

**Estudios de los hidrocoloides Goma Gelana y Carragenina en soluciones de Hipromelosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras y vacías.**

**Leguis Jesús Pedraza Santiago**

**Nota de autor: Esta investigación fue realizada como trabajo de grado del Pregrado de química de la Escuela de Ciencias Básicas, Tecnología e Ingeniería. ECBTI**

**Estudios de los hidrocoloides Goma Gelana y Carragenina en soluciones de Hipromelosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras y vacías.**

Leguis Jesús Pedraza Santiago

Tutor: David Orlando Páez. IQ.

Universidad Nacional abierta y a distancia, UNAD

Pregrado en Química

Barranquilla

Agosto, 2020

Nota de aceptación

---

---

---

---

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Barranquilla, agosto de 2020

## Contenido

<b>1. Resumen.....</b>	<b>XI</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>3</b>
<b>4. Justificación.....</b>	<b>5</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>6</b>
5.1. Objetivo específico.....	6
5.2. Objetivo general.....	6
<b>6. Marco teórico.....</b>	<b>7</b>
6.1.Cápsula de hipromelosa.....	7
6.2.Hidrocoloides.....	8
6.3.Hipromelosa.....	8
6.4.Goma gelana.....	10
6.5.Carragenina.....	11
6.6.Reómetro.....	13
6.7.Analizador de textura.....	13
6.8.Reología.....	13
6.9.Viscosidad.....	14
6.9.1. Punto de gel.....	15
6.9.2. Viscosidad vs temperatura.....	16
6.9.3. Barrido de esfuerzo.....	17
6.9.4. Pruebas oscilatorias.....	17
6.9.5. Análisis de perfil de textura.....	19
6.9.6. Prueba de fuerza y elasticidad.....	20
<b>7. Metodología.....</b>	<b>21</b>
7.1.Tipo de investigación.....	21
7.2.Población y muestra.....	21
7.3.Desarrollo experimental.....	21
7.3.1. Fase I.....	21
7.3.1.1.Fase 1: preparación de soluciones de hipromelosa e hidrocoloide.....	21
7.3.1.2.Preparación Goma Gelana.....	22
7.3.1.3. Preparación de Carragenina.....	22
7.3.2. Fase 2: Adición de Hidrocoloides a las soluciones de Hipromelosa.....	23

7.3.3. Fase 3: perfil reológico de la hipromelosa al adicionar hidrocoloides goma gelana, carragenina.....	23
7.3.3.1. Determinación de viscosidad reométrica.....	24
7.3.3.2. Barrido de esfuerzo.....	24
7.3.3.3. Rampa de viscosidad vs temperatura.....	25
7.3.3.4. Punto de gelificación.....	25
7.3.4. Fase 4: Perfil de textura.....	25
7.3.5. Fase 5: Tabulación y análisis de resultados .....	26
<b>8.0. Materias primas, instrumentos y equipos.....</b>	<b>27</b>
8.1. Materias primas.....	27
8.2. Instrumentos y equipos.....	27
<b>9. Resultados y análisis de resultados.....</b>	<b>28</b>
9.1. Viscosidad reométrica.....	28
9.1.1. Datos estadísticos de viscosidad reométrica.....	29
9.2. Esfuerzo de corte vs velocidad de corte.....	30
9.3. Punto de gel.....	33
9.3.1. Datos estadísticos de punto de gel.....	34
9.4. Rampa viscosidad vs Temperatura.....	36
9.5. Barrido de esfuerzo.....	39
9.6. Perfil de textura.....	42
<b>10. Discusión de resultados.....</b>	<b>45</b>
<b>11. Conclusiones.....</b>	<b>48</b>
<b>12. Referencia.....</b>	<b>50</b>

## Índice de tablas y figuras

<b>Tabla 1.</b> Viscosidad reométrica. Solución de hipromelosa y carragenina .....	29
<b>Tabla 2.</b> Viscosidad reométrica. Solución de hipromelosa y Goma Gelana .....	29
<b>Tabla 3.</b> punto de gelificación. Solución de hipromelosa y carragenina.....	34
<b>Tabla 4.</b> punto de gelificación. Solución de hipromelosa y Goma Gelana .....	35

### Figuras

<b>Figura 1:</b> cantidad correcta de la muestra.....	23
<b>Figura 2:</b> Viscosidad soluciones hipromelosa con tres concentraciones diferente de hidrocoloide.....	28
<b>Figura 3:</b> Lote 1: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,10% de hidrocoloide.....	30
<b>Figura 4:</b> Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,10% de hidrocoloide.....	30
<b>Figura 5:</b> Lote 3: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,10% de hidrocoloide.....	30
<b>Figura 6:</b> Lote 1 Comportamiento de la viscosidad reométrica, 0,25% de hidrocoloide.....	31
<b>Figura 7:</b> Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,25% de hidrocoloide.....	31
<b>Figura 8:</b> Lote 3: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,25% de hidrocoloide.....	31
<b>Figura 9:</b> Lote 1: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,50% de hidrocoloide.....	32
<b>Figura 10:</b> Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,50% de hidrocoloide.....	32
<b>Figura 11:</b> Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,50% de hidrocoloide.....	32
<b>Figura 12:</b> Punto de Gelificación.....	33

<b>Figura 13:</b> Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,10% de hidrocoloide.....	36
<b>Figura 14:</b> Lote 2, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,10% de hidrocoloide.....	36
<b>Figura 15:</b> Lote 3, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,10% de hidrocoloide.....	36
<b>Figura 16:</b> Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,25% de hidrocoloide.....	37
<b>Figura 17:</b> Lote 2, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,25% de hidrocoloide.....	37
<b>Figura 18:</b> Lote 3, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,25% de hidrocoloide.....	37
<b>Figura 19:</b> Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,50% de hidrocoloide.....	38
<b>Figura 20:</b> Lote 2, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,50% de hidrocoloide.....	38
<b>Figura 21:</b> Lote 3, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,50% de hidrocoloide.....	38
<b>Figura 22:</b> lote 1, Barrido de esfuerzo con 0,10% de hidrocoloide.....	39
<b>Figura 23:</b> lote 2, Barrido de esfuerzo con 0,10% de hidrocoloide.....	39
<b>Figura 24:</b> lote 3, Barrido de esfuerzo con 0,10% de hidrocoloide.....	39
<b>Figura 25:</b> lote 1, Barrido de esfuerzo con 0,25% de hidrocoloide.....	40
<b>Figura 26:</b> lote 2, Barrido de esfuerzo con 0,25% de hidrocoloide.....	40
<b>Figura 27:</b> lote 3, Barrido de esfuerzo con 0,25% de hidrocoloide.....	40

<b>Figura 28:</b> lote 1, Barrido de esfuerzo con 0,50% de hidrocoloide.....	41
<b>Figura 29:</b> lote 2, Barrido de esfuerzo con 0,50% de hidrocoloide.....	41
<b>Figura 30:</b> lote 3, Barrido de esfuerzo con 0,50% de hidrocoloide.....	41
<b>Figura 31:</b> Lote 1, perfil de textura, con 0,10% de hidrocoloide.....	42
<b>Figura 32:</b> Lote 2, perfil de textura, con 0,10% de hidrocoloide.....	42
<b>Figura 33:</b> Lote 3, perfil de textura, con 0,10% de hidrocoloide.....	42
<b>Figura 34:</b> Lote 1, perfil de textura, con 0,25% de hidrocoloide.....	43
<b>Figura 35:</b> Lote 2, perfil de textura, con 0,25% de hidrocoloide.....	43
<b>Figura 36:</b> Lote 3, perfil de textura, con 0,25% de hidrocoloide.....	43
<b>Figura 37:</b> Lote 1, perfil de textura, con 0,50% de hidrocoloide.....	44
<b>Figura 38:</b> Lote 2, perfil de textura, con 0,50% de hidrocoloide.....	44
<b>Figura 39:</b> Lote 3, perfil de textura, con 0,50% de hidrocoloide.....	44



## Agradecimientos

A **Dios** por escucharme cada suplica, pidiendo fortaleza, sabiduría, entendimiento, en cada momento de mi vida sobre todo en mis estudios, con este logro soy un buen ejemplo para mis niñas queridas.

A **mi madre Etel**, que siempre me aconsejo que estudiara y aquí me tiene cumpliéndole uno de su sueño y a la vez el mío, siendo ella la guía que dios me coloco para que me inclinara por la química.

A **mi esposa Eneida** y mis hijas **Leyne y Maria Isabel** por comprenderme, en los tiempos de estudio, al no dedicaba el tiempo necesario por motivos de mis estudios, pero todo será recompensado con el favor de dios.

A mis hermanos **María Angélica y Luis Eduardo** a quienes me abrieron las puertas cada vez que los necesite.

A mis compañeros de trabajo **Leydis y María del Carmen**, por brindarme su apoyo en el desarrollo de este proyecto de grado.

A **David Páez y Catrín Mendoza** por guiarme en este proyecto, aportando su tiempo y conocimientos.

A la **UNAD** por forjarme como persona íntegra, por creer en mí y por brindarme las mejores oportunidades de mi vida todo esto sin pedir mucho a cambio.

## **Dedicatoria**

*Dedico esta tesis primeramente a Dios, por brindarme la sabiduría; a mi Madre, esposa y mis hijas, quienes han sido mi motor para culminar mis estudios profesionales.*

**Leguis Jesús Pedraza Santiago.**

## 1. Resumen

Las empresas farmacéuticas trabajan día a día en mejoras de sus procesos por esta razón las cápsulas duras vacías por ser un excipiente farmacéutico debe tener un buen rendimiento a la hora de producir fármacos este rendimiento se trata de que las cápsulas duras vacías se mantengan intacta sin deformaciones y ruptura durante el proceso de encapsulado.

El presente trabajo se realizó para mejorar el comportamiento de las cápsulas farmacéuticas duras vacías al momento de aplicarles fuerzas externas, esta mejora está encaminada a evitar que las cápsulas se deformen y sufran fracturas en el proceso encapsulado.

Para el desarrollo de este proyecto fue necesario tener información y conocimiento de las materias primas como hipromelosa, hidrocoloides tipo goma gelana, carragenina y los parámetros reológicos como viscosidad, barrido de esfuerzo, rampa viscosidad vs temperatura y perfil de textura, esfuerzo de deformación. Estos se evalúan a las soluciones obtenidas de las materias prima, por esa razón se realizó la definición y los conceptos de cada una de ellas.

La metodología implementada en 5 fases se inició con preparaciones de las soluciones de hipromelosa, goma gelana y carragenina, hasta análisis de datos obtenidos de cada una de las mediciones del perfil reológicos realizado.

Por último, como resultado se concluye los efectos reológicos de los hidrocoloides goma gelana, carragenina sobre las soluciones de hipromelosa, tales efectos fueron disminución del valor de viscosidad, aumento en la temperatura de gelificación, mayor valor en el módulo elástico( $G'$ ) en barrido de esfuerzo, resistencia al aplicar fuerzas externas esto para películas que contienen carragenina y poca resistencia a películas que contienen goma gelana.

## Abstract

Pharmaceutical companies work day by day to improve their processes, for this reason, empty hard capsules, because they are a pharmaceutical excipient, must have a good performance when producing drugs, this performance is about keeping empty hard capsules intact without deformation. and rupture during the encapsulation process.

The present work was carried out to improve the behavior of empty hard pharmaceutical capsules when applying external forces to them, this improvement is aimed at preventing the capsules from deforming and suffering fractures in the encapsulated process.

For the development of this project it was necessary to have information and knowledge of raw materials such as hypromellose, gellan gum-type hydrocolloids, carrageenan and rheological parameters such as viscosity, stress sweep, viscosity vs temperature ramp and texture profile, strain stress. These are evaluated to the solutions obtained from the raw materials, for that reason the definition and concepts of each of them were carried out.

The methodology implemented in 5 phases began with preparations of hypromellose, gellan gum and carrageenan solutions, until analysis of data obtained from each of the measurements of the rheological profile made.

Finally, as a result, it is concluded the rheological effects of gellan gum hydrocolloids, carrageenan on hypromellose solutions, such effects were decrease in viscosity value, increase in gelation temperature, higher value in elastic modulus ( $G'$ ) in stress sweep, resistance to applying external forces this for films containing carrageenan and low resistance to films containing gellan gum

## 2. Introducción

Los polisacáridos son hidrocoloides (polímeros de cadena larga, alto peso molecular y con gran afinidad por el agua) cuya utilización industrial va en aumento en una amplia variedad de productos y procesos, como espesante, emulsificante, lubricante, texturizante, estabilizante, dispersante, agentes suspensores, gelificantes, formadores de película, floculante, ligantes y agente estructurante (Badul, 1986; Barbosa, 1993).

Los hidrocoloides pueden ser de origen natural como exudados de plantas, extractos de algas marinas, semillas, cereales, de origen animal, de origen microbiano, naturales modificadas (semisintéticas) y sintéticas (Garibay, Ramírez, & Canales, 1993). Los de origen natural y los naturales modificados son empleados principalmente en alimentos y los de origen sintético son de amplia aplicación en productos de cuidado personal (Broze, 2011). Estas materias primas son también conocidas como modificadores reológicos o gomas.

Los hidrocoloides juegan un rol importante al momento de lograr las características deseables de flujo del producto final. Para esto se debe tener un control efectivo de las propiedades reológicas de los hidrocoloides, así como el conocimiento del efecto en la formulación de los productos. Este conocimiento unido a la habilidad de caracterizar la información de las propiedades de flujo es la combinación efectiva para lograr texturas objetivo (Braun & Rosen, 1999).

La hipromelosa es uno de los polímeros más utilizados en la fabricación de formas farmacéuticas, esto gracias a diversas propiedades como, su elevada capacidad de albergar una gran cantidad de principio activo. (Lee, Ryu, 1999).

Las cápsulas duras cuya composición se fundamenta en derivados de celulosa (normalmente hidroxipropilmetilcelulosa, hipromelosa o HPMC) que se encuentran descritos en farmacopea y cuyo uso como excipientes farmacéuticos se encuentra perfectamente regulado y aceptado; son ideales para contener sustancias higroscópicas y sensibles a la humedad (estas cápsulas suelen tener un contenido en humedad del 5%), siendo denominadas también cápsulas vegetales duras. (Salazar, 2015).

Las cápsulas duras vacías es un excipiente farmacéutico que requiere mucho cuidado a la hora de su fabricación, debido a que al obtener el producto final estos pueden presentar problemas como ruptura y deformaciones a la hora de realizar el llenado de fármacos, por esta razón se requiere de productos naturales que ayuden a corregir estos defectos y así obtener productos de buena calidad.

Debido a las propiedades reológicas que poseen los hidrocoloides goma gelana y carragenina, es necesario conocer los efectos reológicos que estos producen a las soluciones de hipromelosa como viscosidad, barrido de esfuerzo, punto de gelificación rampa viscosidad vs temperatura y la textura de las películas, cada uno de los parámetros medidos son importantes para evaluar los efectos reológicos y su importancia en la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras vacías.

### 3. Planteamiento del problema

Las industrias farmacéuticas cada día trabajan en innovar y en mejoras de sus productos, por ello las cápsulas vacías como excipiente farmacéutico no puede quedarse atrás y debe trabajar a la mano en mejorar y aportar con buen rendimiento en la producción de fármacos.

Normalmente las cápsulas vacías son fabricadas por empresas externas. Por eso, al ser recibidas por los laboratorios se debe comprobar el estado físico de las cápsulas, en busca de posibles defectos fruto de su proceso de fabricación. Estos defectos pueden afectar al rendimiento de una cápsula o pueden contribuir a un problema en la fase de llenado de las mismas y, en la mayoría de los casos, provocará la devolución del lote a su fabricante. Algunos de estos defectos se describen a continuación: Grietas o roturas, defecto que afecta a la integridad de la cápsula y, en consecuencia, afectará a la integridad del producto que contiene, afectando a su esperada estabilidad. Una grieta en cualquiera de las partes de la cápsula puede provocar tanto la pérdida de parte del producto que contiene (con la consecuente pérdida de fármaco y afectación en la eficacia y seguridad del medicamento), como la entrada de elementos contaminantes del exterior que pueden afectar a la estabilidad física, química y microbiológica de la formulación medicamentos. Cápsulas frágiles, puede suceder cuando se recepciona en fabricación el lote de cápsulas duras para iniciar el proceso de dosificación de las mismas, éstas sean frágiles y se rompan con gran facilidad.

La fabricación de las cápsulas, es un proceso de mucho cuidado, debido que antes de su producción es recomendable, realizar seguimientos reologicos y textura a las soluciones

de hipromelosa preparadas y de esa manera se tiene las características de soluciones de hipromelosa e indica el comportamiento de las cápsulas fabricadas por medio de las soluciones.

Una solución para los problemas presentados en cápsulas vacías, durante la fabricación de fármacos, es la adición de hidrocoloides como goma gelana y carragenina, Debido al gran aporte que generan los hidrocoloides en la estabilización de soluciones, formación de películas y agentes gelificantes, estas propiedades aportan a tener buenos resultados en las propiedades reológicas y de textura en las soluciones de hipromelosa

En consecuencia, el presente estudio pretende evaluar los efectos reológico de las soluciones de hipromelosa al adicionar hidrocoloide como goma gelana, carragenina y determinar si estos mejoran los defectos presentados en cápsulas como fragilidad y ruptura. Por tanto, la pregunta problema que guiará este estudio es **¿Cuál es el comportamiento reológico y la resistencia a fuerzas externas, al adicionar hidrocoloides tipo goma gelana, carragenina a soluciones de hipromelosa en la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras vacías?**



#### 4. Justificación

El presente proyecto se orientó en obtener cápsulas farmacéuticas duras vacía, con alta resistencia a las fracturas y fragilidad al momento de aplicarle fuerzas externas, ya que, debido a cápsulas vacías con poca resistencia, genera que se dañen durante el proceso de llenado de fármaco o encapsulado por parte de los clientes, generando así desechos de cápsulas.

La importancia de obtener cápsulas farmacéuticas duras vacías resistente a fuerzas externas hace que las cápsulas vacías se puedan trabajar con facilidad al momento de realizar el llenado de fármacos y encapsulado, esto implica que generen menos cápsulas desechadas, por presentar fracturas o grietas en las cápsulas.

Se realizó la adición de hidrocoloides como carragenina y goma gelana, para mejorar la fragilidad y ruptura de las cápsulas farmacéuticas duras vacías, debido a las propiedades que poseen estos hidrocoloide como es la estabilización de soluciones, generadores de películas y agentes gelificante. Fue preciso realizar un perfil reologico a las soluciones de hipromelosa, perfil de textura a películas elaboradas de las soluciones de hipromelosa que contienen hidrocoloides y sin hidrocoloide.

