redispersar fácilmente mediante una simple agitación. En la mayoría de las formulaciones se deben incorporar sustancias coadyuvantes para favorecer la interposición de la fase dispersa y poder obtener un sedimento que se redisperse fácilmente, para recuperar la homogeneidad que tenía en el momento de su preparación y permitir una correcta dosificación.

Debido a este concepto de estabilidad los ensayos de las suspensiones se fundamentan en la separación de las fases y en la posibilidad de redispersión del sedimento.

Se denomina “**grado de floculación**” (β) a la relación entre el volumen (o altura) del sedimento formado en la suspensión conteniendo agentes floculantes y el volumen (o altura) del sedimento formado en la suspensión sin la adición de floculantes.

Diferencia entre suspensiones floculadas y defloculadas



Suspensiones floculadas



Menor tiempo de sedimentación
Gran volumen del sedimento
Fácil redispersión



Por eso nos interesa este tipo de suspensiones

Suspensiones defloculadas



Largo tiempo de sedimentación
Pequeño volumen del sedimento → Cementación
Difícil redispersión



No nos interesa este tipo de suspensiones

DESARROLLO DE LA PRÁCTICA

Suspensión de sulfanilamida

<u>Composición</u>	<u>50 mL</u>
Sulfanilamida	5 g
Citrato monosódico	2 g
Avicel [®] RC591	0,38 g
Carboximetilcelulosa sódica	0,28 g
Sorbitol (solución al 70 %)	2,5 g
Sal sódica de p-hidroxibenzoato de metilo (Nipagin M)	0,06 g
Sal sódica de p-hidroxibenzoato de propilo (Nipasol)	0,01 g
Sacarina sódica	0,05 g
Agua destilada c.s.p.	50 mL

Función de los aditivos de la formulación

Citrato monosódico: Ajuste de pH de la suspensión

Avicel[®] RC591 (Celulosa coloidal o celulosa dispersable): Es una mezcla de celulosa microcristalina (85 %) y carboximetilcelulosa sódica (15 %). Agente suspensor. Se trata de una mezcla dispersable en agua que produce geles tixotrópicos.

(Avicel: Generalmente corresponde a celulosa microcristalina. En suspensiones se utiliza como agente suspensor. Existen diferentes tipos de Avicel: Avicel PH 101, PH 102, PH 103, que se diferencian por su tamaño de partícula, contenido de humedad, propiedades de flujo y otras propiedades físicas).

Carboximetilcelulosa sódica (Carmelosa o goma de celulosa): Agente suspensor y viscosizante (en formulaciones orales)

Sorbitol: Humectante y edulcorante

Nipagin y Nipasol: Conservantes

Sacarina sódica: Edulcorante

Agua: Vehículo

Modo de preparación

Preparar 50 ml de suspensión

- Pesar 7,00 g de sulfanilamida, pulverizar en el mortero y tamizar con el tamiz de 0,600 mm de apertura de malla. **Pesar 5,00 g del tamizado** y añadir el sobrante en un bote identificado como Sulfanilamida tamizada.

- Pesar 3,00 g de citrato monosódico, pulverizar en el mortero y tamizar con el tamiz de 0,600 mm. **Pesar 2,00 g del tamizado** y recuperar el tamizado sobrante en un bote identificado como Citrato monosódico tamizado.

- En el vaso de precipitados de 100 ml, añadir en primer lugar la solución de sorbitol y a continuación añadir 15 ml de agua destilada y disolver el sorbitol utilizando una varilla de vidrio. Añadir los conservantes (Nipagin-M y Nipasol). A continuación se añade el citrato monosódico, previamente pulverizado y tamizado y la sacarina sódica, agitando con la varilla de vidrio hasta que se disuelva completamente.

