



10

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“ CARACTERIZACIÓN MICROESTRUCTURAL Y  
QUÍMICOELEMENTAL DE DIFERENTES TIPOS DE  
CELULOSAS MICROCRISTALINAS ”

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
PRESENTA:

*Cortés García Silvia Tania*

Director de Tesis: I.Q. Manuel Eduardo Espinosa Pesqueira  
Asesor de Tesis: Q.F.B. Francisco Tomás Delgado Cruz

703530

MÉXICO, D.F.

200φ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



VERDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

**ESTIMADOS MAESTROS:**

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

**CORTES GARCIA SILVIA TANIA**

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: "CARACTERIZACIÓN MICROESTRUCTURAL Y QUIMICOELEMENTAL DE DIFERENTES TIPOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA"

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE M.en C. LOURDES A. CASTILLO GRANADA.

VOCAL I.Q. MANUEL EDUARDO ESPINOSA PESQUEIRA

SECRETARIO Q.F.B. FRANCISCO TOMÁS DELGADO CRUZ.

SUPLENTE Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTEZ MARTÍNEZ.

SUPLENTE Q.F.B. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ.

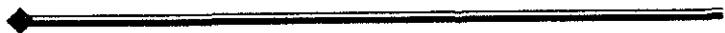
ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
México, D.F. a, 11 de septiembre del 2000.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ.  
JEFE DE LA CARRERA

---

Desde hace muchos años soñé con el momento en que agradecería en mi tesis a todas las personas especiales en mi vida y compartir con ellas la alegría y la gratitud de este momento; es por esto que esta parte de agradecimientos y dedicatorias es un poco larga pero muy especial para mí, por lo que con toda confianza puedes pasar a la página *i* que es donde inicia formalmente la tesis, esperando que este trabajo aporte algo muy bueno y te sea de utilidad.

*“ El éxito solo es la mitad  
de bonito cuando no hay nadie  
con quien compartirlo .... ”*



---

## **GRACIAS DIOS:**

Por darme la oportunidad de vivir y llegar a este momento.

Por permitir ver realizarse uno de mis más grandes sueños.

Por que si he llegado hasta este momento ha sido solo por TI,  
por que TU has sido la luz que guía mi camino.

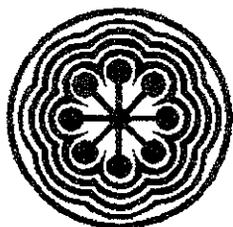
Gracias por que esta es TU obra ...

*Tania Cortés*

---



Mil gracias a la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", por darme la oportunidad de ser parte de ella y darme una preparación, por que me vio crecer y formarme profesionalmente, eso es algo que no tiene precio alguno; por que durante toda mi carrera fue mi casa y lo seguirá siendo, por que en ella deje experiencias y recuerdos inolvidables, porque con la camiseta bien puesta puedo decir orgullosamente soy **Universitaria** (y de "Zaragoza").

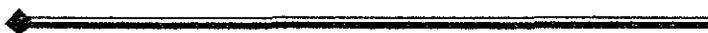


**ININ**

Agradezco infinitamente al **Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares**, por que incondicionalmente me abrieron las puertas para el desarrollo de esta tesis, permitiéndome el libre uso de sus instalaciones, equipos y recursos, y principalmente contar con la amistad y el apoyo del Departamento de Síntesis y Caracterización de Materiales de la Gerencia de Ciencia de Materiales de este Instituto, a quienes reitero mi gratitud.



Gracias a **Helm de México, S.A.** por toda la ayuda y donaciones brindadas a este trabajo; gracias al Departamento de Asistencia Técnica de la División Farma, por todo el apoyo recibido, por sus valiosos comentarios y por estar siempre al pendiente de lo que se necesitara durante todo el desarrollo de esta tesis, y principalmente mil gracias por confiar en mí y permitirme formar parte de su gran equipo de trabajo.



---

*Con cariño:*

A mi madre Silvia García, por su gran amor, su confianza y entrega, por ser una motivación muy grande en mi vida.

A mi padre Jaime Cortés, por toda su confianza y esfuerzo por llevarme a una carrera profesional y concluirla, por ser el padre que algún día fue y del cual guardo muy buenos recuerdos.

A mi hermana Rosalía, por el apoyo tan grande que ha sido siempre para mí, por todo su cariño y esperando que estos momentos tan especiales que comparto conmigo sean de gran motivación en su vida.

A mis abuelos Graciano y Ma. de Jesús por todo su cariño.

A mi abuelo Jairo (†), por que yo se que desde donde esté comparto tan profundamente estos momentos conmigo y para mí llegar a donde él hubiera querido que llegara, es la mejor manera de honrar su memoria.

A mi abuela Rosalía, por que de ella he recibido mucho cariño, un gran apoyo en todo momento y un gran ejemplo de lucha y fortaleza.

A todos mis tíos, primos y familiares, que siempre han estado conmigo alentándome y por que realmente me siento muy afortunada por tenerlos cerca de mí.

A mi tía Julieta García, por que aunque tal vez nunca lo supo, pero ella fue la inspiración que me llevó a estudiar la carrera de Q.F.B. y siempre fue un ejemplo muy grande a seguir y un gran apoyo durante toda mi carrera ¡ahora ya lo sabe!.

A todos mis amigos, que cada uno en su momento han estado incondicionalmente conmigo, ayudándome y animándome a seguir adelante

A mis amigas Mary y Mónica, por permitirme compartir con ellas durante toda la carrera momentos inolvidables, alegrías, angustias, emociones, preocupaciones, ¡y hasta los mejores chismes!, gracias por sus consejos, su gran apoyo y sobretodo por algo invaluable, su cariño y amistad.

A mis todos los que fueron mis profesores, por que cada uno de ellos colaboró con una piedra para formar el pilar de mi vida profesional y por lo cual les estoy muy agradecida.

A las profesoras Lourdes Castillo, Lourdes Cervantes y Martha Ugalde, por su valiosa colaboración en la revisión y aportaciones a este trabajo, agradezco mucho sus consejos, su tiempo y su gran apoyo desinteresado.

---

---

A mi asesor de tesis Tomás Delgado, por sus consejos, sus ánimos, por confiar en mí, por ayudarme a no caer cuando sentí hacerlo, y por que más que un asesor o un “abuelo regañón” en el siempre he tenido un amigo.

A mi director de tesis Manuel Espinosa, por todo el apoyo y amistad que siempre recibí de él, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por compartir conmigo sus conocimientos, por que aprendí mucho de él.

Tomás y Manuel, este también es su esfuerzo espero se sientan orgullosos de él.

A el M. en C. Ventura Rodríguez y a el M. en .C Jesús Arenas, por que de verdad de ellos recibí todo el apoyo incondicional para la realización de esta tesis, me hicieron sentir en el ININ como en mi propia casa todo el tiempo que estuve en el. Mil gracias, no esperé menos de ustedes.

A todos mis amigos del ININ que me apoyaron tanto con sus conocimientos y experiencia en cada técnica para realiza satisfactoriamente este trabajo, ellos son: Thelma (en Difracción de Rayos X); Demetrio y Alejandra (en Microscopia Electrónica de Barrido-Bajo Vacío); Jesús y Lety (en Microscopia Electrónica de Barrido-Alto Vacío); Juan Bonifacio y Marcelino (en Infrarrojo); Raquel (en granulometría); Víctor y Héctor (en pruebas mecánicas); Gaby, Lulú, Ariosto, Paty y Carmen (por todo su apoyo y amistad) y por supuesto Ileana, por que si no fuera por ella, tal vez el ININ no hubiera conocido de mí.

A mis amigos y compañeros de Helm, por todo su apoyo y amistad, que es un tesoro muy grande para mí; a Nancy, por sus valiosos consejos y comentarios a este trabajo; a Cesar, por todo el apoyo y consejos que siempre he recibido de él, nunca dejará de ser un maestro para mí; a Rodolfo y Aarón, por que yo se que siempre puedo contar con ustedes, gracias por sus enseñanzas y su amistad; a Javier Montoya, por toda la confianza y el apoyo que me ha brindado, por que en los momentos más difíciles para mí, ha estado ahí, aconsejándome y animándome a seguir adelante, eso es algo que jamás se olvida. Gracias, por que mas que mis amigos y compañeros, ustedes son como mis hermanitos mayores. Y por supuesto a Sheila y Octavio, gracias por estar conmigo en las buenas, en las malas y siempre, gracias por ser mis amigos

Si llegaste a esta parte de los agradecimientos y las dedicatorias, gracias también a ti, por compartir conmigo estos momentos donde la ciencia cede paso al corazón y este es el que habla, haciendo de este momento y para siempre, un momento que nunca se olvida ....

*Tania*

---

---

# ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....	2
2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA .....	2
2.1.1. Origen .....	3
2.1.2. Métodos de obtención .....	3
2.1.3. Características del proceso de obtención de la Celulosa Microcristalina .....	4
2.1.4. Aplicaciones de la Celulosa Microcristalina en la Industria Farmacéutica .....	5
2.2. CRISTALOGRAFÍA .....	7
2.2.1. Sistemas cristalinos .....	8
2.3. DIFRACCIÓN DE RAYOS X .....	10
2.3.1. Ley de Bragg .....	10
2.3.2. Naturaleza de los Rayos X .....	14
2.3.3. Obtención de los Rayos X .....	14
2.3.4. Tubo de Rayos X .....	14
2.4. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO .....	16
2.4.1. Parámetros de un Microscopio Electrónico de Barrido .....	16
2.4.2. Formación de la imagen .....	17
2.4.3. Análisis químico elemental por Dispersión de Energía de Rayos X (EDS) .....	19
2.4.4. Preparación de muestras para el Microscopio Electrónico de Barrido .....	20
2.5. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO .....	21
2.5.1. Interacción de la radiación con la materia .....	21
2.5.2. Principios teóricos .....	22



2.5.3	Aplicaciones de la espectroscopia en el infrarrojo .....	24
2.5.4	Tratamiento de muestras sólidas .....	24
2.5.5	Interpretación de espectros .....	25
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
4.	OBJETIVOS .....	27
5.	HIPÓTESIS .....	28
6.	METODOLOGÍA .....	29
7.	RESULTADOS .....	32
7.1	HELMCEL 100 .....	33
7.2	HELMCEL 200 .....	45
7.3	HELMCEL 113 .....	57
7.4	HELMCEL 301 .....	67
7.5	HELMCEL 302 .....	78
7.6	HELMCEL 200 M .....	86
7.7	CELULOSAS MICROCRISTALINAS TAMIZADAS .....	101
8.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	115
9.	CONCLUSIONES .....	122
10.	SUGERENCIAS .....	123
11.	ANEXOS .....	124
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	131



---

## ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 2	PÁGINA
<b>Figura 2.1.</b> Formula estructural de la Celulosa Microcristalina .....	3
<b>Figura 2.2.</b> Las 14 redes de Bravais .....	9
<b>Figura 2.3.</b> Ley de Bragg .....	12
<b>Figura 2.4.</b> Difractómetro de rayos X .....	13
<b>Figura 2.5.</b> Tubo de Rayos X .....	15
<b>Figura 2.6.</b> Representación esquemática de la columna de un Microscopio Electrónico de Barrido .....	17
<b>Figura 2.7.</b> Formación de la imagen en un Microscopio Electrónico de Barrido .....	18
<b>Figura 2.8.</b> Espectro típico de un microanálisis por Energía de Rayos X .....	20
CAPÍTULO 7	
<b>Figura 7.1.</b> Espectro de infrarrojo por Transformadas de Fourier de un estándar de referencia .....	33
<b>Figura 7.2.</b> Espectro de Infrarrojo de Helmcel 100 (lote 1) .....	34
<b>Figura 7.3.</b> Espectro de Infrarrojo de Helmcel 100 (lote 2) .....	34
<b>Figura 7.4.</b> Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Helmcel 100, lote 1 a 90 aumentos .....	36
<b>Figura 7.5.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 1) a 500 aumentos .....	37
<b>Figura 7.6.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 1) a 1,000 aumentos .....	37
<b>Figura 7.7.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 1) a 4,800 aumentos .....	38
<b>Figura 7.8.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 2) a 100 aumentos .....	39
<b>Figura 7.9.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 2) a 100 aumentos .....	39
<b>Figura 7.10.</b> Difracción de Rayos X para identificación de fase cristalina .....	42
<b>Figura 7.11.</b> Difractograma de Rayos X para Helmcel 100 (lote 1) .....	43
<b>Figura 7.12.</b> Difractograma de Rayos X para Helmcel 100 (lote 2) .....	44
<b>Figura 7.13.</b> Espectro de Infrarrojo de Helmcel 200 (lote 1) .....	45
<b>Figura 7.14.</b> Espectro de Infrarrojo de Helmcel 200 (lote 2) .....	46
<b>Figura 7.15.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 100 aumentos .....	48
<b>Figura 7.16.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 350 aumentos .....	49
<b>Figura 7.17.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 2000 aumentos .....	49
<b>Figura 7.18.</b> Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 5000 aumentos .....	50

<b>Figura 7.19.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 100 aumentos .....	50
<b>Figura 7.20.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 1000 aumentos .....	51
<b>Figura 7.21.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 2) a 100 aumentos .....	52
<b>Figura 7.22.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 2) a 1200 aumentos .....	52
<b>Figura 7.23.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 200 (lote 1) .....	55
<b>Figura 7.24.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 200 (lote 2) .....	56
<b>Figura 7.25.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 113 (lote 1) .....	57
<b>Figura 7.26.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 113 (lote 2) .....	58
<b>Figura 7.27.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 113 (lote 1) a 100 aumentos .....	60
<b>Figura 7.28.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 113 (lote 1) a 1,500 aumentos .....	61
<b>Figura 7.29.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 113 (lote 1) a 3,300 aumentos .....	61
<b>Figura 7.30.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 113 (lote 2) a 100 aumentos .....	62
<b>Figura 7.31.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 113 (lote 2) a 3,500 aumentos .....	62
<b>Figura 7.32.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 113 (lote 1) .....	65
<b>Figura 7.33.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 113 (lote 2) .....	66
<b>Figura 7.34.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 301 (lote 1) .....	67
<b>Figura 7.35.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 301 (lote 2) .....	68
<b>Figura 7.36.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 100 aumentos .....	70
<b>Figura 7.37.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 350 aumentos .....	70
<b>Figura 7.38.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 1,300 aumentos .....	71
<b>Figura 7.39.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 2,000 aumentos .....	71
<b>Figura 7.40.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 2) a 100 aumentos .....	72
<b>Figura 7.41.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 2) a 100 aumentos .....	73
<b>Figura 7.42.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 2) a 1,200 aumentos .....	73
<b>Figura 7.43.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 301 (lote 1) .....	76
<b>Figura 7.44.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 301 (lote 2) .....	77
<b>Figura 7.45.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 302 (lote 1) .....	78
<b>Figura 7.46.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 302 (lote 2) .....	79
<b>Figura 7.47.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 1) a 85 aumentos .....	81
<b>Figura 7.48.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 1) a 500 aumentos .....	82
<b>Figura 7.49.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 1) a 100 aumentos .....	82
<b>Figura 7.50.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 2) a 100 aumentos .....	83
<b>Figura 7.51.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 2) a 100 aumentos .....	84
<b>Figura 7.52.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 302 (lote 1) .....	87
<b>Figura 7.53.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 302 (lote 2) .....	88
<b>Figura 7.54.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 200M (lote 1) .....	89
<b>Figura 7.55.</b>	Espectro de Infrarrojo de Helmcel 200M (lote 2) .....	90
<b>Figura 7.56.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 1) a 90 aumentos .....	92
<b>Figura 7.57.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 1) a 1,200 aumentos ..	93
<b>Figura 7.58.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 2) a 90 aumentos .....	94
<b>Figura 7.59.</b>	Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 2) a 90 aumentos .....	94
<b>Figura 7.60.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 200M (lote 1) .....	97
<b>Figura 7.61.</b>	Difractograma de Rayos X para Helmcel 200M (lote 2) .....	98

---

<b>Figura 7.62.</b>	Helmcel 100 pasado por malla 100 .....	101
<b>Figura 7.63.</b>	Helmcel 100 pasado por malla 150 .....	101
<b>Figura 7.64.</b>	Helmcel 100 pasado por malla 200 .....	102
<b>Figura 7.65.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 100 tamizado por las tres mallas .....	103
<b>Figura 7.66.</b>	Helmcel 200 pasado por malla 100 .....	104
<b>Figura 7.67.</b>	Helmcel 200 pasado por malla 150 .....	104
<b>Figura 7.68.</b>	Helmcel 200 pasado por malla 200 .....	105
<b>Figura 7.69.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 200 tamizado por las tres mallas .....	106
<b>Figura 7.70.</b>	Helmcel 113 retenido en malla 100 .....	107
<b>Figura 7.71.</b>	Helmcel 113 pasado por malla 100 .....	107
<b>Figura 7.72.</b>	Helmcel 113 pasado por malla 150 .....	108
<b>Figura 7.73.</b>	Helmcel 113 pasado por malla 200 .....	108
<b>Figura 7.74.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 113 tamizado por las tres mallas .....	109
<b>Figura 7.75.</b>	Helmcel 302 pasado por malla 100 .....	110
<b>Figura 7.76.</b>	Helmcel 302 pasado por malla 150 .....	110
<b>Figura 7.77.</b>	Helmcel 302 pasado por malla 200 .....	111
<b>Figura 7.78.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 302 tamizado por las tres mallas .....	112
<b>Figura 7.79.</b>	Helmcel 200M retenido en malla 100 .....	113
<b>Figura 7.80.</b>	Helmcel 200M pasado por malla 100 .....	113
<b>Figura 7.81.</b>	Helmcel 200M pasado por malla 150 .....	114
<b>Figura 7.82.</b>	Helmcel 200M pasado por malla 200 .....	116
<b>Figura 7.83.</b>	Difractograma de Rayos X de Helmcel 200M pasado por las tres mallas .....	115