Con la adición de hidrocoloides se pretende mejorar las propiedades físicas de las cápsulas farmacéuticas duras vacías, como lo es la fagilidad, fracturas y que estas cápsulas vacías tengan un buen desempeño a la hora del llenado de fármacos.

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo general**

Estudiar los efectos reologicos de soluciones hipromelosa en la fabricación de cápsulas farmacéuticas dura vacías.

### **5.2. Objetivos Específicos**

- Caracterizar perfil reologico en soluciones de hipromelosa y la cantidad de hidocoloide adicionado.
- Comparar la reologia para cada hidocoloide goma gelana, carragenina.
- Establecer los hidocoloides goma gelana, carragenina en la fabricación de capsula farmacéuticas

## **6. Marco Teórico**

### **6.1. Cápsulas de Hipromelosa**

El origen de la palabra cápsula viene de la cápsula latina, que significa una pequeña caja. Farmacéuticamente, las cápsulas son duras (dos piezas) o suave (una pieza) y se utilizan para encapsular formulaciones farmacéuticas. La cápsula de dos piezas está hecha de una pieza de tapa que se desliza sobre un lado abierto, formando una pieza de cuerpo cerrada objeto cilíndrico. En la fabricación de capsula se han utilizado varios agentes gelificantes como aditivos para solución de HPMC (Hidroxipropilmetilcelulosa). Para facilitar la gelificación y la formación de película, incluyendo carragenina, polisacárido de semilla de tamarindo, pectina, curdlan, gelatina, furcellaran, agar, gellan gum y otros (Alvarez-Lorenzo, Duro, Gómez-Amoza, Martínez-Pacheco, Souto, y Concheiro, 2001).

Existen las cápsulas duras cuya composición se fundamenta en derivados de celulosa (normalmente hidroxipropilmetilcelulosa, hipromelosa o HPMC) que se encuentran descritos en farmacopea y cuyo uso como excipientes farmacéuticos se encuentra perfectamente regulado y aceptado; son ideales para contener sustancias higroscópicas y sensibles a la humedad (estas cápsulas suelen tener un contenido en humedad del 5%), siendo denominadas también cápsulas vegetales duras (Salazar, 2013).

### **6.2. Hidrocoloides**

Los hidrocoloides son polímeros hidrófilos de cadena larga y alto peso molecular, de origen vegetal, animal, microbiano o sintético, que generalmente contienen muchos grupos hidroxilo y pueden ser polielectrolitos que se disuelven en agua proporcionando un efecto espesante. Todos ellos imparten viscosidad a los sistemas acuosos; sin embargo, solo algunos

son capaces de formar gel bajo ciertas condiciones de proceso. Estos polímeros también se utilizan para efectos secundarios que incluyen estabilización de emulsiones y suspensiones, control de la cristalización, inhibición de la sinéresis y formación de películas, entre otros (Dziezak, 1991).

La utilidad e importancia de los hidrocoloides se fundamentan en sus propiedades funcionales: la estabilización, el espesamiento y la gelificación. Estas propiedades son originadas principalmente por las interacciones de los polisacáridos con el agua, actuando de dos formas distintas: como espesantes por la retención de agua o como gelificantes por la construcción de una red tridimensional macroscópica de cadenas interconectadas, dentro de la cual se liga un sistema acuoso (Ferry, 1980).

Debido a que cada uno de los hidrocoloides provienen de diferentes orígenes, en la síntesis de las carrageninas son extraídos de numerosas especies de algas marinas rojas de la clase Rhodophyceae. Los tres principales tipos de moléculas de importancia industrial son kappa, iota y lambda carragenina. Las dos primeras actúan como agentes gelificantes mientras que la última se comporta como un espesante (Glicksman, 1983; Roberts, 1999).

### **6.3. Hipromelosa**

La Hipromelosa es un éter de celulosa con grupos de metilos e hidropropilo, definido por la Real Farmacopea Española (2005) como “una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada)” con siglas HPMC, y denominada como Hipromelosa. Esta se presenta como un polvo o gránulos blancos, blanco amarillento, con carácter higroscópico; la cantidad de agua adsorbida depende del contenido inicial, de humedad, de la temperatura y de la humedad relativa (Sánchez, Damas, Domínguez, Cerezo, Salcedo, Aguzzi y Viseras, 2010)

Por otro lado, Gabriele, De Cindio y D'Antona, (2001). define la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), como “un semisintético, polímero biocompatible no iónico, comestible y soluble en agua obtenible igualmente en formas hidrofílicas e hidrofóbicas, con enormes aplicaciones biomédicas”. Estructuralmente la subsistencia de los grupos OH<sup>-</sup> apoyan el desarrollo de mezclas dotadas por la formación de enlaces de hidrógeno. (Kajal, Subrata y Arunabha, 2011).

En este sentido, los grados o tipos de Hipromelosa dependen de la relación y distribución de los grupos funcionales presente en la molécula de tal manera que dependiendo del contenido de grupo metoxi y contenido de hidroxopropoxi que estén unido a la molécula de glucosa y peso de la molécula total, puede diferenciarse grados de Hipromelosa con propiedades y comportamientos distintos (Agudelo, Varela, Sanz, y Fiszman, 2014).

Dada la gran variedad de Hipromelosa que se diferencia según su viscosidad, se crearon dominaciones comerciales que usan una nomenclatura específica que utiliza una letra inicial que puede ser la E, F, K y J para identificar el grado de Hipromelosa, esto depende de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes, seguida de un número que corresponde a la viscosidad en medida a una solución acuosa de 2% a 20°C, al designar la viscosidad la letra “C” o “M” se utiliza con frecuencia para representar un multiplicador de 100 y 1000 (Sánchez, et al. 2010).

La Hipromelosa F4 es un derivado de celulosa soluble en agua de alta pureza diseñado para realizar muchas funciones en alimentos procesados, incluyendo gelificación reversible de agua caliente, unión y retención de agua, formación de barrera de aceite, espesamiento, suspensión, estabilización, y formación de película. Tiene un rango de viscosidad de 2,700 a

5,040 cps y un tamaño de partícula de 250 a 450 micrómetros (Ortega, Quirino, Noguez y Salazar, 2016)

La USP designa 4 tipos de Hipromelosa clasificado según su contenido relativo de metilo (OCH<sub>3</sub>) y hidroxipropilo (OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>) y son Hipromelosa 1828, 2208, 2906, y 2910, los primeros números indican el contenido aproximado de grupos metoxi, mientras que los dos últimos indican el porcentaje del grupo hidroxiproxi, calculado sobre la sustancia seca (Silva, 2018).

La hipromelosa se utilizan como espesantes, aglutinantes, formadores de películas, y agentes de retención de agua. Ellos también funcionan como ayudas de suspensión, tensioactivos, lubricantes, protectores coloides y emulsionantes. Adicionalmente, soluciones de hipromelosa son térmicamente gel, una propiedad única que juega un papel clave en una variedad de aplicaciones.

#### **6.4.Goma Gelana**

La goma gelana es un hidrocoloide multifuncional usado ampliamente en los productos alimenticios como gelificante, texturizante, estabilizador de emulsiones, estabilizador de suspensiones, formador de películas y también se utiliza para preparar líquidos estructurados, referidos como “geles fluidos”.

La gelana es un polisacárido bacteriano extracelular sintetizado por la bacteria *Sphingomonas elodea* (ATCC31461), formalmente conocida como *Auromonas elodea* o *Pseudomonas elodea*, este polisacárido tiene un peso molecular alrededor de  $0,5 \times 10^6$  Da (Yn-hwang,2011).

Su potencial comercial fue identificado en 1978 (Sanderson,1990) durante un extenso programa de investigación de bacterias de agua y suelo, realizado por Kelco (San Diego, USA). La gelana, inicialmente conocida como polisacárido S-60, es un polímero lineal aniónico con una secuencia repetitiva de tetrasacáridos (Jansson y col.,1983; O'Neill., 1983).

El polisacárido nativo tiene un sustituyente L-gliceril sobre el O (2) de los 3- enlaces de glucosa residual de la secuencia de tetrasacáridos, y por lo menos en algunas de las unidades repetidas, un grupo acetil en el O(6) del mismo residuo (Kuo y col., 1986). Sin embargo, para la producción comercial, ambos sustituyentes son removidos por tratamientos a temperaturas elevadas en caldos de fermentación alcalinos. El polímero desasilado resultante es conocido generalmente como “goma gelana” por su nombre patentado Kelcogel (grado alimenticio).

Muchos (o quizás todos) los grupos acilos pueden ser conservados para suavizar proceso de extracción, obteniéndose gelana de “alto acilo” (Sworn y col.,1995).

El amplio uso de la goma gelana en alimentos presenta alta eficacia, textura versátil, y compatibilidad con otros ingredientes, así como medio de inoculación para el desarrollo de células microbianas, los niveles de usos de la goma gelana en estos sistemas se extiende generalmente a partir de la 0,02% m/m (Phillips et al, 1986).

### ***6.5.Carragenina***

Esta carragenina es un polisacárido de D-galactano sulfatado que se encuentra en las algas marina de la especie Rhodophyta, su estructura primaria consiste en una unidad repetitiva compuesta por un disacárido de (1→4)  $\alpha$ -3,6 anhidro D-galactosa y (1→3)  $\beta$ -D-galactosa-4-sulfatos alternados unidos por enlace sulfatos, se utiliza en la industria de

alimentos como estabilizante y gelificante, sus geles son rígidos y frágiles y exhiben sinéresis e histerisis térmica (Rodríguez-Hernández, y Tecante, 1999).

El proceso de obtención de la carragenina inicia lavando las algas, se trituran y filtran, posteriormente se obtiene un jarabe, el cual es evaporado eliminando toda la parte líquida obteniendo un polvo. Se constituye por varias unidades de D-galactosa unida por enlaces  $\alpha$  (1,3) y  $\beta$  (1,4). Dependiendo de la estructura se designa con letras griegas K,  $\lambda$ ,  $\nu$ , I,  $\Theta$  y  $\xi$ . Los tipos de carragenina más usados son lambda ( $\lambda$ ), iota (I), y Kappa (K) debido a sus bajos contenidos de sulfato, en su estructura química. Se sabe que la carragenina lambda es la que presenta mayor porcentaje de sulfatos, (30-40%) seguido por la iota (25-34%) y por último la kappa (18-25). El porcentaje de sulfato presente en la estructura, determina su principal propiedad funcional, ya que la alta cantidad de sulfato hace que pueda tener propiedades espesantes. Solo la carragenina kappa y la carragenina iota son las únicas que pueden gelificar debido a su bajo contenido de sulfatos, aunque las dos carrageninas formen geles termorreversibles existen diferencias en su estructura química. La carragenina iota tiene la presencia de un grupo sulfato en el carbono dos de la unidad 3,6 de la D-galactosa. Los geles formados por la carragenina kappa son geles quebradizos, de color opaco y los geles de carragenina iota son quebradizos, elásticos y de claro color (Ávila, 2015; Cubero et al.;2002; Humberto y Quiroga; Williams et al.; 1986).

En la industria de alimento la carragenina se usa como espesantes, gelificantes y estabilizante; mientras que en la industria farmacéutica son usados como excipiente en cápsula y tabletas (Leira et al.,2009)



## 6.6. Reómetro

Un reómetro es un instrumento que impone un estado de deformación y mide los esfuerzos generados en un material para cual no se conoce una ecuación constitutiva, esta indica cómo se relaciona los esfuerzos y las deformaciones. Dichas mediciones se usan para encontrar funciones materiales tales como la viscosidad, diferencias de esfuerzos normales, módulos de relajación etc, las cuales se emplean para probar los modelos que tratan de describir el comportamiento real de dicho material bajo condiciones controladas de flujos. (Baldino, Gabriele y Migliori, 2010).

El reómetro es un instrumento que mide tanto la historia del esfuerzo como la deformación de un material del cual no se conoce su relación constitutiva. (Ramírez, 2006)

## 6.7. Analizador de Textura.

**Analizador de Texturas modelo TA. XT Plus:** es un instrumento muy versátil, operado por computadoras, que realizan una gran variedad de pruebas en productos alimenticios, farmacéuticos, materiales de envase, producto de metalurgia, y construcción, miden y/o controlan fuerza, distancia y tiempo, operado a una velocidad variable ya sea en tensión o compresión y tienen una gran variedad de dispositivos, de uso general (cono, placa, cilindro, agujas, cuchillas de corte y para pruebas muy especiales). (Stable Micro Systems. 2005)

## 6.8. Reología

Bingham define la reología como “la ciencia que estudia la deformación y flujo de la materia” (1929 citado por Martín, Morales y Roberto, 2002).

Por otro lado, la reología es una rama de la física que estudia las características de fluidez-deformación de la materia y el comportamiento de materiales que bien por su naturaleza o por estar sometidos a grandes deformaciones, no obedecen ni a la ley de elasticidad de Hooke ni a la ley de viscosidad de Newton (Figueroa, Barragán y Salcedo, 2017).

En otras palabras, 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 sólidos que son sometidos a una tensión o a una compresión, su comportamiento es, en cambio, muy diferente cuando se les aplica fuerzas de cizalla.

Las medidas reológicas son consideradas como una herramienta analítica importante para generar conocimientos sobre la organización estructural de los alimentos y sobre su calidad, así como para predecir cambios durante la formulación, procesamiento, transporte y almacenamiento de estos (Ortega, Salcedo, Arrieta, & Torres, 2015)

La reología aplicada estudia las características reológicas que debe tener un producto para que su comportamiento sea óptimo desde el punto de vista de su aplicación, por lo que es de extrema importancia en el desarrollo y calidad del producto final la determinación de todas las características reológicas (Figueroa, Barragán y Salcedo, 2017); se deduce por tanto que la reología permite la obtención de parámetros físicos de gran utilidad en la elaboración y conservación de la forma farmacéutica.

## 6.9. Viscosidad

Newton fue el primer autor en mencionar el término viscosidad, entendiéndolo como la proporcionalidad existente entre el esfuerzo por unidad de área ( $F/A$ ) necesario para producir un gradiente de velocidades en un fluido, siendo la constante de proporcionalidad un factor que describe "la capacidad de deslizamiento de un fluido", siendo la constante de proporcionalidad, viscosidad (Dilo, Casals-Hung y J.B. De Assis, 2016).

En síntesis, la viscosidad es una medida cuantitativa de la resistencia de un líquido al movimiento. Más concretamente, la viscosidad determina la velocidad de deformación del líquido que se produce cuando se le aplica un esfuerzo cortante dado.

La viscoelasticidad es la combinación de la viscosidad de un líquido para velocidades de deformación bajas (Ley de Newton) y elasticidad de un sólido (Ley de Hooke). Así para un sólido si se aplica un esfuerzo este se deforma hasta que la fuerza cesa y la deformación vuelve a su valor inicial. Si el esfuerzo se le aplica a un fluido viscoso este se deforma, pero no recupera nada de lo que se deforma. Un comportamiento intermedio es el viscoelástico, en el que el cuerpo sobre el que se aplica el esfuerzo recupera parte de la deformación.

La viscosidad real de los materiales puede ser afectada significativamente por factores como velocidad de cizalla, temperatura, presión y tiempo de cizalla, aunque de todos ellos, la velocidad de cizalla es el factor que más influye desde el punto de vista reológico.

La viscosidad es la propiedad del fluido en movimiento, por la cual éste ofrece resistencia a las tensiones de cortadura. Se define como la relación entre el esfuerzo cortante aplicado y el gradiente de velocidades. Esta propiedad podría compararse con la fricción en el caso de los sólidos. La viscosidad depende de varios factores; el nivel de cohesión de las

partículas del fluido (que puede ser variable) y la temperatura (inversamente proporcional), entre otros (Streeter, 1963).

### **6.9.1. Punto de gel**

Según el modelo de Flory & Stockmayer, la gelificación es un evento súbito que ocurre cuando es alcanzado un valor crítico de entrecruzamiento en el polímero, llamado punto gel, en el cual la viscosidad diverge a infinito. En la teoría de la percolación se asume que los monómeros forman agregados pequeños y que, en un cierto punto, se llega al punto gel en el cual los agregados se entrecruzan (Martinez, 2010).

Si bien el tiempo necesario para que aparezca la gelificación (tiempo de gelificación) debería estar perfectamente definido y ser fácilmente calculable, dependiendo de la interpretación que se dé al fenómeno de la gelificación, su valor puede variar. Han existido varias teorías al respecto, aunque la que más éxito ha tenido ha sido la de Flory Stockmayer (Wallingford y Labuza, 1983).

### **6.9.2. Viscosidad vs temperatura**

La mayoría de los materiales disminuyen su viscosidad con respecto de la temperatura, dicha dependencia es exponencial y pueden existir variaciones de hasta un 10% por cada °C modificado; la dependencia de la temperatura para cualquier fluido es función de la estructura y del tipo de fluido estudiado (Marcano, 2013).

Al aumentarse la temperatura, la viscosidad del líquido disminuye y la viscosidad del gas aumenta; y sólo en algunos polímeros varía la temperatura. Sin embargo, la viscosidad en los líquidos aumenta exponencialmente cuando se incrementa la presión, al igual que en el caso de los polímeros.

Generalmente en los fluidos líquidos, la viscosidad tiende a disminuir cuando se incrementa la temperatura, la variación es de orden exponencial y puede existir variaciones hasta de un 10%, por cada °C que aumente. (Alvarado J. d., 1996)

### **6.9.3. Barrido de esfuerzo**

Las pruebas oscilatorias proporcionan datos a cerca de un alto intervalo de frecuencias; sin embargo, sus parámetros fundamentales son requeridos, estos deben ser restringidos, para un comportamiento viscoelástico lineal. Esto puede ser verificado con una muestra sometiéndola a un incremento de la amplitud de oscilación, a frecuencia constante que puede ser un barrido de deformación o esfuerzo, dependiendo del tipo de reómetro que se emplee (Adán,2008)

Esta prueba es para determinar el intervalo de viscoelasticidad lineal del material, en donde permanecen constante los valores de ( $G'$ ) y ( $G''$ ), es decir que solo están en función del tiempo, pero independiente de la magnitud, del esfuerzo o deformación aplicado (Gao, Yan y Frey, 2010).

Es importante resaltar, que, si los valores de ( $G'$ ) son más grandes que ( $G''$ ) el material se comporta como un sólido, es decir la deformación será mucho más elástica y recuperable, sin embargo, si ( $G''$ ) es más grande que ( $G'$ ) parte de la energía usada para deformar el material se disipa en forma viscosa (Steffe, 1996)

### **6.9.4. Pruebas oscilatorias**

Los modelos mecánicos dinámicos u oscilatorios caracterizan el comportamiento reológico de un material mediante pruebas en las cuales se aplica una pequeña cantidad de

esfuerzo o deformación sinusoidal, midiendo el esfuerzo resultante, siendo estas de tensión, compresión o de corte, las deformaciones que generalmente se utilizan están en el orden de 1 al 3% asegurando así la respuesta del material de forma lineal, lográndose una proporción entre el esfuerzo y la deformación (Gunasekaran & Ak 2000).

