

---

---

# Determinación de residuos a la ignición de una planta productora de HPMC y MC

---

---

VALENTÍN VILLANUEVA GALLEGOS  
GRADO ACADÉMICO DE INGENIERO EN TECNOLOGÍA DE LA MADERA



## Tesis

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO  
FACULTAD DE INGENIERÍA EN TECNOLOGÍA DE LA MADERA

Directora de tesis: M.C Luz Elena A. Ávila Calderón

MORELIA MICH, NOVIEMBRE, 2019



## RESUMEN

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un polímero no iónico, derivado semisintético de la celulosa, que se obtiene por reacción de álcali de celulosa con una mezcla de cloruro de metileno y óxido de propileno [1], la metilcelulosa (MC) se obtiene de la misma manera que la HPMC sólo que el álcali de celulosa no se mezcla con óxido de propileno.

Derivados macroquímicos (DEMACSA) es una empresa dedicada a la producción de HPMC y MC con aplicaciones farmacéuticas e industriales. Estos procesos industriales son susceptibles a generar impurezas en sus productos como los Residuos a la ignición (ROI).

La generación de residuos a la ignición en el proceso son un gran problema ya que se desconoce si los equipos desprenden metales o por alguna sustancia que podría generarlos. En el presente trabajo se determinó en que etapas del proceso del área llamada Molienda en frío se generan los residuos a la ignición. El estudio se realizó en esta área porque aquí se lleva a cabo el tratamiento físico y se agrega agua blanda para remover un porcentaje de hidróxido de sodio generado por la reacción de álcali celulosa y cloruro de metilo. El método que se utilizó para medir los ROI está avalado por la Farmacopea.

Palabras clave: MC, HPMC, ROI, LV,C, M, NaCl



## ABSTRACT

**H**ydroxypropylmethylcellulose (HPMC) is a non-ionic polymer, semisynthetic derivative of cellulose, which is obtained by reaction of cellulose alkali with a mixture of methylene chloride and propylene oxide [1], methylcellulose (MC) is obtained in the same way as HPMC only cellulose alkali is not mixed with propylene oxide.

Macrochemical Derivatives (DEMACSA) is a company dedicated to the production of HPMC and MC with pharmaceutical and industrial applications. These industrial processes are susceptible to generate impurities in their products such as Residues to ignition (ROI).

The generation of waste to the ignition in the process are a big problem since it is unknown if the equipment gives off metals or for any substance that could generate them. In the present work, it was determined in which stages of the process called cold grinding the waste is generated to the ignition. The study was carried out in this area because the physical treatment is carried out here and soft water is added to remove a percentage of sodium hydroxide generated by the reaction of alkali cellulose and methyl chloride. The method used to measure ROI is supported by the Pharmacopoeia.



## ÍNDICE

Capítulos	Página
<b>Índice de tablas</b>	<b>VII</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>IX</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2 Justificación</b>	<b>5</b>
<b>3 Marco teórico</b>	<b>7</b>
<b>4 Antecedentes</b>	<b>15</b>
<b>5 Objetivos</b>	<b>17</b>
5.1 Objetivos generales . . . . .	17
5.2 Objetivos específicos . . . . .	17
<b>6 Materiales y métodos</b>	<b>19</b>
6.1 Determinación de residuos a la ignición (Farmacopea USP vigente) . . . . .	20
6.1.1 Objetivo . . . . .	20
6.1.2 Alcance . . . . .	20
6.1.3 Equipo . . . . .	21
6.1.4 Materiales . . . . .	22
6.1.5 Cálculos . . . . .	22
6.1.6 Procedimiento . . . . .	22
6.2 Determinación de NaCl (ASTM E534-18 international) . . . . .	24
6.2.1 Objetivo . . . . .	24
6.2.2 Alcance . . . . .	24
6.2.3 Equipo . . . . .	25
6.2.4 Reactivos . . . . .	26
6.2.5 Cálculos . . . . .	26
6.2.6 Procedimiento . . . . .	26

## ÍNDICE

---

6.3	Diseño experimental. . . . .	27
<b>7</b>	<b>Resultados y análisis</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Discusión</b>	<b>35</b>
<b>9</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>37</b>
<b>10</b>	<b>Recomendaciones</b>	<b>39</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>41</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLAS</b>	<b>Página</b>
3.1 Tipos de productos de HPMC. . . . .	11
3.2 Tipos de viscosidades para diferentes productos. . . . .	12
7.1 Cantidad de NaCl y humedad de la HPMC de las diferentes etapas. . . . .	29
7.2 Resumen estadístico para ROI . . . . .	30
7.3 ANOVA para ROI por etapa . . . . .	31
7.4 Método: 95 porcentaje LSD . . . . .	32



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURAS</b>	<b>Página</b>
3.1 Estructura de la celulosa. . . . .	8
3.2 Estructura química de hidroxipropilmetilcelulosa. . . . .	13
6.1 Diagrama de proceso de HPMC (Molienda en frío). . . . .	20
6.2 Muestras húmedas obtenidas del proceso. . . . .	21
6.3 Las muestras secadas después de haber pasado por la termobalanza. . . . .	23
6.4 Las muestras se tomaron a la salida de cada una de las etapas. . . . .	25
7.1 Medias y 95% de Fisher LSD. . . . .	33



## INTRODUCCIÓN

La madera es un material complejo formado principalmente por celulosa, hemicelulosas y lignina (componentes principales), además de otras sustancias orgánicas e inorgánicas (componentes secundarios) y otra cantidad variable de agua [3].

La celulosa es el principal componente de la madera; se caracteriza por ser un polímero lineal de alto peso molecular, compuesto por unidades de anhidro-D-glucopiranosas unidas con enlaces  $\beta$ -1-4 glucosídicos [3].

El porcentaje de celulosa en las plantas varía de acuerdo a su origen. Se presenta un alto contenido en las fibras vegetales y menos en musgos y bacterias. El aislamiento de la celulosa es afectado por los componentes de la pared celular como grasas, ceras, proteínas y pectinas que son fácilmente removidas por extracción con solventes orgánicos y álcalis diluidos. La celulosa es la base de muchos productos técnicos como papel, películas, fibras, aditivos, entre otros [3].

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un derivado de celulosa que forma parte de una familia (ésteres de celulosa) que incluye entre otros a la metilcelulosa (MC), en la cual los sustituyentes son grupos metoxilos. La HPMC presenta en su cadena grupos metilo e hidroxipropilos donde el grado de sustitución molar sólo puede ser de máximo 3 por cadena de glucosa [3].

Difieren principalmente entre sí en su peso molecular, viscosidad, grado de sustitución (DS) y sustitución molar (MS).

A lo largo de la cadena de celulosa, los grupos metilos constituyen zonas hidrofóbicas mientras que los grupos hidroxipropilos son más hidrofílicos. La introducción de estos sustituyentes permite a la HPMC comportarse como surfactante. La utilidad de los éteres no iónicos de celulosa se basa fundamentalmente en cuatro atributos: son espesantes eficientes, presentan actividad superficial, tienen la habilidad de formar películas interfaciales y la capacidad de formar geles termorreversibles [4].

Las interacciones hidrofóbicas son responsables de la formación de los geles de HPMC durante el calentamiento. A medida que la temperatura aumenta, las moléculas adsorben energía traslacional y pierden gradualmente su hidratación, resultando una menor viscosidad. Tienen lugar las interacciones polímero-polímero, debido a interacciones entre los grupos hidrofóbicos, causando así opacidad en la solución y una red infinita que provoca un aumento brusco en la viscosidad y la turbidez si la concentración es relativamente alta [4].

En la industria, la HPMC y la MC producidas son utilizadas de grado farmacéutico, alimenticio y de aplicaciones industriales. La celulosa que se utiliza para la fabricación de HPMC y MC debe de contener una alta cantidad de  $\alpha$ -celulosa y dependiendo de la aplicación, la viscosidad de la celulosa es seleccionada para posteriormente sea uno de los factores para su aplicación. Las celulosas que se utilizan en la empresa varían de distintas viscosidades como puede ser baja y alta viscosidad [13].

Los tipos de productos que se fabrican en la empresa en la que se hizo el estudio se clasifican comercialmente por letras como K, E, F y A, donde la K corresponde a 28 % de metilos y 8 % de propilos, E son 29 % de metilos y 10 % de propilos y la F 29 % de metilos y 6 % de propilos siendo el A el MC. Cada producto se clasifica según el porcentaje que contenga de propilos y metilos que son determinados mediante cromatografía de gases [13].

Las reacciones consisten en varias etapas las cuales se diferencian dependiendo del tipo de producto a fabricar. Entre ellas ocurren la mercerización (humectación de la celulosa con sosa cáustica), la adición de grupos metoxilos (metilación) y la de grupos hidroxipropilos (propilos) a la molécula de la celulosa.

Para cada tipo de producto, además de tener factores como es el contenido de metilos y propilos, también es muy importante la viscosidad con la que se desea obtener el producto. La viscosidad es variable dependiendo del tipo de producto. Uno de los factores para llegar a la viscosidad deseada es el tipo de celulosa que se utiliza en el proceso [13].

La empresa tiene áreas de producción llamadas reacción, molienda en frío y bodega. Cuando la celulosa es procesada en las etapas de reacción para ser convertida en HPMC es pasada al área de molienda en frío, en esta etapa la HPMC pasa por un tratamiento físico para acondicionar el producto en cuestión de densidad, disminuir la humedad del HPMC y moler la HPMC para que pueda ser movido a la bodega.

Unos de los puntos importantes en la industria dedicada a producir productos de grado farmacéutico es identificar y cuantificar los residuos a la ignición (ROI). Los ROI son los residuos no volátiles de una muestra incinerada en presencia de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ). Se desconoce la composición de los residuos a la ignición que se generan en la planta productora

---

de HPMC y MC. Se sabe que un porcentaje es NaOH producido por la reacción química y el otro porcentaje se desconoce. En la planta productora de HPMC y MC se tienen estándares donde el contenido de ROI para producto de farmacia debe de tener un contenido de NaCl de 0.1 % y ROI 0.3 % y para el producto de uso industrial el porcentaje de NaCl es de 1 % y el del ROI es de 1.5 % [13].