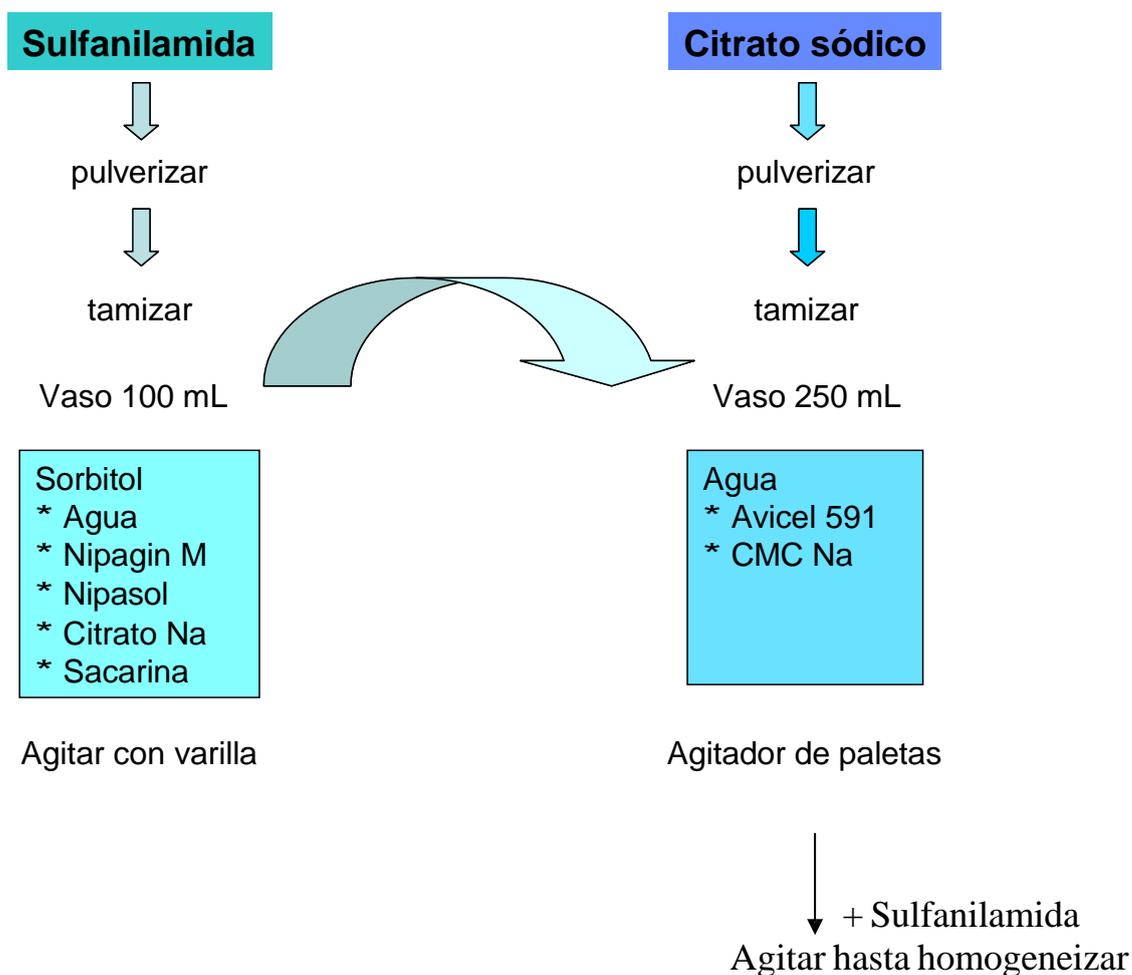
- En el vaso de precipitados de 250 ml, poner 30 ml de agua destilada. Agitar de forma continua con el agitador y añadir en pequeñas porciones el Avicel® RC 591 para que no se formen grumos. Una vez obtenida la dispersión, añadir la carboximetilcelulosa sódica en pequeñas cantidades, agitando bien cada una de ellas antes de añadir la siguiente porción.

- A la dispersión formada se va añadiendo en pequeñas porciones mediante agitación continua, la primera disolución de conservantes con sorbitol y la sulfanilamida.

- Al final, añadir agua destilada hasta la señal de 50 ml, si es necesario y agitar hasta conseguir la homogeneización completa.

Nota: En la práctica uno de los grupos pesará y tamizará la sulfanilamida y otro grupo el citrato monosódico para todos los grupos que componen la práctica.

ESQUEMA DE PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN



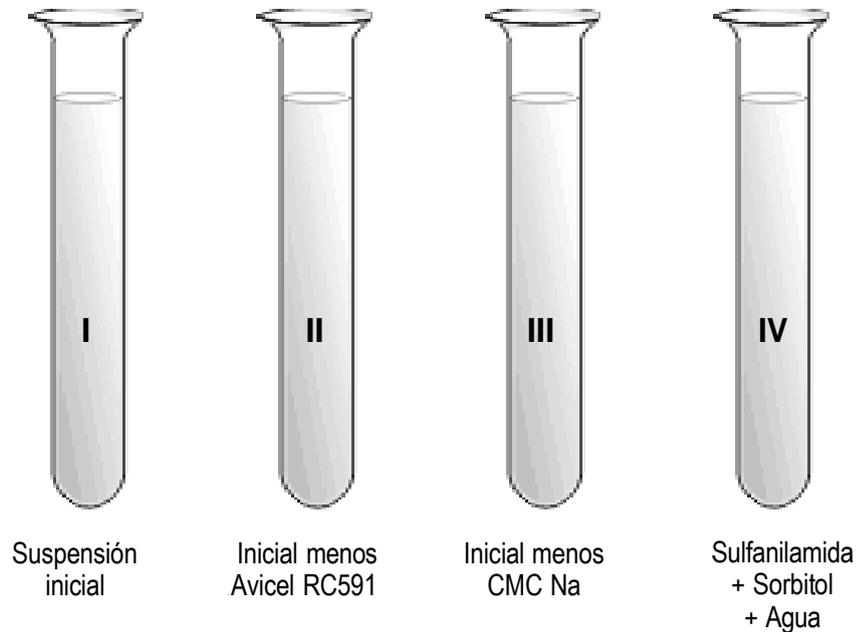
Acondicionamiento

Envasar en frascos de vidrio de color topacio, sin llenarlos completamente, para permitir una buena agitación antes de cada dosificación.