Mediante estos modelos se logra la caracterización de las propiedades viscosa y elásticas de un material, los resultados que arrojen estas pruebas son muy sensibles en cuanto a la composición química y estructura física de determinado material, resultando de gran utilidad, en diversas aplicaciones (Steffe, 1996). Evaluar resistencia de un gel, pruebas de vida útil.

Las pruebas consisten en la deformación del material al ser analizado en un reómetro de deformación controlada, o de esfuerzo, también en equipo controlado, realizando variaciones respecto al tiempo (Schramm & Gebrueder, 1994; Seffe, 1992).

Existen dos variables que podemos obtener mediante estas pruebas las cuales son ( $G'$ ) que es el módulo de almacenamiento o elástico, y  $G''$  siendo, este el módulo de pérdida o viscoso, el módulo de almacenamiento  $G'$  tiene relación entre el esfuerzo, y la deformación aplicada y por lo tanto con la energía que se mantiene almacenada y se puede recuperar, siendo por esto una medida de elasticidad, en el módulo  $G''$  indica la parte desfasada del esfuerzo respecto a la deformación, disipando la energía, siendo una medida de viscosidad del material, como resultado de la suma de estos dos módulos ( $G'$  y  $G''$ ) se obtiene  $G^*$  el cual es denominado módulo complejo, o dinámico, representa la resistencia total del material a ser deformado cuando ha sido considerado un sólido elástico (Schramm & Gebrueder, 1994; Seffe, 1992).

### **6.9.5. Análisis de perfil de textura**

El Perfil de Textura es el mejor método para evaluar la textura de los nuevos tipos de alimentos en las primeras etapas de desarrollo. Dado que la textura es un atributo multiparamétrico, su descripción completa debe abordar la identificación y cuantificación de todas las propiedades de textura de un alimento (Bourne, 2002).

Peleg (1976 citado por Osorio, Ciro y Mejía, 2004) refiere que el análisis de perfil de textura es “un excelente procedimiento instrumental para medir, cuantificar y desarrollar nuevos parámetros relacionados con la textura”, aunque la magnitud de estos parámetros está influenciada por las variables introducidas en las mediciones como la tasa de deformación.

En primera instancia, “la fractura de un material sólido puede ser considerada como una propiedad mecánica del material donde ocurre una separación física en dos o más partes como consecuencia de la acción de un determinado esfuerzo” (Smith, 1996; Dowling, 1998 citado por Ciro, Vahos y Márquez, 2004, p. 56), este esfuerzo debe ser aplicado de manera suficiente para que el elemento se pueda fracturar.

Por otro lado, para Cervera y Blanco (2015) el esfuerzo es una medida de la fuerza por unidad de área que causa la deformación. Los esfuerzos con dirección normal a la sección se denominan como esfuerzo de tracción o tensión y esfuerzo de compresión, la primera apunta hacia fuera de la sección para estirar el elemento, en cambio, la segunda, apunta hacia la sección para aplastar el elemento.

Un cuerpo se deforma cuando al aplicarle fuerzas, cambia de forma o tamaño; un cuerpo elástico es aquel que vuelve a su forma natural, luego de aplicarle una fuerza. Por

tanto, la elasticidad estudia la relación entre las fuerzas aplicadas y sus respectivas deformaciones en cuerpos elásticos (Perelli, 2013).

En general, podemos afirmar que una fuerza interna produce un esfuerzo actuante que trata de romper el elemento. Que se rompa depende del esfuerzo resistente que tenga el elemento el cual dependerá del material y de sus dimensiones transversales. Análogamente, esas mismas fuerzas internas producirán deformaciones del elemento. Un elemento resistente, se opone a la fractura y un elemento rígido, a la deformación. (Salazar, 2007, p. 12, citado por Cervera y Blanco, 2015)

#### **6.9.6. Prueba de fuerza de ruptura y elasticidad**

Muchos Fármacos y productos de cuidado personal tales como cremas hidratantes, cosméticos, vitaminas y fragancias pueden ser entregados en cápsulas (O micro cápsulas) de los cuales los contenidos pueden ser liberados de acuerdo con los objetivos del producto. La fuerza de estas cápsulas es medible y se ajusta dependiendo de las necesidades del fabricante para que los ingredientes de la capsula sean entregados al consumidor, es decir, la fuerza de la cápsula puede ser controlada como tal para proporcionar una entrega del producto de forma instantánea para poder tener una liberación sostenida durante un período de tiempo prolongado. (sabb, 2009)

La prueba más común de cápsulas es la determinación del punto de ruptura; esto es útil para la medición de los puntos de debilidad en la película y/o en las juntas de las cápsulas durante su fabricación.



## **7. Metodología**

### **7.1 Tipo de investigación**

Para desarrollo del estudio de hidrocoloides goma gelana y carragenina en soluciones de hipromelosa en la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras vacías, se utilizó el tipo de investigación cuantitativo.

### **7.2. Población y muestra**

La población en esta investigación son los hidrocoloides de tipo goma gelana y carragenina y la muestra de hipromelosa, en total tres muestras adquirida del proveedor Dow química.

**7.3. Desarrollo experimental:** la presente investigación se desarrolló en 5 fases las cuales se describen a continuación

#### **7.3.1. Fase 1:**

##### **7.3.1.1. preparación de soluciones de hipromelosa e hidrocoloides**

Se realizó la preparación de siete soluciones de hipromelosa al 20% de tres lotes diferentes siguiendo el procedimiento llamado técnica de calor “calor / frio” publicado en el manual técnico de éteres de celulosa del proveedor Dow.

Primero se logra la humectación de 100g de hipromelosa utilizando 200 ml de agua purificada previamente calentada en una plancha de calentamiento de marca heidolph, hasta obtener a una temperatura 90 – 100°C y se homogeniza manualmente. Una vez disperso la hipromelosa se adiciona 200ml de agua purificada enfriada previamente en un refrigerador

de marca inducol a una temperatura de 20-22°C seguidamente homogenizando hasta dispersión completa de la solución. Esta solución se refrigera en refrigerador de marca inducol a temperatura 4 °C- 8°C, finalmente ella tomará un color ámbar y quedará libre de burbujas formadas durante la homogenización inicial.

### **7.3.1.2 Preparación goma gelana**

Para la preparación de las soluciones de goma gelana, se utilizó, agua purificada, ya que el agua no debe contener dureza para que la goma gelana pueda hidratarse mejor, agregamos la cantidad de goma gelana al agua purificada previamente enfriada en un refrigerador de marca inducol a temperatura 18 - 20°C, finalmente la goma se deja humectando por 12 horas.

Se preparó 200 ml de soluciones al 1%. P/P

### **7.3.1.3. Preparación de carragenina**

La carragenina se mezcló con agua purificada a una temperatura 18 – 20 °C, se observaron formación de pequeños grumos en la solución, estos grumos fueron desapareciendo al someterlo a agitación mecánica en licuadora de la marca oster durante 4 minutos a una velocidad de 2000 rpm por minutos, obtenida la solución homogénea se deja en reposo hasta quedar libre de burbujas.

Se preparó 200 ml de soluciones al 1%. P/P

### **7.3.2. Fase 2: adición de Hidrocoloides a las soluciones de Hipromelosa**

se adicionaron a las soluciones de hipromelosa las soluciones de carragenina y goma gelana previamente preparadas, proporciones en base seca: 0.1%, 0.25% y 0.50% P/P, tratando de que estas soluciones sean lo más homogéneas posibles, de cada lote preparado se dejó como

muestra de blanco una solución sin hidrocoloide esto con el fin de ver diferencias o efectos de los hidrocoloides.

El volumen agregado de soluciones de goma gelana y carragenina fueron 10ml para 1%, 25ml para 0.25%, 50 ml para 0,5%.

### 7.3.3. Fase 3: perfil reológico de la hipromelosa al adicionar hidrocoloides goma gelana, carragenina.

Se determinó el perfil reológico de cada una de las soluciones, midiendo viscosidad reométrica, barrido de esfuerzo, rampa de viscosidad vs temperatura y punto de gelificación;

Para la realización del perfil reológico se tiene en cuenta las siguientes observaciones generales:

Se tomó con una jeringa de 5 ml para cada muestra de hipromelosa sin aditivos, con goma gelana y con carragenina, la depositamos en la plataforma inferior del reómetro donde se leerá la muestra, Se debe procurar que al adicionar la muestra de hipromelosa con el hidrocoloide goma gelana o carragenina esta tome una forma circular para que corresponda con el plato móvil en la parte superior, de lo contrario podría dar valores inexactos.



Figura 1: Cantidad correcta de la muestra. Tomada de guía introductora reómetro ARG2, 2007.

En el caso de haber puesto un exceso de muestra, lo que se hace ese lo siguiente: coger un poco de papel de laboratorio, y quitar el exceso que hay alrededor del plato móvil; de tal manera que se observe como en la figura 1 lado derecho (es correcta). Para cada prueba se utilizó una geometría de cono en acero 60mm, con un ángulo de 2°, y una distancia entre

plato y cono de 66mm.

#### **7.3.3.1. Determinación de viscosidad reométrica.**

Se colocó en la parte inferior del reómetro aproximadamente 5ml de la muestra a estudiar, para determinar viscosidad. Esta prueba consta de tres etapas, la primera, acondicionamiento de la muestra, en la cual, se encuentra la temperatura inicial de la prueba (20°C), esfuerzo cortante (Pa) 0.2358 y tiempo de acondicionamiento 2 minutos, la segunda etapa se encuentra el rango de la prueba, desde 0 a 88 Pa, tiempo 2 minutos y modelo linear, la última etapa debemos indicar la temperatura que se requiera después de finalizada la prueba de viscosidad. Finalmente, el equipo arroja una gráfica y datos numéricos como resultado.

#### **7.3.3.2. Barrido de esfuerzo.**

Para el inicio de esta medición es necesario que la muestra se acondicione a 20°C y una velocidad de corte (1/s) 10, ya acondicionada la muestra en el equipo reómetro, el barrido se realizó en un rango de 0,10000 a 75000 micro N.m, se utilizó el modo logarítmico, la temperatura se mantuvo constante a 20°C.

#### **7.3.3.3. Rampa de viscosidad vs temperatura.**

Se observó la variación de la viscosidad con la temperatura a una velocidad de deformación (“shear rate”) constante. Para hacer este tipo de rampas se siguieron las siguientes etapas: acondicionamiento de la prueba. Temperatura 20°C, velocidad de corte 1/s 10, continuamos con ajuste de la prueba, se escribe el rango de temperaturas a trabajar. En todos los casos, las rampas tuvieron desde 20 °C hasta 52 °C.

#### **7.3.3.4. Punto de gelificación.**

Se observó en el reómetro el momento de cambio de la muestra, pasando de un estado líquido viscoso a un estado gel, esto por medio de los cambios de temperatura aplicado, igual que las anteriores pruebas consta de tres etapas, la primera etapa se encuentra la temperatura inicial (20°C), velocidad de corte (1/s) (10) duración 2 minutos, la siguiente etapa el rango de temperatura va de 20°C a 60°C tiempo de equilibrio 1min, velocidad de rampa 2 °C/min, variable controlada 1,000 % strain, frecuencia 1,000 Hz. Tercera etapa se regresa la temperatura a 20°C, después de finalizada la prueba y por último se observa por medio de las graficas el comportamiento de la muestra y el valor del punto de gel.

#### **7.3.4. Fase 4: perfil de textura**

Se preparó películas de cada una de las soluciones, para la elaboración de las películas se utilizó un dispositivo de material plástico que se deslizo por láminas lisa formando película transparente, las cuales se obtuvieron con un espesor de 0.10 – 0.13mm medidos con un micrómetro digital marca tutoyo, para su evaluación se utilizó un texturizador modelo XT PLUS siguiendo el método de análisis interno para textura de la empresa productora de capsula DCC-MA-P079. Este método de análisis interno de la empresa, la prueba que evaluó las películas se llama prueba de punción o penetración, esta prueba se realiza de la siguiente forma, la punta del dispositivo(punzón) se hace penetrar en las películas, para medir la fuerza necesaria para alcanzar cierta profundidad en un tiempo especificado, bajo condiciones definidas. Se utiliza como índice la dureza o firmeza de la película al aplicar fuerzas en kg y distancias en mm.

### **7.3.5. Fase 5: tabulación y análisis de resultados**

El perfil reológico de las soluciones fueron tabulados por medios de gráfico con la ayuda del programa ofimático como Excel y así poder obtener información sobre los efectos reologico.

## **8. Materias primas instrumentos y equipos.**

Las materias primas utilizadas en el proceso de fabricación de cápsulas farmacéuticas duras vacías fueron las siguientes.

### **8.1 Materias primas**

- Hipromelosa  
Proveedor: Dow química  
Lotes: F293J55000 (lote 1), F293J5V012(lote 2), F293J55001 (lote 3)
- Goma gelana  
Proveedor: kelco  
Lote: 6F5466A
- Carragenina  
Proveedor: Gelymar  
Lote: 13

### **8.3 Equipos**

Los equipos utilizados para determinar los efectos reológicos de las soluciones de hipromelosa.

- Reómetro  
Marca: TA instrumen  
Modelo: AR G2
- Texturizador  
Marca: Stable Micro Systems  
Modelo: XT PLUS
- Licuadora  
Marca: Oster  
Modelo: 4655
- Refrigerador  
Marca: Inducol  
Modelo: inverter
- Micrómetro  
Marca: mitutoyo  
Modelo: 293-230-30

9. Resultados y análisis de resultados

9.1. VISCOSIDAD REOMETRICA

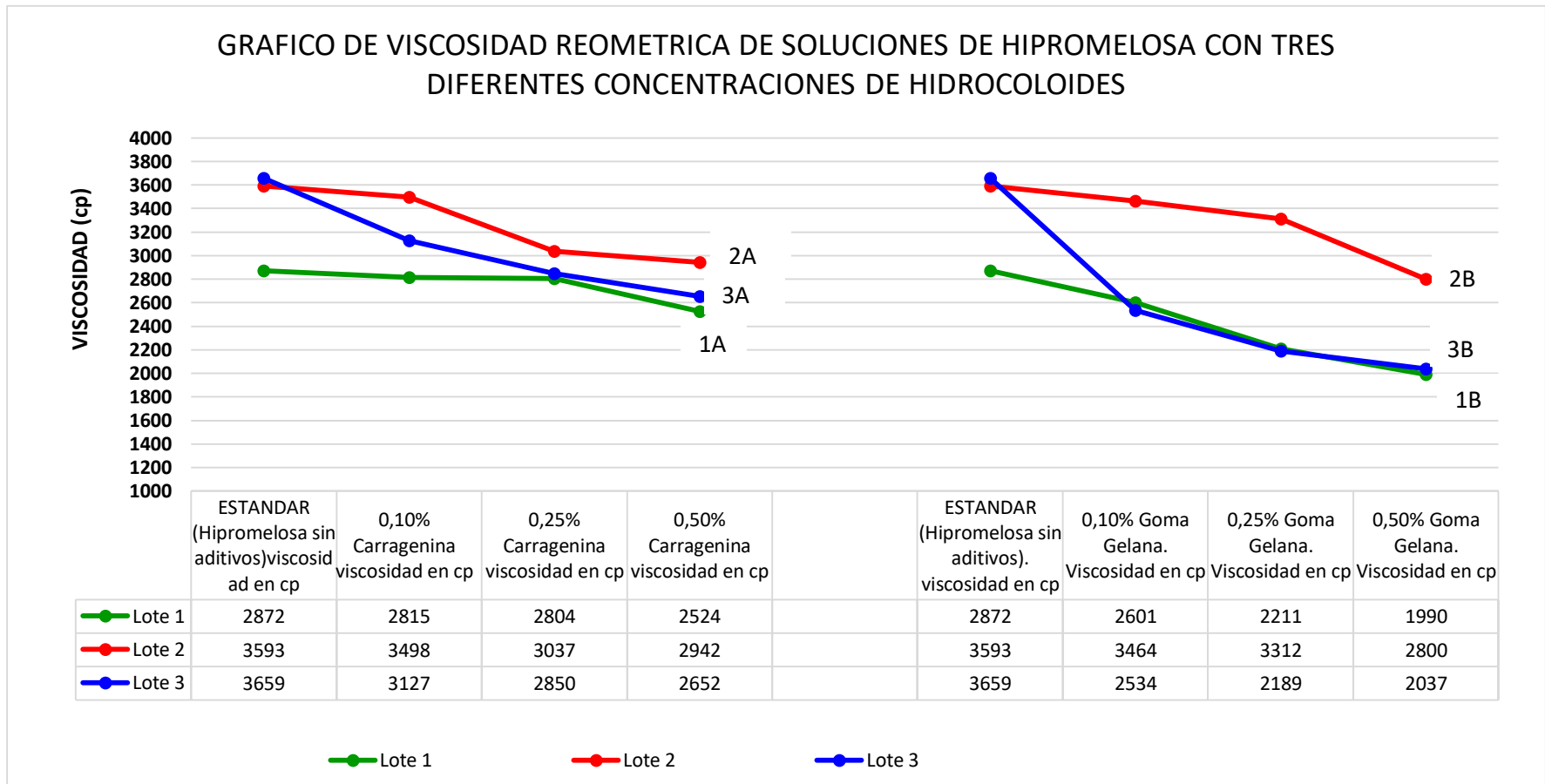


Figura 2. viscosidad de soluciones de hipromelosa con tres concentraciones diferente de hidrocoloide. Autoría propia

Se observa en las figuras 1A, 2A, 3A, se inicia con valores alto de viscosidad y a medida que se incrementa el porcentaje de hidrocoloide carragenina la viscosidad disminuye, para las figuras 1B, 2B, 3B se inicia con valores altos de viscosidad y finaliza con valores menores de viscosidad para estas soluciones de goma gelana se disminuye los valores de viscosidad respecto a las soluciones con carragenina. El lote 3A y 3B es el más afectado por la adición de hidrocoloide.