La importancia de realizar este trabajo es localizar en qué punto del proceso se incrementan los ROI, ya que los productos fuera de especificación son rechazados y esto genera pérdidas económicas y de control de calidad del producto a la empresa productora de HPMC y MC. Para determinar los residuos se implemento un método avalado por la Farmacopea USP vigente. La Farmacopea tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos de calidad y seguridad de los insumos para la salud, especialmente de los medicamentos, apoyando las acciones de reglamentación sanitaria y promoviendo el desarrollo técnico, científico y tecnológico regional [2]. Los resultados obtenidos permitirán profundizar en el conocimiento de los procesos de producción de HPMC que puedan servir a la industria de nuestro país en este giro comercial.



## JUSTIFICACIÓN

**E**n un proceso industrial de grado farmacéutico es muy importante realizar mediciones de calidad al producto (HPMC), una de las mediciones que se realizan es la cantidad que se generan de ROI durante el proceso. Los ROI pueden generarse debido a la presencia de alguna reacción, desgaste de algún equipo, estado del agua, etc.

Un alto contenido de residuos puede tener repercusiones económicas y en la salud de las personas que consuman el producto.

Es muy importante determinar en que etapa del proceso de molienda en frío se generan los ROI para poder plantear una solución para disminuir la generación de ROI.



## MARCO TEÓRICO

### 3.1. Madera

La madera es un conjunto de células dispares que en un vegetal vivo cumplen tres funciones elementales: conducción de savia, transformación y almacenamiento de productos y sustancias de reserva, así como la función de sostén o soporte vegetal, en los troncos, raíces y ramas de árboles y arbustos desprovistos de su corteza, incluyendo coníferas, latifoliadas (especies dicotiledóneas), así como a las palmeras y especies herbáceas arborescentes (especies monocotiledóneas) [3].

### 3.2. Celulosa

La celulosa es un polisacárido. La fórmula química de la celulosa es  $(C_6H_{10}O_5)_n$  en la que  $n$  es el número de unidades que se repiten o el grado de polimerización [12].

Es la molécula biológica más abundante y constituye el mayor porcentaje de los biopolímeros en la tierra, siendo inclusive mayor que el de todos los demás juntos. Su estructura es lineal y está formada por 2000 a 14000 unidades de  $\beta$ -(1,4) glucosa en cadenas no ramificada, unidas entre sí con enlaces tipo puente de hidrógeno. Es un biopolímero insoluble en agua que posee regiones con un alto ordenamiento (cristalinas), y otras donde el grado de ordenamiento es bajo. Presenta varias formas cristalinas, dando lugar al polimorfismo de la celulosa [14].

La Figura 3.1 se ilustra la estructura de la celulosa, la unidad que se repite en la celulosa consiste en dos unidades consecutivas de anhidro glucosa, conocida como celobiosa. En dependencia de la estructura cristalina existen diferentes tipos de celulosas que se denominan: celulosa I, celulosa II, celulosa III y celulosa IV, dentro de las cuales la más importante es la celulosa II [3].

La celulosa I presenta todas las cadenas de celulosa paralelas y ningún enlace de hidrógeno entre cadenas. En la celulosa I coexisten dos fases: la celulosa  $I\alpha$  (triclínico) y la celulosa  $I\beta$  (monoclínico) en proporciones que varían dependiendo de su origen [3].

En la formación de la molécula de celulosa ocurren reacciones sucesivas entre los grupos hidrox-

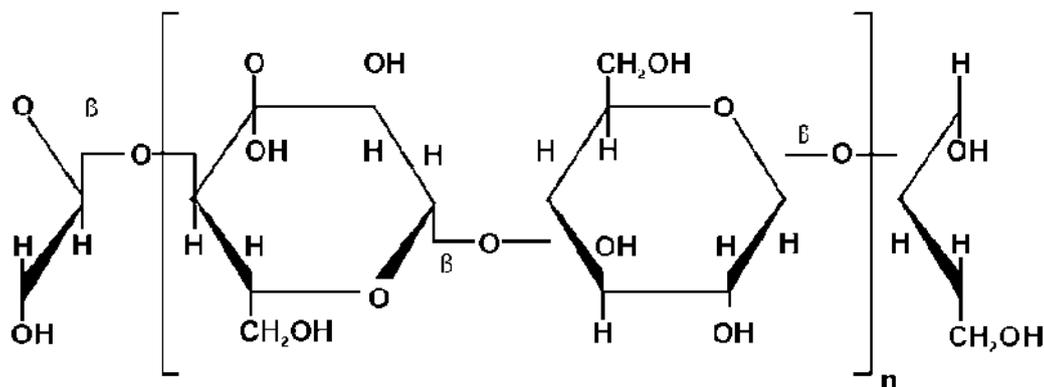


FIGURA 3.1. Estructura de la celulosa. [12].

los del carbono 1 de  $\beta$ -D-glucosa con el carbono 4 de otra  $\beta$ -D-glucosa lo cual da origen a un polímero lineal formado exclusivamente por unidades de  $\beta$ -D-glucosa. En la molécula de celulosa cada unidad de glucosa contiene tres grupos hidroxilos libres enlazados a los carbonos 2, 3 y 6 respectivamente. Los otros dos grupos terminales son diferentes entre sí ya que uno es reductor (hemiacetal) y el otro no. La celulosa es insoluble en la mayoría de los solventes, incluyendo álcalis fuertes; y es difícil aislarla de la madera en forma pura debido a que se encuentra íntimamente ligada con la lignina y las hemicelulosas [12].

Algunas de las propiedades muy importantes de la celulosa son su insolubilidad en agua, su carácter higroscópico y su fuerte afinidad por los solventes polares. Las microfibrillas de celulosa sufren hinchamiento cuando son colocadas en contacto con ciertos agentes químicos. El hinchamiento de la celulosa se divide en dos tipos: intercrystalino e intracrystalino. Para el primer caso, un agente “hinchador” penetra en las regiones amorfas de las microfibrillas y en los espacios que hay entre ellas, pero no cambia su estructura cristalina; en el segundo caso, agentes de hinchamiento más fuertes (soluciones altamente polares) pueden romper el retículo de enlaces de hidrógeno intermoleculares, penetrar seguidamente en las áreas cristalinas y conducir finalmente a su disolución. Entre estos agentes se encuentran las soluciones acuosas de ácidos minerales, soluciones acuosas de cloruro de zinc, tiocianato de calcio, soluciones concentradas de álcalis y complejos metálicos de hidróxido amónico [cuprietilendiamina,  $\text{Cu}(\text{H}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{NH}_2)_2(\text{OH})_2$ , e hidróxido de cupramonio,  $\text{Cu}(\text{NH}_4)(\text{OH})_2$ ] [12].

### 3.3. Hemicelulosas [12].

Las hemicelulosas respecto a la celulosa, son polisacáridos más heterogéneos (constituidos por combinaciones de diferentes monosacáridos), ramificados, de menor grado de polimerización (150 – 200) y amorfos. Son polímeros de cinco azúcares diferentes, de cadena corta.

- Hexosas: glucosa, manosa, galactosa.

- 
- Pentosas: xilosa y arabinosa.

Dependiendo de la especie vegetal, estos azúcares, forman varias estructuras poliméricas; algunas están asociadas con la porción celulósica de la planta, mientras que otras están estrechamente relacionadas con la lignina.

Las hemicelulosas actúan como matriz de soporte para las microfibrillas de celulosa y constituyen el 25 – 35 % de la masa de la célula, porcentaje algo menor en coníferas que en frondosas. Su naturaleza y proporción varían sensiblemente entre las especies.

Las hemicelulosas son responsables de diversas propiedades importantes de las pastas celulósicas. Debido a la ausencia de cristalinidad, su baja masa molecular y su configuración irregular-ramificada, las hemicelulosas absorben agua fácilmente. Este hecho contribuye en propiedades tales como el hinchamiento, movilidad interna y aumento de la flexibilidad de las fibras, así como también influye en la reducción del tiempo y la energía requerida para refinar las pastas celulósicas, y el aumento del área específica o de "ligazón" entre las fibras.

### 3.4. Lignina [12].

Además de la holocelulosa, las fuentes de fibras contienen una sustancia amorfa, altamente polimerizada llamada lignina. La lignina es el componente estructural que suministra a la madera sus propiedades únicas elásticas y de resistencia.

La lignina es un polímero fenólico de unidades de fenilpropano unidas entre sí por enlaces carbono-carbono (C–C) y éter (C–O–C); de estructura amorfa reticulada tridimensional. La naturaleza aromática de las unidades fenólicas hace que la lignina sea hidrofóbica y la red tridimensional le proporcione rigidez a la pared celular y la habilita para resistir las fuerzas de compresión.

Existen diferencias entre el núcleo aromático de la lignina de coníferas y la lignina de latifoliadas. La mayoría de las coníferas poseen lignina de tipo guayacil; la cual está constituida por unidades fenil propano con un oxígeno fenólico y un grupo metoxil.

Los principales grupos funcionales encontrados en la lignina son los siguientes:

- a) Grupos metoxil ( $-\text{OCH}_3$ ). Es el grupo funcional más característico de la lignina (coníferas 16 %, latifoliadas 22 %).
- b) Grupos hidroxilo ( $-\text{OH}$ ). Son de naturaleza variada, es decir, fenólicos, alifáticos primarios, secundarios y terciarios. El contenido de estos grupos es de aproximadamente 10 %, tanto para coníferas como para latifoliadas.
- c) Grupos carbonil y carboxil.
- d) Grupos éter ( $\text{R}-\text{O}-\text{R}$ ), los cuales pueden ser aromáticos o alifáticos.
- e) Enlaces dobles ( $-\text{C}=\text{C}-$ ).
- f) Grupos ésteres ( $-\text{C}-\text{O}-\text{R}$ ), que se pueden presentar en algunas latifoliadas.

A diferencia de los carbohidratos de la madera, la estructura química de la lignina es irregular en el sentido de que los diferentes elementos estructurales (unidades de fenilpropano) no están enlazados entre sí en ningún orden sistemático. La frecuencia de los diferentes tipos de enlaces y el contenido de grupos funcionales (hidroxilo fenólicos, hidroxilo alifáticos, metoxilo, carbonilo), que afectan a su reactividad y facilidad de eliminación, varían considerablemente entre las especies vegetales e incluso dentro de las paredes celulares. Es el único componente de la pared celular que absorbe en el ultravioleta.