Estudio del grado de floculación

- Añadir 25 ml de la suspensión preparada en un tubo de ensayo (Tubo I).
- Preparar 50 ml de otra suspensión igual a la anterior pero sin Avicel y añadir 25 ml de esta suspensión en un tubo de ensayo (Tubo II).
- Preparar 50 ml de una tercera suspensión sin carboximetilcelulosa sódica y añadir 25 ml de esta suspensión en un tubo de ensayo (Tubo III).
- Preparar 50 ml de la última suspensión que sólo contenga sulfanilamida, sorbitol y agua destilada y añadir 25 ml de esta suspensión en el cuarto tubo de ensayo (Tubo IV).

- Dejar los cuatro tubos en reposo durante 24 horas y medir con una regla la altura del sedimento.
- Observar las características de los sedimentos formados y las de los líquidos sobrenadantes.



Composición de las suspensiones de los cuatro tubos

Anotar los resultados en la tabla siguiente:

	Tubo I	Tubo II	Tubo III	Tubo IV
Altura en cm				

Grado de floculación (β)= Altura Tubo I / Altura Tubo IV (Suspensión inicial)

Grado de floculación (β)= Altura Tubo II / Altura Tubo IV (Suspensión sin Avicel)

Grado de floculación (β)= Altura Tubo III / Altura Tubo IV (Suspensión sin CMC Na)

Principales aplicaciones terapéuticas

Antibacteriana.

Observaciones

Características organolépticas

Grado de floculación

Comentarios

PRÁCTICA N°5

PREPARACIÓN DE GRANULADOS POR VÍA HÚMEDA Y SECA,

Y

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Los granulados constituyen formas farmacéuticas obtenidas por aglomeración de polvos de fármacos y excipientes. En general los granulados se encuentran formados por pequeños gránulos irregulares, que en conjunto presentan un aspecto homogéneo. Los granulados pueden obtenerse por 3 procedimientos fundamentales: granulación en seco, granulación por vía húmeda y granulación por fusión. Los granulados pueden administrarse directamente por vía oral o dedicarse a la preparación de comprimidos o cápsulas.

En esta práctica inicialmente se preparará un granulado efervescente utilizando un método de granulación vía húmeda y otro granulado por vía seca. A continuación realizaremos un análisis granulométrico (utilizando el granulado preparado el día anterior).

PARTE 1: PREPARACIÓN DEL GRANULADO

Granulación por vía húmeda

Este procedimiento de preparación se subdivide en varias fases: pulverización de los componentes, mezclado, humectación, granulación y secado.

Procedimiento de obtención: para ello los componentes sólidos del granulado se pulverizan y mezclan en un mortero. A continuación, los polvos se humedecen con líquidos apropiados como agua o alcohol o con soluciones aglutinantes como jarabe simple.

Al tratar de granular la masa obtenida, el tipo de tamiz utilizado va a condicionar el tamaño de los gránulos obtenidos. A nivel del pequeño laboratorio, la operación se realiza manualmente obligando a pasar la masa a través del tamiz, aplicando una presión manual. Una vez obtenido el granulado se realiza la desecación del mismo a temperaturas superiores a los 30°C, o bien al aire libre.

Cuando se ha completado la desecación del granulado, debe realizarse su calibración.

En esta práctica se realizará la *preparación de un granulado de aspirina efervescente*, con la siguiente composición:

ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	_____	2,5 g
POLVO DE ÁCIDO CÍTRICO DESECADO	_____	10,0 g
POLVO DE ÁCIDO TARTÁRICO DESECADO	_____	15,0 g
BICARBONATO SÓDICO	_____	29,0 g
POLVO DE AZÚCAR	_____	9,0 g
ALCOHOL DE 96°	_____	c.s.

En la preparación de **granulados efervescentes**, interesa evitar la reacción del ácido con el bicarbonato presente, lo que provocaría una liberación prematura de CO₂. Por esta razón la manipulación debe de realizarse en medio anhidro **utilizando polvos secos y alcohol como líquido de granulación**.

Preparación:

- Para preparar el granulado problema se parte de los productos previamente pulverizados: por una parte se mezclan el ácido acetil salicílico con los ácidos y por otra el bicarbonato con el azúcar. Después se deben mezclar ambas fracciones en un mortero y añadir el alcohol poco a poco en cantidad suficiente para obtener una masa de consistencia suficiente. Una vez obtenida la masa (mezcla humectada, tipo nieve, sin llegar a estar mojada) deberá granularse haciéndola pasar a través de un tamiz. La fase de secado se realizará al aire, dejando el granulado extendido sobre un papel de filtro sin introducirlo en la estufa.