### 8.1.1. Datos estadísticos de viscosidad reométrica

**Tabla 1.**

*Viscosidad reométrica. Solución de hipromelosa y carragenina*

	<b>Lote 1</b> Viscosidad en (cp)	<b>Lote 2</b> Viscosidad en (cp)	<b>Lote 3</b> Viscosidad en (cp)	<b>Promedio</b> Viscosidad en (cp)	<b>Desviación estándar</b>	<b>coeficiente de variación</b>
ESTANDAR (Hipromelosa sin aditivos)	2872	3593	3659	3375	437	0,13
0,10% Carragenina	2815	3498	3127	3147	342	0,11
0,25% Carragenina	2804	3037	2850	2897	123	0,04
0,50% Carragenina	2524	2942	2652	2706	214	0,08

**Tabla 2.**

*Viscosidad reométrica. Solución de hipromelosa y Goma Gelana*

	<b>Lote 1</b> Viscosidad en (cp)	<b>Lote 2</b> Viscosidad en (cp)	<b>Lote 3</b> Viscosidad en (cp)	<b>Promedio</b> Viscosidad en (cp)	<b>Desviación estándar</b>	<b>coeficiente de variación</b>
ESTANDAR (Hipromelosa sin aditivos)	2872	3593	3659	3375	356	0,11
0,10% Goma Gelana	2601	3464	2534	2866	423	0,15
0,25% Goma Gelana	2211	3312	2189	2571	524	0,20
0,50% Goma Gelana	1990	2800	2037	2276	371	0,16

De acuerdo con las tablas 1 y 2 los lotes 1, 2 y 3 al aumentar cada porcentaje de hidrocoloide goma gelana y carragenina 0.1%, 0.25%, 0.50% se disminuye el valor de viscosidad, el porcentaje que más disminuye la viscosidad es el de 0.50% esta disminución es más notoria en los porcentajes de goma gelana de cada lote. Autoría propia

## 9.2. ESFUERZO DE CORTE VS VELOCIDAD DE CORTE

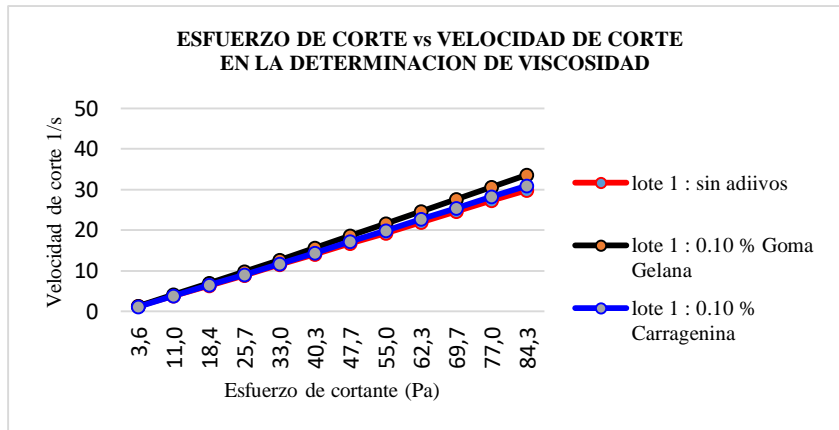


Figura 3. Lote 1: Comportamiento de la viscosidad reométrica, 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

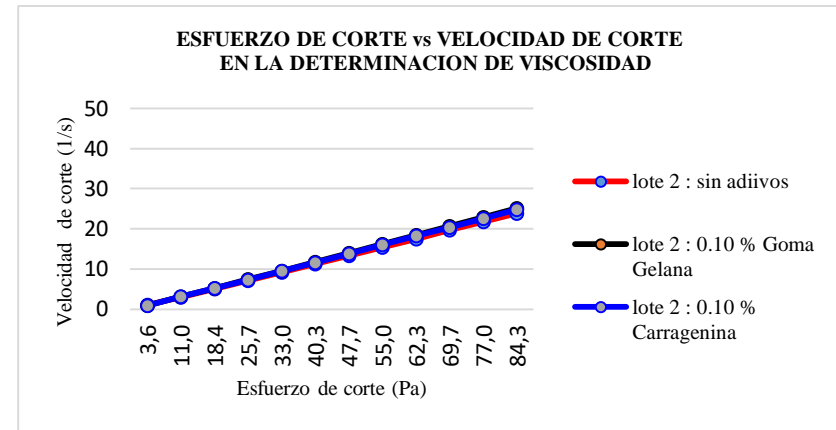


Figura 4. Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

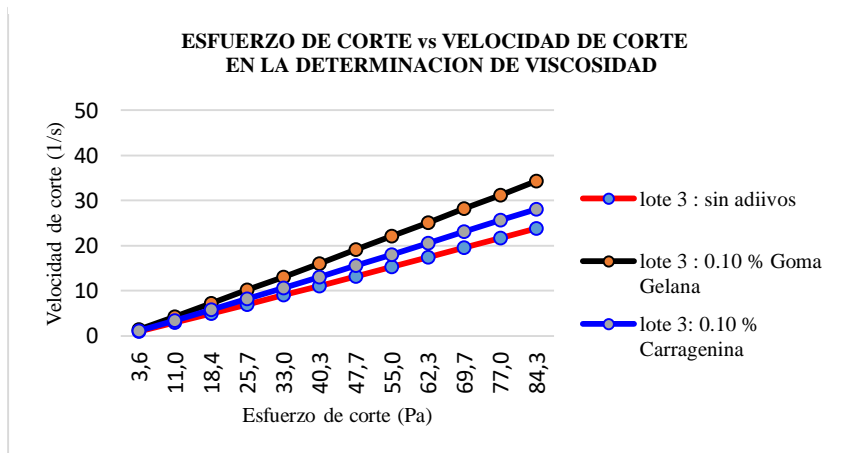


Figura 5: Lote 3: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

Observando las figuras 3,4 y 5 contienen 0,1% de hidrocoloide goma gelana y carragenina, se observa que a este porcentaje las soluciones presentan variaciones en las velocidades de corte y esfuerzo cortante respecto a la solución sin aditivo.

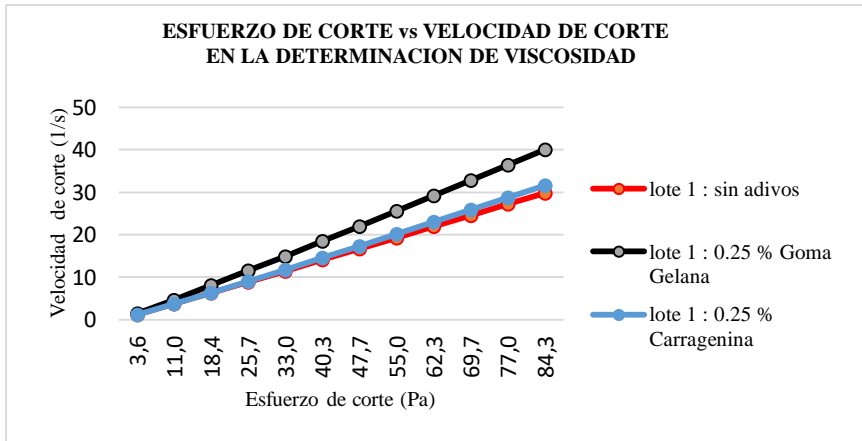


Figura 6. Lote 1: Comportamiento de la viscosidad reométrica, 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

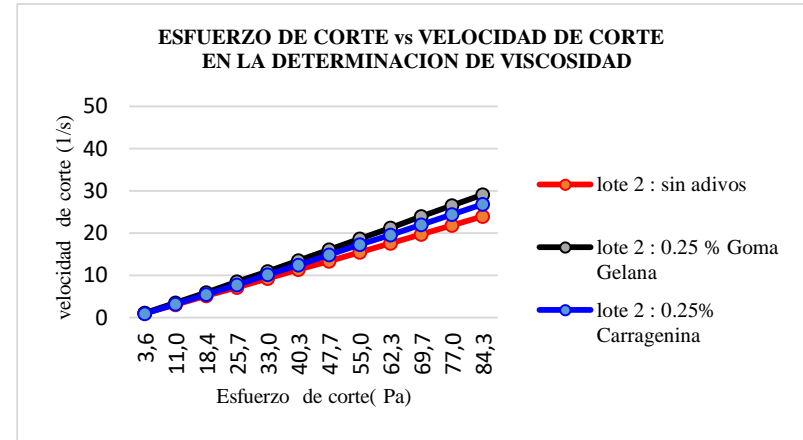


Figura 7. Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

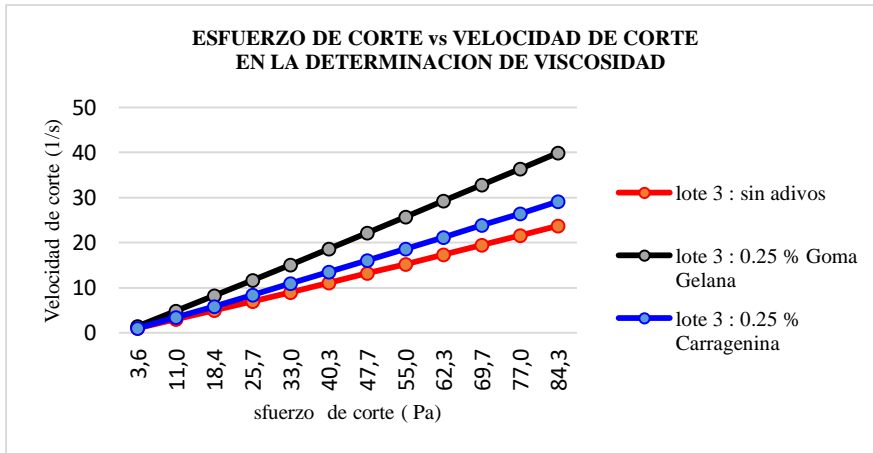


Figura 8. Lote 3: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

Observando las figuras 6,7 y 8 contienen 0,25% de hidrocoloide goma gelana y carragenina, se observa que a este porcentaje las soluciones presentan mayores variaciones en las velocidades de corte y esfuerzo cortante respecto a la solución sin aditivo.

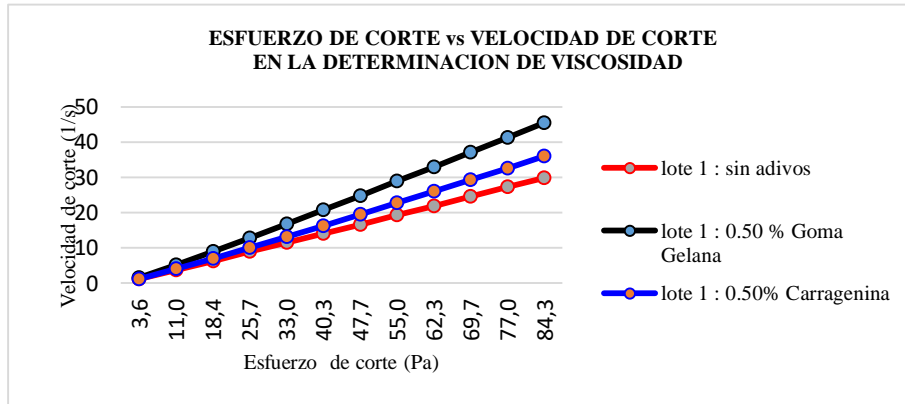


Figura 9. Lote 1: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

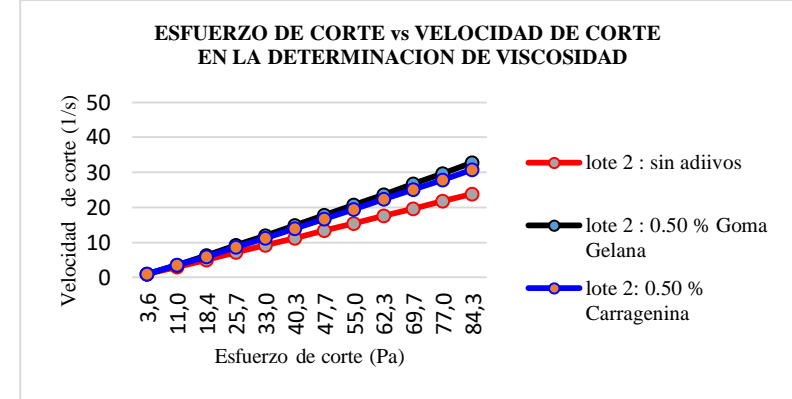


Figura 10. Lote 2: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

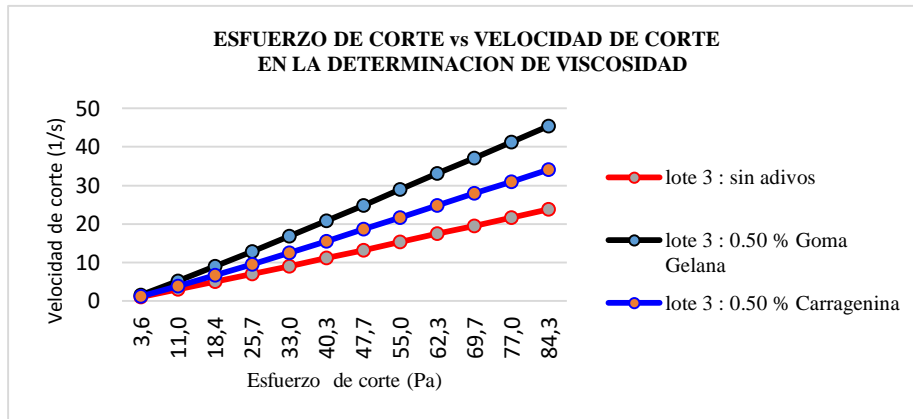


Figura 11. Lote 3: Comportamiento de la viscosidad reométrica 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

Observando las figuras 9,10 y 11 contienen 0,50% de hidrocoloide goma gelana y carragenina, se observa que con este porcentaje las soluciones se ven más afectadas por la cantidad de hidrocoloides adicionado presentando así mayores variaciones en las velocidades de corte y esfuerzo cortante respecto a los porcentajes 0,10% y 0,25% de hidrocoloides y solución sin aditivo.

### 9.3. PUNTO DE GEL

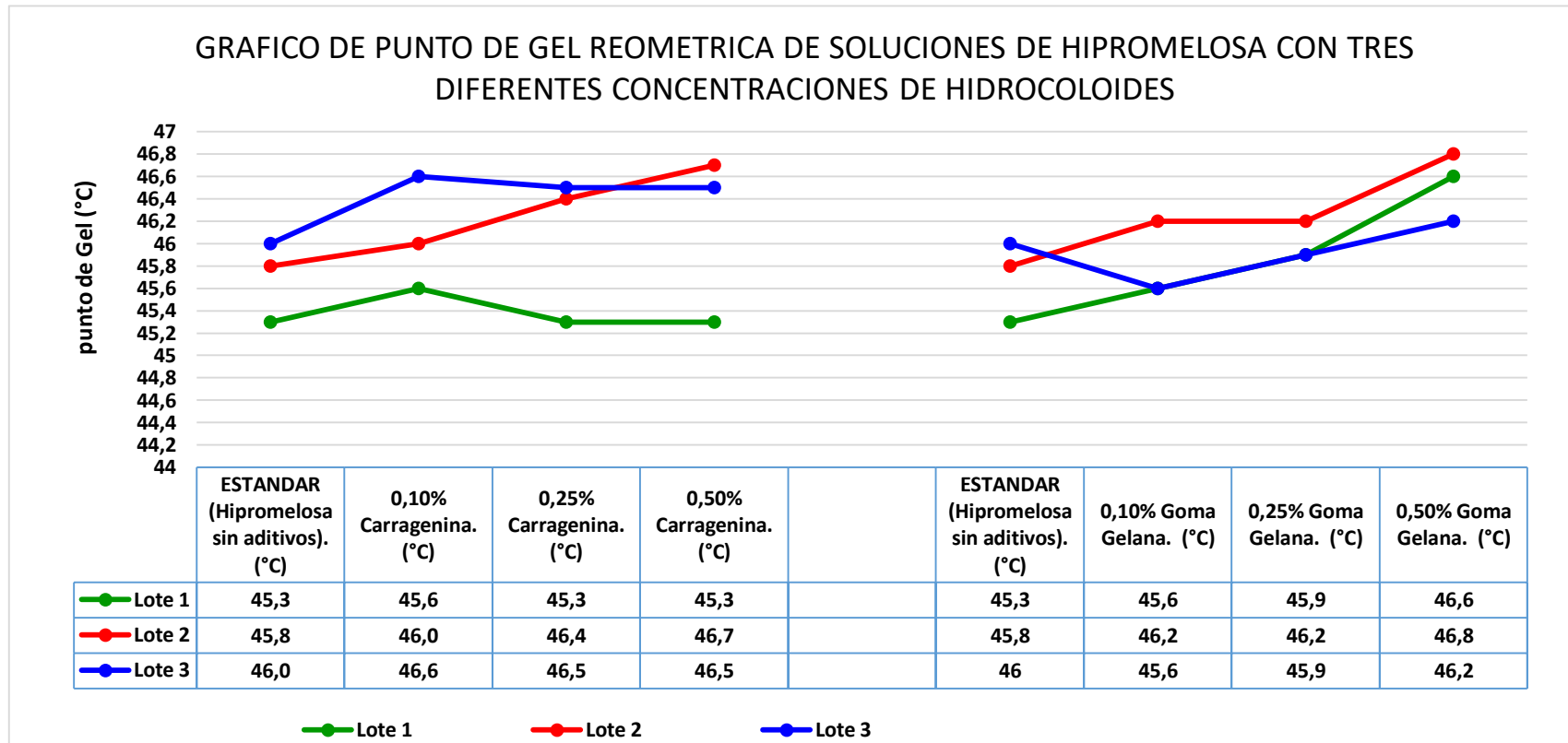


Figura 12. punto de gelificación. Autoría propia

La figura 12 nos muestra el punto de gelificación de cada una de las soluciones de hipromelosa que contiene goma gelana y carragenina comparadas con la solución de hipromelosa sin aditivos, se observó que el 0,1% de hidrocoloide logra afectar el punto de gelificación de las soluciones en un 0,3°C, las soluciones con 0,25% de hidrocoloide logran afectar el punto de gel en un 0,4°C y las soluciones con 0,50% de hidrocoloide modifica el punto de gel en un 0,5°C.