## CAPÍTULO 11

<b>Figura 11.1.</b>	Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 101, a 100 aumentos .....	125
<b>Figura 11.2.</b>	Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 101, a 100 aumentos .....	125
<b>Figura 11.3.</b>	Difractograma de Rayos X de Avicel 101 .....	126
<b>Figura 11.4.</b>	Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 102, a 100 aumentos .....	127
<b>Figura 11.5.</b>	Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 102, a 100 aumentos .....	127
<b>Figura 11.6.</b>	Difractograma de Rayos X de Avicel 102 .....	128
<b>Figura 11.7.</b>	Microscopio Electrónico de Barrido. ININ. ....	129
<b>Figura 11.8.</b>	Difractómetro de Rayos X. ININ. ....	130

---

## ÍNDICE DE TABLAS

### CAPITULO 2

### PÁGINA

<b>Tabla 2.1.</b>	Los siete sistemas cristalinos .....	9
<b>Tabla 2.2 .</b>	División de la región infrarroja .....	23

### CAPÍTULO 7

<b>Tabla 7.1.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 100 (lote 1) .....	35
<b>Tabla 7.2.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 100 (lote 2) .....	35
<b>Tabla 7.3.</b>	Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 100 .....	40
<b>Tabla 7.4.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 200 (lote 1) .....	47
<b>Tabla 7.5.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 200 (lote 2) .....	47
<b>Tabla 7.6.</b>	Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 .....	53
<b>Tabla 7.7.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 113 (lote 1) .....	59
<b>Tabla 7.8.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 113 (lote 2) .....	59
<b>Tabla 7.9.</b>	Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 113 .....	63
<b>Tabla 7.10.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 301 (lote 1) .....	69
<b>Tabla 7.11.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 301 (lote 2) .....	69
<b>Tabla 7.12.</b>	Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 301 .....	74
<b>Tabla 7.13.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 302 (lote 1) .....	80
<b>Tabla 7.14.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 302 (lote 2) .....	80
<b>Tabla 7.15.</b>	Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 302 .....	85
<b>Tabla 7.16.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 200 M (lote 1) .....	91
<b>Tabla 7.17.</b>	Análisis por EDS de Helmcel 200 M (lote 2) .....	91
<b>Tabla 7.18.</b>	Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 M .....	95
<b>Tabla 7.19.</b>	Comparación de diferentes tipos y lotes de celulosa microcristalina analizada por Difracción de Rayos X .....	99
<b>Tabla 7.20.</b>	Comparación de grados de cristalinidad de las muestras obtenidos por Difracción de Rayos X .....	99
<b>Tabla 7.21.</b>	Comparación de números de onda de los diferentes tipos y lotes de celulosa microcristalina analizada por FT-IR .....	100
<b>Tabla 7.22.</b>	Comparación de rangos de tamaño de partícula en diferentes tipos y lotes de celulosa microcristalina .....	100
<b>Tabla 7.23.</b>	Comparación de diferentes tipos de celulosa microcristalina tamizadas analizada por Difracción de Rayos X .....	116

---

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

CAPÍTULO 7	PÁGINA
<b>Gráfica 7.1.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 100 (lote 1) .....	40
<b>Gráfica 7.2.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 100 (lote 2) .....	41
<b>Gráfica 7.3.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 (lote 1) .....	53
<b>Gráfica 7.4.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 (lote 2) .....	54
<b>Gráfica 7.5.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 113 (lote 1) .....	63
<b>Gráfica 7.6.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 113 (lote 2) .....	64
<b>Gráfica 7.7.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 301 (lote 1) .....	74
<b>Gráfica 7.8.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 301 (lote 2) .....	75
<b>Gráfica 7.9.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 302 (lote 1) .....	85
<b>Gráfica 7.10.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 302 (lote 2) .....	86
<b>Gráfica 7.11.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 M (lote 1) .....	95
<b>Gráfica 7.12.</b> Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 M (lote 2) .....	96

---

## ***LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS EMPLEADAS***

<b>CMC</b> =	Celulosa Microcristalina
<b>DRX</b> =	Difracción de Rayos X.
<b>MEB</b> =	Microscopia Electrónica de Barrido
<b>MEB – BV</b> =	Microscopia Electrónica de Barrido de Bajo Vacío.
<b>EDS</b> =	Dispersión de Energía de Rayos X ( <i>Energy Dispersión X-Ray Spectrum</i> ).
<b>FT-IR</b> =	Espectrometría de Infrarrojo por transformada de Fourier (Fourier Transforms Infrared)
<b>S/N</b> =	Sin número
<b>μm</b> =	Micrómetros (1 μm = 10 <sup>-6</sup> m)
<b>μ</b> =	Micras
<b>CPS</b> =	Cuentas por segundo
<b>2θ</b> =	Grados 2 <i>teta</i> .
<b>ppm</b> =	Partes por millón
<b>PDF</b> =	Power Diffraction File
<b>Å</b> =	Angstrom (1 Å = 10 <sup>-10</sup> m)
<b>nm</b> =	Nanómetros (1 nm = 10 <sup>-9</sup> m)

---

## *Resumen*

La celulosa microcristalina es uno de los principales excipientes empleados por la industria farmacéutica empleado en la tecnología de cápsulas y principalmente tabletas, debido a esto resulta de gran importancia la caracterización microestructural y químico elemental de este material, ya que estas características determinan el comportamiento físico y reológico de un material y pueden predeterminar el comportamiento que tendrá en un proceso al ser mezclado con otros materiales.

En este estudio se desarrolló la caracterización microestructural y químico elemental de 6 diferentes tipos de celulosas, mediante las técnicas de Difracción de Rayos X y Microscopia Electrónica de Barrido para la caracterización microestructural; Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier y Dispersión de Energía de Rayos X, para la caracterización químico elemental, con lo que se obtuvo que la fase cristalina identificada para las muestras, pertenece a *celulosa nativa*, las morfologías analizadas de las diferentes muestras de celulosa mostraron en común estructuras aglomeradas en diversos tamaños y formas, partículas individuales, integradas a su vez por estructuras laminares y tabloides. Topográficamente se observaron en todas las muestras superficies rugosas, escalonadas y de alta porosidad.



# 1. *Introducción*

El creciente desarrollo de la industria farmacéutica ha impulsado el estudio de nuevos materiales y excipientes que representen la optimización y eficiencia en los procesos farmacéuticos. La tecnología de sólidos, ha sido de gran interés debido a la importancia y ventajas que las formas farmacéuticas sólidas representan sobre otras formas farmacéuticas.

La celulosa microcristalina ha sido objeto de estudio desde 1950 y fue introducida en la industria farmacéutica en el año de 1964 debido a las cualidades que este material presenta, entre las que se pueden mencionar: pureza, escasa interacción con principios activos y gran potencial de compresión a bajas presiones, por esto la celulosa microcristalina se ha considerado como uno de los excipientes farmacéuticos más utilizados en la industria farmacéutica.

Por lo anterior, se deriva la importancia que presenta la caracterización de este material no solo a nivel físico y funcional sino también microestructural, y de esta manera determinar en forma práctica la relación que existe entre la funcionalidad de este material y las características cristalográficas, microestructurales y químicoelementales que presenta y así poder inferir el comportamiento que puede tener cada tipo de celulosa microcristalina en un proceso de acuerdo a las características microestructurales lo cual también repercute en una correcta selección del excipiente según las características del proceso y el principio activo que se este desarrollando.

En este proyecto se desarrolló la caracterización microestructural y químicoelemental de 6 diferentes tipos de celulosas microcristalinas que existen en el mercado, para lograr este objetivo se tomaron como base las técnicas de Difracción de Rayos X y Microscopia Electrónica de Barrido para realizar la caracterización microestructural, así como la Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier y la Dispersión de Energía de Rayo X, para la caracterización químicoelemental.

Estos parámetros permitirán obtener mayor información acerca de estos excipientes para obtener un producto de calidad y procesos de mayor eficiencia.



## 2. Fundamentación Teórica

### 2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA (CMC).

La celulosa microcristalina ha sido objeto de extensivos estudios desde 1950. Debido a sus características físicas, ha sido utilizada en la industria de cosméticos, plásticos, alimentos y principalmente en la industria farmacéutica.<sup>(1)</sup>

La Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos describe a la celulosa microcristalina como un polvo blanco, cristalino, que consiste en partículas no fibrosas que fluyen libremente y que pueden ser comprimidas aglutinándose en tabletas, las cuales se desintegran rápidamente en agua. Las pruebas que debe aprobar según la farmacopea como control de calidad de materia prima son:

- **Descripción:** Polvo fino, blanco o casi blanco. Consiste en partículas no fibrosas que fluyen libremente
- **Solubilidad:** Casi soluble en solución 1:20 de hidróxido de sodio, en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de disolventes orgánicos.
- **Ensayo de identidad:** Se obtiene una dispersión blanca, opaca. Libre de burbujas, que no forma líquido sobrenadante en la superficie.
- **Conductividad:** No más de 75  $\mu$ S.
- **pH:** 5.0 – 7.0.
- **Perdida por secado:** No más de 7.0 %.
- **Residuo de la ignición:** No mas de 0.05 %.
- **Sustancias solubles en agua:** No más de 0.24 %.
- **Metales pesados:** No más de 10 ppm.
- **Sustancias solubles en éter:** No mas del 0.05 %.<sup>(2)</sup>



b) Métodos químicos.

El único método químico empleado para la fabricación de polvos derivados de celulosa de tipo comercial con calidad alimentaria es el método de la CMC. Dicho método utiliza como materia prima la pasta de madera tipo disolvente, sustancia utilizada así mismo en la fabricación de derivados comestibles de la celulosa. Para elaborar la celulosa microcristalina, primeramente se cuece la celulosa de calidad disolvente con ácido mineral (regularmente ácido clorhídrico) diluido en agua. Con ello se destruye la estructura fibrosa característica de la celulosa vegetal, obteniéndose celulosa en forma de partículas.<sup>(6)</sup>

La pasta acuosa obtenida es seguidamente cizallada, purificada y se seca por atomización, formándose el polvo celulósico microcristalino. El tamaño de partícula y la distribución del polvo se modifica durante la regularización de las condiciones de pulverización y secado. Las partículas grandes son fragmentos de fibras, mientras que las pequeñas son fragmentos de fibrilla comprimida dentro de la gama de tamaños coloidales.<sup>(6)</sup>

### **2.1.3 Características del proceso de obtención de la Celulosa Microcristalina.**

Durante la hidrólisis se aprovecha la ventaja constituida por la diferencia en cuanto a reactividad química del polímero glucósico de las zonas cristalina y amorfa del tejido celulósico. En condiciones reactivas heterogéneas, las combinaciones de glucósidos de las zonas amorfas son hidrolizadas con suma rapidez, mientras que las zonas cristalinas apenas son atacadas. Aproximadamente un 8% de la materia prima celulósica se extrae de alrededor de los segmentos de celulosa por el ácido. Una vez hidrolizada la celulosa, el tejido vegetal pierde su resistencia e integridad quedando destruida la morfología fibriforme. La hidrólisis se prosigue hasta el punto que se alcanza un grado de polimerización nivelado (LODP).

En el proceso posterior, la celulosa LODP queda mecánicamente desintegrada en fragmentos de pared celular que oscila entre las décimas, decenas y centenas de micras. En todos los casos dichas partículas son agregados de microcristales de celulosa. En realidad, dichos agregados consisten en unos haces cristalinos, cada uno de los cuales contiene un número enorme de dislocaciones y planos de deslizamiento que permiten la fractura, deformación y realineación de los bloques constructivos.



Las partículas de celulosa microcristalina se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno, estos puentes entre los grupos hidroxílicos sobre las moléculas de celulosa adyacente dan razón de la resistencia y coherencia de la partícula de CMC. Cada partícula se mantiene unida mediante la combinación entre subpartículas y no por entrelazamiento de los elementos que componen a la misma. Cada partícula de polvo se constituye un conjunto de pequeñas partículas que forman aglomerados de celulosa microcristalina.

Finalmente, la CMC purificada y secada por un proceso de atomizado, forma partículas secas y porosas con una amplia distribución de tamaños, que presentan propiedades mecánicas plásticas bajo compresión.<sup>(6)</sup>

### **2.1.4 Aplicaciones de la Celulosa Microcristalina en la Industria Farmacéutica.**

La celulosa microcristalina (CMC) es el excipiente más común utilizado en la industria farmacéutica debido a sus propiedades y ventajas entre las que podemos mencionar:

- ✓ **Pureza química:** Una consecuencia inmediata del proceso de fabricación de la CMC es la elaboración de la celulosa con un índice excepcionalmente bajo de impurezas inorgánicas. Los hidróxidos, óxidos y sulfatos insolubles asociados a la pasta de tipo disolvente se convierten en cloruros solubles extrayéndose por lavado del retículo celulósico hidrolizado.
- ✓ **Interacciones químicas:** Es un ingrediente no reactivo, con muy poca inercia, es decir no reacciona química ni fisicoquímicamente con los demás excipientes ni con el principio activo.
- ✓ **Diluyente:** Proporciona a la tableta un tamaño práctico para comprimirla, debido a que el principio activo constituye sólo una pequeña parte de la formulación, el diluyente entra en la formulación con un rango de un 20 – 80 %.
- ✓ **Aglutinante.** Proporciona a la tableta una dureza adecuada para mejorar la estabilidad del ingrediente activo en forma de tableta. Ofrece una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formulación de gránulos de la dureza y tamaño deseado.
- ✓ **Desintegrante:** Sirve como auxiliar en la fragmentación de los comprimidos después de su administración. Promueve una rápida desintegración de las tabletas en el estómago y asegurar el rápido aprovechamiento del principio activo.



- ✓ **Lubricante:** Impide que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas.
- ✓ **Libre flujo.** Proporciona eficiencia en la mezcla seca y compresión directa.<sup>(7)</sup>

Otra cualidad en dicho material son sus excelentes propiedades de compresibilidad para cualquier método de preparación. Existen tres métodos para la preparación de tabletas:

- a) **Granulación húmeda.** En las granulaciones húmedas los ingredientes activos se mezclan con el diluyente y solución aglutinante o suficiente disolvente para formar una masa humectada que será forzada a pasar a través de una malla, una vez que los aglutinados han pasado a través de ésta, se secan, se reducen de tamaño y se mezclan con los aditivos restantes incluyendo el desintegrante y el lubricante, para posteriormente proceder a la compresión de las tabletas.
- b) **Granulación seca.** En la granulación seca se realiza la mezcla de los polvos secos y se procede a una compresión a altas presiones en comprimidos duros y grandes, los cuales se muelen y se pasan a través de una malla para obtener un intervalo de partícula deseado. Posteriormente, se adiciona el lubricante y el desintegrante para proceder a la recompresión en tabletas.
- c) **Compresión directa.** Como su nombre lo indica, consiste en comprimir directamente los polvos secos (principio activo, diluyente, lubricante, desintegrante) ya mezclados.

La ventaja que ofrece la CMC en granulación húmeda, es que resulta más fácil impulsar la pasta húmeda a través de un tamiz para dar más granulaciones finas y obtener gránulos más duros.

En compresión directa, la tableta puede ser comprimida con mucho menos presión que la necesaria para la lactosa o el almidón, esto significa menor desgaste y deterioro en la máquina tableteadora. Así como una escasa necesidad de lubricante.<sup>(8)</sup>



Estructuralmente las partículas constituyentes de un sólido cristalino, átomos moléculas o iones, están dispuestos en configuraciones ordenadas repetidas en tres dimensiones. Esta configuración es tal que, al observar alguna región pequeña del cristal, es posible predecir con exactitud la posición de las partículas en cualquier región del cristal aunque sea muy distante de la región de observación. Este tipo de cristal tiene *orden de largo alcance*.

Cuando un cristal, está dispuesto en configuraciones ordenadas y repetidas de una o dos dimensiones solamente, el crecimiento de este cristal no presenta una disposición regular en ciertas secciones de la red manifestándose en la existencia de vacíos o huecos a lo largo y ancho del ordenamiento. Las partículas constitutivas de este cristal no están dispuestas de manera tan precisa. En una región pequeña, podría existir una configuración ordenada, sin embargo, si observáramos una región vecina, la configuración será diferente; o bien, si es aproximadamente la misma, puede que no se una correctamente a la primera región. En términos de ordenamiento de las partículas, este material tiene un *orden de corto alcance*<sub>(10,11)</sub>.

### 2.2.1 Sistemas cristalinos.

Los cristales están clasificados según la forma de la celda unitaria (longitudes e inclinaciones de los vectores) en siete *sistemas cristalinos*. Las longitudes de los vectores primitivos de translación, ejes de la celda unitaria, se denotan por a, b y c. El ángulo entre a y b es  $\gamma$  entre b y c es  $\alpha$ , y entre c y a es  $\beta$ . La siguiente tabla indica las relaciones entre las longitudes y entre los ángulos para los sistemas cristalinos. En todos los casos, las aristas de la celda unitaria son paralelas a las aristas o a las posibles aristas del cristal<sub>(9,10)</sub>.

EJES	ÁNGULOS	SISTEMAS
$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	Triclínico
$a \neq b \neq c$	$\gamma \neq \alpha = \beta = 90^\circ$	Monoclínico
$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Ortorrómbico
$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	Hexagonal
$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Tetragonal
$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma$	Romboédrico (trigonal)
$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Cúbico

Tabla 2.1. Los siete sistemas cristalinos.



La división de cristales en sistemas cristalinos y clases de cristales se basa en la simetría del cristal como un objeto finito o en la simetría de una celda unitaria aislada. En una celda unitaria todas las esquinas son puntos equivalentes, ya que la configuración total se puede generar mediante translación a lo largo de los ejes.