La lignina es la sustancia que le confiere rigidez a las paredes celulares y, en algunas partes de la madera, se presenta como un agente permanente de ligazón o unión entre las células; generando con ello una estructura resistente al impacto, compresión y doblado. La resistencia a la compresión longitudinal de la madera se debe a su contenido de lignina y al ángulo de inclinación de las microfibrillas en la capa S2. La lignina ofrece protección a la madera contra la degradación microbiana y permite reducir el nivel de higroscopicidad.

Sus propiedades hidrofóbicas confieren a las paredes de las células muertas un grado de hidroestabilidad que es muy ventajosa. Para que dichas células continúen su función como elementos estructurales o conductores en el tejido maderero es necesaria la presencia de lignina. Sin ella, las fibras colapsarían rápidamente una vez liberado el protoplasma.

La estructura básica de la lignina, su porcentaje y su distribución a través de las paredes celulares difieren según sus orígenes (coníferas, frondosas, plantas anuales), su situación en la planta y la naturaleza, edad y condiciones de crecimiento de las células. Así, por ejemplo, las coníferas poseen un mayor porcentaje de lignina que las frondosas y éstas mayor que las pajas de cereales; la facilidad de degradación y eliminación de lignina durante la cocción sigue el orden inverso al indicado anteriormente; la localización de lignina en la lámina media (estrato intercelular) es más acusada en frondosas que en coníferas. En la madera normal el contenido en lignina es menor que en los nudos y que en la madera de compresión.

### **3.5. Éteres de celulosa [17].**

Se trata de derivados semisintéticos de la celulosa. Los más utilizados son los no iónicos, que han encontrado una gran aplicación en el campo de los sistemas matriciales hidrofílicos.

Entre ellos la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ocupa un lugar destacado. Además, la formulación de comprimidos matriciales puede requerir la adición de excipientes, adicionados ya sea con el fin de aumentar el tamaño del comprimido o de modificar la velocidad de liberación. El interés de los derivados de celulosa en Tecnología Farmacéutica se debe, entre otras razones, fundamentalmente a su utilidad para el desarrollo de formas de liberación modificada de administración oral, a las que los principios activos se pueden incorporar tanto disueltos como en fase sólida. Los polímeros están disponibles en el mercado en forma de polvos o granulados, con diferente tamaño de partícula. Se caracterizan por ser térmicamente estables y muy resistentes a la acción de los microorganismos. Su estabilidad frente a los sistemas enzimáticos es también elevada, sobre todo en variedades con un alto grado de sustitución, y esto les permite mantener su estructura

---

inalterada durante prolongados períodos de tiempo y atravesar el tracto gastrointestinal sin sufrir transformaciones.

Entre las propiedades que han hecho de los éteres de celulosa los candidatos idóneos para la formulación de matrices hidrofílicas cabe destacar las siguientes:

- a) Son directamente compresibles.
- b) Permiten la incorporación de una relativamente alta proporción de principio activo.
- c) Se hidratan fácilmente a temperatura corporal.
- d) Pequeños cambios en el proceso de fabricación no afectan de una manera significativa a la cesión del fármaco.

El carácter hidrofílico de los éteres de celulosa está fuertemente condicionado por la naturaleza de sus sustituyentes y por su grado de sustitución molar. El grado de sustitución (DS), que representa el número medio de sustituyentes unidos a los grupos hidroxilo de cada unidad de glucosa anhidra, es un parámetro de gran interés para la identificación de las distintas variables. También pueden formarse cadenas laterales al producirse sustituciones adicionales sobre los grupos hidroxialquilo. El parámetro sustitución molar (MS) es un índice del número medio de moléculas de reactivo alquilante que se han incorporado por cada unidad de glucosa anhidra. La relación entre ambos parámetros, MS y DS, proporciona información sobre la longitud media de las cadenas laterales.

### 3.6. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

La HPMC está disponible desde los años 60 en diferentes variedades con distintos pesos moleculares y grados de sustitución (tabla 3.1).

<b>Tipo de producto</b>	<b>Metilos %</b>	<b>Propilos %</b>
K	22	08
E	29	10
F	29	06
A	29	00

TABLA 3.1. Tipos de productos de HPMC [13].

En la tabla 3.2 se clasifica los tipos de productos de HPMC y MC dependiendo de sus viscosidades y celulosa.

<b>Celulosa</b>	<b>Tipo de producto</b>	<b>Viscosidades</b>
Celulosa 1	K(2208)	400LV
	E(2910)	5LV, 6LV, 15LV, 50LV, 80LV
	F(2906)	50LV
	A	15LV, 4C
Celulosa 2	K(2208)	4M
		4M, 15M
Celulosa 3	K(2208)	15M, 100M
		15M
	A	4M, 16M, 40M

TABLA 3.2. Tipos de viscosidades para diferentes productos [13].

Cuando la HPMC entra en contacto con el agua, interacciones polímero-agua reemplazan las interacciones polímeropolímero. Las moléculas poliméricas adoptan una configuración más o menos extendida dependiendo de su grado de viscosidad, aumentando también su volumen hidrodinámico. La HPMC de alto grado de viscosidad está formada por macromoléculas de gran tamaño y producen mucílagos de alta viscosidad. La hidratación de la HPMC se ve afectada de forma muy significativa por la temperatura (figura 3.2).

A medida que la temperatura del gel se incrementa, el polímero pierde su agua de hidratación, lo que ocasiona un descenso de la viscosidad relativa. El efecto de la temperatura sobre la viscosidad de las dispersiones acuosas de los éteres de celulosa es consecuencia de las interacciones que se producen, en disolución, entre las macromoléculas y el agua. A medida que el polímero pierde agua de hidratación tienen lugar interacciones polímero-polímero, primariamente causadas por los sustituyentes metoxi -de naturaleza hidrofóbica- originando un marcado incremento en la viscosidad relativa. Es lo que se conoce como punto gelificación térmica. Otro fenómeno que se observa en los geles de HPMC cuando aumenta la temperatura, es la precipitación de las macromoléculas, lo que se puede poner de manifiesto por medidas de transmisión de luz. Las temperaturas a las que la transmisión de luz de una dispersión de polímero en agua alcanza el 97.5 y el 50 % se conocen como temperatura de precipitación incipiente y “cloud point”, respectivamente.

La distribución de las moléculas de agua en la cadena celulósica condiciona de forma importante las propiedades fisico-químicas del polímero y de las formas de dosificación de las que entra a formar parte. La estabilidad química y las propiedades de flujo y de compactación dependen en gran medida de su contenido en humedad [17].

### 3.7. Metilcelulosa (MC)

La metilcelulosa es un derivado de la celulosa. Se obtiene cuando se trata la celulosa alcalina con cloruro de metilo [16].

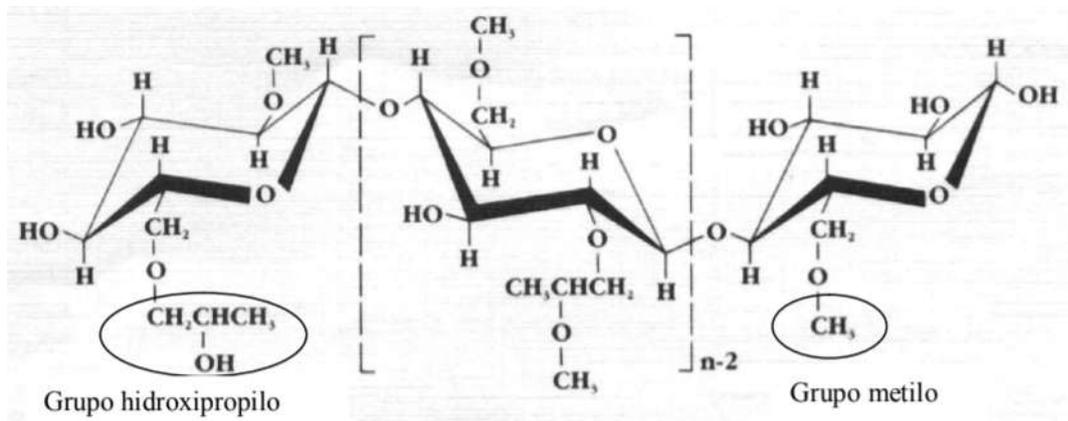


FIGURA 3.2. Estructura química de hidroxipropilmetilcelulosa. [4].

La MC se utiliza mucho en restauración y conservación de papel por su fácil preparación y empleo, para consolidar, pegar y fijar. Producen partículas transparentes sólidos y delgados, son excelentes lubricantes y tiene buenas propiedades adhesivas. A veces se mezcla con PVA, colas vegetales o con carboximetilcelulosa de sodio para mejorar sus propiedades [16].

Se vende con los nombres comerciales como Culminal, Tylose MH, Glutofix.

Posee las siguientes características [16]:

- Buena resistencia mecánica.
- El pH y la resistencia mecánica no disminuyen en exceso a través del tiempo.
- Reversible con agua y no amarillea mucho al envejecer.
- Insoluble en agua caliente pero soluble en etanol y acetona.
- Buena resistencia al ataque de microorganismos.
- Contiene más del 95 % de agua.
- Viscosidad elevada en bajas concentraciones.
- Tiene poder humectante.
- Es útil en detergentes.
- No es tóxico.

### 3.8. ROI

Los residuos a la ignición son los residuos no volátiles de una muestra incinerada en presencia de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ). Los ROI son sustancias inorgánicas presentes en una sustancia orgánica [4].

### **3.9. Cloruro de metilo**

El cloruro de metileno, conocido también como diclorometano, es un líquido incoloro de olor levemente dulce que no se evapora ni se enciende fácilmente. Es ampliamente usado como solvente industrial y para remover pintura. Se puede encontrar en algunos aerosoles y en plaguicidas y se usa en la manufactura de cinta fotográfica. El cloruro de metileno puede encontrarse en algunas pinturas en aerosol, en productos para limpiar automóviles y en otros productos de uso doméstico. El cloruro de metileno no parece existir naturalmente en el ambiente. Se fabrica a partir de gas metano o de alcohol de madera. La mayor parte del cloruro de metileno liberado al ambiente proviene de su uso como producto final en varias industrias y del uso de aerosoles y removedores de pintura en el hogar [7].