Granulación por vía seca

En los métodos de granulación por vía seca, la adhesión de las partículas se produce por efecto de la presión aplicada. Este método se utiliza para aquellos granulados destinados a la preparación de comprimidos exclusivamente. En esta práctica, vamos a obtener un granulado por vía seca.

Composición (preparar 100g):

Componentes	%	Función
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH102)	25	
Hidroxipropilmetil celulosa (Methocel [®] K15M CR Premium)	20	
Sílice coloidal anhidro (Aerosil [®])	1	
Destab [®] 90 (Carbonato de magnesio + almidón pregelatinizado)	25	
Estearato de magnesio (Kemilub [®] EM-F)	2	
Polivinil pirrolidona (PVP K30)	27	
TOTAL	100	

Procedimiento de obtención: Pesar las cantidades correspondientes de cada componente, tamizando previamente el Aerosil[®]. Introducir todos los componentes (excepto el estearato de magnesio) en la mezcladora tipo V y mezclarlos durante 10 min. A continuación añadir el estearato de magnesio a la mezcladora tipo V y dejarlo en agitación durante otros 5 min.

Una vez que hemos mezclado todos los componentes, el paso siguiente es pasarlo por el equipo de granulación en seco (hablar con la persona responsable de las prácticas para su puesta en marcha). Para ello, encendemos la granuladora y modulamos la velocidad con la ruleta giratoria. Para recoger el granulado empleamos una bolsa de plástico, con el fin de evitar la dispersión de partículas finas del granulado. Al terminar la granulación, limpiaremos bien el equipo.

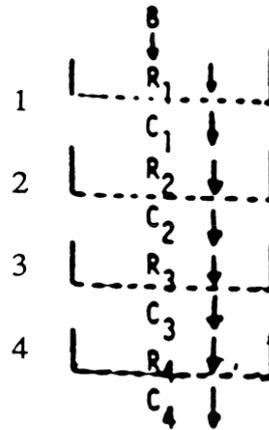
PARTE 2: ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Una vez obtenidos los dos granulados (en el caso del granulado por vía húmeda utilizaremos el que prepararon el día anterior los compañeros), podemos realizar su análisis granulométrico, mediante un procedimiento de tamización en cascada.

La tamización podemos definirla como aquella operación básica, mediante la cual se consigue

la separación por tamaño de las distintas partículas que puede presentar un sólido.

Para realizar un análisis granulométrico por tamización, se colocan varios tamices, en régimen de cascada, tal como se indica en la figura, de tal forma que primero se coloca el de mayor abertura de malla y el último es el de menor abertura. En este caso se va a utilizar un tamizador automático, el cual debe montarse tal y como se muestra en la imagen:



El sólido con el que se va a realizar el análisis granulométrico se adiciona sobre el tamiz superior, atraviesa los tamices restantes y queda distribuido en diferentes fracciones según el tamaño de las partículas.

En cada tamiz observamos dos fracciones (rechazo y cernido). Por tanto, si utilizamos n tamices, obtendremos " $n + 1$ " fracciones para una tamización en cascada. En este caso obtenemos las fracciones : R_1, R_2, R_3, R_4 y C_4 .

Siempre se debe cumplir que $B = C + R$, siendo B la cantidad a analizar o producto bruto.

Se llama índice de cernido, I_C al porcentaje de finos (C) que se halla en la fracción del B .

$$I_c = \frac{C}{B} \cdot 100$$

ÍNDICE DE CERNIDO

De la misma manera, se denomina índice de rechazo, al porcentaje de gruesos (R) que se halla en la fracción del B.

$$I_R = \frac{R}{B} \cdot 100$$

ÍNDICE DE RECHAZO

Evidentemente $I_C + I_R = 100$

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS DE TAMIZACIÓN

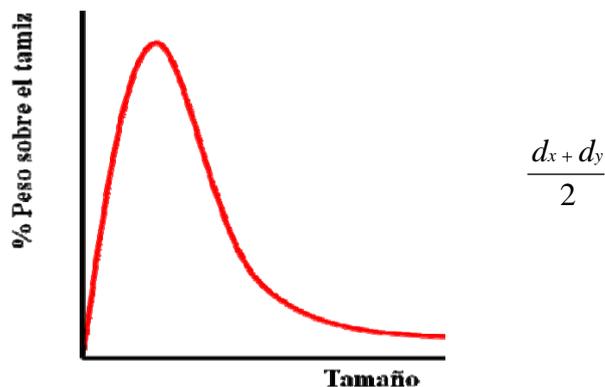
Conociendo los pesos de cada una de las fracciones retenidas en los diferentes tamices, y los diámetros de la cascada de tamices se puede realizar una representación gráfica de los resultados obtenidos. El diámetro de los tamices se calcula mediante la media aritmética de la abertura de malla del tamiz superior e inferior:

$$D_2 = \frac{T_1 + T_2}{2}$$

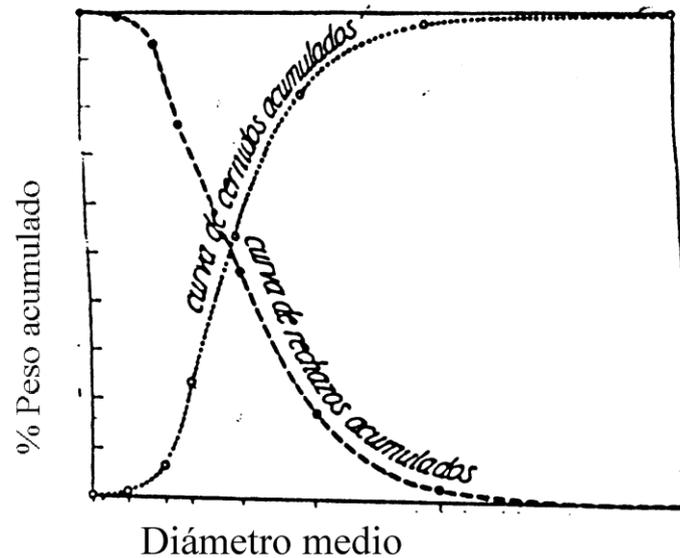
$$D_3 = \frac{T_2 + T_3}{2}$$

y así sucesivamente..

Las gráficas mediante las cuales se expresan los resultados del análisis granulométrico pueden ser distributivas o acumuladas. Las primeras, también llamadas diferenciales, se obtienen representando en un eje de coordenadas tamaños frente a frecuencias, expresadas generalmente en porcentajes que quedan retenidos en cada tamiz.



Las gráficas acumuladas se obtienen representando diámetros o tamaños de partícula frente a porcentajes acumulados.



REALIZACIÓN DE LA PRACTICA

- 1.- Pesar el granulado (B) (preparado el día anterior).
- 2.- Adicionar el sólido (B) sobre el tamiz de mayor abertura de malla, colocar la tapa correctamente sujeta en el equipo y ponerlo en marcha.
- 5.- Calcular el índice de cernido y de rechazo, tomando como **criterio de separación el tamiz de 1,25 mm.**
- 6.- Representar en el eje de coordenadas el % de pesos sobre el tamiz frente a diámetros medios y trazar la curva diferencial correspondiente.
- 7.- Representar en el eje de coordenadas el % de rechazos acumulados frente al diámetro medio y trazar la correspondiente curva acumulada. Representar de igual modo el % de cernidos acumulados.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Tamiz nº	Abertura de malla (T) (mm)	Diámetro medio $\frac{T_1+T_2}{2}$ mm	Peso sobre tamiz (g)	% Peso sobre tamiz (% rechazo)	Peso cernido(g)	% cernido	Rechazos acumulados (%)
1	2,0						
2	1,5						
3	1,25						
4	1,0						
5	0,315						
C							

I_C =

I_R =

REPRESENTACIONES

A) % DE PESO SOBRE EL TAMIZ FRENTE A DIÁMETRO MEDIO.

B) % DE PESO ACUMULADO (RECHAZOS O CERNIDOS) FRENTE A DIÁMETRO MEDIO

PRÁCTICA N°6

ANÁLISIS Y ELABORACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO (PNT)

La Industria Farmacéutica al igual que otras industrias está sometida a las reglas del mercado que imponen unas exigencias de calidad sin las cuales un determinado producto no sería utilizado por los consumidores.

CONCEPTO DE CALIDAD

De acuerdo con el diccionario de la Real Academia de la Lengua, la calidad puede definirse como “el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”, lo cual quiere decir que la calidad está determinada por las características de un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor.

La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas (GMPs o NCF)
- Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado.

GMPs (GOOD MANUFACTURING PRACTICES) = NCF (NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN Y CONTROL DE MEDICAMENTOS)

Son el conjunto de normas que cada laboratorio farmacéutico debe poner en práctica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabriquen, debiendo para ello tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos posean la calidad necesaria según el uso a que se destinen.

Este conjunto de medidas es muy amplio abarcando las normas que deben afectar a:

Personal

Locales

Maquinaria

Instalaciones

Materias primas

Productos terminados

Fabricación

Control de calidad
Documentación
Expedición de especialidades

La aplicación correcta de las GMPs comienza por el que es considerado el primero de los diez mandamientos de las GMPs que indica que es preciso escribir todos los procedimientos, normas o técnicas que deben ser cumplidos en el laboratorio. Para ello, es necesario disponer de un soporte donde exponer la normativa correspondiente de una forma normalizada para que todos los procedimientos sean redactados de una manera equivalente y siguiendo un mismo criterio. Ya sea una norma de muestreo de materias primas, un método de análisis, un procedimiento de limpieza o la validación de un proceso de fabricación, todo documento debe seguir una normativa uniforme de redacción, publicación, descripción y control y este soporte es lo que se conoce como **PNT**.