Sin embargo, no se pueden obtener todas las redes de punto posibles si estos puntos están colocados solo en las esquinas de las celdas unitarias los siete sistemas. Bravais demostró que se necesitan otras siete celdas unitarias para lograr todos los ordenamientos posibles de puntos equivalentes en el espacio. Estas 14 celdas unitarias son las redes de Bravais<sup>(9,10)</sup>. (fig. 2.2)

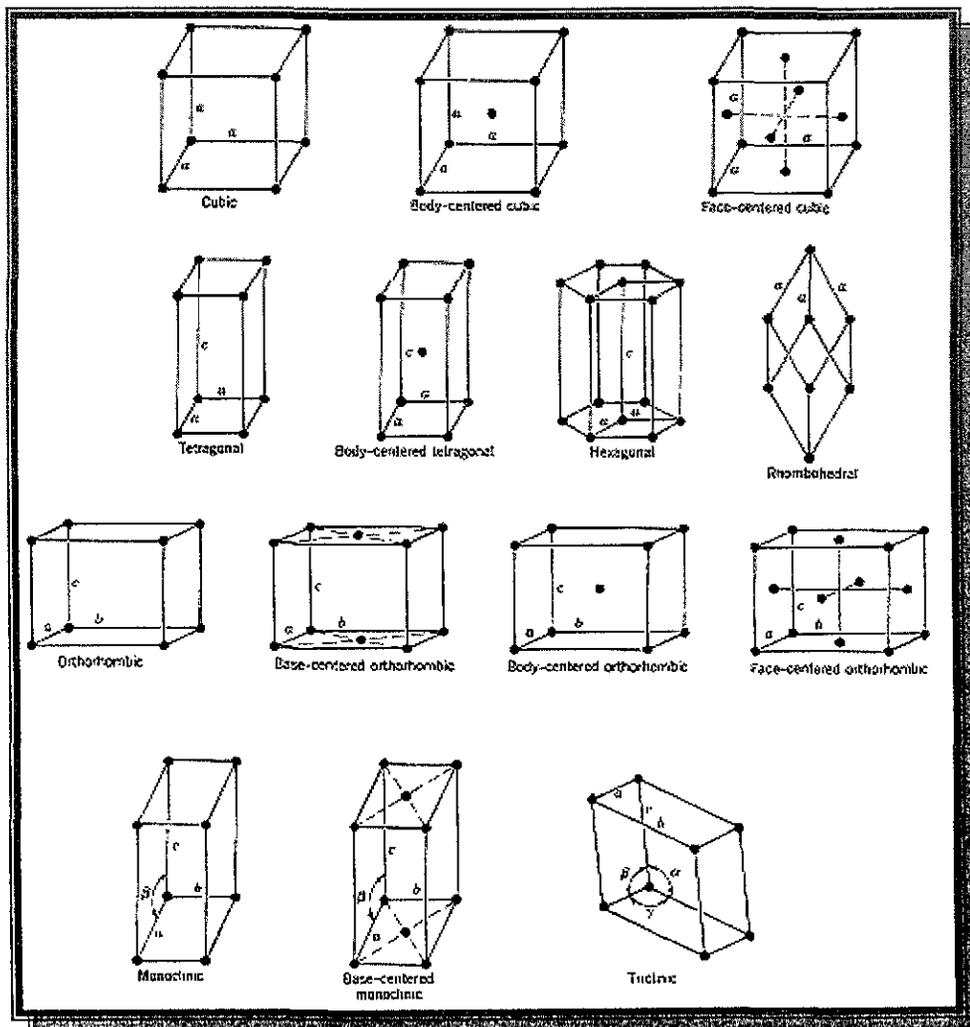


Figura 2.2. Las 14 redes de Bravais.



## 2.3. DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

Una de las técnicas más importantes para determinar la cristalografía de un compuesto es la Difracción de Rayos X. Los rayos X son rayos de longitud de onda muy corta ( $\sim 10 \text{ \AA}$ ). El hecho de considerar a los cristales como una configuración regular de planos atómicos llevó a sugerir que se podría considerar al cristal como una rejilla de difracción para los rayos X, si la longitud de onda de éstos fuese comparable con los espaciamientos del cristal.<sup>(12)</sup>

Esto es, cuando un haz de rayos X se propaga a través de un cristal, es objeto de reflexiones en todos los planos atómicos posibles; el ángulo de incidencia es igual al ángulo de reflexión. Como existen muchos planos atómicos diferentes, todos orientados en ángulos diferentes respecto del haz incidente, es de esperar que el rayo emergente sea completamente difuso para todos los ángulos.

### 2.3.1. Ley de Bragg.

La ley de Bragg se refiere a la ecuación:

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (a)$$

derivada por los físicos ingleses Sir W.H. Bragg y su hijo Sir W.L. Bragg en 1913 para explicar por qué aparecen ciertos máximos de difracción de rayos X en un cristal a determinados ángulos  $\theta$ . La variable  $d$  es la distancia entre los planos atómicos de un cristal y la variable  $\lambda$  es la longitud de onda del haz de rayos X incidente;  $n$  es un número entero.

Esta observación es un ejemplo de interferencia de rayos X comúnmente conocida como difracción de rayos X y fue una evidencia directa de la estructura atómica de los cristales postulada durante varios siglos. Aunque la ley de Bragg se utilizó para explicar el patrón de interferencia de los rayos X dispersados por los cristales, la difracción se ha desarrollado para estudiar la estructura de todos los estados de la materia con cualquier rayo, por ejemplo, iones, electrones, neutrones y protones, con una longitud de onda similar a la distancia entre las estructuras atómicas o moleculares de interés.



La ley de Bragg se puede derivar fácilmente considerando las condiciones necesarias para hacer que las fases de los rayos coincidan cuando el ángulo incidente se iguale al ángulo reflejado (interferencia constructiva). Los rayos del haz incidente estarán siempre en fase y paralelos hasta el punto en el que el rayo superior alcanza la capa superior en un átomo (fig. 2.3). El segundo rayo continúa hacia la próxima capa donde es dispersado por el átomo B. El segundo rayo debe viajar a una distancia extra  $AB + BC$  si los dos rayos continúan viajando adyacentes y paralelos. Esta distancia extra debe ser un entero  $n$  múltiplo de la longitud de onda para que las fases de los dos rayos sea la misma:

$$n\lambda = AB + C \quad (b)$$

Siendo  $d$  la hipotenusa del triángulo rectángulo  $ABZ$ , haciendo uso de la trigonometría podemos relacionar  $d$  y  $\theta$  con la distancia  $(AB + BC)$ . La distancia  $AB$  será:

$$AB = d \operatorname{sen} \theta \quad (c)$$

Ya que  $A = C$  la ecuación (b) es:

$$n\lambda = 2 AB \quad (d)$$

Sustituyendo la ecuación (c) en la ecuación (d), tenemos

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta \quad (a)$$

que es la ley de Bragg <sup>(13)</sup>

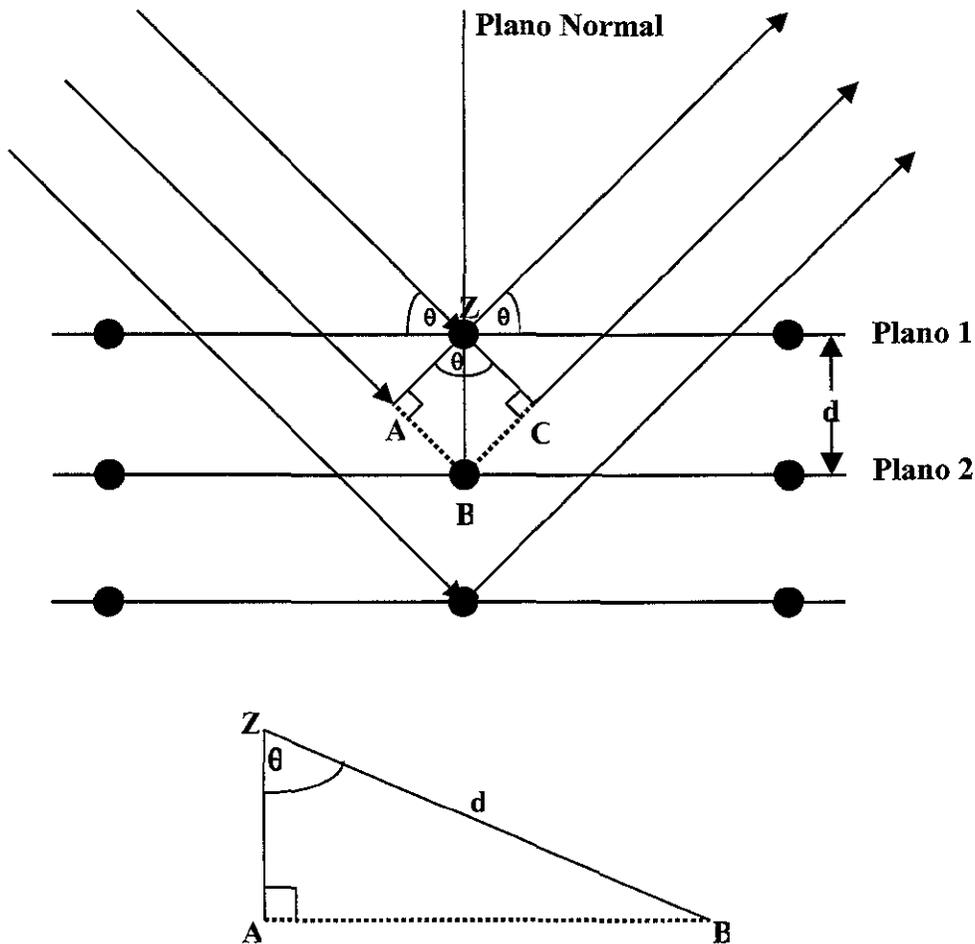


Figura 2.3. Ley de Bragg

Debido a que algunos planos tienen una mayor densidad atómica que otros, la intensidad de haces difractados varían para diferentes conjuntos de planos. Los planos de alta densidad atómica dispersan mejor los rayos X y producen un haz más intenso. Si en un cristal existen átomos de más de una clase, las especies con mayor número de electrones tienen mayor poder dispersor. Para elementos ligeros, el poder dispersor es proporcional al número de electrones en torno al átomo.<sup>(10,13)</sup>



En el difractor de rayos X de Bragg, la radiación X producida en el tubo T incide sobre un cristal C, montado de manera que puede girar; el ángulo de rotación se puede medir sobre la escala del instrumento. Mediante rotación del cristal es posible llevar la haz coherente dispersada por cada conjunto de planos a una cámara detectora D. La respuesta del detector para varios ángulos se puede registrar para lograr un diagrama donde la intensidad del haz difractado produce picos según su intensidad. Midiendo los valores del ángulo de difracción, se puede calcular el espaciamento interplanar mediante la ecuación de Bragg.

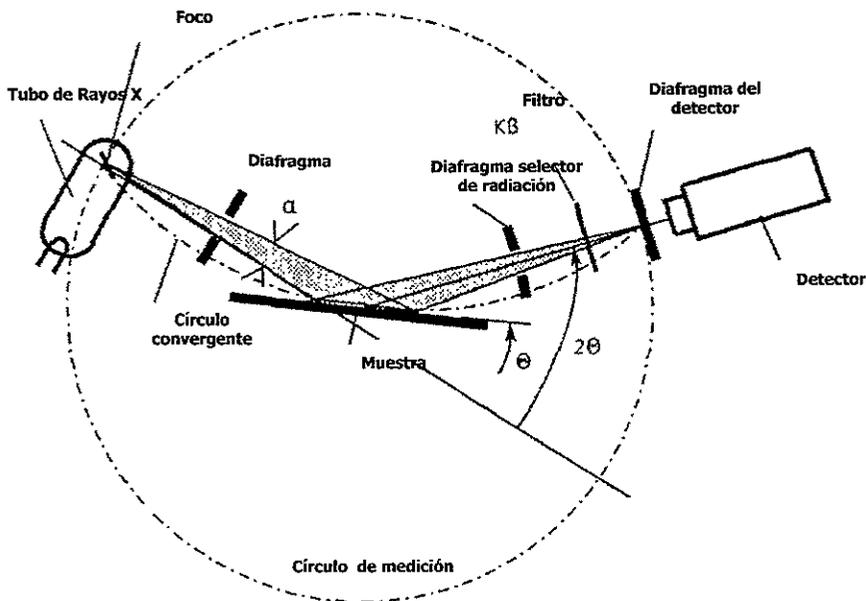


Figura 2.4. Difractor de rayos X



### **2.3.2 Naturaleza de los rayos X.**

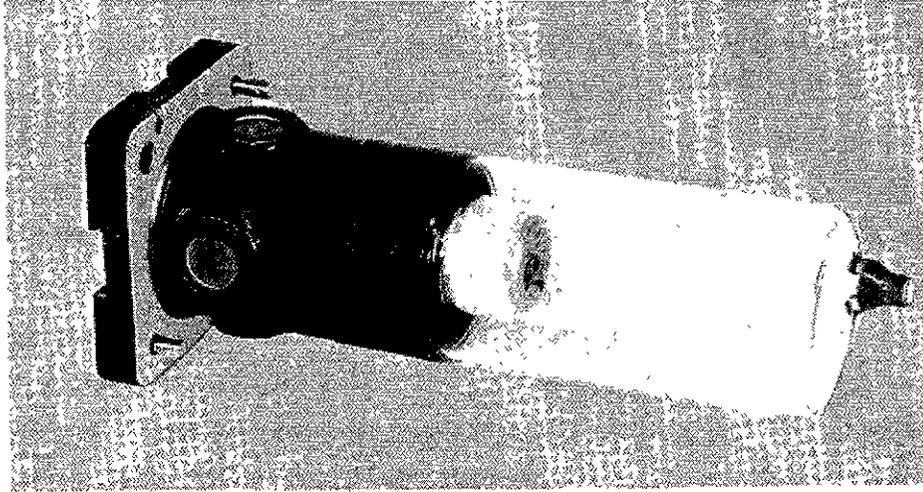
Dentro del espectro general de radiaciones electromagnéticas, los rayos X ocupan un pequeño intervalo de frecuencias comprendidas entre los rayos ultravioleta, en la zona de frecuencias bajas, y los rayos gamma, en la zona de más altas frecuencias. No es posible precisar con datos numéricos los límites del espectro de rayos X ya que, dependiendo del procedimiento de su obtención, pueden generarse radiaciones con energía variable, idénticas en ocasiones a las de los rayos ultravioleta (100 Å) o a la de los rayos gamma típicos (0.4 Å). En la zona de frecuencias altas, el límite ésta exclusivamente impuesto por la energía de los electrones empleados para producir la radiación y, en este sentido, los rayos X y los rayos gamma emitidos por las sustancias radiactivas, sólo se diferencian en el modo en que han sido producidos. Con métodos ordinarios de obtención, por otra parte, se producen radiaciones X que cubren ampliamente el dominio ultravioleta.

### **2.3.3 Obtención de los Rayos X.**

La radiación X se origina siempre que una partícula de muy pequeña masa, dotada de suficiente energía choca con la materia. Parte de dicha energía se invierte en la producción de rayos X, debido a la perturbación que la colisión produce en el estado energético de los átomos del material bombardeado. Las partículas bombardeantes más eficaces, de más cómoda producción y más fácilmente controlables, son los electrones, recibiendo el nombre de tubo de rayos X el dispositivo experimental correspondiente.<sup>(14)</sup>

### **2.3.4 Tubo de rayos X.**

Un tubo de rayos x está básicamente constituido por una ampollita de vidrio, en la que se ha hecho un vacío elevado, del orden de  $10^{-7}$  mm Hg, contiene un filamento, que hace de cátodo, y un ánodo metálico enfrentado al mismo. Si entre el filamento y el ánodo, normalmente llamado placa o anticátodo, se aplica una diferencia de potencial de varios miles de voltios, los electrones emitidos por el filamento, previamente puesto incandescente, son fuertemente acelerados hacia el ánodo, produciéndose en la colisión la emisión de rayos X. Los rayos X son emitidos por el ánodo en todas las direcciones saliendo al exterior del tubo a través de una o más ventanas.



**Figura 2.5.** Tubo de Rayos X

La mayor parte de la energía de los electrones en un tubo de rayos X se invierte en la producción de calor en el ánodo y sólo una pequeña porción de la misma (menos del 0.1%), se transforma en radiación X. La considerable potencia calorífica que ha de disipar el ánodo del tubo de rayos X, sería suficiente para deteriorarlo en muy corto plazo, aun estando constituido por un elemento de alto punto de fusión tal como el wolframio o platino; el calor, por parte, está principalmente localizado en la pequeña superficie del mismo que constituye la huella focal. La refrigeración constante del ánodo del tubo de rayos X es condición indispensable para que éste pueda funcionar de forma continua durante cualquier intervalo de tiempo.<sup>(13,14)</sup>



## **2.4 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO**

El microscopio electrónico es un instrumento diseñado para estudiar la morfología y topografía a nivel superficial de los sólidos con mayor resolución. En este aspecto, el microscopio electrónico de barrido (SEM) pudiera ser comparado con el microscopio óptico, donde el primero posee una resolución y profundidad de foco mayores. Si esto fuera todo, aun así el microscopio electrónico de barrido presentaría mayores ventajas que el microscopio óptico, debido a la utilización de un mayor número de señales que provienen de la interacción de los electrones con la superficie de los sólidos nos permite obtener mayor información sobre la orientación cristalina, la composición química, la estructura magnética o el potencial eléctrico del material en observación, entre otros ejemplos.<sup>(15)</sup>

### **2.4.1 Parámetros de un Microscopio Electrónico de Barrido.**

Los parámetros que nos permiten conocer la calidad de un microscopio electrónico de barrido son:

- La profundidad de foco (que depende completamente del instrumento).
- Ruido de la imagen (en el que influye un poco la muestra).
- Resolución (en que la muestra tiene una influencia alta).

La profundidad del foco es la distancia a lo largo del eje óptico del microscopio, en la cual la muestra puede moverse sin que su imagen sea borrosa.

Con esta técnica se puede formar una imagen detallada de la superficie de la muestra, como se mencionó anteriormente, la profundidad de foco de este microscopio es mucho mayor que en un microscopio óptico, razón por la cual esta técnica da una impresión de tridimensionalidad. Por lo tanto el microscopio electrónico puede ser extraordinariamente útil para estudiar las características morfológicas y topográficas de una gran diversidad de materiales. Su empleo y manejo son relativamente sencillos y pueden adaptarse fácilmente a otras técnicas analíticas (como un detector de rayos x característicos) su uso se ha popularizado extraordinariamente (fig. 2.6).