### **3.10. Óxido de propileno [5]**

Es un material peligroso por su inflamabilidad, reactividad y toxicidad, se puede distribuir y manipular de forma segura si se toman las precauciones adecuadas.

El óxido de propileno es un líquido incoloro muy volátil y con un ligero olor a éter que resulta extremadamente inflamable, con un punto de inflamación de  $-37^{\circ}C$  y un amplio rango de explosividad, entre 1,7 – 37 % vol en aire. El vapor es más pesado que el aire y se dispersa a nivel del suelo, con el consiguiente riesgo de ignición a mayor distancia y de retorno de la llama. El óxido de propileno tiene una energía de ignición de 0,13 *mJ*.

Las bases, los ácidos y los haluros metálicos pueden provocar polimerización violenta. El óxido de propileno puede formar peróxidos y por lo tanto puede polimerizarse. Reacciona de forma violenta y con peligro de fuego y explosión con oxidantes, ácidos orgánicos e inorgánicos, bases orgánicas e inorgánicas, anhídridos, cloruros de hierro, aluminio y estaño, cloro, aminas, amoníaco y metales alcalinos. No se debe utilizar materiales absorbentes con base de arcilla.

## ANTECEDENTES

**D**urante un estudio de determinación de ROI (residuos a la ignición) [11] se comparó la eficiencia de utilizar una mufla (método clásico de la farmacopea) y otro utilizando un microondas. Donde se concluyó que un horno de microondas funciona como un horno de mufla programable calentado eléctricamente, a la luz del hecho de que la energía de microondas se convierte en energía térmica y esto actúa sobre las muestras. Como resultado, también se pueden usar crisoles de platino. La ventaja reside en la automatización, ya que se pueden procesar hasta nueve muestras en paralelo en los recipientes de cuarzo seleccionados y puede omitirse la etapa de incineración preliminar, que demoró hasta 4 h, según el comportamiento de la sustancia. Aquellos que se espuman y/o salpican, también pueden manejarse adecuadamente mediante la selección de crisoles apropiados como platos planos y/o protectores de salpicaduras hechos de papel de filtro de cuarzo. Como resultado, la determinación de la ceniza sulfatada se realiza de una manera más controlada, más automatizada y más segura, ya que no se produce contacto con gases residuales tóxicos y/o cáusticos ni con superficies calientes, que con el método clásico.

En un estudio de concentración de metales pesados en fitofármacos se concluyó que la técnica de digestión propuesta es adecuada para la determinación de la concentración de metales pesados en fitofármacos. La simplicidad y versatilidad del procedimiento lo hace atractivo para su uso en el control de calidad farmacéutica de plantas medicinales. Este estudio también mostró que las dosis de metales pesados asociados con productos argentinos de *Hypericum perforatum* que podrían ingerirse en condiciones normales no deberían afectar drásticamente la salud humana. Sin embargo, los paradigmas de evaluación de riesgos podrían subestimar los efectos sobre los niños y las personas mayores que pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de las bajas dosis ingeridas de metales pesados [8].

En un estudio de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) sobre las propiedades reológicas de los polímeros hidrofílicos con los cuales se elaboran medicamentos orales sólidos, podrían afectar la cinética de liberación del fármaco una vez que se encuentren en contacto con los fluidos gastrointestinales. La HPMC y la carboximetilcelulosa sódica (CMCNa) son ampliamente utilizadas en la elaboración de tabletas, por lo cual se estudiaron sus propiedades viscoelásticas a diferentes pH's, a partir de disoluciones y tabletas hidratadas de los polímeros individuales y de sus mezclas. Se observaron diferencias en el comportamiento viscoelástico entre las disoluciones y las tabletas, el cual fue dependiente del pH y de la proporción de los componentes. A pH 1.3 se observaron las mayores diferencias. En ningún caso se detectó la formación de geles verdaderos [6].

En el estudio del hidroxipropilmetilcelulosa se concluyó que tanto en las disoluciones como en las tabletas hidratadas, elaboradas con los componentes individuales, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento viscoelástico a pH's 3.0, 5.0 y 7.0. La diferente viscoelasticidad presentada por las muestras de CMCNa a pH 1.3, está probablemente dada por el grado de ionización del polímero y su menor solubilidad a este pH. En las tabletas hidratadas de los polímeros individuales se apreció un comportamiento diferente al de las disoluciones. Las tabletas hidratadas de HPMC mostraron módulos dinámicos notablemente mayores y con mayor carácter elástico, que las de CMCNa, contrario a lo que sucedió en las disoluciones. Los módulos dinámicos de las tabletas con la mezcla HPMC/CMCNa 80/20 a pH 1.3, fueron significativamente mayores que a pH's 3.0, 5.0 y 7.0, y aumentaron con la proporción de HPMC. Al parecer, esto es debido a la hidratación preferencial de la HPMC sobre la CMCNa, causada probablemente, por un hinchamiento incompleto de esta última, debido a su alto peso molecular, así como al incremento en la ionización del hidrogel de la CMCNa en la interfase, la cual controla la difusión de agua. Existe cierto grado de interacción entre los polímeros en la mezcla de HPMC/CMCNa en disolución, ya que la magnitud de los parámetros experimentales, fue ligeramente superior a los calculados de acuerdo con la aportación individual de cada uno de ellos, es decir, la viscoelasticidad no depende únicamente de la composición de la muestra. Sin embargo, estas pequeñas interacciones macromoleculares adicionales entre HPMC y CMCNa, no se pueden considerar como una sinergia reológica, estrictamente hablando, ya que dependen tanto del volumen hidrodinámico de ambos polímeros, como del grado de ionización del polielectrolito, situaciones que son diferentes en las tabletas hidratadas de la mezcla [6].

En cuanto a cuantificación de ROI en plantas de HPMC y MC no se encontraron datos en la literatura consultada.

**OBJETIVOS****5.1 Objetivos generales**

- Determinar la etapa del proceso en que se incrementan los residuos a la ignición (ROI) y analizar la razón de su generación.
- Proponer alternativas de solución para la reducción de los ROI.

**5.2 Objetivos específicos**

- Determinar la ubicación donde se realizará el muestreo de HPMC.
- Determinar la cantidad de ROI presentes en cada muestra.
- Determinar la humedad de cada muestra y la cantidad de cloruro de sodio.



## MATERIALES Y MÉTODOS

**A**nalizar y comprender el proceso de producción de HPMC y MC fue fundamental para poder determinar en que etapas del proceso se debe realizar el muestreo y poder determinar el causante del incremento de ROI en el producto HPMC.

En la figura 6.1 se muestra el diagrama de proceso y los puntos de muestreo donde se obtuvieron las muestras de HPMC antes y después de cada equipo por el cual pasa el producto en el área de molienda en frío. La recolección de las muestras se realizaron en una bolsa de polietileno transparente. El tipo de HPMC recolectado fue de uso farmacéutico ya que es el producto que requiere cantidades muy pequeñas de ROI.

Las muestras de HPMC se eligieron de la campaña 924, carga 271 y la celulosa fue de tipo Celulosa 1 con una viscosidad de 50 LV, en la tabla 3.2 se explican los diferentes tipos de productos y viscosidades de HPMC.

Una vez recolectadas las muestras de HPMC se llevaron al laboratorio de calidad donde se colocaron en unos recipientes de aluminio para poder determinar su contenido de humedad en una termobalanza y poder secar las muestras ya que el método de la Farmacopeia lo requiere para determinar el contenido de ROI. En la figura 6.2 se muestran las muestras colocadas en el recipiente de aluminio.

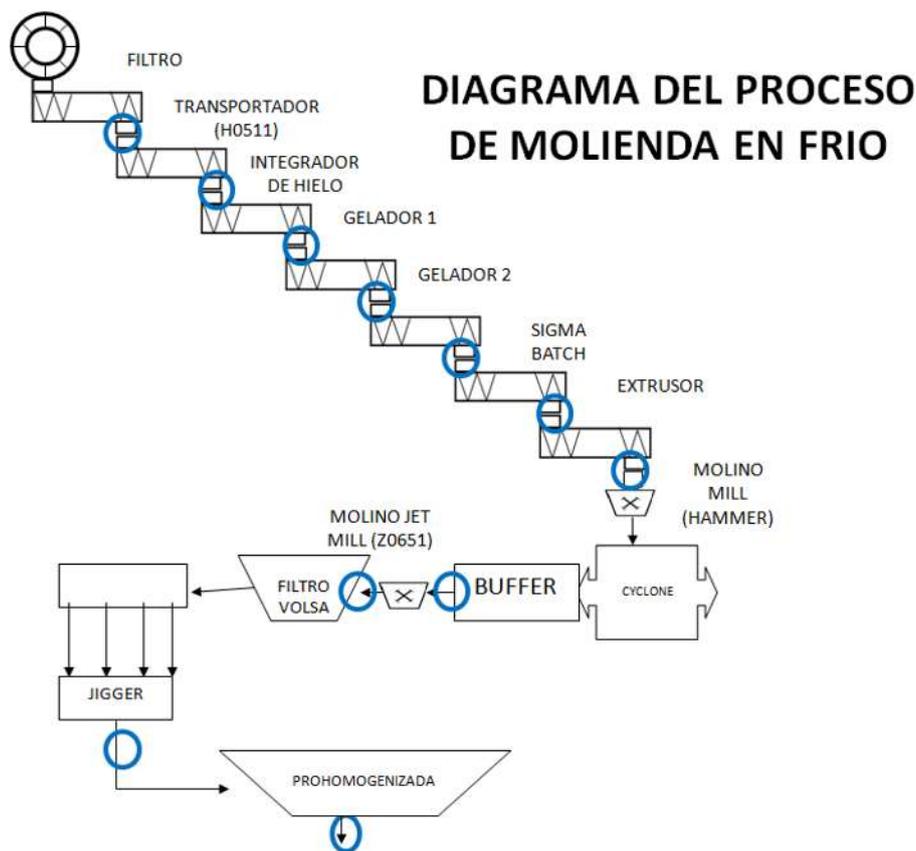


FIGURA 6.1. Diagrama de proceso de HPMC (Molienda en frío).