**Tabla 3.**

*Punto de gelificación en (°C) Solución de hipromelosa y carragenina*

	<b>Lote 1 (°C)</b>	<b>Lote 2 (°C)</b>	<b>Lote 3 (°C)</b>	<b>Promedio (°C)</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>coeficiente de variación</b>
ESTANDAR (Hipromelosa sin aditivos)	45,3	45,8	46,0	45,7	0,36	0,01
0,10% Carragenina	45,6	46,0	46,6	46,1	0,50	0,01
0,25% Carragenina	45,3	46,4	46,5	46,1	0,67	0,01
0,50% Carragenina	45,3	46,7	46,5	46,2	0,76	0,02

De acuerdo con esta tabla en los lotes sin aditivos la desviación estándar de 0,36 al adicionar 0,10% de carragenina la desviación estándar aumenta, de igual forma sucede con 0,25% y 0,50% de carragenina observándose que el porcentaje de 0,50% es el que más interfiere en la modificación del punto de gelificación. Autoría propia

**Tabla 4.***Punto de gelificación (°C) Solución de hipromelosa y Goma Gelana*

	<b>Lote 1 (°C)</b>	<b>Lote 2 (°C)</b>	<b>Lote 3 (°C)</b>	<b>Promedio (°C)</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>coeficiente de variación</b>
ESTANDAR (Hipromelosa sin aditivos)	45,3	45,8	46	45,7	0,36	0,008
0,10% Goma gelana	45,6	46,2	46,5	46,1	0,46	0,010
0,25% Goma gelana	45,9	46,2	45,9	46,0	0,17	0,004
0,50% Goma gelana	46,6	46,8	46,2	46,5	0,31	0,007

De acuerdo con esta tabla los porcentajes 0,10%, 0,25% y 0,50%. de goma gelana presentan variación en los valores del punto de gel, siendo 0,1% de goma gelana el porcentaje que presenta mayor variación en el punto de gel. Autoría propia

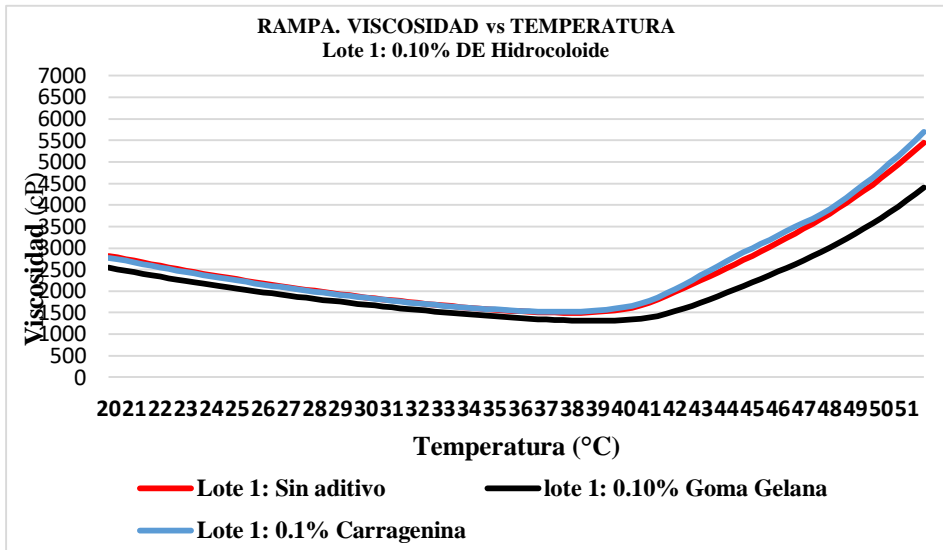


Figura 13: Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

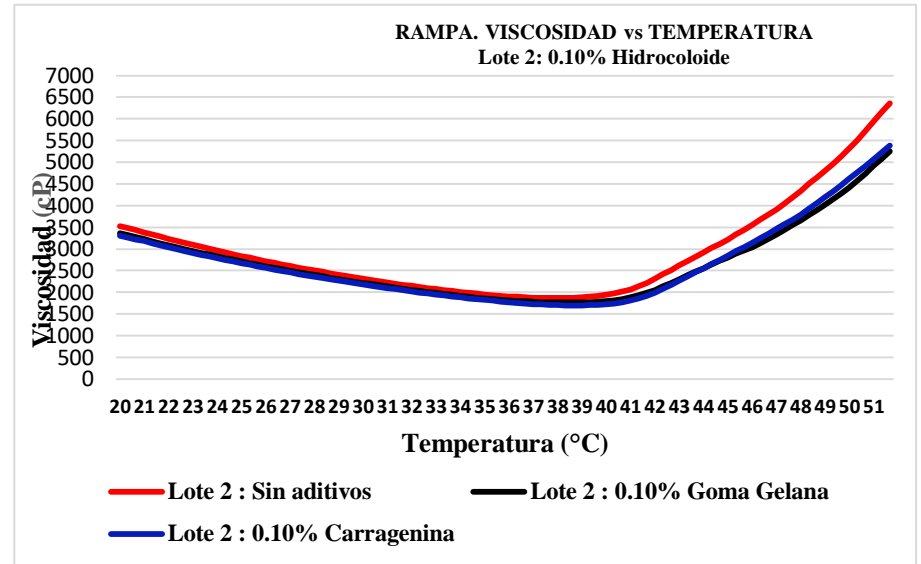


Figura 14: Lote 2, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

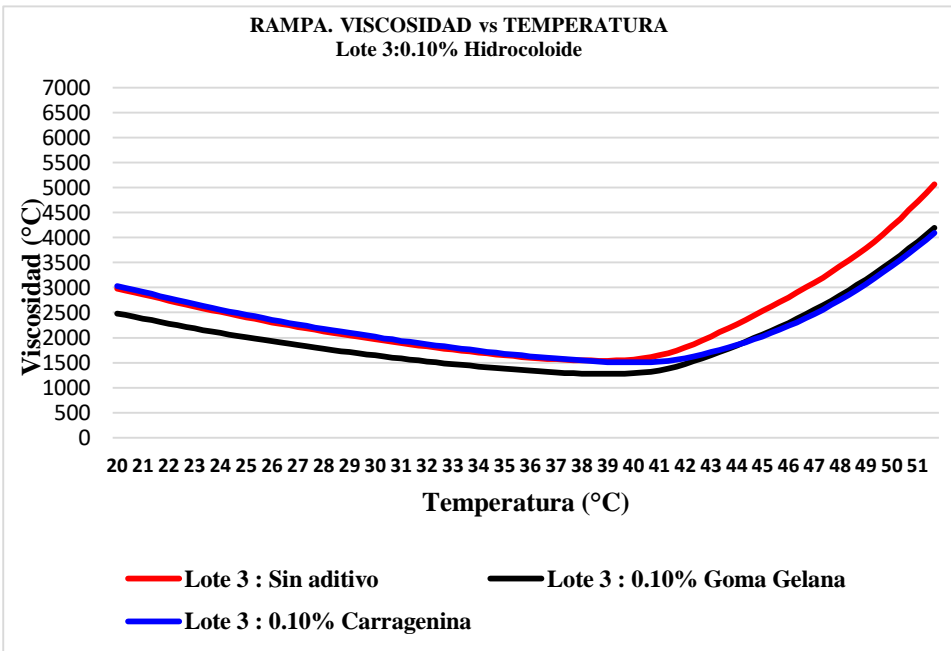


Figura 15: Lote 3, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

las figuras 13, 14, 15 muestra el comportamiento de las soluciones de hipromelosa sin aditivos y con hidrocoloide goma gelana y carragenina al someterlas a diferentes grados de temperaturas, según las figuras el porcentaje 0,1% de los hidrocoloide logra modificar el recorrido de las soluciones, los valores de viscosidad de las soluciones de hipromelosa que contienen de goma gelana y carragenina son menores respecto a las soluciones sin aditivo.



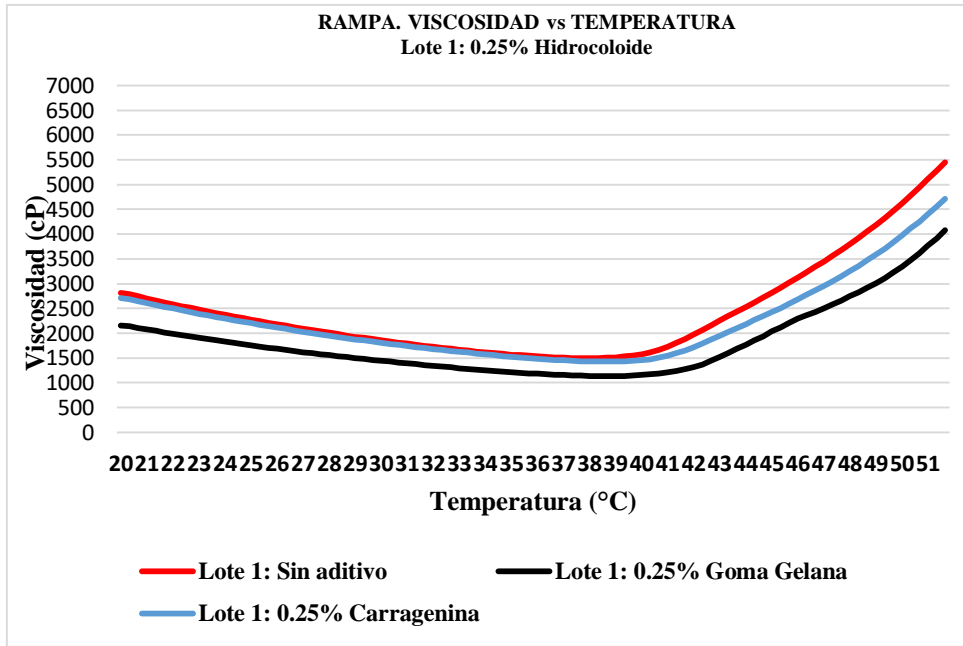


Figura 16: Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

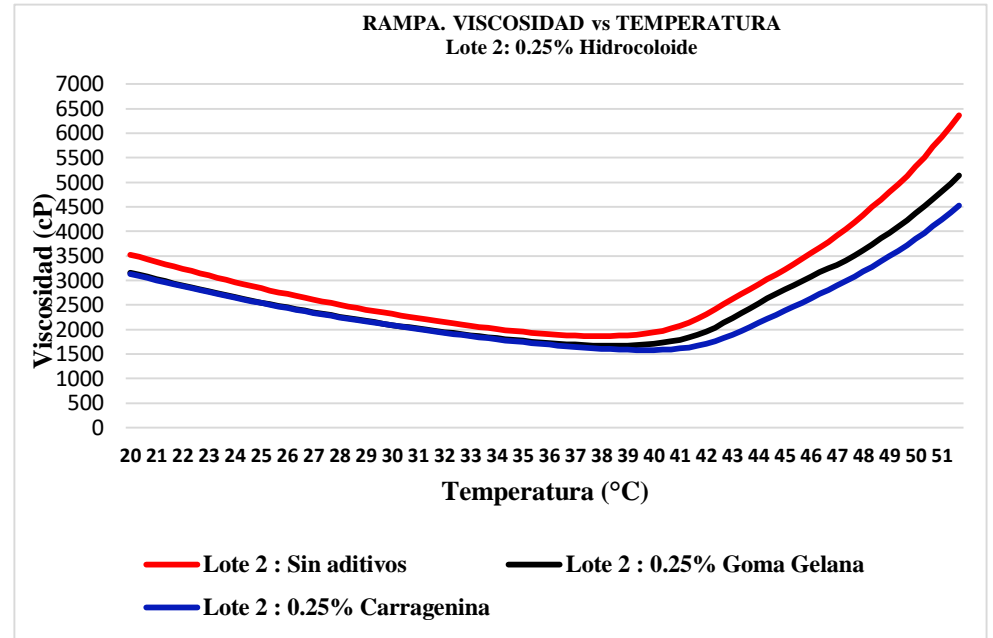


Figura 17: Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

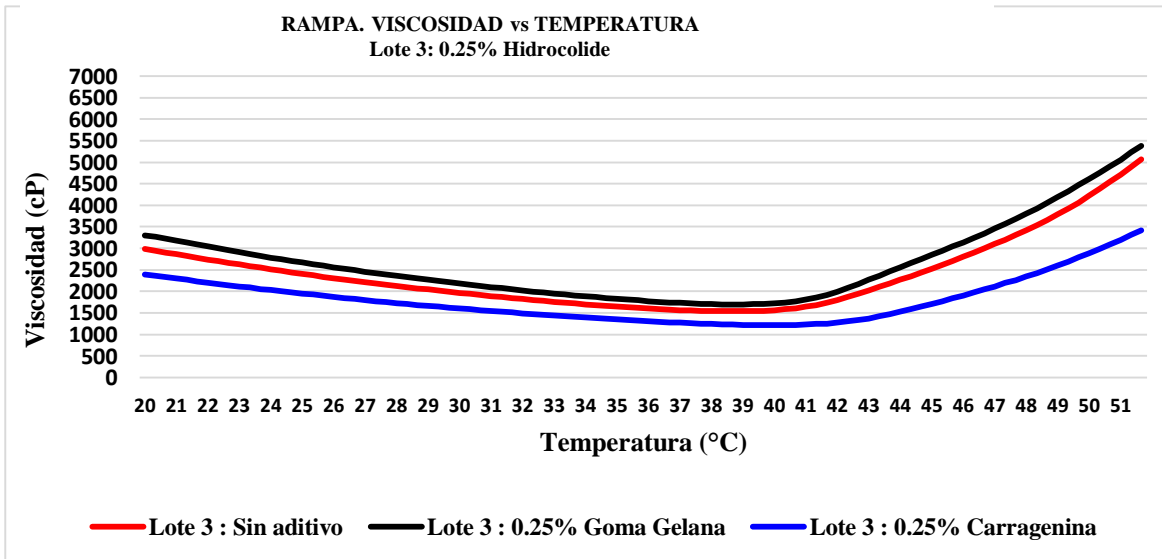


Figura 18: Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,25% de hidrocoloide Autoría propia

las figuras 16, 17 y 18 muestra el comportamiento de las soluciones de hipromelosa sin aditivos y con hidrocoloide goma gelana y carragenina al someterlas a diferentes grados de temperaturas, según las figuras el porcentaje 0,25% de los hidrocoloide logra modificar el recorrido de las soluciones, los valores de viscosidad de las soluciones de hipromelosa que contienen de goma gelana y carragenina son menores respecto a las soluciones sin aditivo.

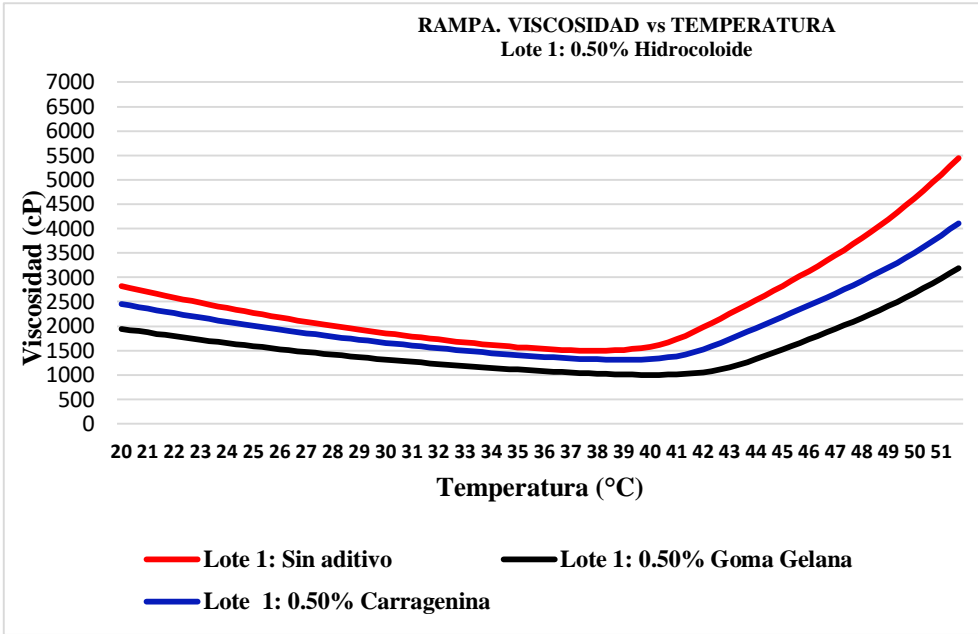


Figura 19: Lote 1, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

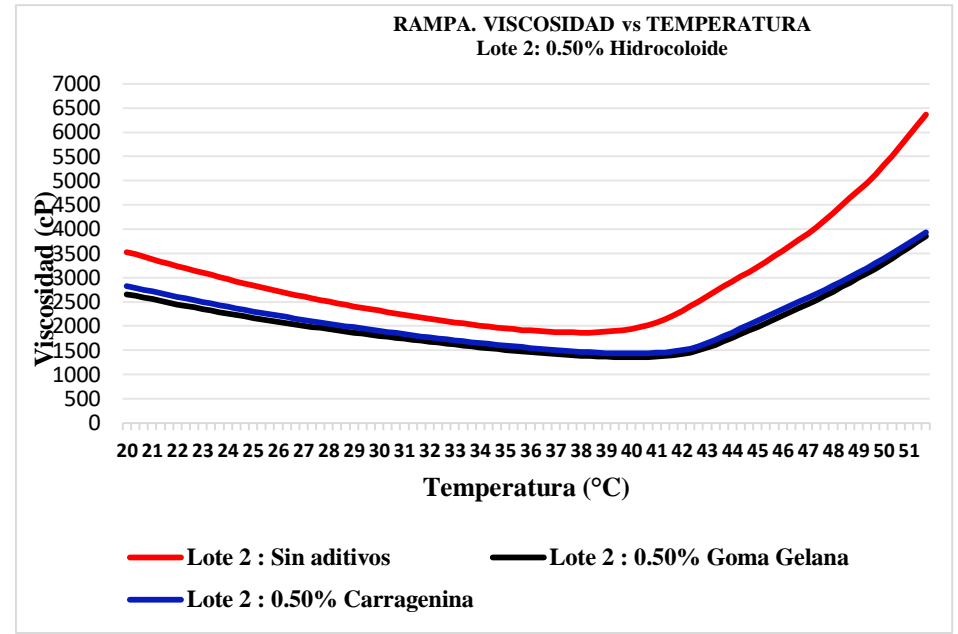


Figura 20: Lote 2, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

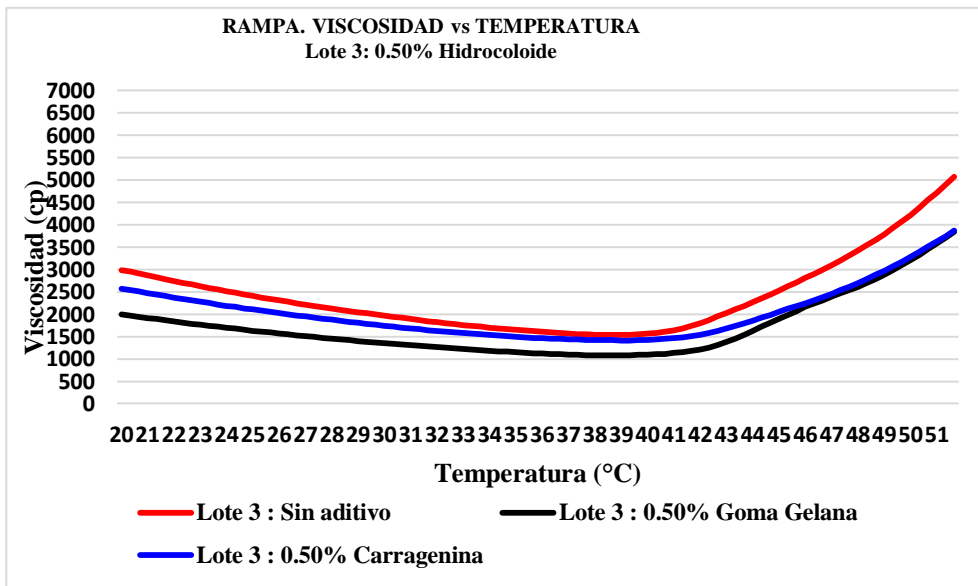


Figura 21: Lote 3, Rampa de viscosidad vs temperatura con 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

las figuras 19, 20, 21, muestra el comportamiento de las soluciones de hipromelosa sin aditivos y con hidrocoloide goma gelana y carragenina al someterlas a diferentes grados de temperaturas, según las figuras el porcentaje 0,50% de los hidrocoloide logra modificar el recorrido de las soluciones manteniéndose por debajo de los valores de la solución sin aditivo al aumenta la temperatura se observa un distanciamiento de las soluciones de hipromelosa con hidrocoloide y sin aditivos.