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO (PNT)

Son todos aquellos procedimientos escritos que describen como se realizan determinados ensayos rutinarios de laboratorio o de cualquier otra actividad que normalmente no se especifican de forma detallada en los protocolos ni en las directrices del estudio.

De una forma genérica los PNTs se pueden dividir en generales y específicos.

Generales: aquellos que describen asuntos generales aplicables a varios departamentos del laboratorio.

Formación del personal
Confidencialidad
Redondeo de cifras

Específicos: los que describen normas o métodos de un departamento.

Valoración
Determinación de cenizas

CONSIDERACIONES GENERALES

- Redacción en forma de pautas claras, precisas e inteligibles
- Párrafos cortos, pequeña introducción.
- Epígrafes principales y secundarios enfatizados según orden de importancia
- Siempre que sea posible utilizar diagramas de flujo

CONFIGURACIÓN

Un PNT está dividido en dos partes.

- a) parte identificativa (encabezado)
- b) parte descriptiva (contenido)

PORTADA

RESTO DE PÁGINAS

INTRODUCCIÓN TEÓRICA.

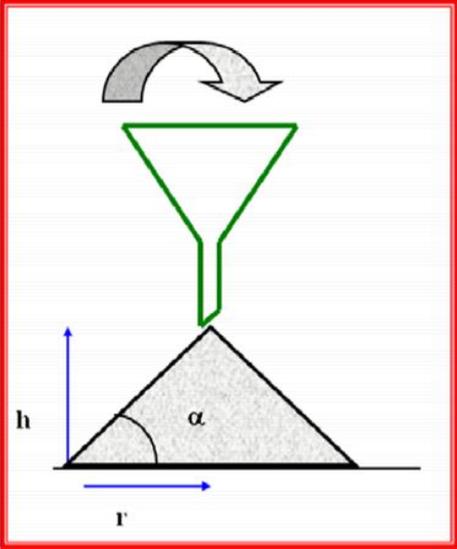
Uno de los aspectos más importantes de los granulados es que tengan unas adecuadas propiedades de flujo. Esto es fundamental cuando los granulados se utilizan en la preparación de comprimidos, porque ello va a influir en el llenado homogéneo de la matriz de la máquina de comprimir, permitiendo la obtención de comprimidos que presenten poca variación de peso. Se debe tener en cuenta que el llenado de la matriz se hace volumétricamente, pero esta dosificación únicamente es correcta cuando el polvo presente unas propiedades de flujo adecuadas.

Las propiedades flujo pueden determinarse mediante **métodos angulares y métodos de compactación.**

MÉTODOS ANGULARES

Para expresar las propiedades de flujo de un granulado se puede calcular el llamado **ángulo de flujo o ángulo de vertido o de deslizamiento o de reposo**, que mide las fuerzas de rozamiento de un polvo o de un granulado. Este ángulo se calcula midiendo el ángulo de la

pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se derrama libremente, desde un embudo, la sustancia pulveriforme sobre una superficie horizontal.



En un embudo se pone una cierta cantidad de granulado (suficiente para formar un cono) y se deja fluir para que caiga sobre un papel milimetrado, sobre el que se va formando un cono cuya altura va aumentando hasta que obtura el orificio del embudo, en cuyo momento deja de caer granulado.

En estas condiciones se determina el diámetro de la base del cono formado. La altura será aquella a la que se ha colocado el embudo. Por lo tanto, se puede conocer el ángulo de deslizamiento mediante el cálculo de su tangente:

$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{h}{r}$$

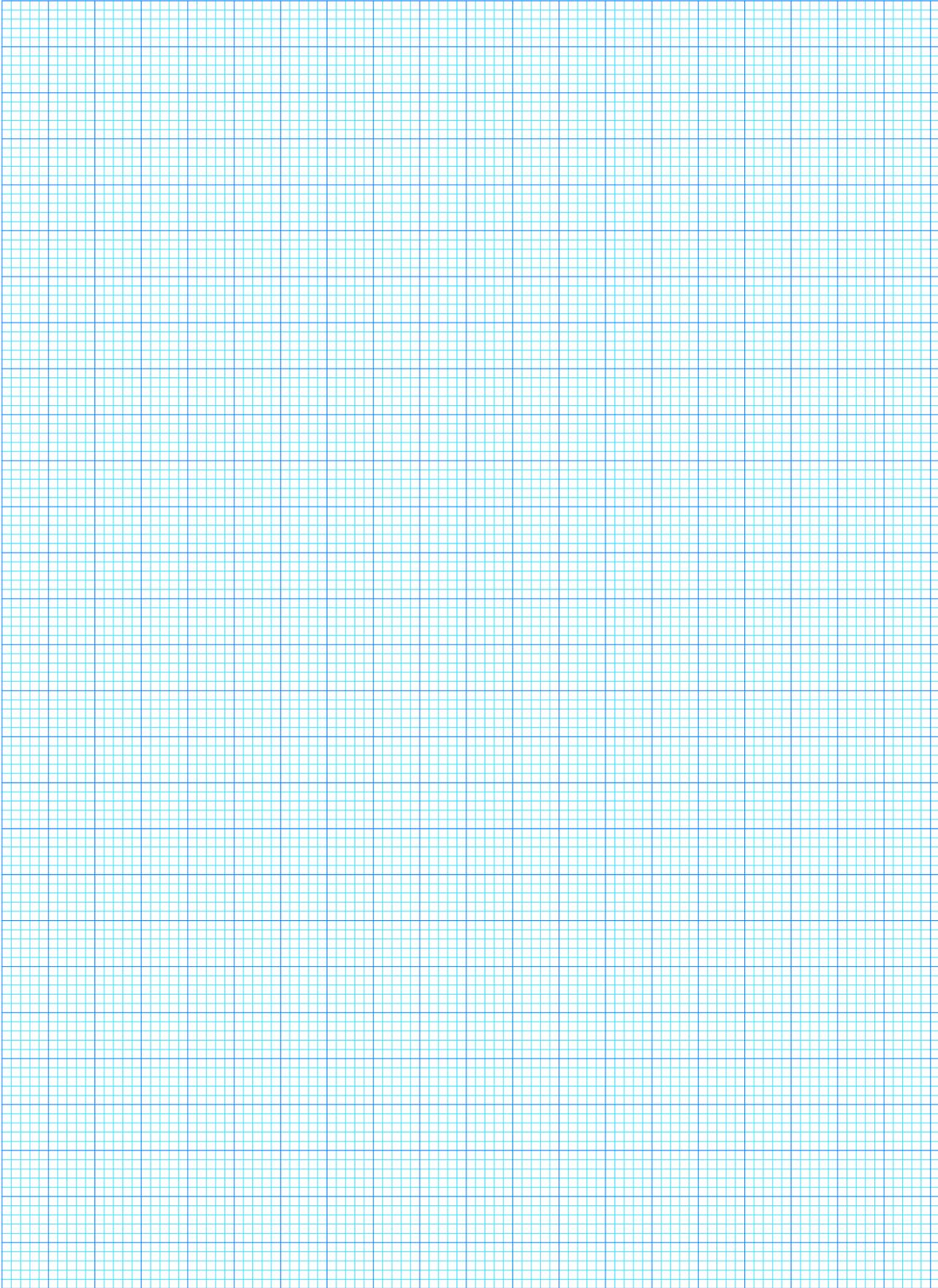
α = ángulo de reposo h =

altura del cono

r = radio de la base del cono

Ángulo de reposo (°)	PROPIEDADES DE FLUJO
25-30	Excelentes
31-35	Buenas
36-40	Correctas
41-45	Pasables
46-55	Pobres
56-65	Muy pobres
> 66	Muy, muy pobres

Cuadro 1. Propiedades de flujo y ángulos de reposo correspondientes



MÉTODOS DE COMPACTACIÓN

El fundamento de estos métodos consiste en someter al sólido a una serie de golpes que favorecen la reordenación de sus partículas, pudiéndose así evaluar la facilidad del producto para reducir su volumen.

Representando el volumen ocupado por el sólido frente a número de golpes (o frente al tiempo) se obtienen unos perfiles (Figura 2) en los que se pueden distinguir claramente dos zonas; un primer tramo en el que se produce una rápida reducción en el volumen ocupado por el sólido, que se corresponde con la facilidad con la que se reordenan las partículas, seguido de una etapa en la que el producto experimenta pequeñas reducciones volumétricas hasta hacerse prácticamente nulas.

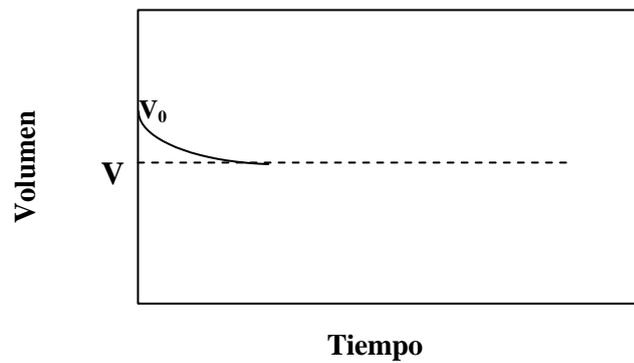


Figura 2. Evolución en el tiempo del volumen ocupado por un sólido pulverulento sometido a compactación por golpeteo

-Parámetros

◆ Compresibilidad (Índice de Carr, I_c)

El volumen ocupado por el sólido en las condiciones descritas en el apartado anterior es una medida del grado de empaquetamiento máximo que pueden alcanzar sus partículas y, en consecuencia, es una medida de la compresibilidad, parámetro éste estrechamente relacionado con las propiedades de flujo del sólido pulverulento.