La resolución de un microscopio electrónico dependerá directamente del haz de electrones que se emplea para hacer el barrido. La resolución máxima en el microscopio electrónico de barrido es de 35 Å en alto vacío y en bajo vacío son 50 Å.<sup>(15)</sup>



El microscopio electrónico de barrido tiene un tipo de funcionamiento diferente respecto al microscopio electrónico de transmisión. Esta basado en el hecho de barrer la muestra con un haz electrónico de sección transversal pequeña con alta energía y generar una imagen punto a punto de ella . (15)

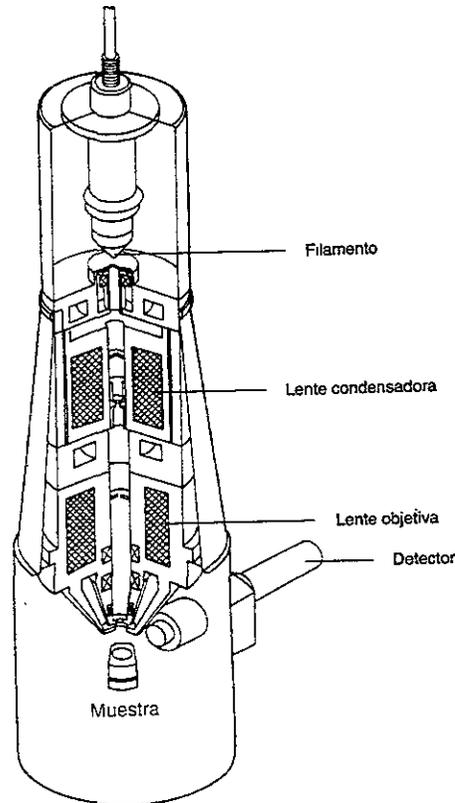


Figura 2.6. Representación esquemática de la columna de un Microscopio Electrónico de Barrido.

### 2.4.2 Formación de la imagen.

Suponiendo que tenemos una superficie a la cual se bombardea por electrones, los electrones emitidos en un punto son recolectados por medio de detectores apropiados y utilizados para modular la polarización de la rejilla de un tubo de rayos catódicos (monitor). De esta manera se establece una correspondencia 1:1 entre la cantidad de electrones detectada y la intensidad del punto correspondiente en la pantalla del tubo (fig. 2.7). Si repetimos la operación varias veces y empezamos a barrer la muestra esa imagen punto a punto representa la característica topográfica de la superficie de ésta.



Por lo tanto, la imagen en la pantalla del microscopio electrónico de barrido es un mapa de las intensidades de los electrones emitidos por la superficie de la muestra en observación, de la misma forma que la imagen de un microscopio óptico metalográfico es un mapa de la luz reflejada de la superficie. (15, 16)

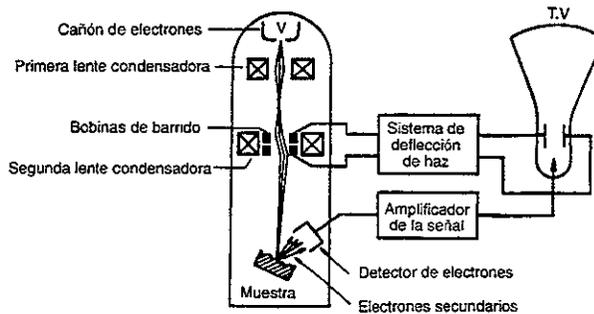


Figura 2.7. Formación de la imagen en un Microscopio Electrónico de Barrido.

Cuando el haz de electrones (con diámetro  $D < 1 \text{ nm}$ ) impacta la muestra se genera varios tipos de señales, como se menciona anteriormente, sin embargo las señales recibidas en el detector colocado por encima de la superficie que golpea el haz electrónico, no son confiadas a la superficie de la muestra, sino a un volumen dentro de esta, puesto que el haz electrónico experimenta varias colisiones dentro del material, antes de perder completamente su energía. Ya que el desparrame de estas colisiones semejan una botella esférica por debajo de la superficie cuyo volumen se incrementa con la energía de haz y decrece con el número atómico de elemento que forma la muestra, las emisiones características serán bastante diferentes que la que puede producir los elementos de la superficie. Los electrones retrodispersados, por ejemplo, provienen de una región que se encuentra a  $0.5 \mu\text{m}$  por debajo de la superficie. Por otro lado, los electrones secundarios solo lograrán penetrar de  $5 \text{ a } 10 \mu\text{m}$ , por debajo de la superficie de la muestra. La resolución que se logra con electrones secundarios para formar imágenes de la superficie de la muestra es mucho mayor. Por lo tanto, si queremos estudiar la superficie de la muestra, generalmente utilizamos electrones secundarios para formar su imagen. (15,16)

En el caso del microscopio electrónico de barrido la imagen formada dependerá de la capacidad de la muestra para emitir electrones secundarios. Si una región de la muestra emite mas electrones que otra, la imagen correspondiente aparecerá con diferentes contrastes que el de una región de diferente emisión y consecuentemente veremos un contraste compuesto de zonas que van de claro al obscuro. Es decir, lo que vemos es simplemente la diferencia del grado de emisión de electrones secundarios en diferentes



partes de la muestra. La imagen formada refleja la habilidad de diferentes partes de la muestra para dispersar electrones.

El contraste en el microscopio electrónico de barrido que se produce presenta muchas ventajas como son:

1. La brillantez de la imagen no disminuye con la amplificación, lo cual es un problema serio en el microscopio electrónico de transmisión.
2. No hay rotación de la imagen al incrementar la amplificación.
3. La formación se toma en forma externa al sistema de vacío del microscopio.
4. Se le pueden conectar varios sistemas de análisis o de detecciones fácilmente, sin implicación de adaptaciones o modificaciones del diseño del microscopio.

Los tipos de aplicaciones del microscopio electrónico de barrido en la ciencia de materiales incluyendo el estudio del relieve superficial de la muestra, composición química, dispositivos electrónicos y experimentos dinámicos.<sup>(15)</sup>

### **2.4.3 Análisis químico elemental por Dispersión de Energía de Rayos X (EDS).**

Es una técnica capaz de hacer una correlación a escala fina entre el análisis químico y la microestructura de la muestra, dentro de una región menor a una micra de diámetro.

La obtención de un análisis químico a partir de la emisión de rayos X se genera de una muestra que es bombardeada con electrones, la dispersión del haz electrónico de la muestra se debe principalmente a la colisión múltiple que sufren los átomos de la muestra mientras pierden su energía. Algunas de estas colisiones son elásticas y en tales casos, los electrones del haz pasan a través de la muestra sin pérdida significativa de energía. Sin embargo, la mayoría son colisiones inelásticas por lo que la distribución de electrones emitidos tienen un pico muy grande en la región de energía de 0 a 50 eV (Fig. 2.8).

La colisión puede resultar en algunos casos en la emisión de un electrón de los átomos de la muestra. Cuando un electrón de una capa interna del átomo es sacada por un electrón de alta energía del haz el átomo puede regresar a su estado base, a algún otro estado de baja energía, por dos caminos distintos: un electrón de las capas superiores puede ocupar el hueco en la capa interna emitiendo un fotón o emitiendo otro electrón de una capa superior. La emisión de fotones produce un espectro característico de rayos X mientras que los electrones emitidos son conocidos como electrones Auger (descubiertos por Auger en 1925), ambos efectos son muy importantes en el análisis microestructural, debido a que sus energías son características de los elementos que los emitieron.

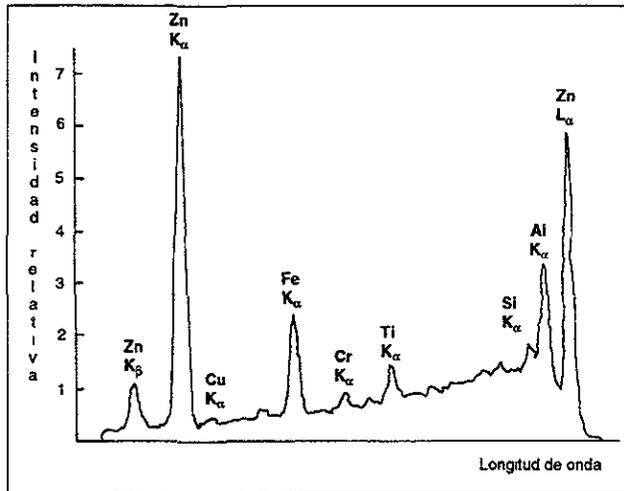


Figura 2.8. Espectro típico de un microanálisis por Energía de Rayos X

Por lo tanto, la medida de estas energías permite el análisis químico de la muestra, y la medida de la intensidad de la emisión nos da un análisis químico cuantitativo, dependiendo de que tan bien se manejen estos procesos. (15, 16)

#### 2.4.4 Preparación de muestras para el Microscopio Electrónico de Barrido.

Para esta técnica las muestras pueden ser preparadas fácilmente, especialmente las muestras eléctricamente conductoras. Las muestras conductoras son adheridas a un pequeño portamuestras de aluminio, usando para ello cinta de carbón de doble adherencia. En el caso de materiales no conductores, las muestras pueden ser observadas con la técnica de bajo vacío o a bajos voltajes de aceleración, de tal forma que la emisión de electrones pueda ser balanceada por el número de electrones del haz electrónico, esto debido a que la muestra presentará efectos de carga y deflectará tanto el haz electrónico como los electrones emitidos y esto causará una imagen altamente distorsionada. En caso de que se necesite observar este tipo de muestras con técnica de alto vacío, éstas deberán ser recubiertas con una capa delgada de oro (45 – 100 Å) mediante el método de *sputtering*. (15)



## 2.5 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

La espectroscopia de infrarrojo del espectro electromagnético cubre el intervalo que queda justo por debajo del visible ( $7.8 \times 10^{-5}$  cm) hasta aproximadamente  $10^{-2}$  cm.

Todas las moléculas tiene cierta cantidad de energía distribuida en toda su estructura, que causa que los enlaces se estiren y flexionen, los átomos oscilen, y ocurran otros tipos de vibraciones.

La cantidad de energía que una molécula contiene no varía de manera continua, sino que está cuantizada. Es decir una molécula puede alargarse, doblarse o vibrar solo a frecuencias específicas correspondientes a niveles de energía específicos. Cuando la molécula se irradia con radiación electromagnética, el enlace en vibración absorbe energía radiante si las frecuencias de radiación y de vibración son iguales.

Cuando una molécula absorbe radiación infrarroja, la vibración molecular con frecuencia igual a la de la luz aumenta en intensidad. Dado que cada frecuencia de la luz absorbida por molécula corresponde a la vibración de un enlace específico, puede verse que tipos de vibraciones moleculares presenta una muestra determinando su espectro de infrarrojo. Interpretando este espectro es posible determinar que tipos de enlaces (grupos funcionales) están presentes en la molécula.<sup>(17, 18)</sup>

### 2.5.1 Interacción de la radiación con la materia.

El análisis espectroscópico es considerado como una de las mejores técnica de análisis instrumental a disposición de investigadores y profesionistas para la adquisición de información tanto cualitativa como cuantitativa. Las técnicas espectroscópicas se clasifican según la región del espectro electromagnético que se encuentre involucrado.

La radiación electromagnética es un conjunto de radiaciones que se transmite a través del espacio a grandes velocidades, muchas de sus propiedades se explican considerando a la radiación como onda, la cual está perfectamente caracterizada por su longitud de onda y su energía.



El espectro electromagnético abarca una serie de radiaciones que van desde los rayos gama, seguido de los rayos X, que son considerados de longitud de onda pequeña y de alta energía, hasta las ondas de radio que es una radiación de longitud de onda grande y baja energía. La radiación infrarroja se ubica entre el visible y las microondas.<sup>(17)</sup>

Los átomos de cualquier molécula con enlaces covalentes presentan movimientos de vibración, cuya energía necesaria para efectuarlos es del orden de la energía de la radiación infrarrojo.

Una absorción infrarroja se origina cuando la frecuencia de la radiación que interactúa con una molécula, corresponde a la frecuencia de un movimiento molecular que a su vez da como resultado un cambio en el momento dipolar del enlace.

### **2.5.2 Principios teóricos.**

Los métodos espectrofotométricos basados en la absorción de radiación electromagnética, como resultado de su interacción con la materia son llamados *Métodos de análisis instrumental* e incluyen los Rayos X, las técnicas de Ultravioleta (UV), Visible (V), Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Absorción Atómica (AA), y Fluorescencia Atómica.<sup>(19)</sup>

La interacción entre una molécula y la radiación electromagnética origina un cambio en la energía electrónica, en la energía cinética de la molécula o en ambas. En la mayoría de los casos, la energía absorbida se convierte rápidamente en energía de tipo vibracional, rotacional y traslacional. <sup>(17)</sup>

Para entender las causas por las cuales una molécula orgánica absorbe la radiación infrarroja, es necesario tomar en cuenta algunas consideraciones importantes.

Una molécula no es un conjunto rígido de átomos como lo suponen varias representaciones, más bien se puede comparar con un sistema dinámico formado por esferas de diferente tamaño las cuales representan a los átomos de las moléculas y resortes de longitudes variables que pertenecen a los enlaces químicos de la misma. <sup>(17)</sup>

De esta forma, las posiciones relativas de los átomos de una molécula con uniones covalentes no están exactamente fijas, sino que cambian continuamente como consecuencia de diferentes vibraciones. La energía necesaria para que las moléculas efectúen estos movimientos vibraciones es del orden del contenido energético de la radiación infrarrojo. <sup>(10, 17)</sup>



Al interactuar las moléculas con la radiación IR, algunas de las porciones de la radiación incidente se absorben a determinadas longitudes de onda. Las múltiples vibraciones que ocurren en forma simultánea producen un espectro de absorción altamente complejo que depende de las características de los grupos funcionales en la molécula.<sup>(17)</sup>

La región infrarroja, localizada entre las regiones del visible y las microondas, corresponde al intervalo de longitud de onda entre 0.75 y 500  $\mu\text{m}$  o en número de onda, de 14,286 a 20  $\text{cm}^{-1}$ . Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los instrumentos es conveniente que la región infrarroja del espectro se divida en tres partes: infrarrojo cercano, medio y lejano. En la tabla 1 se indican los límites de cada una. (10, 20)

DIVISIÓN	INTERVALOS EN NUMERO DE ONDA ( $\lambda$ ) $\mu\text{m}$	INTERVALOS EN NUMERO DE ONDA ( $\nu$ ) $\text{cm}^{-1}$
IR Cercano	0.75 a 2.5	14,286 a 4 000
IR Medio	2.5 a 25	4,000 a 400
IR Lejano	25 a 500	400 a 20

Tabla 2.2. División de la región infrarroja.

El intervalo más común para el análisis cualitativo y cuantitativo de moléculas orgánicas es el existente entre los 2.5 a 16  $\mu\text{m}$  (4 000 a 625  $\text{cm}^{-1}$ ), localizado en el infrarrojo medio.

Los mismos grupos funcionales presentes en las diferentes clases de compuestos químicos absorben radiación infrarroja a frecuencias esencialmente idénticas y las bandas tienen la misma intensidad dentro de dicho compuesto, esas bandas sirven para elucidar, comprobar y cuantificar una sustancia en particular en una muestra. La frecuencia e intensidad de las bandas de absorción infrarroja exhibidas por un compuesto químico caracterizan únicamente a ese material.

Para que la radiación IR sea absorbida por una molécula, se deben cumplir dos condiciones. Primero, la molécula debe poseer una frecuencia vibracional idéntica a la de la radiación incidente. La molécula absorberá entonces la energía radiante aumentando su vibración natural. En segundo lugar, la vibración debe ir acompañada de un cambio neto en la magnitud o dirección del momento dipolo. (17)



### 2.5.3 Aplicaciones de la espectroscopía en el infrarrojo.

Dentro de las aplicaciones de esta espectroscopía se pueden mencionar las siguientes:

- Detección de grupos funcionales cuya presencia no es posible determinar por ensayos químicos convencionales. Detección de impurezas.
- Comprobación de la identidad de materias primas en preparaciones orgánicas.
- Control de calidad en destilaciones, cristalizaciones etc.
- Identificación de compuestos obtenidos por cromatografía.
- Determinación de enlaces de hidrógeno intra e intermolecular.
- Control de una ruta de síntesis
- Detección de contaminantes orgánicos.
- En la mayoría de los casos es posible el análisis cualitativo y cuantitativo.
- Elucidación de la estructura de compuestos nuevos. (17)

### 2.5.4 Tratamiento de muestras sólidas.

El método más importante para el manejo de muestras sólidas son las tabletas de KBr y la suspensión en un aceite mineral (NUJOL), en ambos casos se forma una mezcla homogénea de dos componentes. En estos métodos es muy importante que la muestra tenga un pulverizado muy fino ya que es conocido que la luz perdida por dispersión por partículas sólidas puede originar un desplazamiento apreciable en el máximo aparente de una banda de absorción, lo que se conoce como "Efecto de Filtro Chistiansen".

#### a) Tabletillas de KBr.

Este es el método más empleado en el análisis cualitativo, se mezcla y muele en un mortero de ágata 2 mg de muestra con 100 mg de KBr anhidro grado IR, posteriormente se presiona la mezcla en un pistón adecuado, se le aplica una fuerte presión en una prensa hidráulica, se obtiene una pastilla transparente que se coloca en el soporte adecuado que se coloca en el instrumento y se obtiene el espectro en el IR.

#### b) Suspensión en un aceite mineral. Nujol, Fluorolube.

La muestra (2-5 mg), se pulveriza finamente en un mortero de ágata con una o dos gotas de aceite mineral y se muele hasta obtener una suspensión homogénea. Se coloca una pequeña cantidad en una ventana de NaCl, se cubre con otra ventana y se colocan en un soporte adecuado para obtener el espectro correspondiente.



c) **Ventajas.**

- Se considera el KBr un agente dispersante transparente en el IR medio las tabletas pueden ser almacenadas en un desecador.
- Las bandas de absorción presentes en el espectro sólo son las debidas a la muestra.
- Se emplea sólo en análisis cualitativo.