9.5. Barrido de esfuerzo,

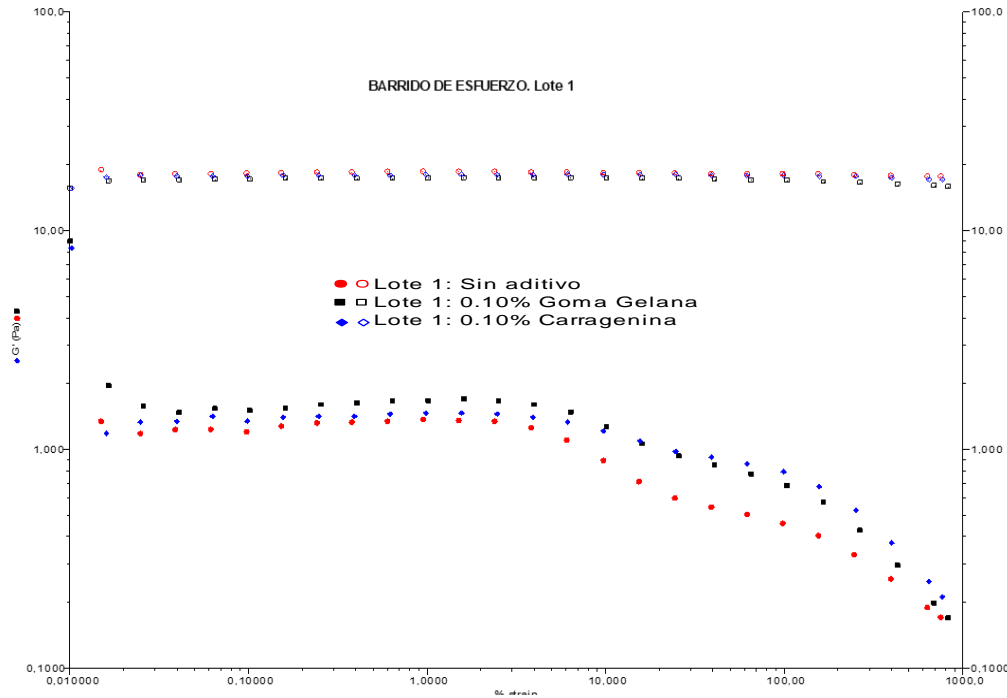


Figura 22: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

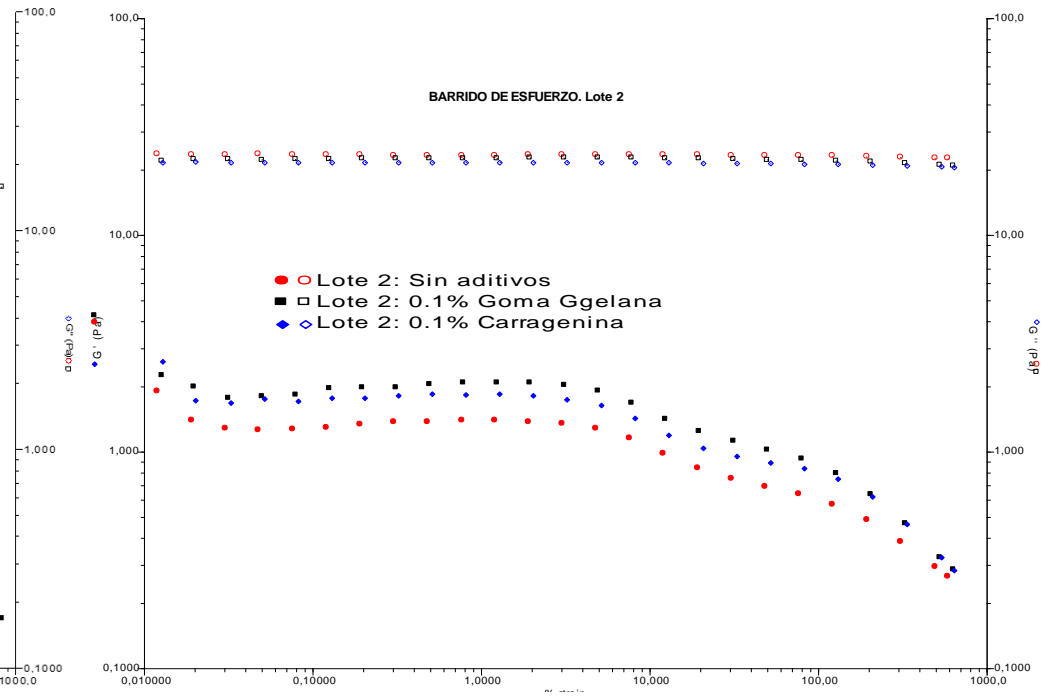


Figura 23: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

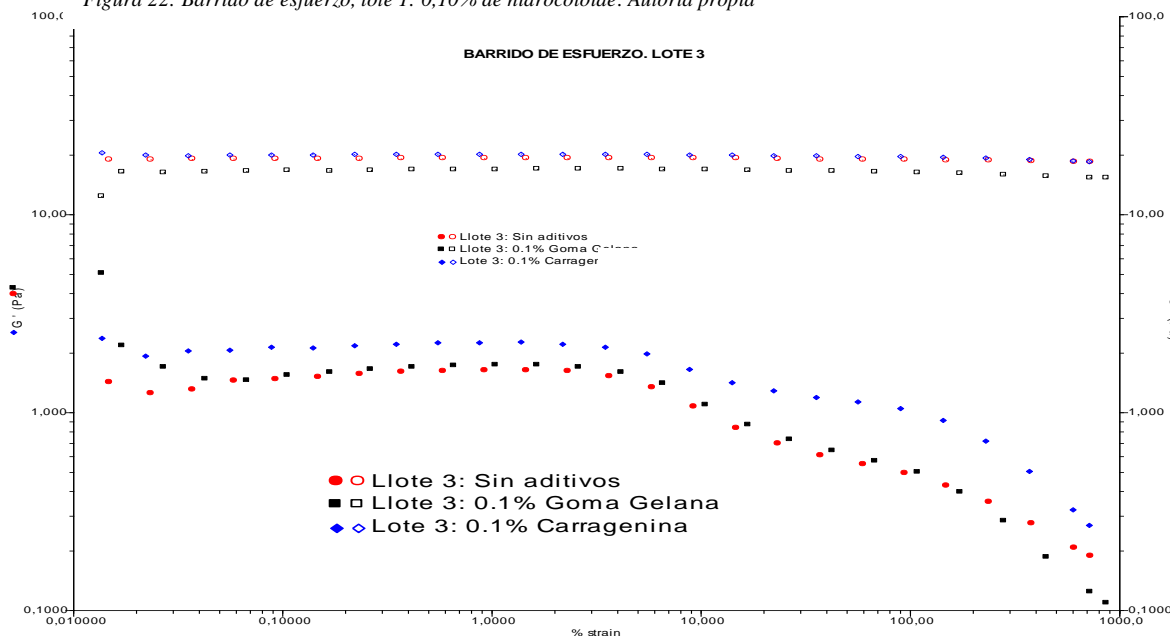


Figura 24. Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,10% de hidrocoloide. Autoría propia

Los barridos de esfuerzo están representados por las figuras 22, 23, 24 se observa en cada uno de ellos, los módulos ( $G''$ ) viscoso y ( $G'$ ) elástico de las soluciones, la zona viscosa ( $G''$ ) parte superior de la figura se mantiene en línea recta al aplicar las variaciones de strain (presión) conservado los valores iniciales 10,0 Pa hasta el final de recorrido. Los valores elásticos ( $G'$ ) parte inferior de la figura inician con valores entre 1,0 y 10,0 Pa y descienden hasta 0,10 Pa observándose que las soluciones no se deforman en su recorrido y las soluciones con hidrocoloide carragenina y goma gelana se mantienen por encima de la solución sin aditivo.

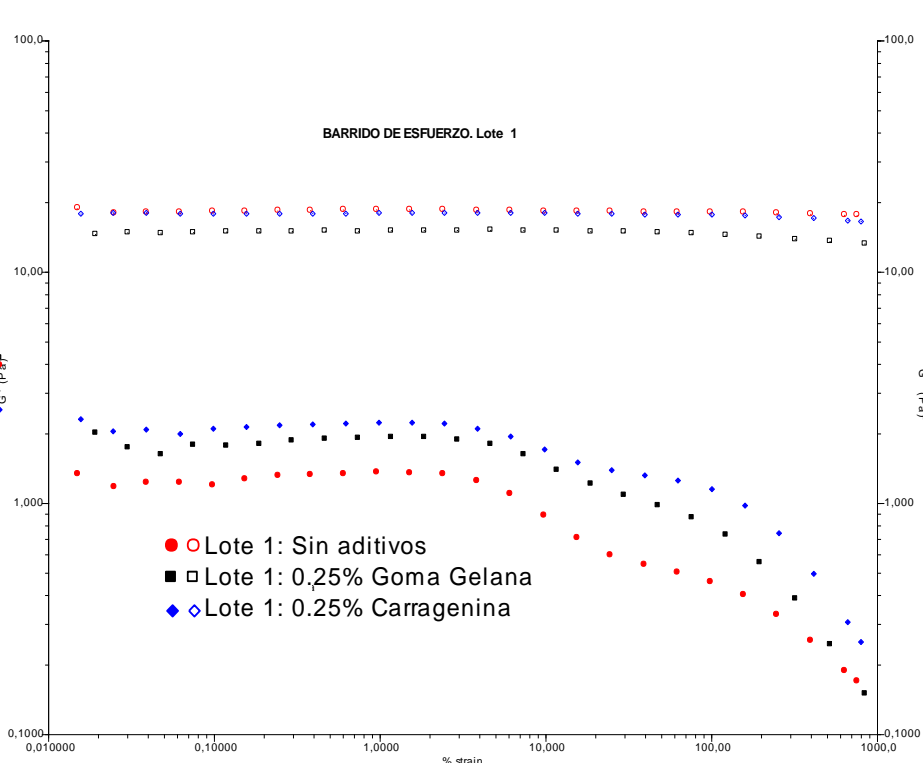


Figura 25: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

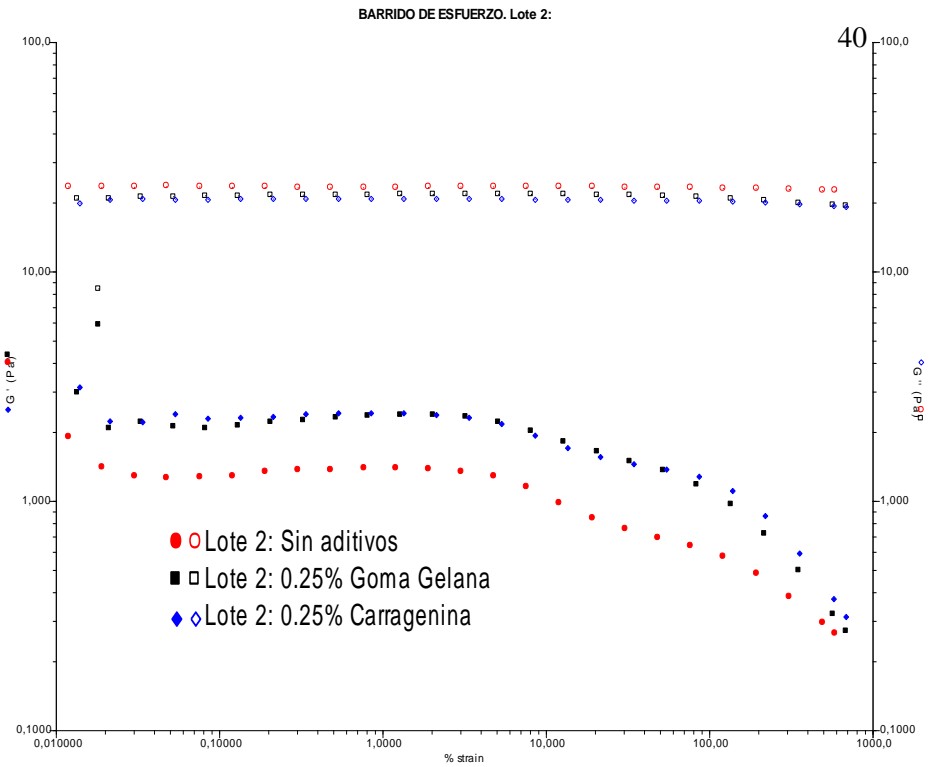


Figura 26: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

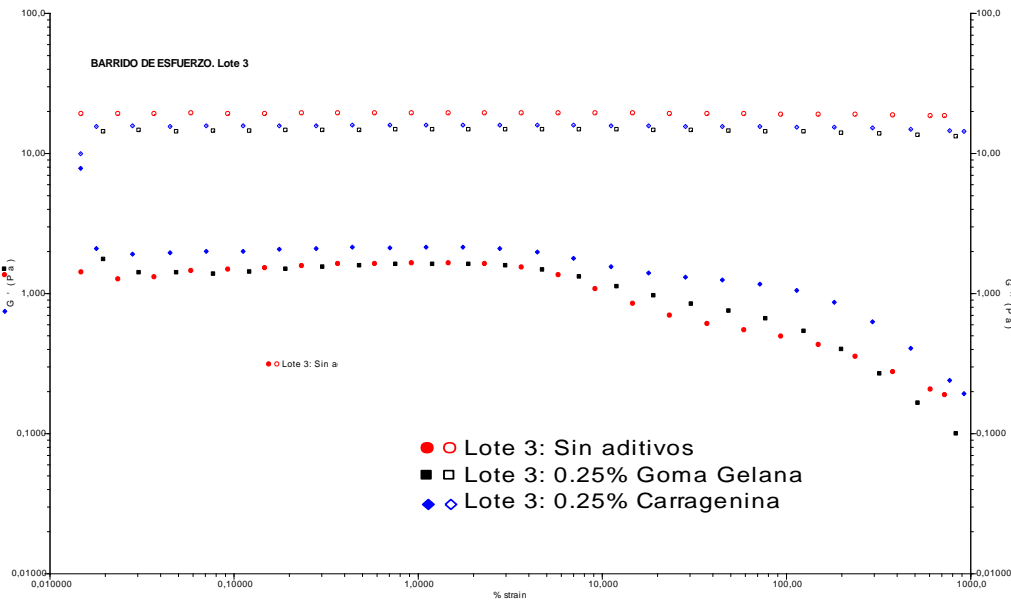


Figura 27: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,25% de hidrocoloide. Autoría propia

Los barridos de esfuerzo están representados por las figuras 25, 26, 27 se observa en cada uno de ellos, los módulos ( $G''$ ) viscoso y ( $G'$ ) elástico de las soluciones, la zona viscosa ( $G''$ ) parte superior de la figura se mantiene en línea recta al aplicar las variaciones de strain (presión) conservando los valores iniciales 10,0 Pa hasta el final de recorrido. Los valores elásticos ( $G'$ ) parte inferior de la figura inician con valores entre 1,0 y 10,0 Pa y descienden hasta 0,10 Pa observándose que las soluciones no se deforman en su recorrido y las soluciones que contienen los hidrocoloide carragenina y goma gelana se mantienen por encima de la solución sin aditivo.