La compresibilidad o índice de Carr se calcula mediante la siguiente expresión:

$$I_c = \frac{V_0 - V}{V_0} \cdot 100$$

Siendo:

V_0 : volumen inicial del sólido depositado en la probeta del voluminómetro

V : volumen final del sólido tras el golpeteo

◆ Índice de Hausner (I_H)

Este parámetro también relaciona el volumen del sólido antes y después de que éste sea sometido al golpeteo.

El índice de Hausner se calcula mediante la siguiente expresión: Siendo: V_0 : volumen inicial del sólido V : volumen final del sólido tras el golpeteo

$$I_H = \frac{V_0}{V}$$

-Interpretación de los resultados

Basándose en los valores de compresibilidad e índice de Hausner, se ha propuesto una

clasificación general de las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos (Cuadro 2).

COMPRESIBILIDAD (%)	PROPIEDADES DE FLUJO	ÍNDICE DE HAUSNER
0-10	Excelentes	1,00-1,11
11-15	Buenas	1,12-1,18
16-20	Correctas	1,19-1,25
21-25	Pasables	1,26-1,34
26-31	Pobres	1,35-1,45
32-37	Muy pobres	1,46-1,59
>38	Muy, muy pobres	>1,6

Cuadro 2. Clasificación de las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos en función de los valores de compresibilidad e índice de Hausner

REALIZACIÓN DE LA PRÁCTICA

Elaboración de los PNTs correspondientes para determinar las propiedades de flujo de los granulados obtenidos en la práctica N°5 (vía húmeda y vía seca) por métodos angulares (cálculo del ángulo de reposo, o ángulo de vertido o de desplazamiento) y por métodos de compactación. Para facilitar la redacción de los correspondientes PNTs, el alumando contará con la ayuda de la farmacopea Europea para redactar el PNT de determinación de las propiedades de flujo del granulado por métodos angulares, y con el manual del voluminómetro, para determinar las propiedades de flujo del granulado por el método de compactación.

Para llevar a cabo esta práctica, una de las parejas debe realizar el PNT de la determinación de las propiedades de flujo por métodos angulares, y la otra, utilizando el voluminómetro. Una vez realizado el PNT, éstos deben intercambiarse y llevar a cabo la medida de las propiedades de flujo siguiendo el PNT redactado por los compañeros.

Finalmente se deben hacer los comentarios oportunos para mejorar la redacción de dichos PNTs, y obtener una versión final de cada uno.

Esquema general de un PNT

	<u>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</u>	PÁGINA
		CÓDIGO
TÍTULO		Edición:

REDACTADO POR	REVISADO POR	SUPERVISADO POR UGC	APROBADO POR	FECHA DE EMISIÓN
FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	

Anexos incluidos

PNTs relacionados

CONTROL DE MODIFICACIONES (MOD) Y REVISIONES (REV)

Mod/Rev. Nº	Pág. modificada	Fecha	Redactado	Revisado	Supervisado	Aprobado

PNTs de la práctica

	<u>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</u>	PÁGINA
		CÓDIGO
TÍTULO		Edición:

1. OBJETIVO

2. DEFINICIÓN

3. AMBITO DE APLICACIÓN

4. CONTENIDO

4.1. EQUIPO A UTILIZAR Y REACTIVOS

4.2. PROCEDIMEINTO

4.3. RESULTADOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS Y CONCLUSIONES

PNTs de la práctica

	<u>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</u>	PÁGINA
		CÓDIGO
TÍTULO		Edición:

1. OBJETIVO

2. DEFINICIÓN

3. AMBITO DE APLICACIÓN

4. CONTENIDO

4.1. EQUIPO A UTILIZAR Y REACTIVOS

4.2. PROCEDIMEINTO

4.3. RESULTADOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS Y CONCLUSIONES

PNTs de la práctica

	<u>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</u>	PÁGINA
		CÓDIGO
TÍTULO		Edición:

1. OBJETIVO

2. DEFINICIÓN

3. AMBITO DE APLICACIÓN

4. CONTENIDO

4.1. EQUIPO A UTILIZAR Y REACTIVOS

4.2. PROCEDIMEINTO

4.3. RESULTADOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS Y CONCLUSIONES

PNTs de la práctica

	<u>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</u>	PÁGINA
		CÓDIGO
TÍTULO		Edición:

1. OBJETIVO

2. DEFINICIÓN

3. AMBITO DE APLICACIÓN

4. CONTENIDO

4.1. EQUIPO A UTILIZAR Y REACTIVOS

4.2. PROCEDIMEINTO

4.3. RESULTADOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS Y CONCLUSIONES