Los métodos que se utilizaron para determinar la cantidad de residuos a la ignición y el cloruro de sodio se describen a continuación.

## 6.1 Determinación de residuos a la ignición (Farmacopea USP vigente)

### 6.1.1 Objetivo

Describir el método analítico para determinar la cantidad de residuos a la ignición en el laboratorio de calidad de la planta productora de HPMC y MC, de acuerdo a la farmacopea USP vigente.

### 6.1.2 Alcance

Este procedimiento aplica a productos de HPMC y MC grado farmacéutico, alimenticio y PVC.

## 6.1. DETERMINACIÓN DE RESIDUOS A LA IGNICIÓN (FARMACOPEA USP VIGENTE)

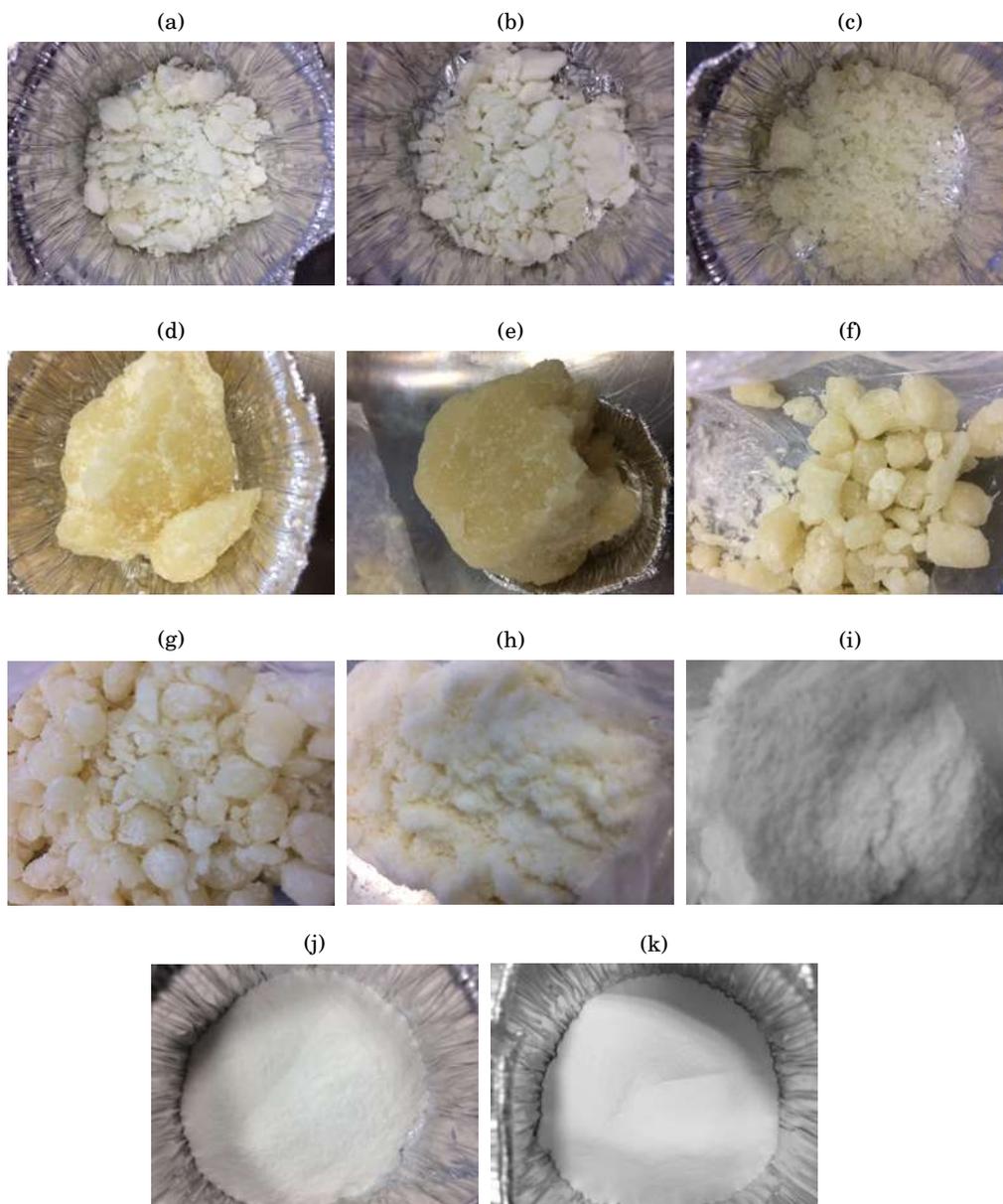


FIGURA 6.2. Muestras húmedas obtenidas del proceso.

(a) Filtro. (b) Transportador. (c) Integrador de hielo. (d) Gelador 1. (e) Gelador 2. (f) Sigma Batch. (g) Extrusor. (h) Caída del Búffer. (i) Jet Mill. (j) Criba. (k) Prohomogenizada.

### 6.1.3 Equipo

- Balanza analítica con precisión a 0.0000 g. Mettler AE-200, TAG BALA-200.
- Mufla eléctrica Felisa. TAG MUF-2000.
- Parrilla eléctrica marca Felisa.

- Desecador.
- Pinzas para manejo de crisol caliente.

#### 6.1.4 Materiales

- Ácido sulfúrico concentrado.
- Guantes de hilo.
- Muestras de HPMC.

#### 6.1.5 Cálculos

$$(6.1) \quad \%ROI = \frac{(w_{cf} - W_{cv}) * 100}{(w_{ci} - W_{cv})}$$

Donde:

$w_{cf}$  = Peso del crisol con los residuos a la ignición.

$w_{ci}$  = Peso del crisol con muestra al inicio.

$W_{cv}$  = Peso del crisol vacío.

#### 6.1.6 Procedimiento

1. Se calcinó un crisol de porcelana en una mufla a  $600^{\circ} \pm 50^{\circ}C$  por al menos 30 minutos. Se enfrió en un desecador lleno con Sílica Gel para absorber la humedad por al menos 2 horas.

**Nota 6.1.** *El paso 1 solo se realiza si los crisoles son nuevos deben de ser calcinados a  $600^{\circ} \pm 50^{\circ}C$  por al menos 30 minutos; al menos 5 veces antes de su uso, en caso de no ser nuevos solo se deben de poner en la estufa a peso constante.*

2. En caso de no ser un crisol nuevo debe de ponerse en una estufa por lo menos 30 minutos para secar el crisol y dejarlo a peso constante.
3. Al sacar el crisol de la estufa debe pasarse a un desecador hasta que este frío (1 hora aproximadamente).
4. La muestra de HPMC se dejó en la estufa o termobalanza hasta que pierda su humedad y poner la muestra en un desecador hasta que esta se enfríe por completo. En la figura 6.3 se ilustran las muestras ya secas.

Las muestras 6.3(g), 6.3(e), 6.3(f), 6.3(g) se desmenuzaron para poder eliminar el contenido de humedad presente en ellas, para desmenuzar las muestras se utilizaron guantes de látex para evitar contaminar las muestras con suciedad de las manos.

## 6.1. DETERMINACIÓN DE RESIDUOS A LA IGNICIÓN (FARMACOPEA USP VIGENTE)

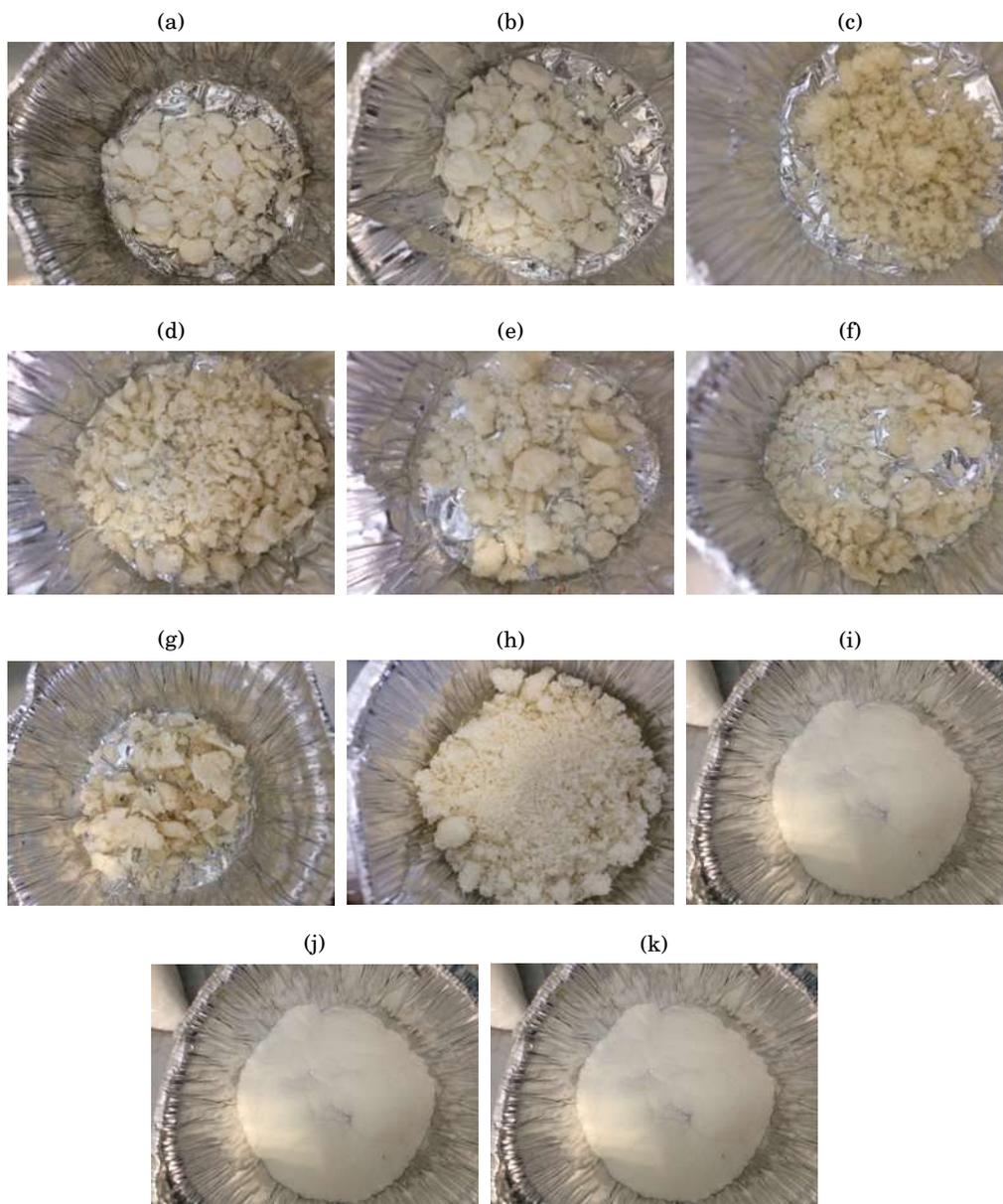


FIGURA 6.3. Las muestras secadas después de haber pasado por la termobalanza.  
(a) Filtro. (b) Transportador. (c) Integrador de hielo. (d) Gelador 1. (e) Gelador 2. (f) Sigma Batch. (g) Extrusor. (h) Hammer Mill. (i) Jet Mill. (j) Criba. (k) Prohomogenizada.