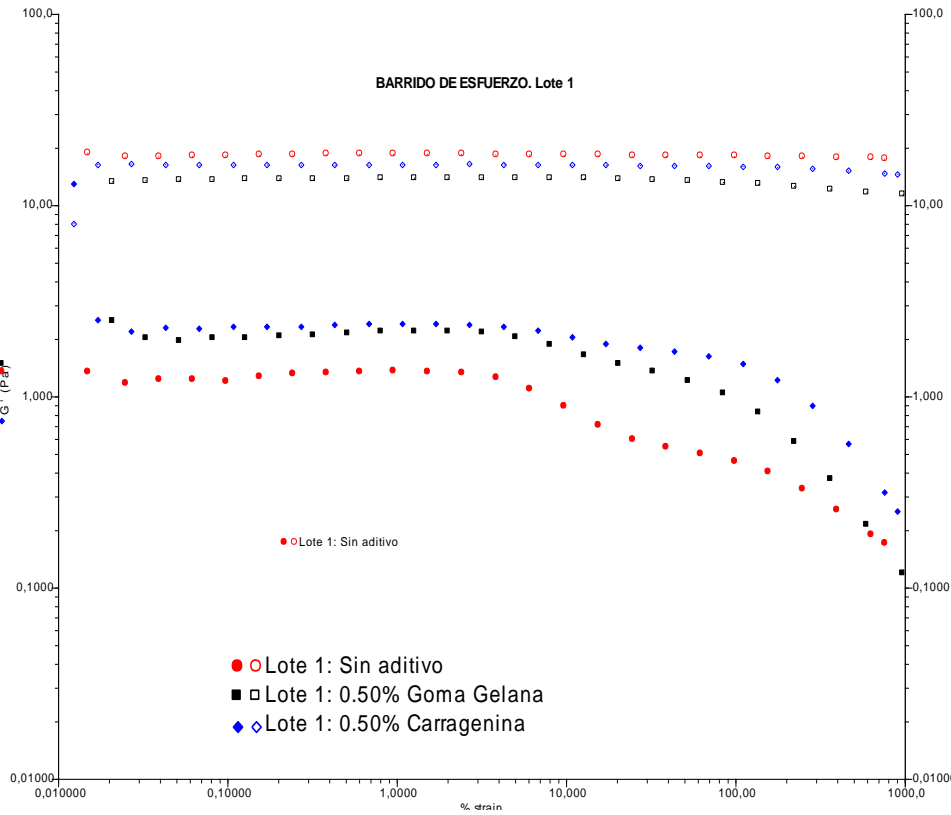


Figura 28: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

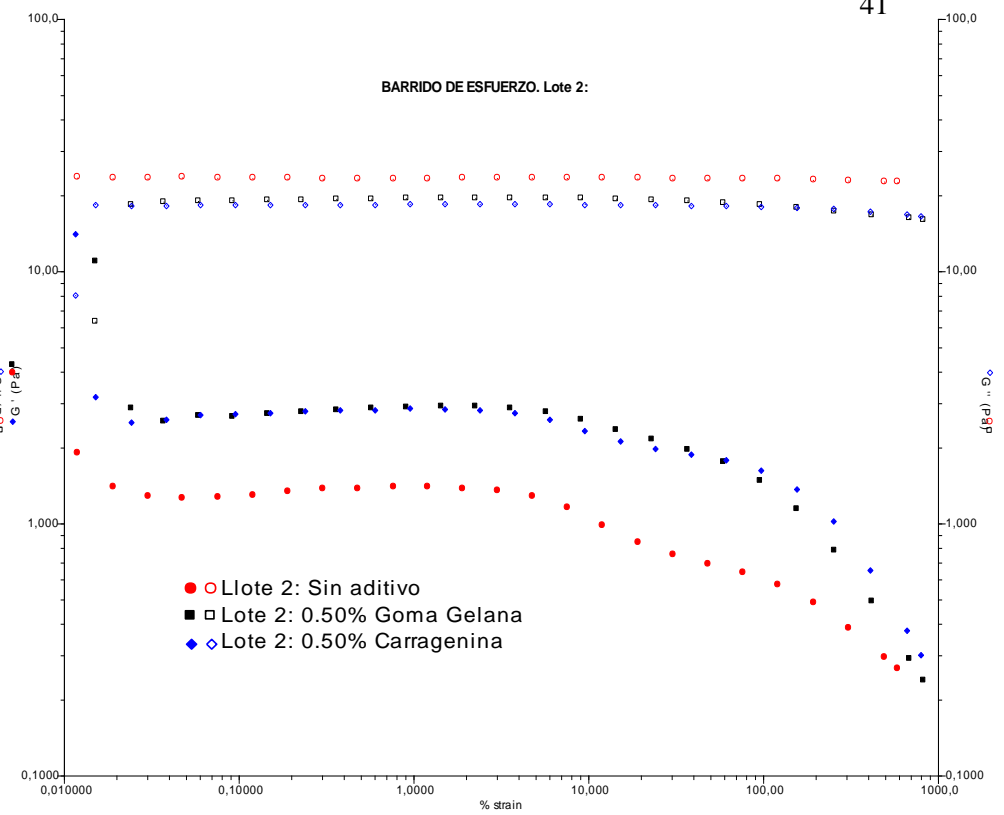


Figura 29: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

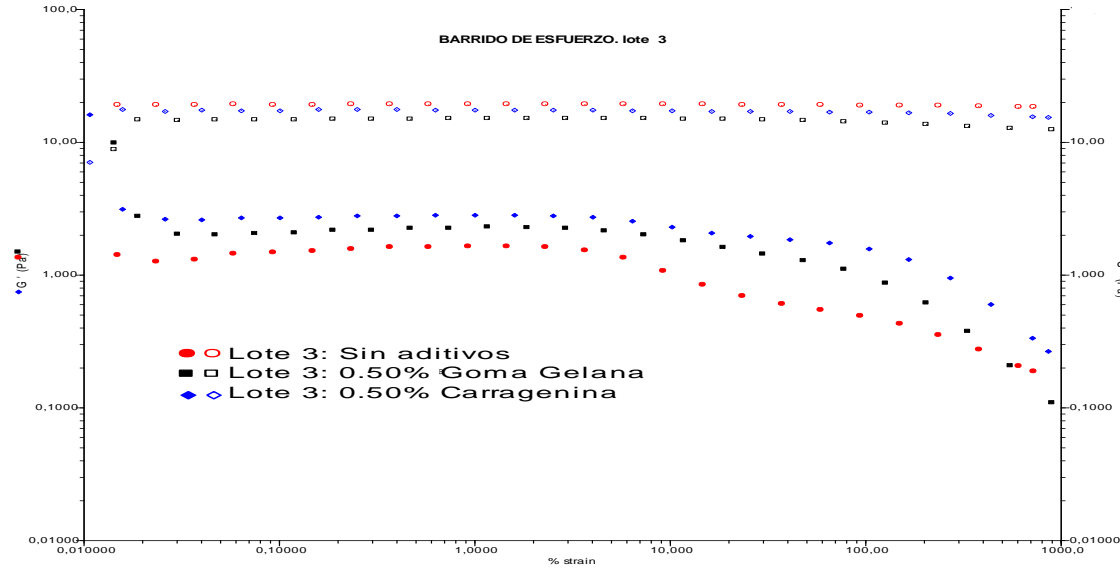


Figura 30: Barrido de esfuerzo, lote 1: 0,50% de hidrocoloide. Autoría propia

Los barridos de esfuerzo están representados por las figuras 28, 29, 30 se observa en cada uno de ellos, los módulos ( $G''$ ) viscoso y ( $G'$ ) elástico de las soluciones, la zona viscosa ( $G''$ ) parte superior de la figura se mantiene en línea recta al aplicar las variaciones de strain (presión) conservado los valores iniciales 10,0 Pa hasta el final de recorrido. Los valores elásticos ( $G'$ ) parte inferior de la figura inician con valores entre 1,0 y 10,0 Pa y descienden hasta 0,10 Pa observándose que las soluciones no se deforman en su recorrido y las soluciones que contienen los hidrocoloide carragenina y goma gelana se mantienen por encima de la solución sin aditivo.

### 9.6. Perfil de textura

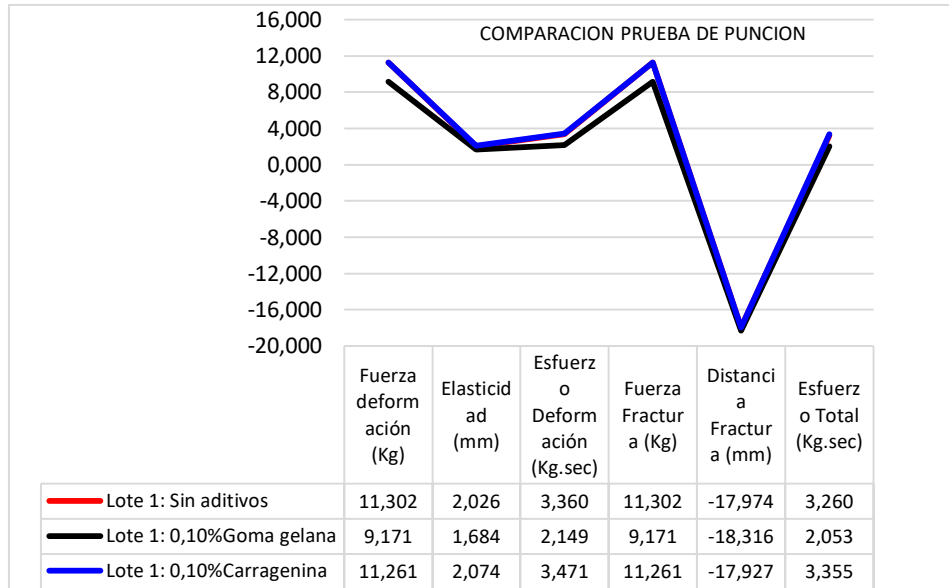


Figura 31: Lote 1, perfil de textura, con 0,10% de hidrocoloides. Autoría propia

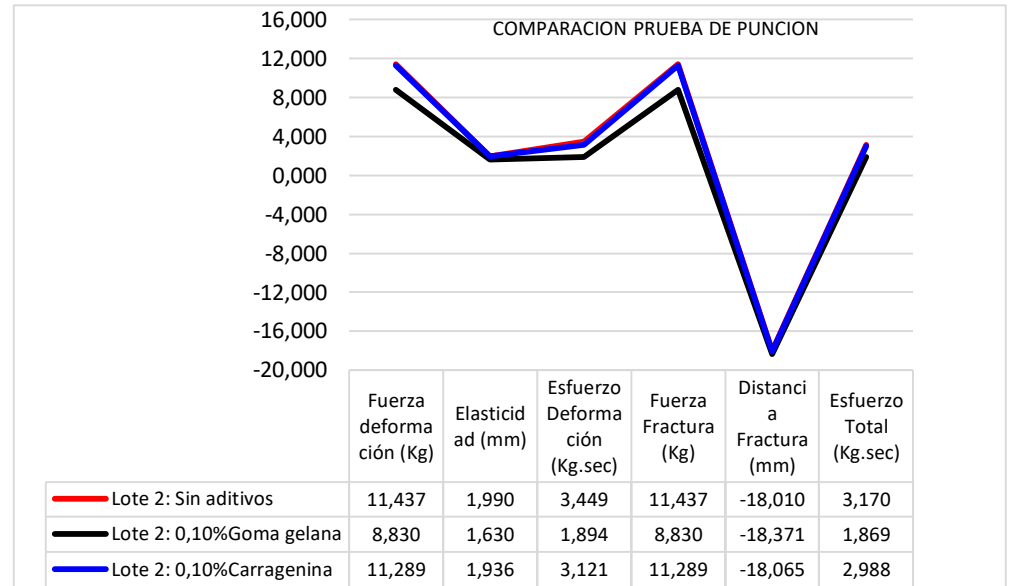


Figura 32: Lote 2, perfil de textura, con 0,10% de hidrocoloides. Autoría propia

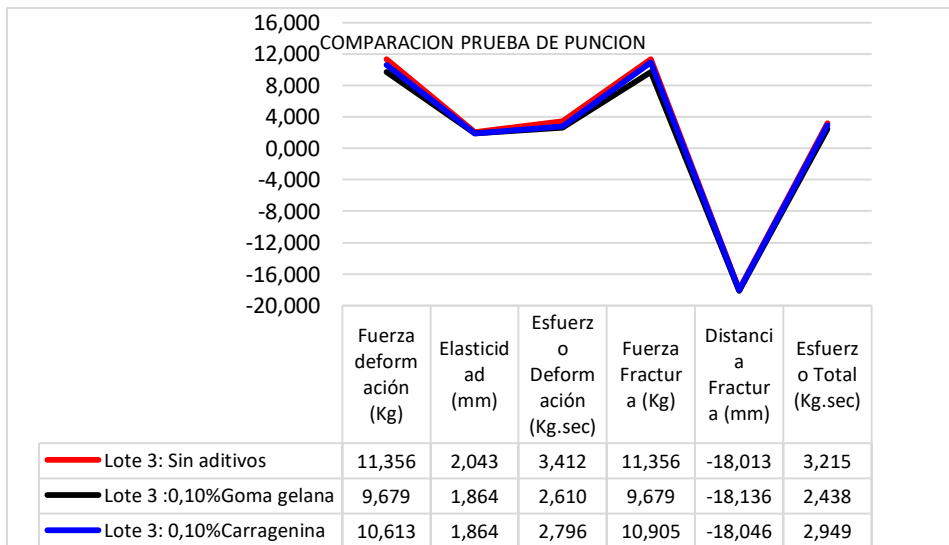


Figura 33: Lote 2, perfil de textura, con 0,10% de hidrocoloides. Autoría propia

Las figuras 31, 32, 33, muestran el comportamiento del perfil de textura realizada a cada una de las películas elaboradas de lotes de hipromelosa sin aditivo y 0,10% de hidrocoloide de acuerdo a las figuras, el comportamiento que presentan después de la penetración al que fueron sometidas las películas, se observó que películas con goma gelana, requieren menos fuerza en (kg) para la deformación, son menos elástica (mm), esto en comparación con películas sin aditivo y películas con carragenina.

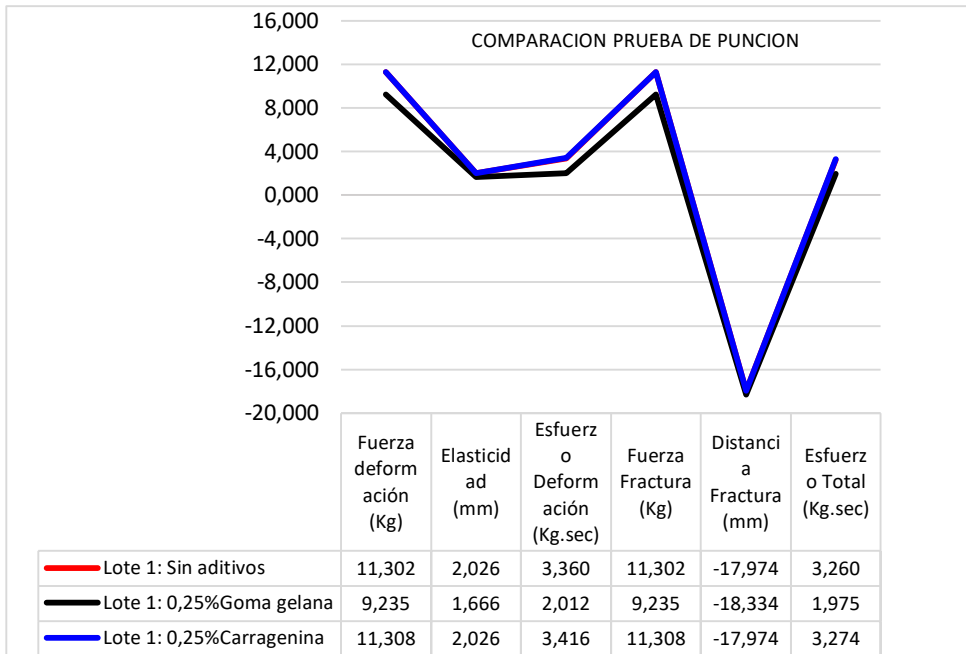


Figura 34: Lote 1, perfil de textura, con 0,25% de hidrocoloides. Autoría propia

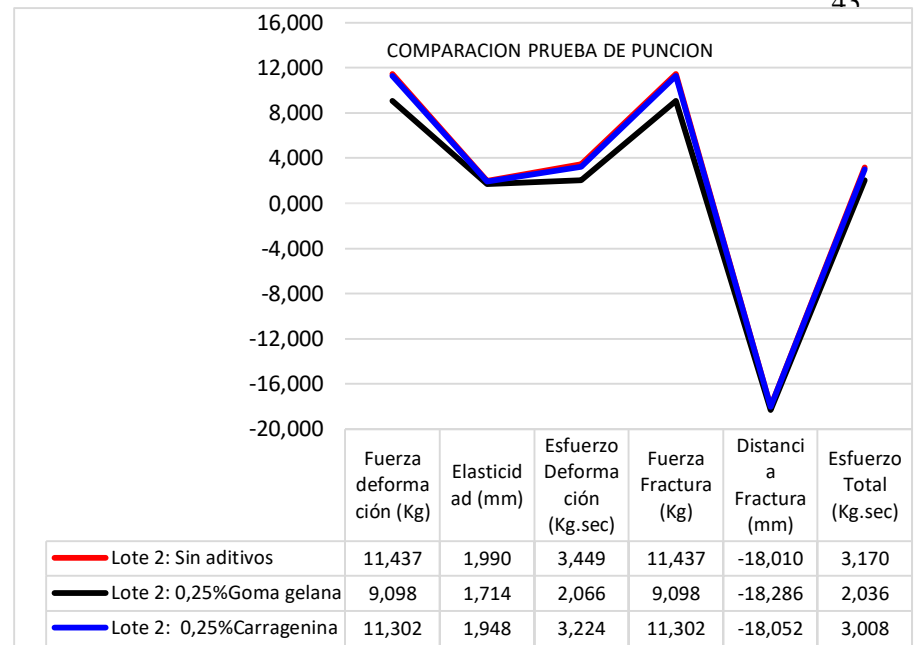


Figura 35: Lote 2, perfil de textura, con 0,25% de hidrocoloides. Autoría propia

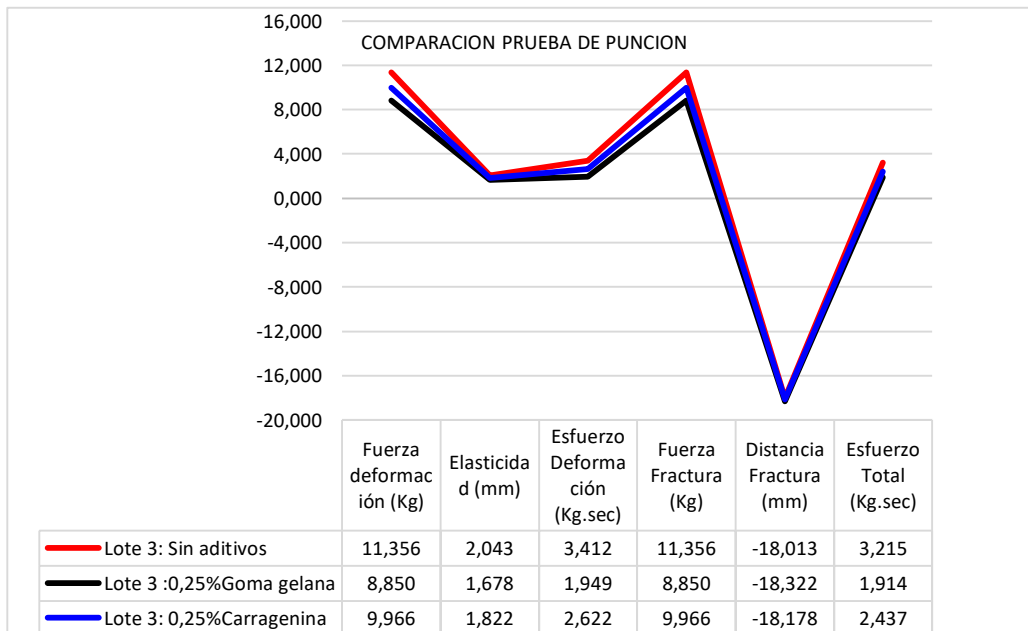


Figura 36: Lote 1, perfil de textura, con 0,25% de hidrocoloides. Autoría propia

Las figuras 34, 35, 36 muestran el comportamiento del perfil de textura realizada a cada una de las películas elaboradas de lotes de hipromelosa sin aditivo y 0,25% de hidrocoloide de acuerdo a las figuras, el comportamiento que presentan después de la penetración al que fueron sometidas las películas, se observó que películas con goma gelana, requieren menos fuerza en (kg) para la deformación, son menos elástica (mm), esto en comparación con películas sin aditivo y películas con carragenina.