**2.5.5 Interpretación de espectros.**

Se recomienda dividir la carta en dos regiones: <sup>(17)</sup>

4000	1500	400 cm <sup>-1</sup>
<b>REGIÓN FUNDAMENTAL O DE LOS GRUPOS FUNCIONALES.</b>	<b>REGIÓN DE LAS HUELLAS DIGITALES.</b>	
Bandas intensas. Vibraciones de alargamiento. Menos numerosas. Estrechas. Menos traslapadas. Fáciles de interpretar.	Menos intensas. Vibraciones de deformación. Más numerosas. Anchas. Más traslapada. Difíciles de interpretar.	
1°	2°	
2.5	7.7	25 μm

El profesional interesado en identificar un compuesto o un grupo funcional determinado mediante la técnica en el IR, generalmente examina ciertas regiones de manera sistemática.

Para el caso de compuestos conocidos, la identificación se hace comparando el espectro de la muestra problema con el de una muestra estándar (St), solo muestras iguales producirán espectros iguales.

Se recomienda analizar primero la región fundamental y complementar con la región de las huellas digitales, analizar la región de 3800 a 2250 cm<sup>-1</sup>, en donde se presenta la absorción longitudinal de hidrógeno unido a cualquier átomo de los presentes en una molécula orgánica. La región del doble enlace abarca desde 1 900 a 1 500 y la del triple enlace de 2400 – 2100. La interpretación se hace con base en los datos descritos en tablas de correlación para IR <sup>(17, 20)</sup>



### *3. Planteamiento del Problema.*

La celulosa microcristalina forma parte de los excipientes farmacéuticos más utilizado en la industria farmacéutica, principalmente en la preparación de formas farmacéuticas sólidas, es importante considerar que algunos de los problemas que pueden presentarse durante el desarrollo y fabricación de cápsulas o principalmente tabletas, como son problemas de variación de lote a lote en un mismo tipo de celulosa o en las propiedades de flujo, compactabilidad y compresibilidad de las celulosas microcristalinas, no solo son producto de variaciones en características físicas: tamaño de partícula, punto de fusión, densidad, o humedad; si no que puede ser en características microestructurales y químicoelementales entre las mismas, estas características microscópicas se manifiestan directamente en sus propiedades físicas.

En el presente proyecto se realizó un estudio comparativo de caracterización entre 6 tipos diferentes de celulosas microcristalinas de la empresa Helm de México S.A, dos lotes distintos por cada tipo de celulosa. Las técnicas empleadas para la caracterización fueron Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier y Dispersión de Energía de Rayos X para la caracterización químicoelemental, así como Difracción de Rayos X y Microscopia Electrónica de Barrido para obtener su caracterización cristalográfica microestructural .

Los parámetros mencionados permitirán obtener información a mayor profundidad de la celulosa microcristalina a nivel cristalográfico y microestructural y de esta forma dar la pauta para una selección correcta del tipo de excipiente adecuado, para el producto farmacéutico en desarrollo obteniendo procesos de mayor eficiencia y así obtener un producto final de mayor calidad.



## 4. Objetivo

Realizar la caracterización microestructural de diferentes tipos de celulosa microcristalina Helmcel 100, 200, 301, 302, 113 y 200 M, por medio de un estudio de Difracción de Rayos X y Microscopia Electrónica de Barrido, así como químicoelemental por Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier y Dispersión de Energía de Rayos X, para determinar las características y diferencias que posee el material entre sus distintos tipos, que influye en su comportamiento físico y reológico.

### Objetivos Específicos:

- Analizar la morfología y topografía de las diferentes muestras de celulosa microcristalina mediante Microscopia Electrónica de Barrido y realizar una comparación entre ellas.
- Determinar diferencias entre tamaños y morfologías que se presenta en las partículas de cada muestra de celulosa microcristalina.
- Realizar la determinación química elemental de las muestras por dispersión de energía de Rayos X (EDS).
- Efectuar la identificación de la fase cristalina y grados de cristalinidad presentes en cada una de las muestras por Difracción de Rayos X y compararlas entre sí.
- Elaborar el análisis de grupos funcionales que presenta cada muestra para determinar posibles contaminaciones o diferencias entre cada una de las muestras mediante Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier.



## 5. *Hipótesis.*

Las características cristalográficas microestructurales, así como químicoelementales determinarán el comportamiento físico y reológico de un material, debido a que el ordenamiento de átomos para formar un cristal confiere al sólido propiedades de estabilidad y condiciones geométricas espaciales para poder interactuar de forma adecuada al ser mezclado con otra clase de compuestos de acuerdo a los fines farmacéuticos convenientes.



### C. Desarrollo Experimental

1. Las muestras de celulosa microcristalina fueron proporcionadas por la empresa Helm de México:

HELMCEL	LOTE 1	LOTE 2
100	23141	80270
200	70917	24992
113	60435	60436
301	60325	60326
302	71205-5	71206
200M	S/N	90417

2. Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva, para encontrar información apropiada que nos ayude desarrollar el presente proyecto.
3. Se determinaron los grupos funcionales de cada una de las muestras por Espectroscopia de Infrarrojo por Transformadas de Fourier y se realizó una comparación con un estándar teórico determinando si las muestras presentaban diferencias estructurales entre sí o detectar posibles contaminaciones presentes, para este caso se empleo una longitud de onda de  $350-4000\text{ cm}^{-1}$ . Se colocaron aproximadamente 0.5 mg de celulosa microcristalina con 80 mg de bromuro de potasio, se mezclaron y pulverizaron en un mortero de ágata, para posteriormente obtener una pastilla de aproximadamente 7 mm de diámetro, esta fue colocada en un portamuestras para pastillas en el espectrofotómetro de Infrarrojo.
4. La caracterización física se realizó observando las propiedades morfológicas empleando la técnica de Microscopia Electrónica de Barrido de Bajo Vacío (MEB-BV), debido a que las muestras no son conductoras de electricidad y tienen que ser observadas sin tratamiento para obtener imágenes de electrones retrodispersos (backscatering). Se observó las características morfológicas, topográficas y tamaños de partícula, así como las partículas y/o impurezas que pudiesen existir en su superficie tanto en composición química elemental como en topografía. Si existe alguna diferencia en la composición química, las partículas aparecen en la imagen con distintos tonos de gris, indicando la diferencia en composición química entre partículas. Los elementos más ligeros o de menor número atómico aparecen en tonos oscuros y los elementos mas pesados se presentan con un mayor contraste.



## 6. Metodología.

### A. Materias primas

- Helmccl 100
- Helmccl 200
- Helmccl 301
- Helmccl 302
- Helmccl 113
- Helmccl 200 M

(dos lotes distintos de cada muestra de celulosa)

### B. Instrumentos

- Microscopio Electrónico de Barrido de Bajo Vacío marca JEOL modelo JMS 5900-LV, equipado con una sonda para realizar análisis químico elemental, mediante la técnica de Dispersión de Energía de Rayos X (EDS), marca Oxford. Condiciones de operación: 25 kV de voltaje de aceleración y 75  $\mu$ A de corriente de emisión (Fig. 11.7).
- Difractómetro de rayos-X, marca SIEMENS, modelo D-5000 (Fig. 11.8). Las condiciones de trabajo utilizadas fueron 35 kV y 25 mA, el barrido se efectuó en un intervalo de grados  $2\theta$  de 2.5 a 60°.
- Espectrofotómetro de Infrarrojo por Transformadas de Fourier, marca Nicolet, modelo Magna 550. A un número de onda entre 350 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ , empleando como soporte bromuro de potasio (KBr).
- Digitalizador de imágenes marca LECO.

#### Software empleado:

- Photometrics. LTD. V-for Windows, Versión 3.5, para determinar la distribución del tamaño de partícula.
- La identificación de la fase cristalina se realizó con la base de datos JCPDS-ICDD (Internacional Center for Diffraction Data Versión 2.16).



## *7. Resultados*

Los resultados obtenidos se presentan por tipo de celulosa microcristalina.

Posteriormente se presenta una serie de tablas que resumen los resultados de Difracción de Rayos X para todos los tipos de celulosa microcristalina (tabla 7.19), así como la comparación de grados de cristalinidad entre las muestras (tabla 7.20) y distribución de tamaño de partícula (tabla 7.22).

Adicionalmente a las pruebas de FT-IR, EDS, MEB-BV y DRX, se efectuaron pruebas de tamizado para cada tipo de celulosa empleando mallas 100, 150 y 200, con la finalidad de facilitar la observación, determinación morfológica y tipo de partícula, así como la relación entre la uniformidad en tamaño de partícula y la Difracción de Rayos X del material, esto se muestra en la sección 7.7.



## 7.1 HELMCEL 100

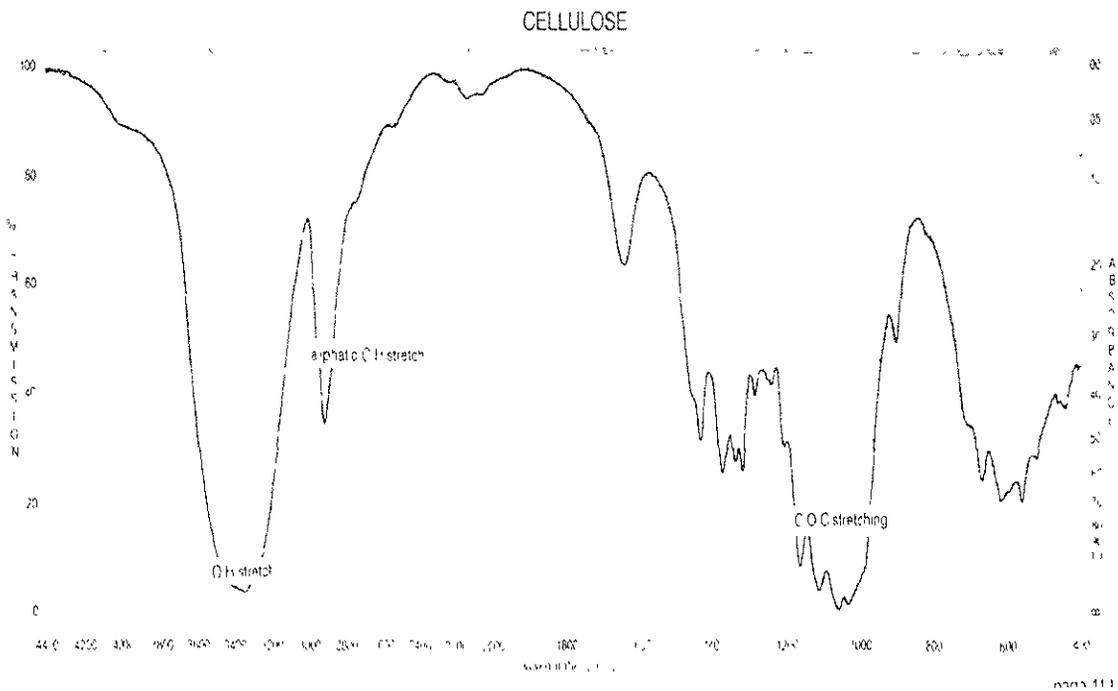
### FT-IR

En la figura 7.1 se presenta el espectro de Infrarrojo de referencia que se tomó como estándar para esta técnica, en el podemos observar los tres principales grupos funcionales que presenta la celulosa como lo son:

El O-H característico a una longitud de  $3200 - 3400 \text{ cm}^{-1}$

El alifático C-H a una longitud de  $2800 - 3000 \text{ cm}^{-1}$

El grupo C-O-C a una longitud de  $1000 - 1200 \text{ cm}^{-1}$



**Figura 7.1.** Espectro de infrarrojo por Transformadas de Fourier de un estándar de celulosa microcristalina obtenido de: *Sprouse F.J. Sprouse Collection of Infrared Spectra. Book 1. Polymers. Sprouse Scientific Systems, Inc. 1987. Pennsylvania U.S.A. p.p: 414, 416 y 417.*(21)

En la espectroscopia por infrarrojo se observó que no se presentan bandas ajenas a la celulosa microcristalina analizada comparando las bandas emitidas por las muestras de Helmcel 100 lotes 1 y 2 contra un espectro de referencia, esto nos indica que el material se encuentra libre de impurezas y que no sufrió cambio alguno en su composición química. Esto en el caso de los dos lotes de celulosa, las bandas obtenidas de las muestras de CMC son similares y a la misma longitud con respecto a ellas mismas y

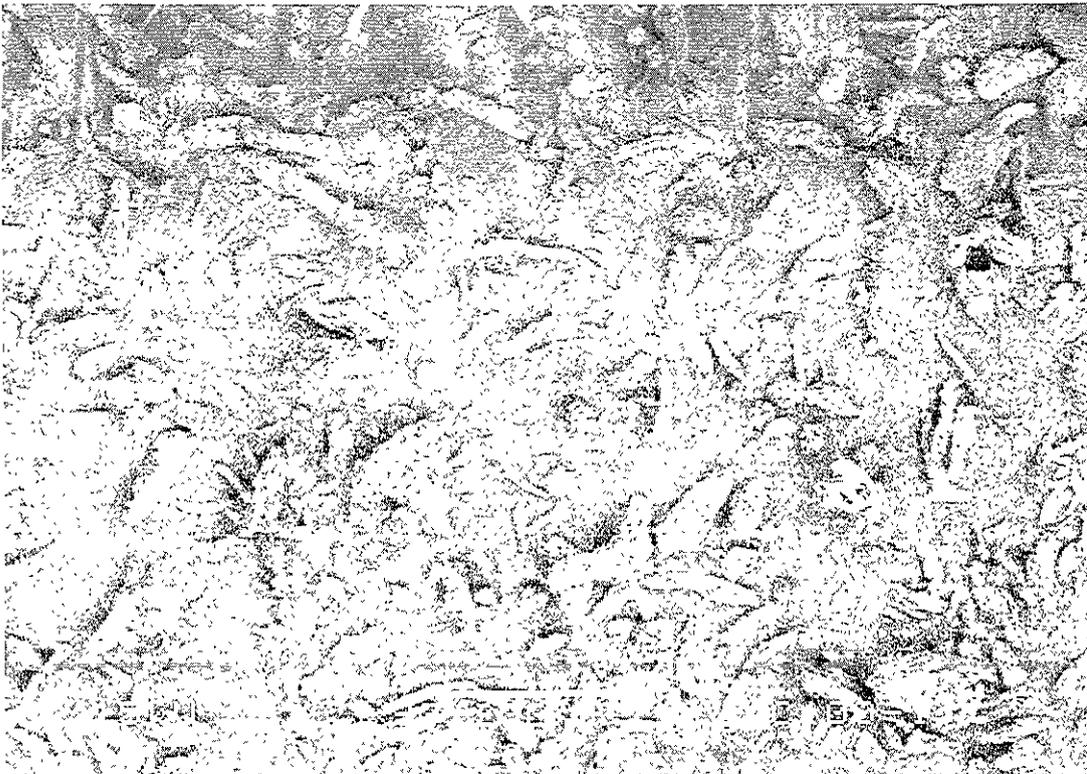


**MEB - BV**

El análisis morfológico realizado por Microscopia Electrónica de Barrido para la celulosa microcristalina Helmccl 100 lote 1, permitió detectar morfologías irregulares, estructuras fibrosas fragmentadas de celulosa nativa, así como diversidad de tamaños de partícula presentes en la muestra (fig. 7.4).

La figura 7.5 presenta una de las partículas de la muestra Helmccl 100 podemos notar una estructura aglomerada, compuesta por partículas más pequeñas de celulosa microcristalina, estas pequeñas partículas también se pueden observar como partículas individuales dentro de la micrografía.

La figura 7.6 se pueden distinguir las partículas individuales en forma de tabloides que integran a los aglomerados. Una mayor ampliación a las partículas individuales (fig. 7.7), se observa la morfología superficial que presenta cada partícula individual de celulosa microcristalina, además se observan estructuras laminares, con rugosidad que integran los tabloides de la partícula.