**Nota 6.2.** En la figura 6.3 las muestras 6.3(i), 6.3(j) y 6.3(k) físicamente son similares ya que después del jet mill la HPMC solo pasa por etapas de filtros.

5. Una vez que se haya enfriado la muestra de HPMC y el crisol este en peso constante se peso el crisol sin la muestra ( $W_{cv}$ ), una vez registrado el peso del crisol se agrego de 1 a 2 g

de HPMC y se registro como ( $w_{ci}$ ).

6. Se agrego 1 ml de  $H_2SO_4$  humedeciendo la HPMC y calentando ligeramente en una parrilla eléctrica hasta que no presente humos blancos.
7. Se adicionó 1 ml de  $H_2SO_4$  y se calentó en una parrilla eléctrica por 20 min hasta que no presente humos blancos.

**Nota 6.3.** *Para la determinación de ROI de la muestra 6.3(h) se debe de tener mucho cuidado ya que si no se agrega por las paredes el  $H_2SO_4$  y se mantiene una temperatura estable puede ocasionar reacciones muy bruscas y eso ocasionaría una mala medición de ROI.*

8. Se calcinó el crisol en la mufla a  $600^\circ \pm 50^\circ C$  hasta que todo el producto carbonizado sea incinerado (por al menos 2 horas).

**Nota 6.4.** *Al sacar las muestras de la mufla se debe de apagar la campana ya que puede ocasionar que las cenizas se vuelen.*

9. Al sacar las muestras de la mufla se pasaron a una placa de calentamiento por al menos 30 min para bajar la temperatura de los crisoles, una vez se haya bajado la temperatura de los crisoles se pasaron a un desecador para poder enfriar los crisoles completamente.
10. Una vez que se hayan enfriado los crisoles se pesaron en una balanza analítica y registro el peso como  $w_{cf}$  y se realizaron los cálculos utilizando la formula 6.1 para la determinación de ROI. En la figura 6.4 se muestran las muestras ya calcinadas.

**Nota 6.5.** *A todas las muestras se les determino la cantidad de ROI un total de 3 repeticiones para asegurar mediciones correctas.*

## **6.2 Determinación de NaCl (ASTM E534-18 international)**

### **6.2.1 Objetivo**

Describir el método analítico para determinar la cantidad de cloruro de sodio el cual es considerado como impureza en la HPMC y MC.

### **6.2.2 Alcance**

Este procedimiento aplica a productos de HPMC y MC en proceso y como producto terminado.

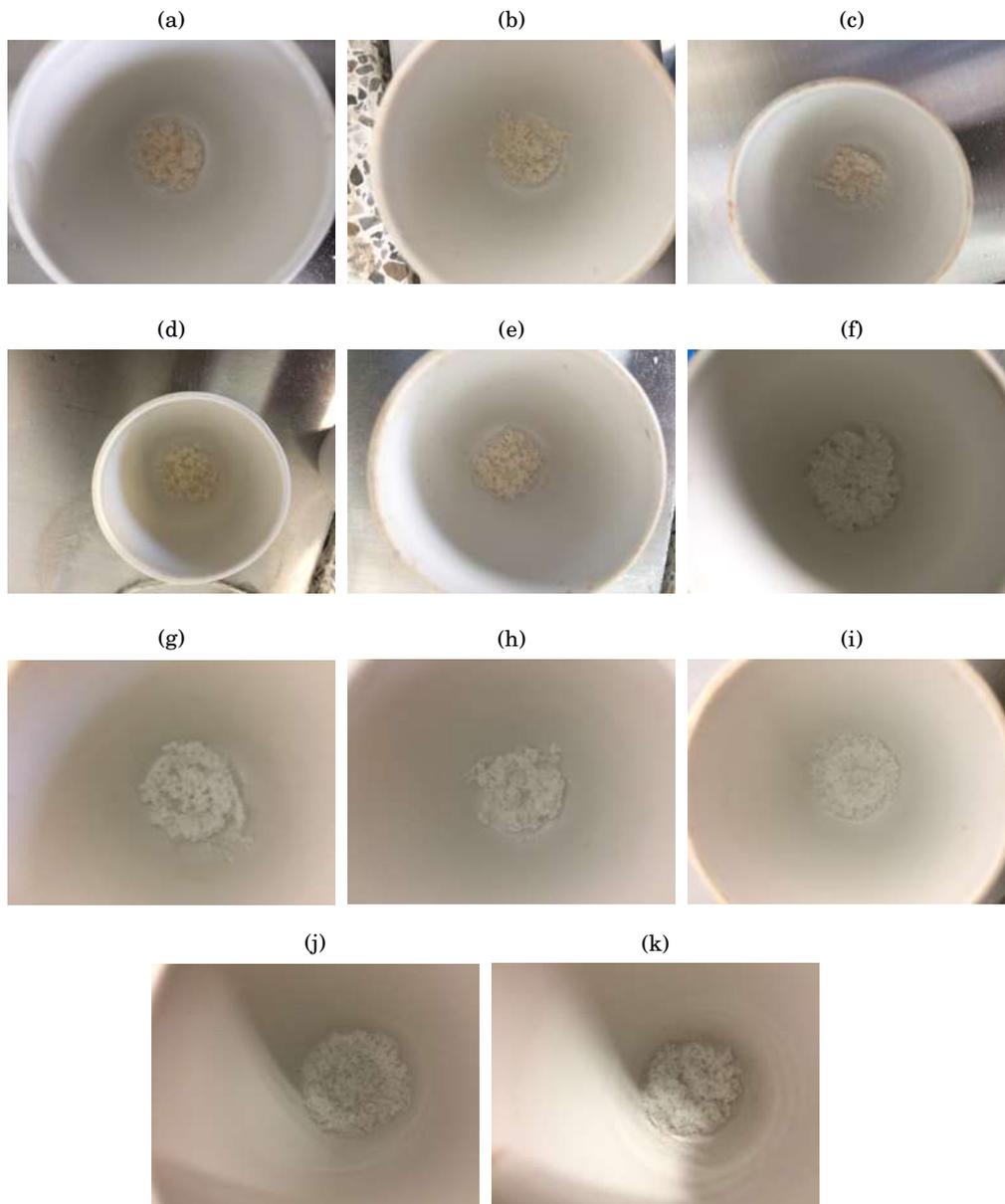


FIGURA 6.4. Las muestras se tomaron a la salida de cada una de las etapas. (a) Filtro. (b) Transportador. (c) Integrador de hielo. (d) Gelador 1. (e) Gelador 2. (f) Sigma Batch. (g) Extrusor. (h) Hammer Mill. (i) Jet Mill. (j) Criba. (k) Prohomogenizada.

### 6.2.3 Equipo

- Balanza analítica con precisión a 0.0001 g. Ohaus Pioneer, TAG BALA-200.
- Bureta graduada.
- Aplicadores.

- Vaso precipitados de 250 ml.

#### 6.2.4 Reactivos

- Solución de  $AgNO_3$  0.05 N.
- Solución de  $HNO_3$  1 : 1.
- $K_2CrO_4$  al 10 %.

#### 6.2.5 Cálculos

$$(6.2) \quad \%NaCl = \frac{AgNO_3(ml) * AgNO_3(N) * 5.85}{W}$$

Donde:

$$Meq_{NaCl} * 100 = 5.85$$

$AgNO_3(ml)$  = Volumen en mililitros de  $AgNO_3$  gastado en la titulación.

$AgNO_3(N)$  = Normalidad de la solución de  $AgNO_3$ .

$W$  = Peso de la muestra.

$$(6.3) \quad Muestra = \frac{1g}{100\% - humedad\%} * 100$$

Donde:

$Muestra(g)$  = Cantidad de HPMC a pesar.

$humedad(\%)$  = Humedad del HPMC mayor al 5 %.

#### 6.2.6 Procedimiento

1. Se homogeneizó la muestra en polvo y se pesaron 1.03 g de muestra sin corrección de pérdida al secado.

**Nota 6.6.** *En caso de tener una muestra con humedad mayor al 5 % se debe emplear la formula 6.3 para pesar la HPMC tomando en cuenta la humedad.*

2. Se midió aproximadamente 50 – 100 ml de  $H_2O$  caliente a una temperatura aproximada de 60 – 85°C en un vaso de precipitados de 250 ml.
3. Se agrego una gota de  $HNO_3$  1 : 1 y el contenido de gotero de cromato de potasio.
4. Se neutralizó el agua adicionando  $AgNO_3$  0.05 N manteniendo la agitación hasta el vire de la solución a color ladrillo. Se adicionó el producto al agua agitando para dispersar el material.

**Nota 6.7.** *El producto que no está completamente hecho polvo se agitó con un agitador eléctrico de laboratorio para que se disperse completamente.*

5. Se tituló con  $AgNO_3$  0.05 N, hasta vire a rojo ladrillo, y se anotó el consumo de solución y se realizaron los cálculos con la formula 6.2.

Para determinar la etapa donde se generan los ROI se realizaron análisis estadísticos para poder localizar el punto donde se generan los ROI en mayor proporción.