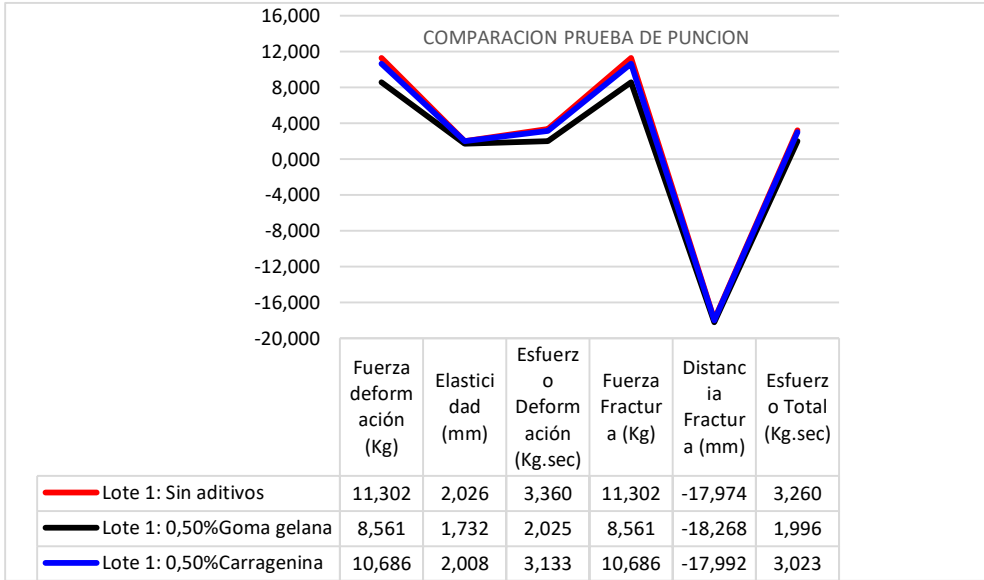


Figura 37: Lote 1, perfil de textura, con 0,50% de hidrocoloides. Autoría propia

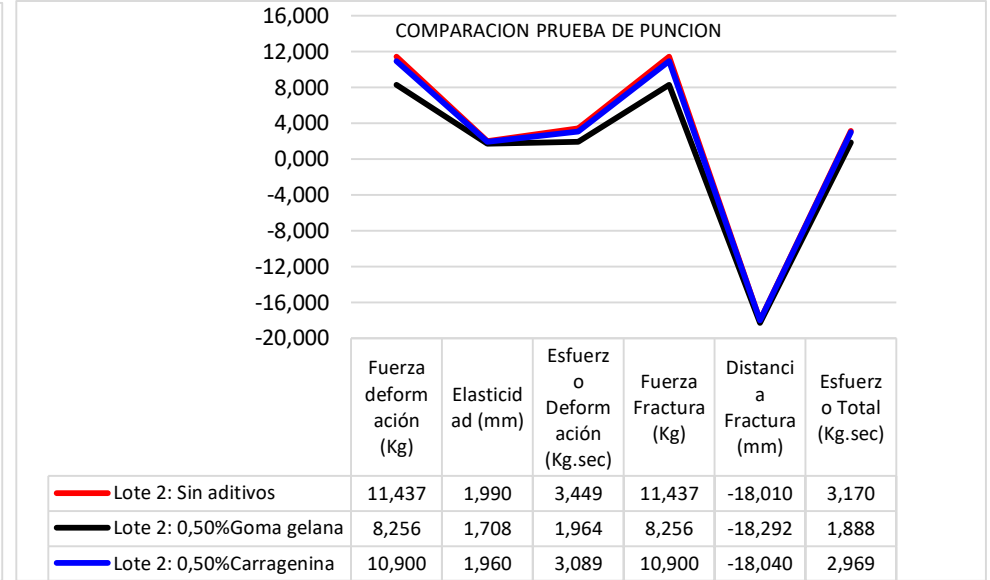


Figura 38: Lote 1, perfil de textura, con 0,50% de hidrocoloides. Autoría propia

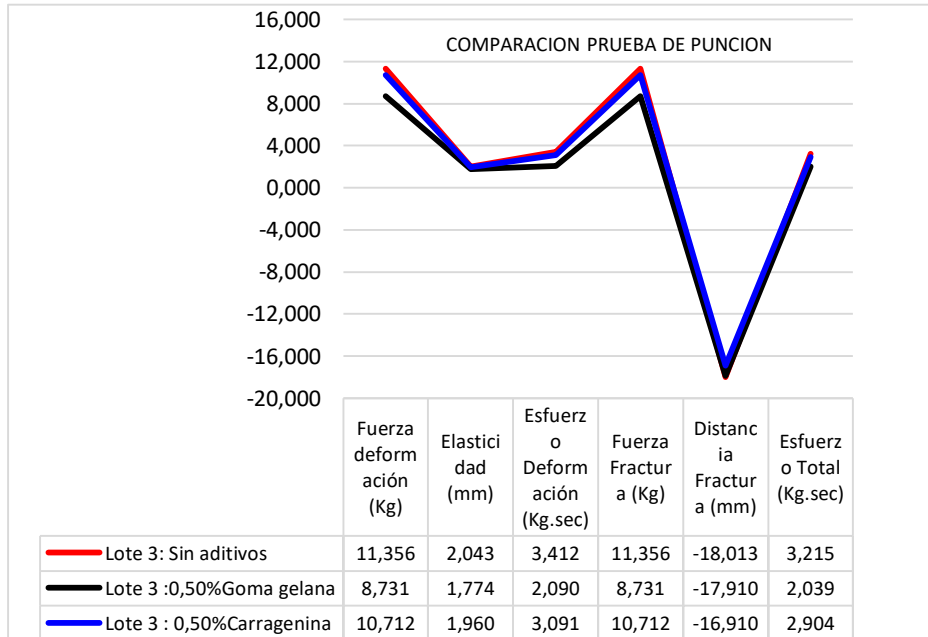


Figura 39: Lote 1, perfil de textura, con 0,50% de hidrocoloides. Autoría propia

Las figuras 37, 38, 39 muestran el comportamiento del perfil de textura realizada a cada una de las películas elaboradas de lotes de hipromelosa sin aditivo y 0,50% de hidrocoloide de acuerdo a las figuras, el comportamiento que presentan después de la penetración al que fueron sometidas las películas, se observó que películas con goma gelana, requieren menos fuerza en (kg) para la deformación, son menos elástica (mm), esto en comparación con películas sin aditivo y películas con carragenina.



## 10. Discusión de resultado

Según el objetivo caracterizar perfil reológico en soluciones de hipromelosa y la cantidad de hidrocoloide adicionado, los resultados obtenidos en las figuras 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y tablas 1, 2, 3 y 4 evidencian el comportamiento reológico de viscosidad, barrido de esfuerzo, rampa viscosidad vs temperatura y punto de gelificación encontrándose que cada porcentaje 0,10%, 0,25% y 0,50% de hidrocoloide goma gelana, carragenina, logra realizar cambios reológico, en la medición de viscosidad se encontró que medida que su incrementa los porcentajes de hidrocoloides la viscosidad disminuye, en barrido de esfuerzo las soluciones se comportan con mayores elasticidad y mantiene una línea recta en el módulo de viscoso ( $G'$ ), las rampas de viscosidad vs temperatura con rango de temperatura  $20^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$  en las soluciones de hipromelosa con hidrocoloides goma gelana y carragenina se mantienen su recorrido por debajo de las soluciones sin aditivos aun así termina su recorrido en punto similares, para el punto de gel los hidrocoloides logra modificar la gelificación de las soluciones de hipromelosa en cada uno de los porcentajes 0,10%, 0,25% y 0,50%, estos resultados que al ser comparada con lo encontrado por (Streeter, 1963) La viscosidad depende de varios factores; el nivel de cohesión de las partículas del fluido (que puede ser variable) y la temperatura (inversamente proporcional), entre otros, (Adán,2008) Las pruebas oscilatorias proporcionan datos a cerca de un alto intervalo de frecuencias; sin embargo, sus parámetros fundamentales son requeridos, estos deben ser restringidos, para un comportamiento viscoelástico lineal, (Marcano, 2013) La mayoría de los materiales disminuyen su viscosidad con respecto de la temperatura, dicha dependencia es exponencial y pueden existir variaciones de hasta un 10% por cada  $^{\circ}\text{C}$  modificado; la dependencia de la temperatura para cualquier fluido es función de la estructura y del tipo de fluido estudiado (Martínez, 2010) la gelificación es un evento súbito que ocurre cuando es alcanzado un valor crítico de entrecruzamiento en el polímero, llamado punto gel, en el cual la viscosidad diverge a infinito con estos resultados se afirma el perfil reológico de las soluciones de hipromelosa y el comportamiento con la adición de los diferentes porcentajes de hidrocoloides.

Según el objetivo comparar la reología para cada hidrocoloide goma gelana, carragenina y los resultados obtenidos en las figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y tablas 1, 2, 3 y 4 demuestran que cada hidrocoloide goma gelana y carragenina se comporta diferente en cada medición como lo es viscosidad, rampa de viscosidad vs temperatura, barrido de esfuerzo y punto de gelificación, en la medición de la rampa al aplicar el rango de temperatura 20°C a 60°C a soluciones de hipromelosa con goma gelana estas se ven más afectadas por la temperatura y su viscosidad disminuye mucho más que las soluciones que contienen carragenina y sin aditivos, para la siguiente medición barrido de esfuerzo la carragenina le da la característica de un material más frágil comparado con las soluciones de goma gelana y sin aditivos, seguimos con los punto de gel de las soluciones hipromelosa con goma gelana y carragenina estos punto de gel se mantienen con temperatura de gelificación entre 46,0°C y 46,7°C para cada solución de hipromelosa que contiene hidrocoloide por ultimo las mediciones de viscosidad para cada solución de hipromelosa que contiene goma gelana y carragenina al medir su se encontró que la viscosidad disminuye para ambas soluciones e igual porcentajes de hidrocoloides estos resultados que al ser comparada con lo encontrado por (Braun & Rosen, 1999) Los hidrocoloides juegan un rol importante al momento de lograr las características deseables de flujo del producto final. Para esto se debe tener un control efectivo de las propiedades reológicas de los hidrocoloides, así como el conocimiento del efecto en la formulación de los productos. Este conocimiento unido a la habilidad de caracterizar la información de las propiedades de flujo es la combinación efectiva para lograr texturas objetivo (Braun & Rosen, 1999), con estos resultados se afirma que cada hidrocoloide se comporta reológicamente diferente en cada una de las mediciones realizadas en reómetro y texturizador.

Según el objetivo establecer los hidrocoloides goma gelana, carragenina en la fabricación de capsula farmacéuticas y los resultados obtenidos en las figuras 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, Indican que los hidrocoloides goma gelana, carragenina se comportan de forma diferente al aplicarles fuerzas externas, se encontró que películas elaboradas de hipromelosa y carragenina requieren de muchas más fuerzas (kg) para deformarse y fracturarse que las películas que contienen hipromelosa y goma gelana estos resultados que al ser comparada con lo encontrado por Bourne, (2002), señala que la textura es un atributo multiparamétrico,

su descripción completa, identifica y cuantifica todas las propiedades de textura, Smith, (1996); Dowling, (1998) indica que las fracturas es una propiedad mecánica de cada material, estos resultados afirman que las cápsulas fabricadas con goma gelana serán más resistente a la deformación y fracturas.

## 11. Conclusiones

Con base a los resultados obtenidos en este estudio, se concluye lo siguiente:

La goma gelana y carragenina si producen efectos reológicos sobre las soluciones de hipromelosa, esto se observó en el perfil reológico aplicado como viscosidad a 20°, barrido de esfuerzo, punto de gel y rampa de viscosidad vs temperatura, los efectos producidos por los hidrocoloides se pudieron observar al realizar mediciones a soluciones de hipromelosa sin aditivos y soluciones de hipromelosa con hidrocoloides goma gelana y carragenina, de las mediciones realizadas se determinó que la viscosidad es uno de los parámetros que se afecta con la adición de estos hidrocoloides debido a que la viscosidad disminuye. El barrido de esfuerzo es otro de los parámetros que refleja los efectos que producen estos hidrocoloides debido a su diferencia en valores del módulo de elasticidad ( $G'$ ) estos son mayores en soluciones que contienen hidrocoloides goma gelana y carragenina, el punto de gel no produce cambios considerable en la temperatura de gelificación, el comportamiento de la rampa de viscosidad vs temperatura al someter las soluciones de hipromelosa con aditivos y sin aditivos tuvieron el mismo comportamiento durante la aplicación de diferentes temperaturas. Estos efectos sobre las soluciones nos permiten determinar que la goma gelana y la carragenina pueden aportar nuevos conocimientos y características que se ajusten a las mejoras de cápsulas farmacéuticas duras vacías con problemas de elasticidad y ruptura.

En la evaluación del perfil de textura se encontró que películas con goma gelana los valores en (kg) de fuerza de deformación, esfuerzo de deformación y fuerza de fractura son menores respecto a películas con carragenina y sin aditivos mostrando que cápsulas duras vacías con goma gelana requieren de menos fuerza para deformarse y fracturarse a diferencia de película con carragenina las cuales necesitan más fuerza para deformarse y fracturarse, esta diferencia se observó en cada porcentaje 0,10%, 0,25% y 0,50% de goma gelana y carragenina adicionado.

El comportamiento reológico de soluciones de hipromelosa con diferentes porcentajes 0,10%, 0,25% y 0,50% de hidrocoloide goma gelana y carragenina se determinó

que la carragenina es el hidrocoloide de mejor comportamiento, debido a que las películas elaboradas con carragenina en diferentes porcentajes son resistentes al aplicar fuerzas externas mostrando que las cápsulas serán resistentes a fractura y deformación en los procesos de encapsulado y llenado.

## 12. Referencias

- Agudelo, A., Varela, P., Sanz, T. y Fiszman, S. M. (2014). El almidón de tapioca nativo como potencial espesante para rellenos de frutas. Evaluación de modelos mixtos que contienen pectina de bajo metoxilo. *Food Hydrocolloids*, 35, 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.06.004>
- Alvarez-Lorenzo, C., Duro, R., Gómez-Amoza, J. L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., y Concheiro, A. (2001). Influencia de la estructura del polímero en el comportamiento reológico de las dispersiones de hidroxipropilmetilcelulosa  $\pm$  carboximetilcelulosa sódica. *Coloide and Polymer Science*, 10(57), 1045–1057.
- Baldino, N., Gabriele, D. y Migliori, M. (2010). La influencia de la formulación y la velocidad de enfriamiento en el Propiedades reológicas del chocolate. *Investigación y tecnología alimentarias europeas*, 231(6), 821–828.
- Bourne M. C. (2002). Análisis de perfil de textura. *Tecnología de los alimentos*, 32(62), 66-72.
- Broze, G. (2011). Rheological Modifiers for Aqueous Solutions. *Handbook of Detergents: Properties*, 82, 757-770.
- Cervera, M. y Blanco, E. (2015). *Resistencia de materiales*. Barcelona, España: CIMNE.
- Ciro, H., Vahos, D. y Márquez, C. (2004). Estudio experimental de la fuerza de fractura en frutas tropicales: el tomate de árbol. *Dyna*, 72(146), 55-64.
- Dilo, M., Casals-Hung, M. y J.B. De Assis, J. (2016). Efecto de la temperatura y la concentración sobre la viscosidad de soluciones diluidas de tetrafluoroborato de litio en acetona y acetonitrilo. *Revista Cubana de Química*, 28(3), 760-770.

- Ferry, J. R. (1980). *Propiedades viscoelásticas de polímeros*. Nueva York: John Wiley & Sons.
- Figueroa, J., Barragán, K. y Salcedo, J. (2017). Comportamiento reológico en pulpa edulcorada de mango. *Transformación y agroindustria*, 18(3), 615-627.
- Gabriele, D., De Cindio, B. y D'Antona, P. (2001). Un modelo de gel débil para alimentos. *Rheologica Acta*, 40 (2), 120–127
- Gao, C., Yan, D. y Frey, H. (2010). *Polímeros hiperramificados: síntesis, propiedades y aplicaciones*. Hoboken, Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Marcano, R. (2013). *Viscosidad*. Wordpress. Recuperado de <https://marcanord.files.wordpress.com/2013/01/viscosidad-rdmc.pdf>.
- Martín, N., Morales, I., y Roberto, Y. (2002). Uso de la reología en la evaluación de la jalea dentífrica fluida. *Revista cubana*, 36(1), 21-27.
- Ortega, F., Salcedo, E., Arrieta, R., y Torres, R. (2015). Efecto de la temperatura y concentración sobre las propiedades reológicas de la pulpa de mango variedad Tommy Atkins. *Revista Ion*, 28(2), 79-92.
- Ortega, L., Quirino, C., Noguez, N. y Salazar, A. (2016). Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 47(1), 55 -61.
- Osorio, J., Ciro, H. y Mejía, L. (2004). Caracterización textural y fisicoquímica del queso EDAM. *Revista facultad nacional de agronomía Medellín*, 57(1), 2275-2286.

- Perelli, J. (2013). *Resistencia de materiales, elasticidad y plasticidad. Retineo*. Recuperado de <http://www.retineo.es/archivos/Elasticidad2013.pdf>
- Real Farmacopea Española. (2005). *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. Ministerio de Sanidad. España. Recuperado de [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/publi\\_3ra\\_edi.htm](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/publi_3ra_edi.htm)
- Rodríguez-Hernández, A. I., y Tecante, A. (1999). Comportamiento viscoelástico dinámico de geles gellan-icarrageenan y gellan-xanthan. *Food Hydrocolloids*, 13(1), 59-64.
- Sánchez, R., Damas, R., Domínguez, P., Cerezo, P., Salcedo, I., Aguzzi, C. y Viseras, C. (2010). Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *FarmEspaña Industrial*, 12(1), 47-51.
- Silva, V. E. (2018). Superficies de polímeros: fabricación, modificación y aplicaciones. *Int. J. Morphol*, 36(4), 1463-1471.
- Steffe, J. F. (1996). *Viscoelasticity*. Recuperado de <http://phariyadi.staff.ipb.ac.id/files/2013/02/STEFFE-Rheology-Book.pdf>
- Wallingford, L. y Labuza, T. P. (1983). Evaluación de las propiedades de retención de agua de los hidrocoloides alimentarios por métodos físicos / químicos y en una emulsión baja en grasa. *Journal of Food Science*, 48, 1-5.
- Yn-hwang, Lin. (2011). *Viscoelasticidad de polímeros: conceptos básicos, teorías moleculares, experimentos y simulaciones*. Recuperado de <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/3624/1/tema3RUA.pdf>