**Figura 7.4.** Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Helmccl 100 (lote 1) a 90 aumentos.

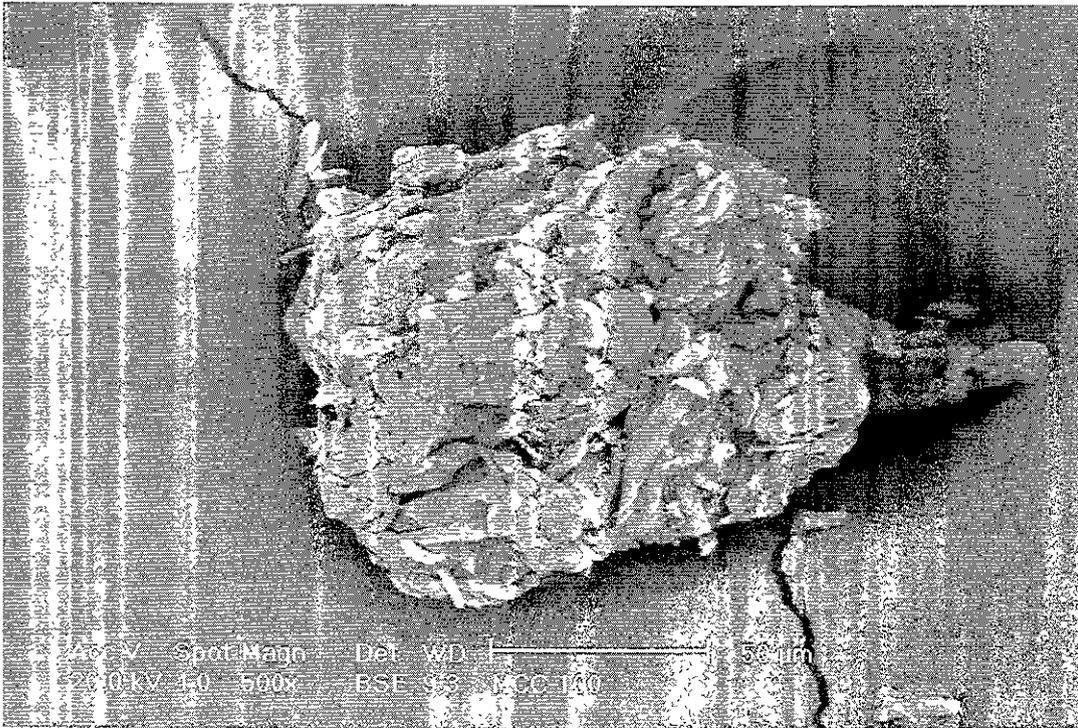
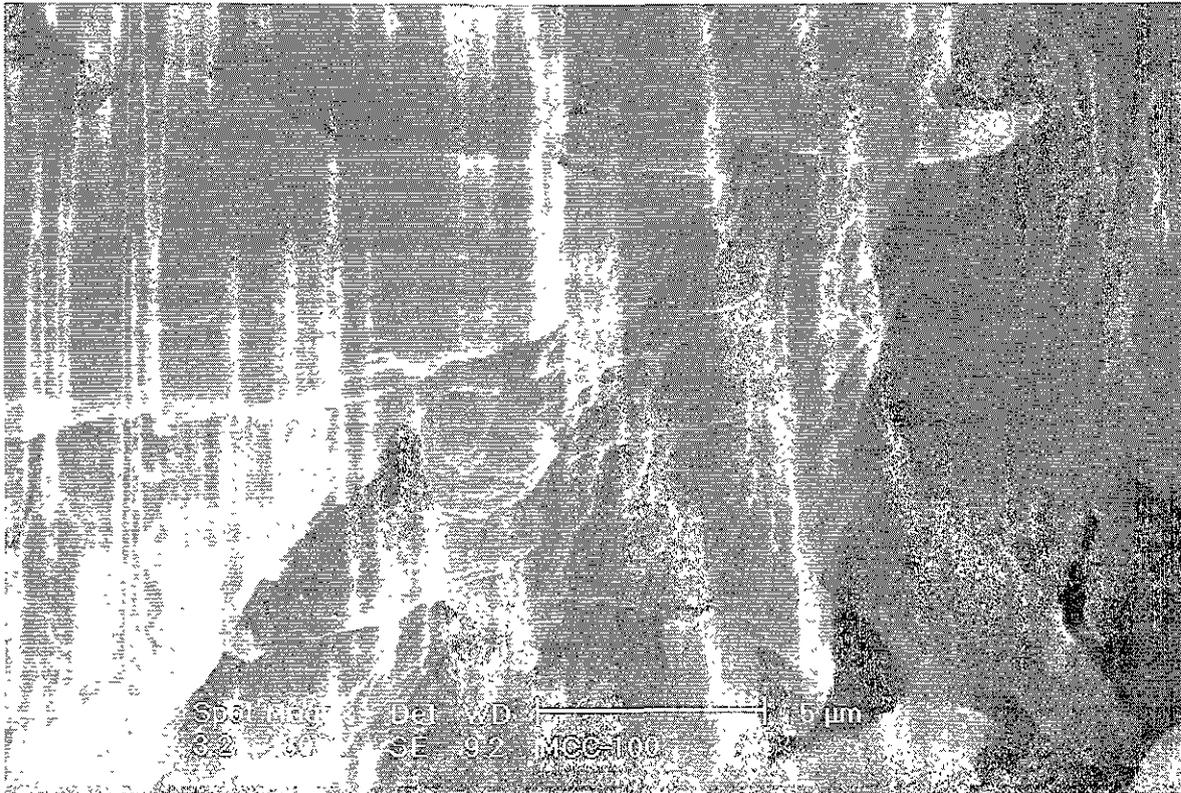


Figura 7.5. Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 1) a 500 aumentos.



Figura 7.6. Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 1) a 1,000 aumentos



**Figura 7.7.** Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 1) a 4,800 aumentos.

El lote 2 de Helmcel 100, permite observar estructuras de tipo irregulares similares a las que presenta el lote 1 y una diversidad de tamaño de partícula en comparación con el lote 1. En el lote 2 existe una mayor uniformidad de tamaño como se aprecia en la figura 7.8.

La figura 7.9 presenta otra toma a 100 aumentos donde se encontraron estructuras pertenecientes a fibra de celulosa nativa, sin tratamiento de hidrólisis para su microcristalización.



Figura 7.8. Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 2) a 100 aumentos.

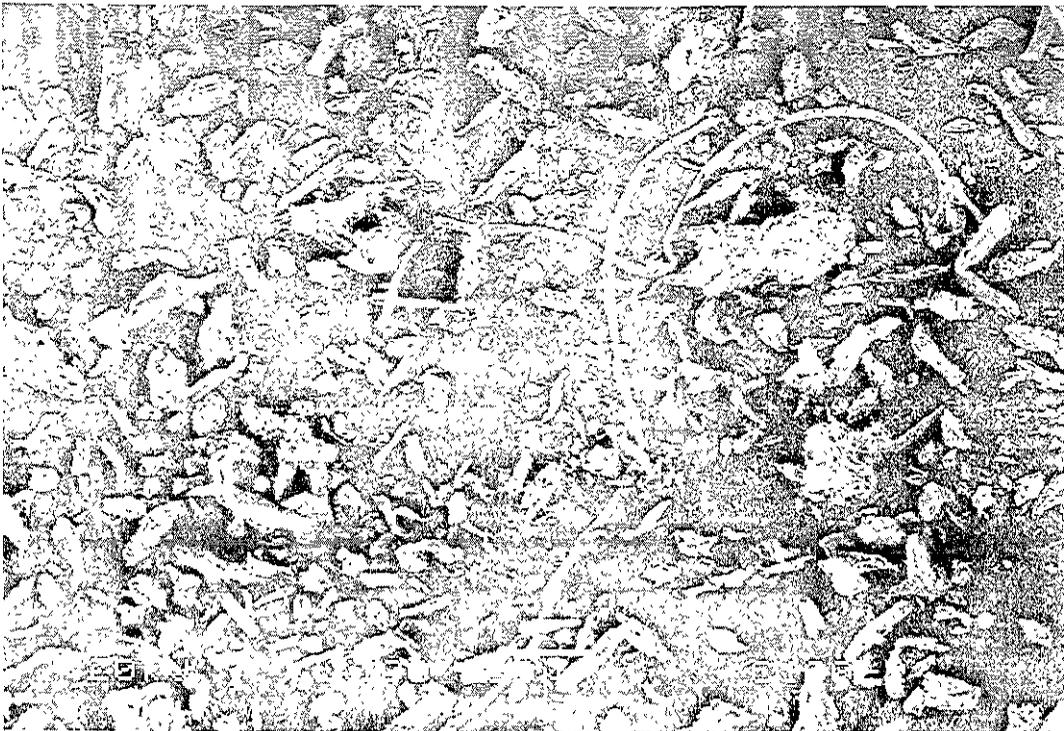


Figura 7.9. Micrografía de MEB de Helmcel 100 (lote 2) a 100 aumentos.

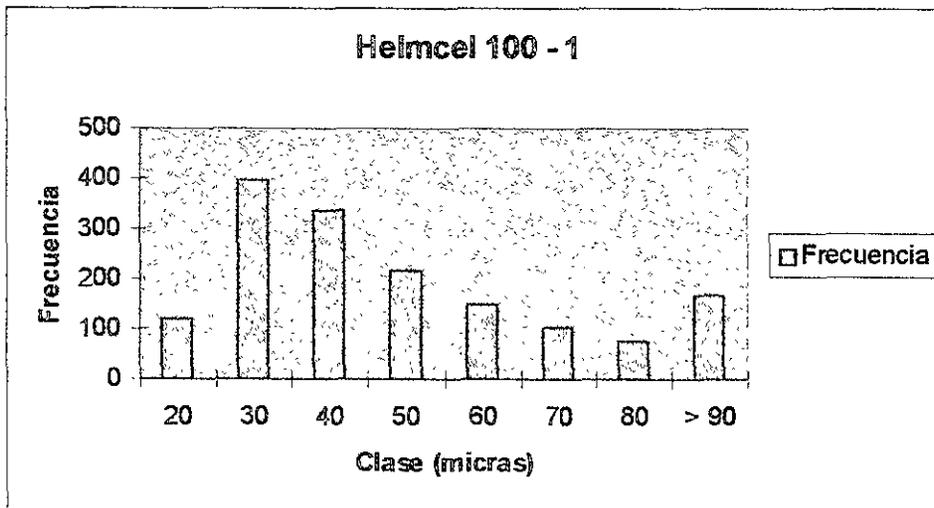


**DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA**

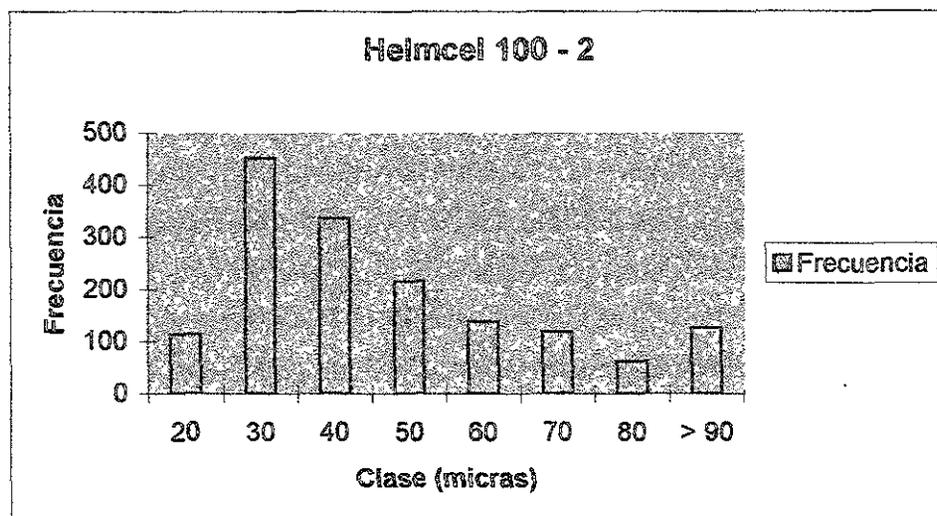
En el análisis granulométrico realizado se obtuvo un rango máximo de tamaño de partícula para Helmcel 100, lote 1 entre 30 y 40  $\mu\text{m}$ , y para Helmcel 100, lote 2 entre 30 y 40  $\mu\text{m}$  también.

CLASE ( $\mu\text{m}$ )	FRECUENCIA (PARTICULA)	
	Helmcel 100 - 1	Helmcel 100 - 2
20	119	113
30	397	452
40	338	336
50	215	215
60	150	138
70	104	118
80	78	62
> 90	169	126

Tabla 7.3. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 100.



Gráfica 7.1. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 100 (lote 1).



Gráfica 7.2. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 100 (lote 2).

### DRX

Para la Difracción de Rayos X, la figura 7.10 muestra la identificación de la fase cristalina que presenta la celulosa microcristalina, de acuerdo a los estándares de la base de datos Powder Diffraction File (PDF).

En los difractogramas, se observan tres picos de difracción que son característicos en la celulosa. En ambos lotes de celulosa microcristalina Helmcel 100, podemos observar que existe similitud en ambas señales; en cuanto a la intensidad de los picos de difracción y su posición en grados  $2\theta$  (figs 7.11 y 7.12).

En la figura 7.11, se observa que a los 38 y 44 grados  $2\theta$  aparecen 2 señales que no pertenecen a las características de la celulosa microcristalina, estas pertenecen al portamuestras de aluminio que se empleo con esta muestra, debido a que la celulosa microcristalina es un material poco denso y poroso, la señal del rayo X incidente atraviesa la muestra hasta llegar al portamuestras, emitiendo la señal de este último, esto se puede confirmar al observar los difractogramas de las demás muestra donde se empleo un portamuestras de lucita que no emite señal alguna.

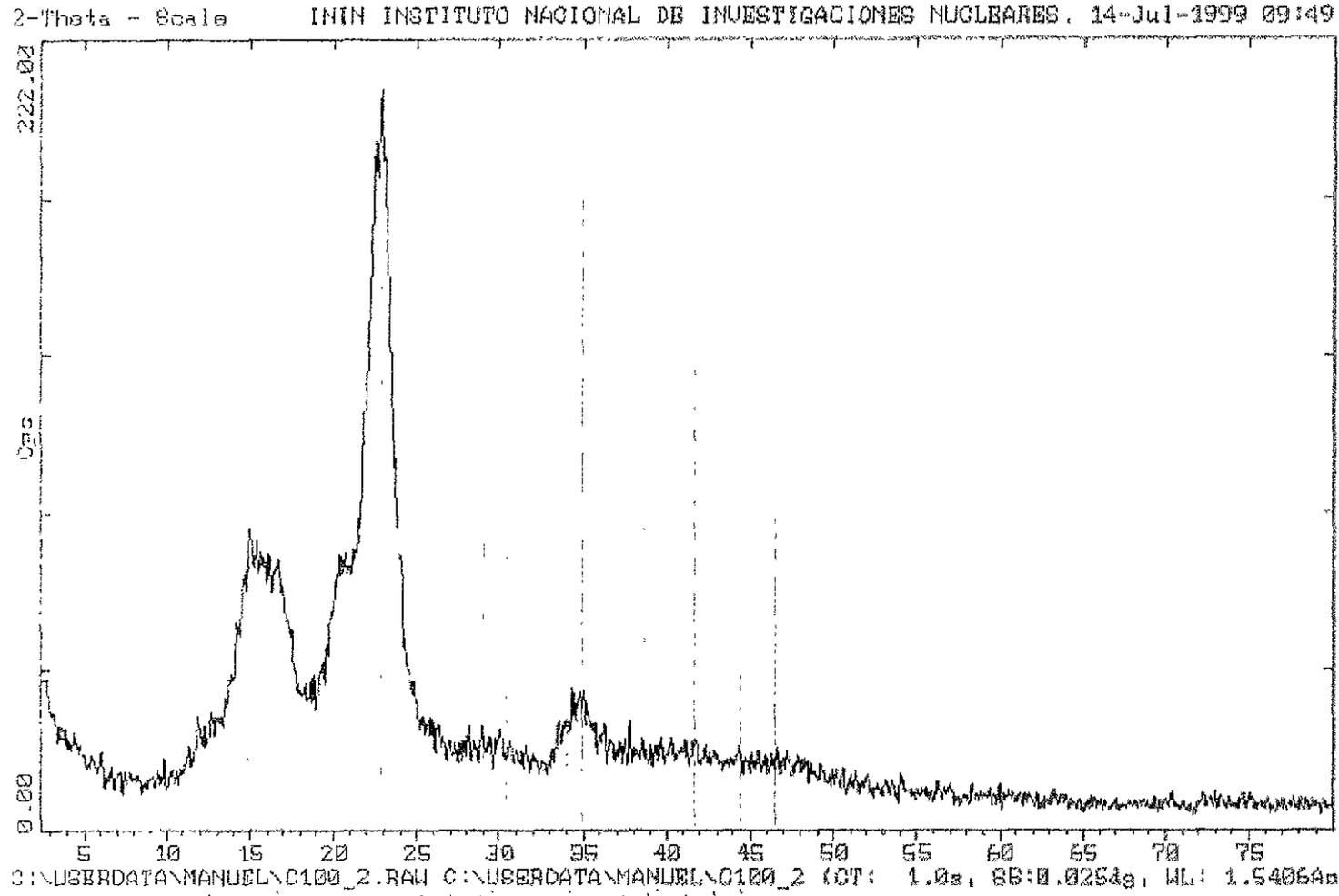


Figura 7.10. Difracción de Rayos X para identificación de fase cristalina de la celulosa microcristalina.

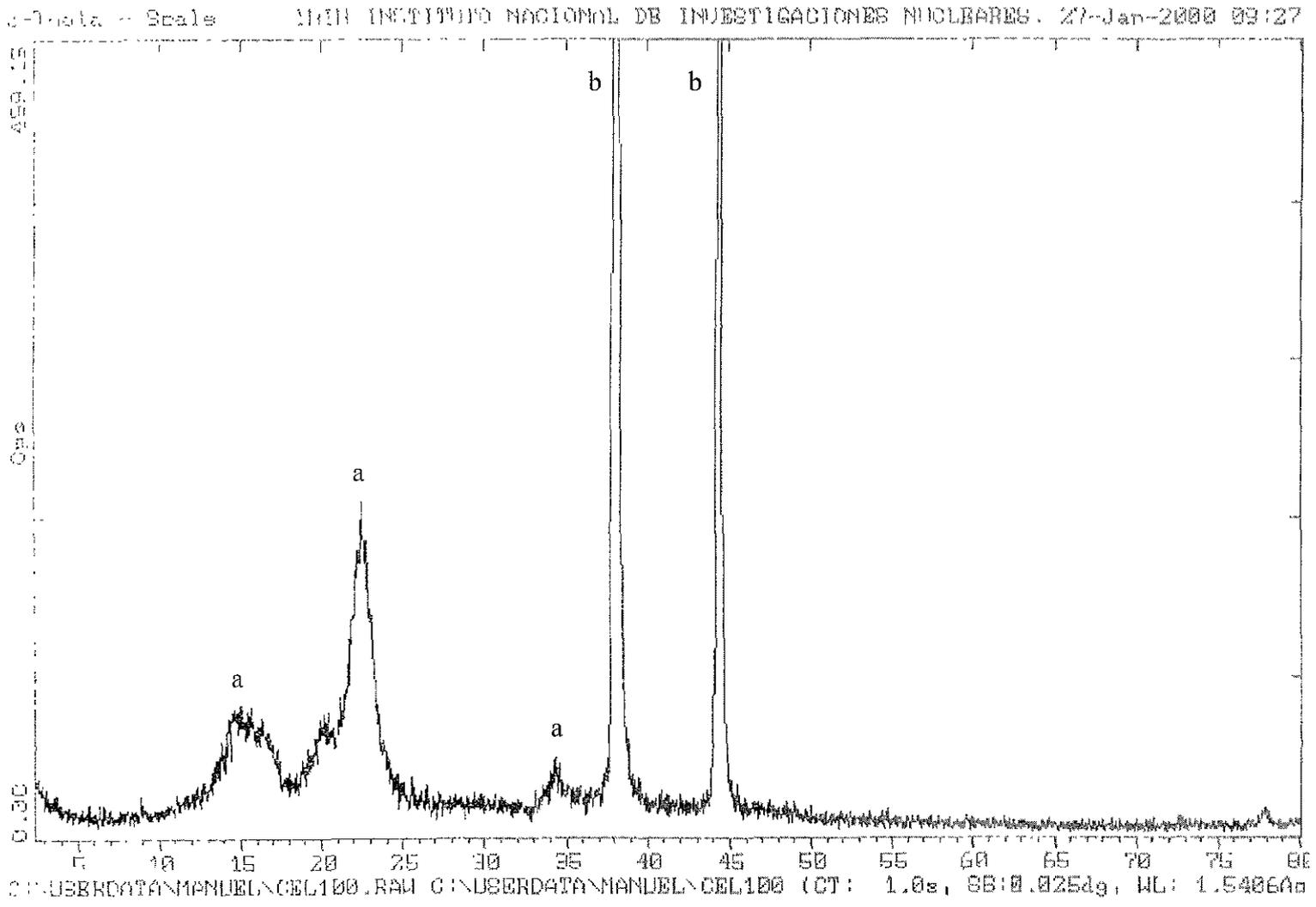


Figura 7.11. Difractograma de Rayos X para Helmeel 100 (lote 1). Se observa la presencia de:  
a) Celulosa Microcristalina y b) Aluminio