### 6.3 Diseño experimental.

Para verificar si existe diferencia estadísticamente significativa entre las etapas se empleó un diseño completamente al azar (DCA). Se realizaron Análisis de varianza (ANOVA) para cada una de las variables en estudio (ROI y NaCl), considerando los 11 puntos de análisis en el proceso y  $n = 3$  usando el paquete estadístico Statistica versión 7.0 Statsoft.

El modelo estadístico correspondiente a tal diseño es el siguiente [10]:

$$Y_i = \mu + \tau_i + \varepsilon_i$$

dónde:

$Y_i$  = variable de respuesta

$\mu$  = efecto medio general

$\tau_i$  = efecto de cada punto de estudio

$\varepsilon_i$  = error aleatorio

En los casos en que el ANOVA muestren diferencias significancia en la prueba de F, se realizará la prueba de Diferencia Significativa Honesta (DSH) de Tukey con un nivel de confianza del 95 % ( $\alpha = 0,05$ ), partiendo de las hipótesis planteadas a continuación:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k = \mu$$

$$H_A : \mu_i \neq \mu_j \text{ para algún } i \neq j$$



## RESULTADOS Y ANÁLISIS

Para determinar las cantidades de ROI presentes en la HPMC se determinaron el contenido de humedad y el NaCl de cada una de las muestras obtenidas en las etapas del proceso, dichas mediciones se muestran en la tabla 7.1.

<b>Etapas de proceso</b>	<b>Contenido de NaCl %</b>	<b>Contenido de humedad %</b>
Filtro	0.0503	37.1
Transportador	0.0592	36.62
Integrador de hielo	0.0592	50.98
Gelador 1	0.0503	42.43
Gelador 2	0.0592	42.89
Sigma Bath	0.0592	38.33
Extrusor	0.0592	41.54
Hammer Mill	0.0592	36.9
Jet Mill	0.0528	2.54
Criba	0.0533	2.54
Prohomogenizada	0.0557	2.31

TABLA 7.1. Cantidad de NaCl y humedad de la HPMC de las diferentes etapas.

El contenido de NaCl se determinó para poder verificar que la sal no es el causante del incremento del ROI ya que el elemento Na es considerado un metal ligero, el NaCl se genera en el proceso de reacción debido a la reacción entre el álcali de celulosa y la MC (metil celulosa). El contenido de NaCl generado no varía mucho entre las etapas ya que la sal es

removida en su mayor parte en el filtro y en las siguientes etapas ya no se genera mas sal. El contenido de NaCl generado es muy bajo para poder concluir que es el causante del incremento de los ROI. El contenido de humedad solo se determinó para poder calcular el contenido de NaCl en la HPMC.

En la tabla 7.2 se muestra el resumen estadístico de los ROI de cada una de las 11 etapas. Este análisis nos muestra los promedios de las mediciones de cada etapa y una desviación estándar de cada una de las etapas.

Clave	Recuento	Promedio	desviación estándar	Coefficiente de variación	Mínimo	Máximo	Rango
Filtro	3	0.281667	0.0139091	4.94%	0.2701	0.2971	0.027
Transportador	3	0.2907	0.0167628	5.77%	0.278	0.3097	0.0317
Integrador de hielo	3	0.294167	0.0125001	4.25%	0.2817	0.3067	0.025
Gelador 1	3	0.299667	0.00865814	2.89%	0.2908	0.3081	0.0173
Gelador 2	3	0.304	0.00285132	0.94%	0.3011	0.3068	0.0057
Sigma Bath	3	0.310667	0.0101323	3.26%	0.3028	0.3221	0.0193
Extrusor	3	0.310533	0.00922894	2.97%	0.3	0.3172	0.0172
Hammer Mill	3	0.338967	0.0102002	3.01%	0.3273	0.3462	0.0189
Jet Mill	3	0.340333	0.0158406	4.65%	0.3223	0.352	0.0297
Criba	3	0.3456	0.00940638	2.72%	0.336	0.3548	0.0188
Prohomogenizada	3	0.347333	0.00897459	2.58%	0.338	0.3559	0.0179
Total	33	0.314876	0.0250226	7.95%	0.2701	0.3559	0.0858

TABLA 7.2. Resumen estadístico para ROI.

La desviación estándar obtenida de cada etapa presenta variaciones no muy altas siendo la etapa del filtro, transportador, integrador de hielo y jet mill las mas altas, En las etapas de filtro, transportador e integrador de hielo existen variaciones posiblemente debido a la porosidad de la HPMC ya que al impregnar la HPMC con el ácido sulfúrico provoca una reacción muy pronta dando como resultado una variación al momento de medir los ROI. La variación en la etapa del jet mill es debido a que después del hammer mill existe un aumento considerable de ROI y puede haber metales provocando una variación en las mediciones de ROI.

En el coeficiente de variación se puede identificar las variaciones mas altas donde se observa la etapa del filtro, transportador, integrador de hielo y jet mill estás variaciones se dan por causas explicadas en el párrafo anterior. Las variación total de todo el proceso de molienda en frío es de 7.95 %, este porcentaje nos demuestra que existen variaciones significativas durante el proceso. Durante el proceso de molienda en frío se inicia con un porcentaje de ROI de 0.2701 % y finaliza

---

con 0.3559 % dándonos un rango de ganancia de ROI de 0.0858 % durante el proceso.

Para identificar si existe al menos una diferencia significativa en alguna etapa del proceso se realizó un análisis ANOVA que se muestra en la tabla 7.3 donde los muestra que al menos en una etapa existe diferencia significativa debido al valor de P.

<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>Gl</b>	<b>Cuadrado Medio</b>	<b>Razón - F</b>	<b>Valor - P</b>
Entre Grupos	0.0171848	10	0.00171848	13.26	0.0000
Intra Grupos	0.00285125	22	0.000129602		
Total	0.0200361	32			

TABLA 7.3. ANOVA para ROI por etapa.

En la tabla 7.4 nos muestra los grupos en los que existen diferencias significativas de ROI. en esta tabla se identificaron 4 grupos homogéneos según la alineación de las X's. No existe diferencia estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan el mismo grupo. el primer grupo lo conforma el filtro, el segundo grupo lo conforma el transportador, integrador de hielo, gelador 1 y gelador 2, el tercer grupo lo conforma el sigma batch y extrusor y el cuarto grupo lo conforman el hammer mill, jet mill, criba y prohomogenizada. Del primer grupo al segundo hay una diferencia significativa, el segundo grupo no hay diferencias significativas entre las etapas, en el tercer grupo no existen diferencias significativas ya que la media entre las etapas son casi similares, en el cuarto grupo existe la diferencia más alta comparada con los otros grupos. Para identificar que etapa genera la mayor cantidad de ROI se muestra en la figura 7.1 es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher.

<b>Etapa</b>	<b>Casos</b>	<b>Media</b>	<b>Grupos Homogéneos</b>
Filtro	3	0.281667	X
transportador	3	0.2907	XX
Integrador de Hielo	3	0.294167	XXX
Gelador 1	3	0.299667	XXX
Gelador 2	3	0.304	XX
Sigma Batch	3	0.310533	X
Extrusor	3	0.310667	X
Hammer Mill	3	0.338967	X
Jet Mill	3	0.340333	X
Criba	3	0.3456	X
Prohomogenizada	3	0.347333	X

TABLA 7.4. Método: 95 porcentaje LSD.

En la figura 7.1 se presenta el gráfico de medias con intervalos de confianza de acuerdo a la prueba LSD. en este gráfico si dos intervalos de confianza se traslapan, los tratamientos correspondientes son estadísticamente iguales en cuanto a sus medias; pero si no se traslapan, entonces son diferentes. Así, podemos ver en la figura 7.1 que de la etapa A a la G los intervalos se traslapan y de la etapa G a la H los intervalos se traslapan y del H al la K no se traslapan, entonces la diferencia significativa se encuentra entre la etapa H que corresponde al hammer mill debido a que las lecturas de ROI obtenidas fueron después del hammer mill y ahí es donde se produce la diferencia significativa. Esa diferencia significativa se produce debido a que el hammer mill (molino) tiene unos martillos y muelas que están diseñadas de acero al carbón que puede provocar que dichos martillos y muelas desprendan residuos de metal y así se incremente la cantidad de ROI en la HPMC. Antes de que el producto pase por el Jet Mill existes 2 magnetos para ayudar a disminuir la cantidad de metales que lleva la HPMC también hay 2 magnetos más antes de que el producto pase por las tovas (Prohomogenizada, estos magnetos son para partículas más pequeñas).

En la figura 7.1 se puede apreciar la diferencia de ROI que existe entre cada etapa, en al etapa A a la G existen incrementos de ROI, estos incrementos se producen debido a que entre la etapa B y C se adiciona agua y hielo para mejorar la densidad del producto HPMC o MC, en el agua y el hielo puede haber la presencia de algunos metales que pudieran aportar en el incremento de ROI pero estos metales no aumentan considerablemente el porcentaje de ROI. En la etapa G y H existe un incremento muy notable de ROI comparado con las otras etapas. Existen diferencias de ROI en cada una de las etapas con la excepción del Sigma Batch y Extrusor, el incremento que se da del filtro hasta el Sigma Batch se puede producir al momento de adicionar agua y hielo en la etapa de Integrador de hielo.