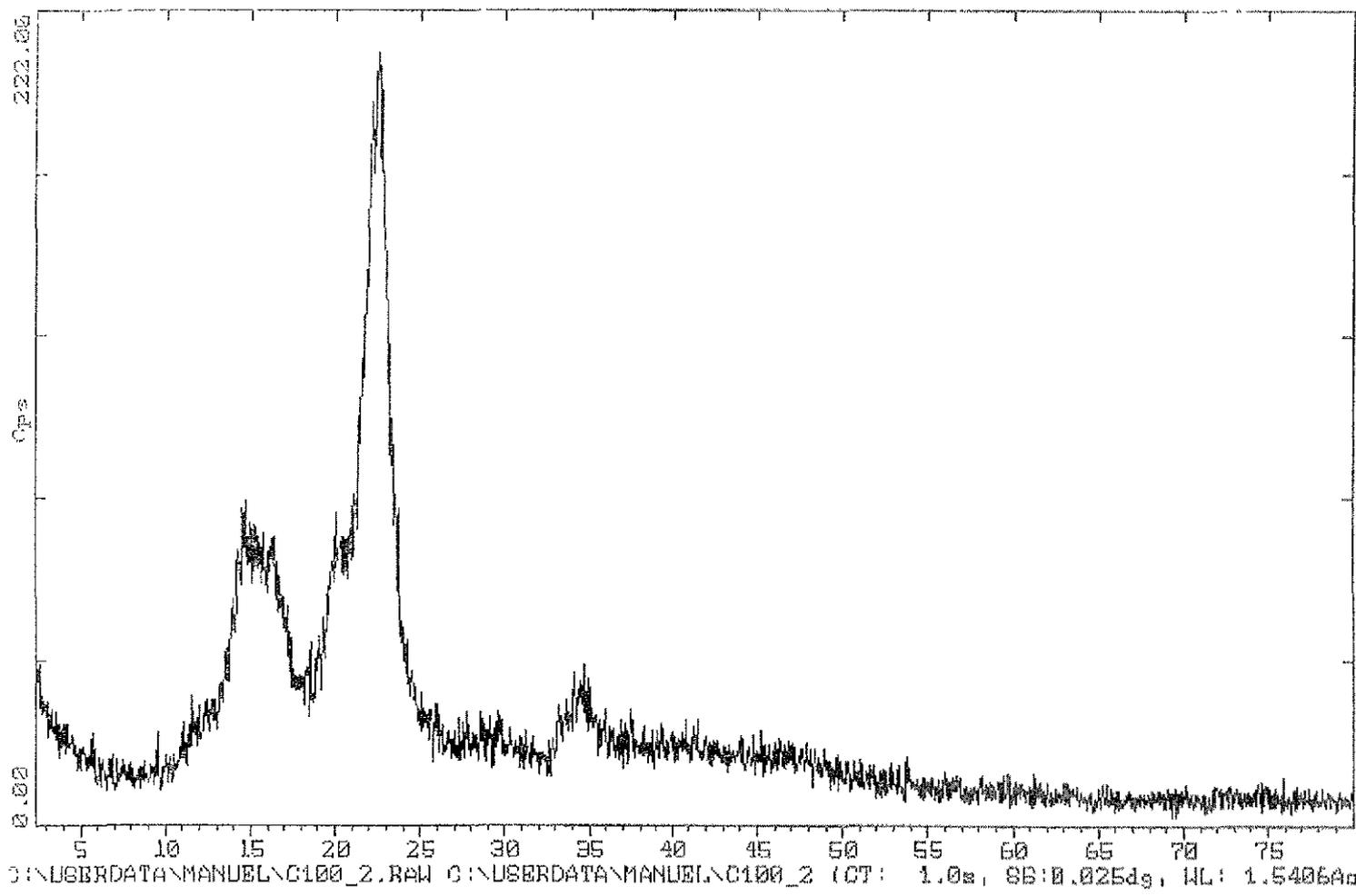


Figura 7.12. Difractograma de Rayos X para Helmecl 100 (lote 2).



## 7.2 HELMCEL 200

### FT-IR

En la espectroscopia realizada por infrarrojo no se observan bandas ajenas a la celulosa microcristalina. En Helmcel 200 también se presentan ambos lotes con bandas similares al estándar de referencia observándose los grupos funcionales indicados sobre el espectro de referencia.

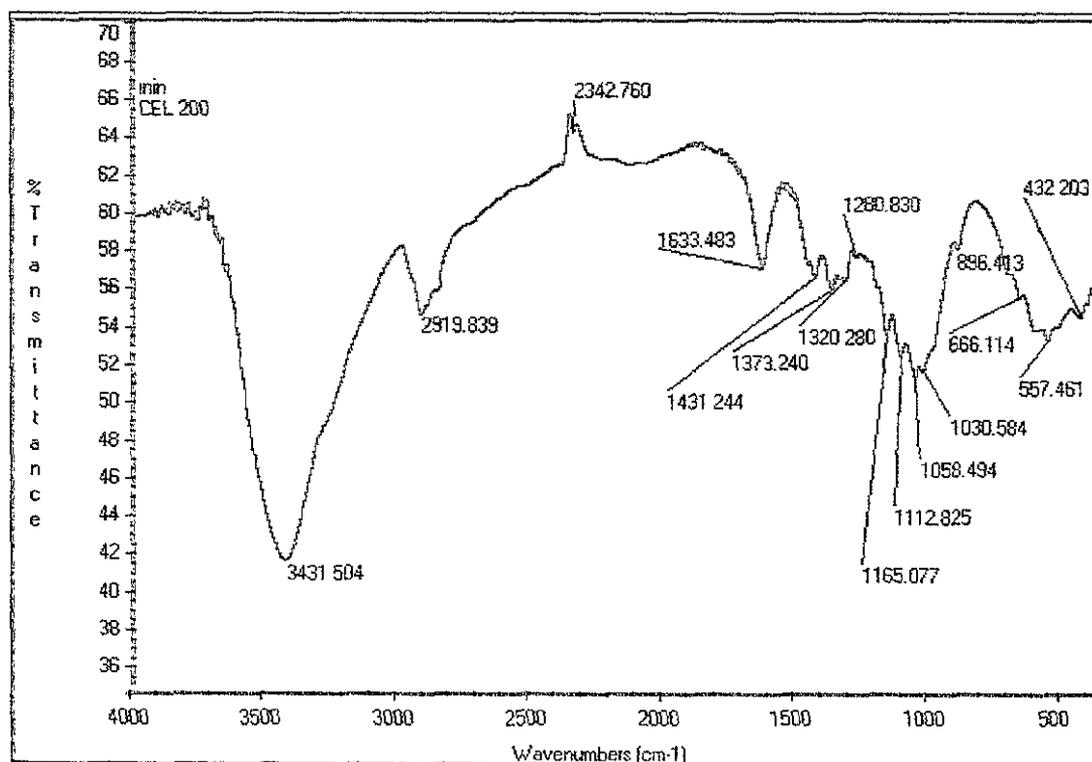


Figura 7.13. Espectroscopia de Infrarrojo de Helmcel 200 (lote 1).

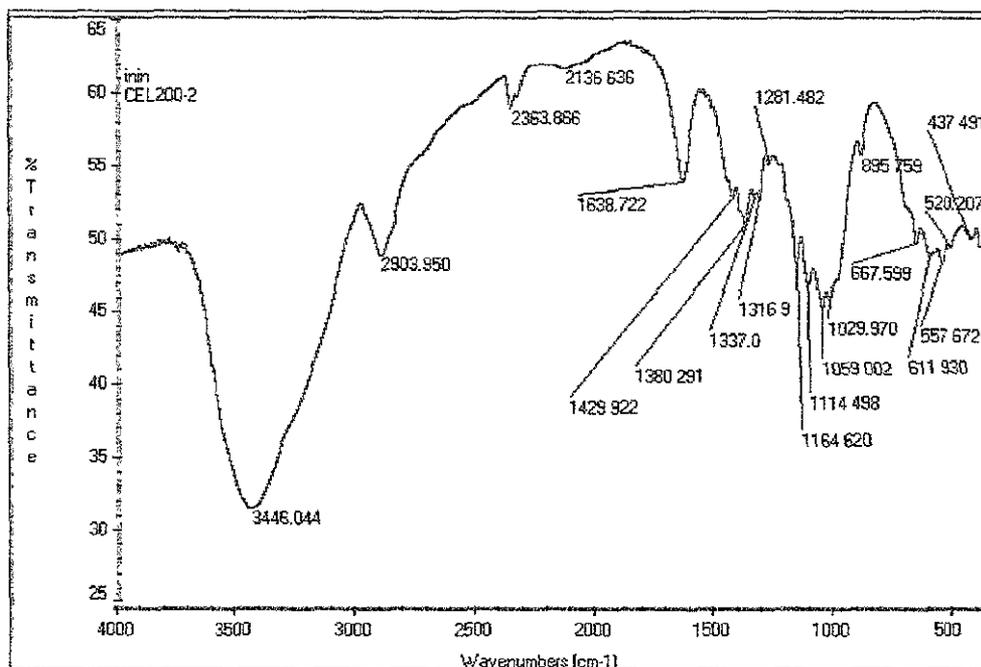


Figura 7.14. Espectroscopia de Infrarrojo de Helmcel 200 (lote 2).

### EDS

La composición químicoelemental de Helmcel 200, en ambos lotes presenta nuevamente dos elementos principales carbono y oxígeno, que componen a la celulosa, sin ningún otro elemento extraño.

Ambas muestras de celulosa presentan, cantidades similares de los elementos detectados.



C200-1,1500X, A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
<b>C</b>	K	ED	207.783	17.314	48.807	0.219	55.946
<b>O</b>	K	ED	101.980	1.9151	51.192	0.219	44.053
* = <2 Sigma							

**Tabla 7.4.** Análisis de EDS de Helmcel 200 (lote 1).

C200-2,1500X, A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
<b>C</b>	K	ED	188.554	15.712	48.154	0.226	55.300
<b>O</b>	K	ED	96.920	1.8201	51.845	0.226	44.699
* = <2 Sigma							

**Tabla 7.5.** Análisis de EDS de Helmcel 200 (lote 2).

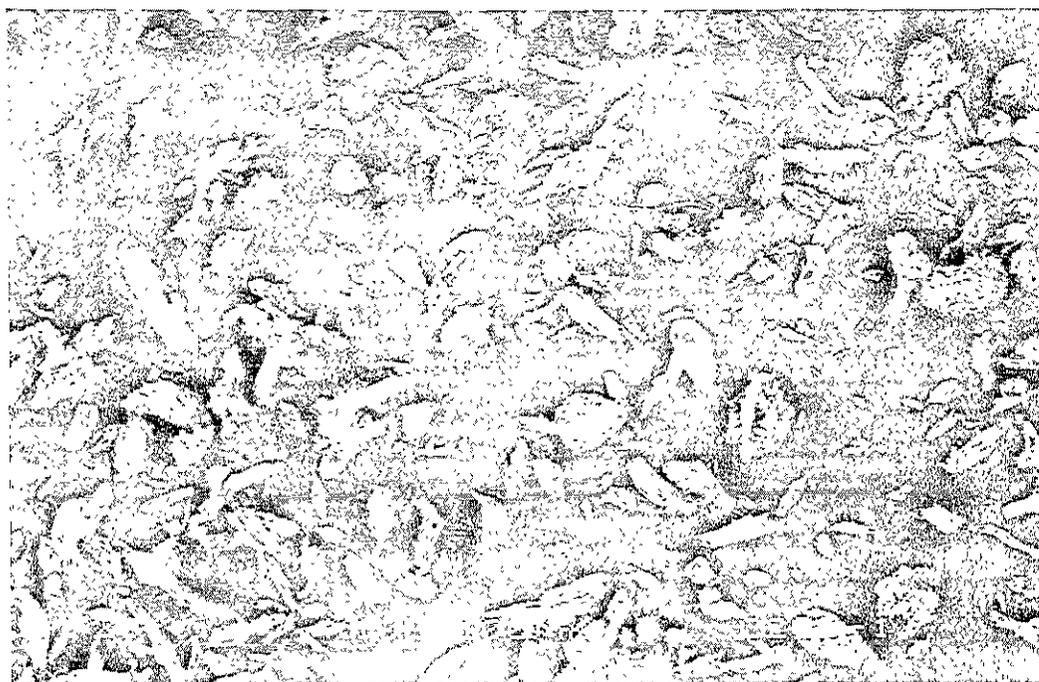


### **MEB-VB**

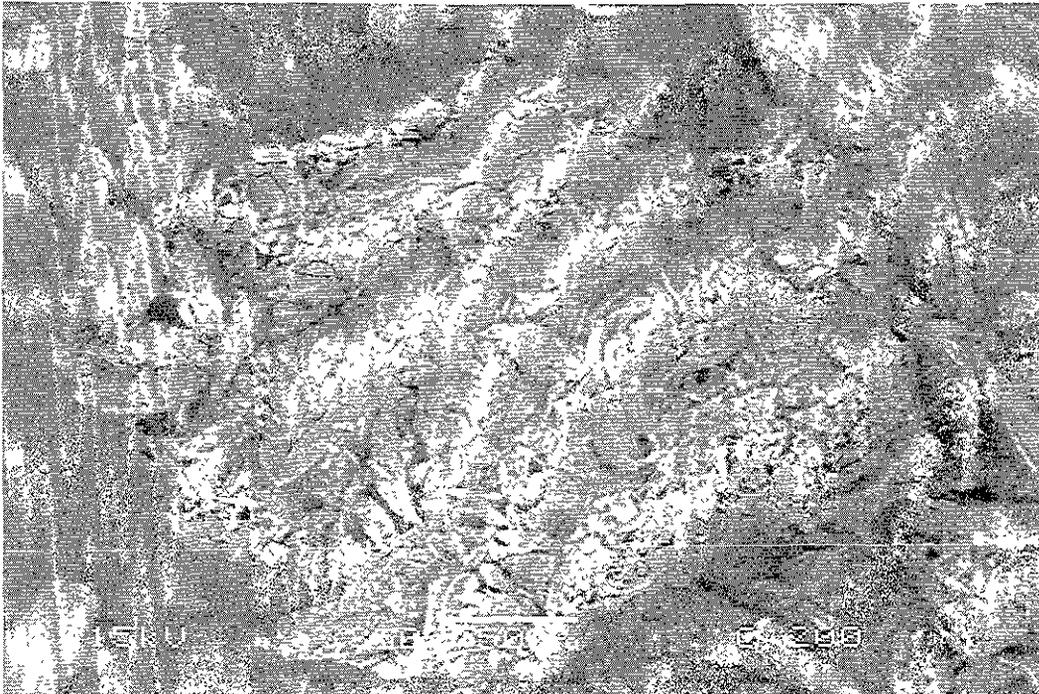
En las observaciones de Microscopia Electrónica de Barrido, en Helmccl 200 lote 1 (fig. 7.15) se observa que el tamaño, forma y distribución de las partículas no es homogénea, en este caso también se pueden distinguir que existen agrupamientos de partículas las cuales forman los aglomerados de mayor tamaño que se pueden observar en la micrografía de la figura 7.16. Al realizar una mayor ampliación a Helmccl 200 (fig 7.17), de igual forma se pueden observar estructuras laminares que conforman a las partículas de celulosa.

En la figura 7.18 se muestra un acercamiento de las partículas, en esta se observa la morfología y topografía que presenta cada partícula individual de celulosa microcristalina, podemos observar que los tabloides de la partícula, están formados por la agrupación de estructuras laminares rugosas.

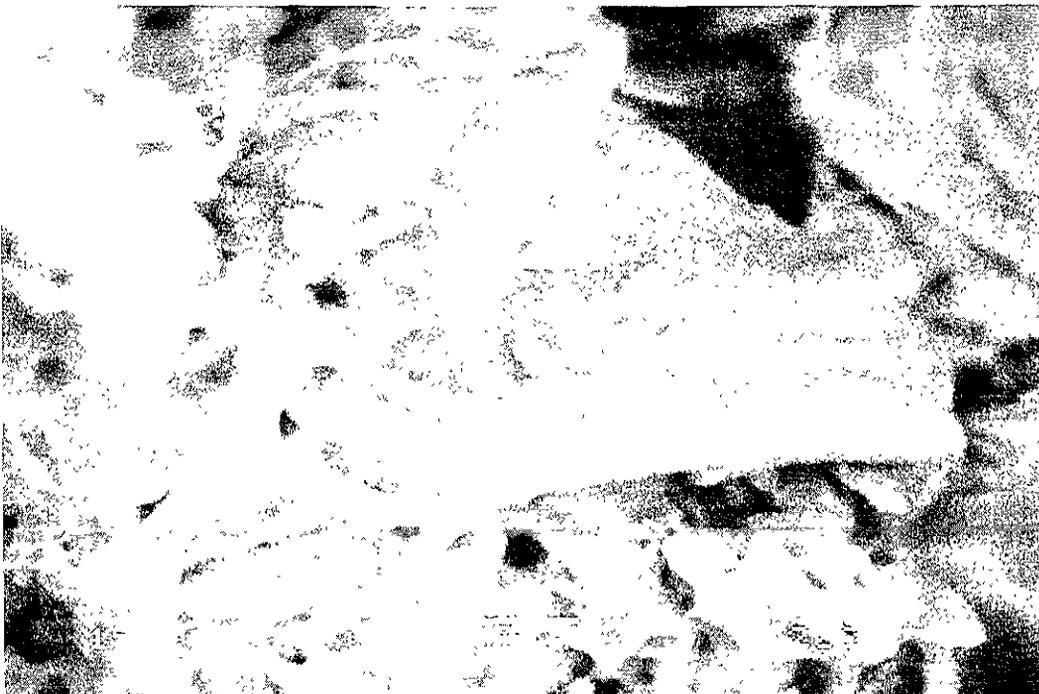
En la figura 7.19 observamos otra toma a 100 aumentos donde nuevamente se encontraron estructuras pertenecientes a fibras de celulosa nativa sin tratamiento de hidrólisis para su microcristalización. En este acercamiento (fig 7.20) podemos observar la estructura fibrosa de celulosa que se encontró en el lote 1 de Helmccl 200.