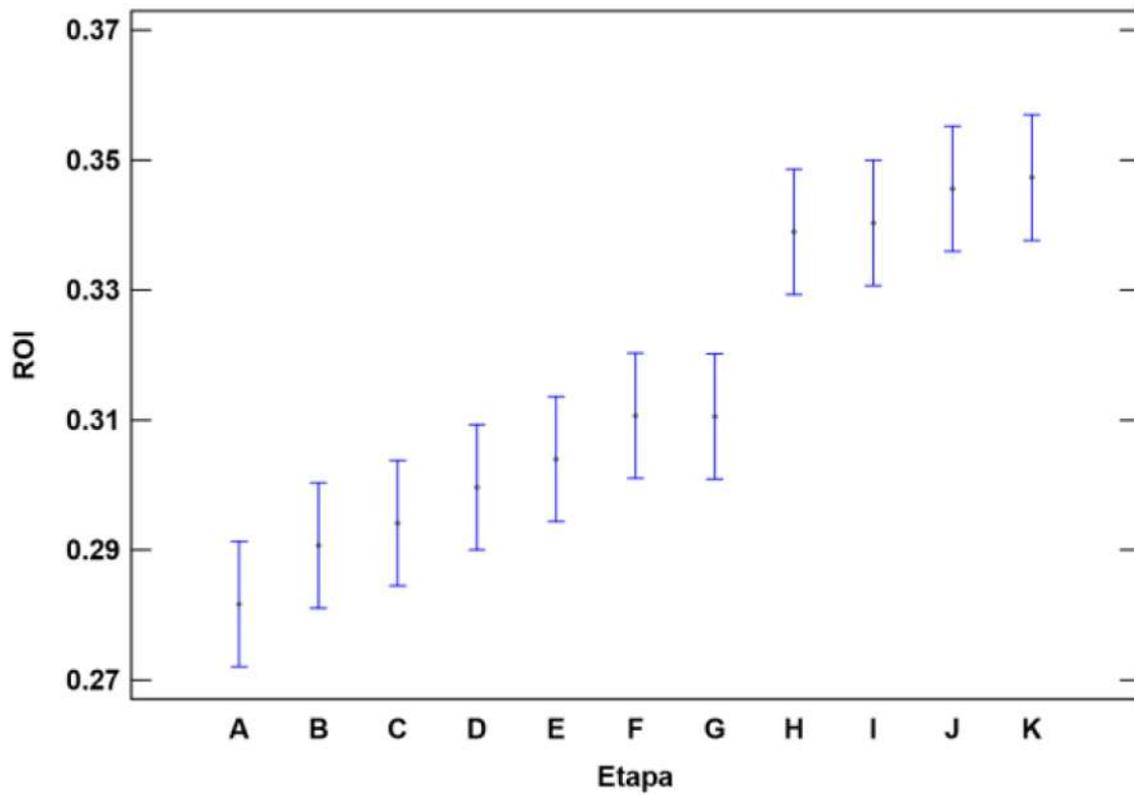


FIGURA 7.1. Medias y 95% de Fisher LSD.

(A) Filtro. (B) Transportador. (C) Integrador de Hielo. (D) Gelador 1. (E) Gelador 2. (F) Sigma Batch. (G) Extrusor. (H) Hammer Mill. (I) Jet Mill. (J) Criba. (K) Prohomogenizada.



## DISCUSIÓN

La importancia de realizar este trabajo fue identificar en que etapas del proceso existe una diferencia significativa de ROI (residuos a la ignición), en nuestros resultados se encontró que existen diferencias significativas en las etapas de proceso.

Este estudio ayudo a identificar donde se localiza un incremento de ROI en el área de molienda en frío para poder analizar como contrarrestar el problema y mejorar desde el punto de vista comercial como de higiene ya que un bajo contenido de metales en la HPMC ayuda a que el producto cumpla con estándares de calidad y sea mas aprovechado en el área farmacéutica.

Existen varias características de la HPMC de grado farmacéutico como son la viscosidad, el porcentaje de metilos, porcentaje de propilos y el contenido de ROI.

Para poder determinar la ubicación de donde se tomarían las muestras de HPMC se necesito comprender el funcionamiento de cada etapa del proceso y así obtener las muestras para poder determinar la cantidad de NaCl, humedad y ROI. unos de los retos importantes en este trabajo fue acondicionar la HPMC para poder hacer la determinación de ROI ya que no en todo el proceso la HPMC es polvo.

Unos de los objetivos planteados en esta tesis fue determinar en que etapa se incrementan los residuos a la ignición y la razón por la cual se generan, con los datos obtenidos se observo que la cantidad de NaCl no influye en el incremento de ROI ya que en los datos obtenidos no existe diferencia de NaCl entre las etapas del proceso.

El Software Atatistica versión 7.0 Statsoft nos ayudo a ubicar en que etapas del proceso existen diferencias significativas. En la mayorías de las etapas del proceso existen diferencias de ROI pero solo en el hammer mill existe diferencia significativa, Se revisor el molino y se detecto que las muelas y martillos están fabricados de acero al carbón. Se investigó en literaturas para

obtener información acerca del acero al carbón y como puede estar afectando el incremento de ROI, durante la corrosión del acero al carbón se forman varios productos dependiendo de los metales que pueda tener y las condiciones del medio que lo rodea, el producto que se forma en la corrosión es llamado herrumbre, y tiene una menor densidad que el metal base, lo que provoca que este se desprenda de la superficie, facilitando que la corrosión continúe ocurriendo, consumiendo el material. [15]

La corrosión en el acero puede variar con la temperatura de manera diferente según el sistema esté cerrado o abierto, en caso del molino se considera un sistema cerrado ya que solo existe un intercambio de energía con el ambiente pero no de materia. Para un sistema cerrado la corrosión aumenta cuando con la temperatura, puesto que una de las funciones del molino es eliminar el contenido de humedad de la HPMC, debido que en el molino existen temperaturas arriba de los 100 °C provoca un alto índice de corrosión. [9].

De los estudios realizados de las citas [9] y [15] existe la posibilidad que el incremento de ROI lo ocasione el desprendimiento de metales debido a que las muelas y los martillos del hammer mill están fabricados de acero al carbón.

Las otras variaciones que se producen en las demás etapas se producen debido a que antes de que la HPMC ingrese al integrador de hielo se le agrega agua y hielo provocando una variación de residuos en la HPMC pero esa variación es pequeña comparada con la del hammer mill.

Dentro de un proyecto se desea que haya una mejora continua del mismo; por lo tanto se recomienda buscar alternativas de fabricación de los martillos y muelas como lo es el acero inoxidable ya que estos están fabricados de acero al carbón provocando la generación de ROI durante el proceso. Otra alternativa que se pudiera implementar sería incrementar el número de magnetos después de que la HPMC haya pasado por el hammer mill ya que en esa etapa es donde existe el mayor incremento de ROI y darle un mantenimiento continuo a los magnetos para evitar saturar el área de captación del magneto.

Inspeccionar las tuberías por donde es transportado el producto, agua y hielo para detectar si existe alguna tubería que pueda estar desprendiendo metales por oxidación de igual manera inspeccionar los tanques que almacenan el agua y una medición de sólidos presentes en el agua para detectar la cantidad de metales que pueda haber presentes.

## CONCLUSIONES

**A**l comenzar la investigación de la presente tesis la finalidad principal era identificar las causas por las cuales se incrementaban los ROI (residuos a la ignición) en el proceso de HPMC. Al finalizar este trabajo se concluye que:

- En el proceso de HPMC existen diferencias significativas de ROI.
- El NaCl no incrementa la cantidad de ROI.
- Posiblemente el hammer mill sea el causante del incremento de ROI.



**RECOMENDACIONES**

**D**entro de un proyecto siempre se desea que haya una mejora continua del mismo; por lo tanto se recomienda realizar un estudio de la composición de los ROI para identificar que tipos de metales están presentes en la HPMC y así poder disminuirlos.

Si se desea realizar otro estudio sobre ROI se recomienda recolectar muestras del extrusor en adelante ya que está ubicado antes del hammer mill.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] ANDUEZA, I., ÁVILA, G., AND ATTIAS, D. Caracterización física de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica: ph, tensión superficial, característica de la película. *of the Mexican Chemical Society* 44, 3 (2000), 224–225 pp.
- [2] ANMAT. *Farmacopea Mercosur: Método general para la determinación de residuo por ignición (cenizas sulfatadas)*. 2014, pp. 1–3 pp.
- [3] CALDERÓN, L. E. A. A. *Fundamentos de Química de la Madera*. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 2012, pp. 8–10 pp.
- [4] CAMINO, N. A. *Hidroxipropilmetilcelulosas y sus mezclas con  $\beta$ -lactoglobulina en solución, interfases y emulsiones*. 2010, pp. 7–30 pp.
- [5] CHEMICAL INDUSTRY COUNCIL, E. *Directores para la distribución de óxido de propileno*. 2000, pp. 34–66 pp.
- [6] DE L. GARZÓN, M., TECANTE, A., RAMÍREZ-GILLY, M., AND PALACIOS, J. Comportamiento viscoelástico de disoluciones y tabletas hidratadas de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa sódica y sus mezclas. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* (2009), 1–12 pp.
- [7] DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS DE LOS ESTADOS UNIDOS. *Resumen de salud pública cloruro de metilo*. 2000, pp. 1–8 pp.
- [8] GÓMEZ, M. R., CERUTTI, S., SOMBRA, L. L., SILVA, M. F., AND MARTÍNEZ, L. D. Determination of heavy metals for the quality control in argentinian herbal medicines by etaas and icp-oes. *Food and chemical technology* (2007), 1–5 pp.
- [9] GÓMEZ, R., AND VILLARREAL, T. L. Corrosión en la industria química. Tech. rep., Universidad de Alicante. Departamento de Química Física, 2008.
- [10] GUTIÉRREZ PULIDO, H., AND DE LA VARA SALAZAR, R. *Análisis y diseño de experimentos*. México, D.F., 2008, pp. 135–143 pp.
- [11] HINZ, D. C. Efficiency improvement for sulfated ash determination by usage of a microwave muffle furnace. *Pharmaceutical and biomedical analysis* (2007), 1–4 pp.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [12] MOGOLLÓN, G., HORTAL, J. A. G., AND LEON, W. *Materias primas fibrosas*. S/N, pp. 1–46 pp.
- [13] PEDRAZA, M. G. V. *Comunicación personal*. 2017.
- [14] PINEDA, L. D. C., MEZA, L. A. C., AND RIASCOS, C. A. M. Técnicas de fermentación y aplicaciones de la celulosa bacteriana: una revisión. *The terms of the Creative Commons Attribution License 8*, 16 (2012), 307–335–29 pp.
- [15] SALAZAR JIMÉNEZ, J. A. Introducción al fenómeno de corrosión: tipos, factores que influyen y control para la protección de materiales. Tech. rep., Instituto Tecnológico de Costa Rica, 2015.
- [16] SANTÍN, D. L. *aplicaciones enzimáticas en procesos de conservación y restauración de obras de arte. consolidación de celulosa*. 2011, pp. 33–57 pp.
- [17] VILARNOVO, B. P. *Efecto de las ciclodextrinas sobre la cesión de fármacos en matrices de hidroxipropilmetilcelulosa*. 2010, pp. 12–20 pp.