**Figura 7.15.** Micrografía de MEB de Helmccl 200 (lote 1) a 100 aumentos.



**Figura 7.16.** Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 350 aumentos.



**Figura 7.17.** Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 2000 aumentos.



Figura 7.18. Micrografía de MEB de Helmeel 200 (lote 1) a 5000 aumentos.

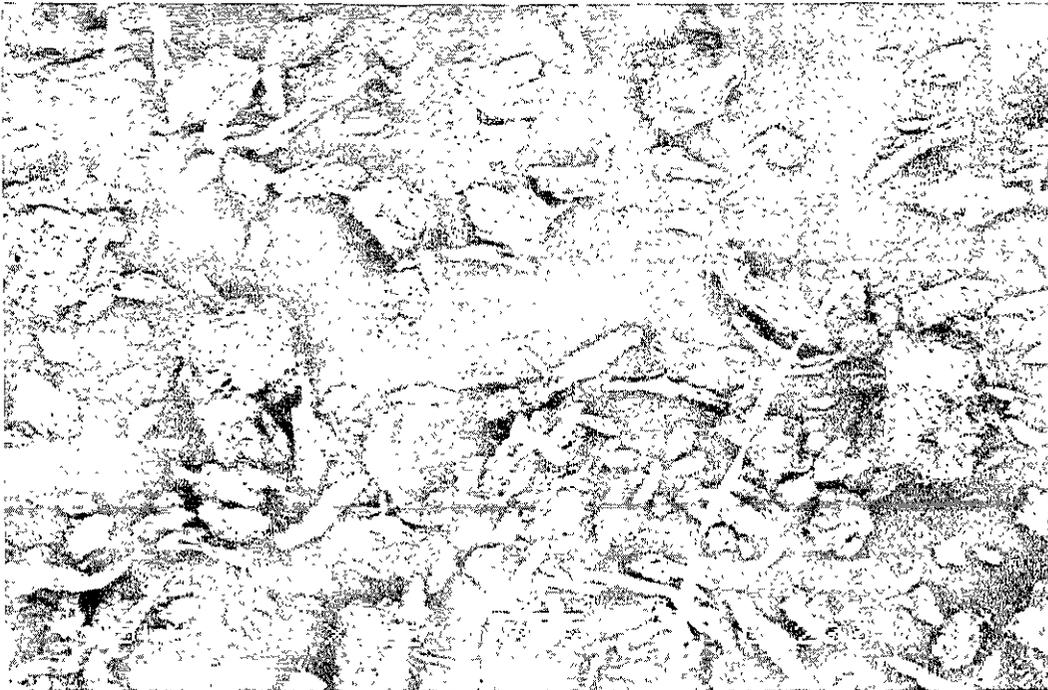
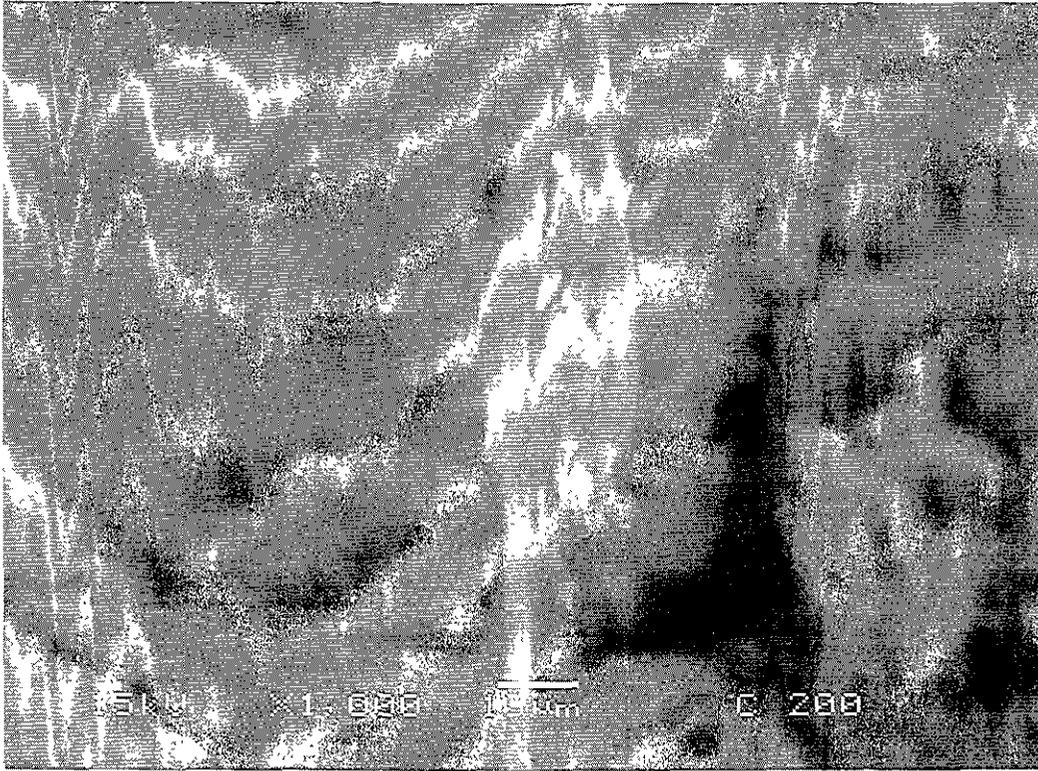


Figura 7.19. Micrografía de MEB de Helmeel 200 (lote 1) a 100 aumentos.



**Figura 7.20.** Micrografía de MEB de Helmcel 200 (lote 1) a 1000 aumentos.

En la figura 7.21 se observa una muestra de Helmcel 200 lote 2 amplificada a 100 aumentos, aquí la morfología y tamaño de partícula se observa muy similar al lote 1, no son homogéneo, presenta estructuras aglomeradas de forma irregular, estructuras alargadas, así como partículas individuales.

Las partículas presentadas en la figura 7.22 muestran las mismas características estructurales internas, topográficas y morfológicas de las partículas que conforman los aglomerados a las que presenta el lote 1 de Helmcel 200.

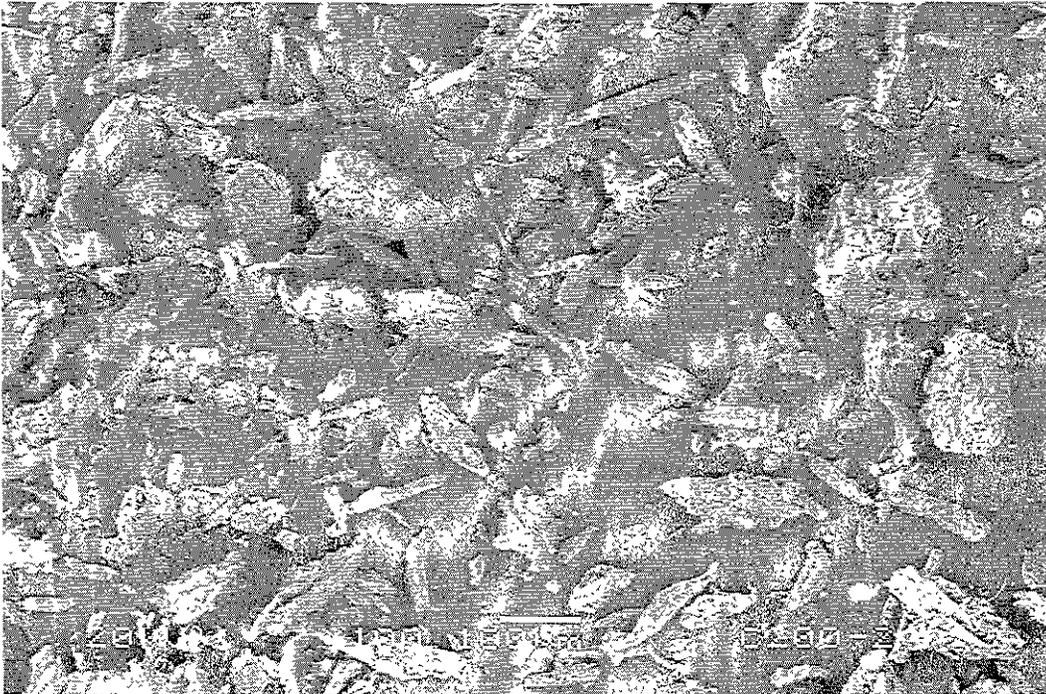


Figura 7.21. Micrografía de MEB de Helmel 200 (lote 2) a 100 aumentos.



Figura 7.22. Micrografía de MEB de Helmel 200 (lote 2) a 1200 aumento

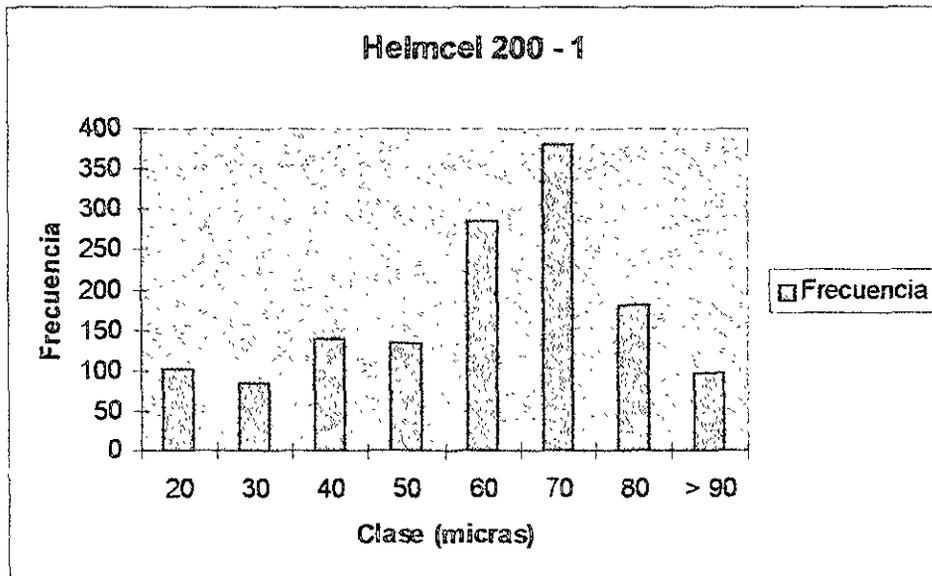


DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

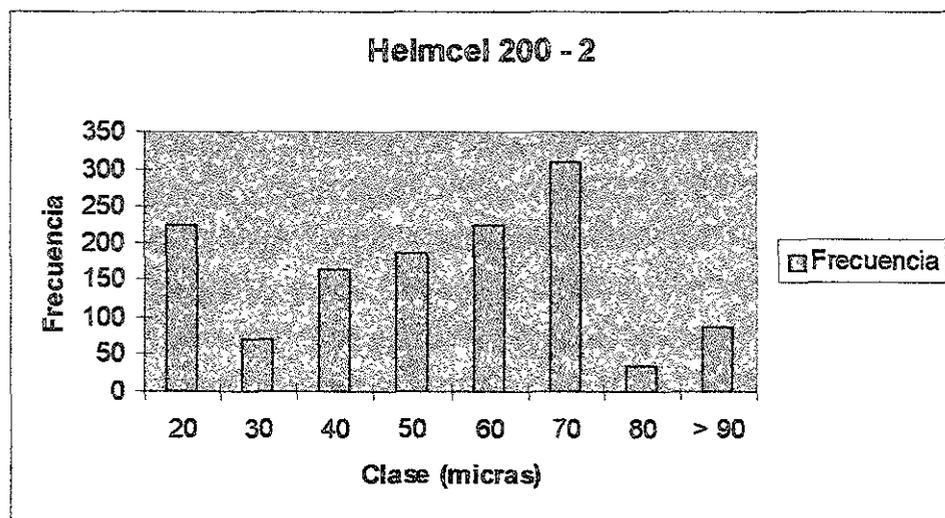
Para Helmcel 200, lote 1 la frecuencia mayor en granulometría es de 60 y 70  $\mu\text{m}$  y para Helmcel 200, lote 2 la frecuencia mayor en granulometría es también entre 60 y 70  $\mu\text{m}$ .

CLASE ( $\mu\text{m}$ )	FRECUENCIA (PARTÍCULA)	
	Helmcel 200 - 1	Helmcel 200 - 2
20	101	224
30	85	69
40	140	165
50	135	185
60	286	224
70	380	310
80	182	36
> 90	96	85

Tabla 7.6. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200.



Gráfica 7.3. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 (lote 1).



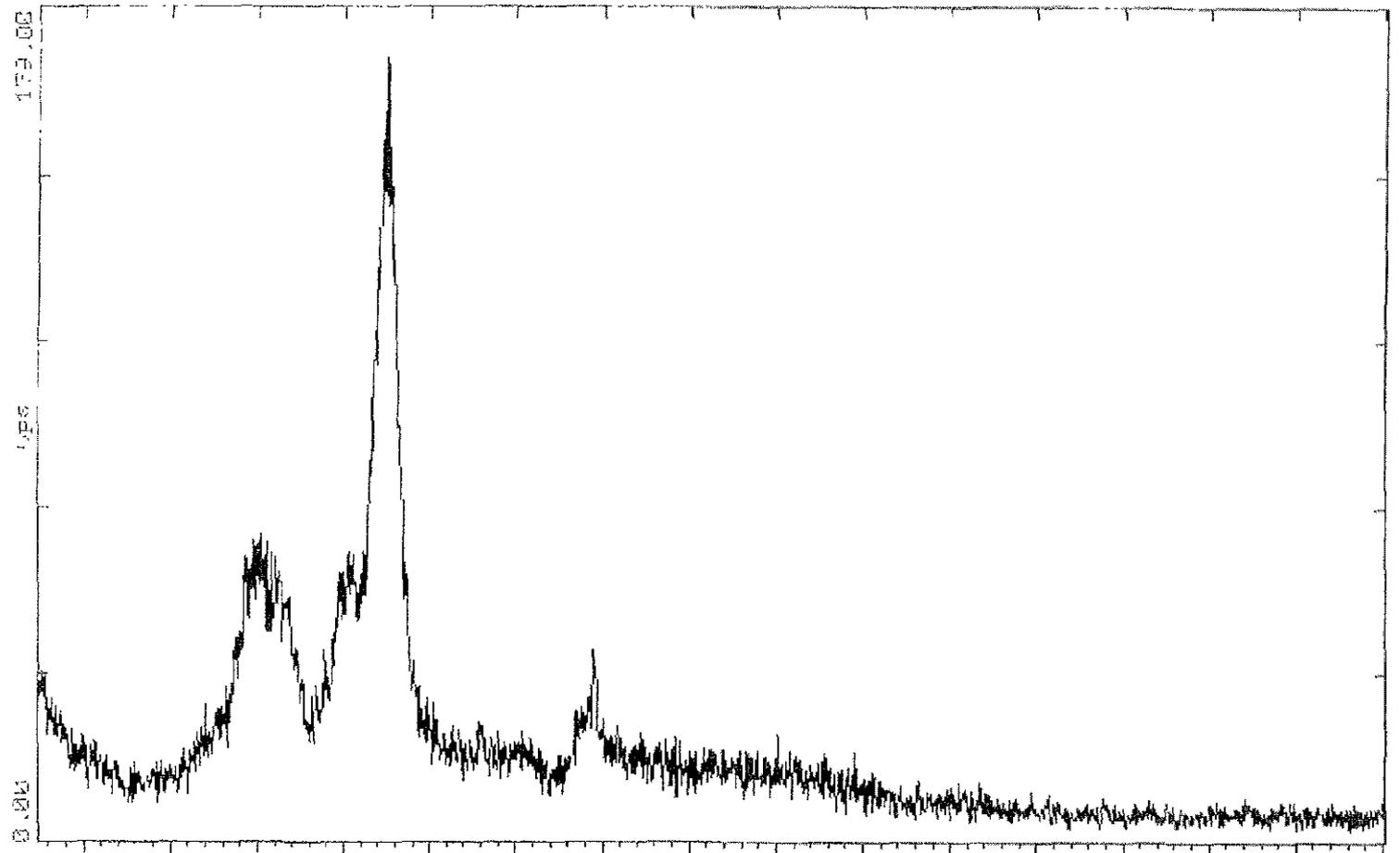
Gráfica 7.4. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 (lote 2).

DRX

La Difracción de Rayos X realizada a Helmcel 200 lotes 1 y 2 presenta difractogramas con los tres picos característicos de la celulosa, observando los valores de CPS obtenidos del pico principal de la difracción de ambos lotes de Helmcel 200, podemos notar que en el lote 1 las cuentas por segundo dieron una ligera baja en comparación con el lote 2; los grados  $2\theta$  de cada pico en el difractograma son similares en ambos lotes de Helmcel 200, esto se puede observar en las figuras 7.23 y 7.24.



4-Theta - Scale IIN INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES. 27-Jan-2000 09:29

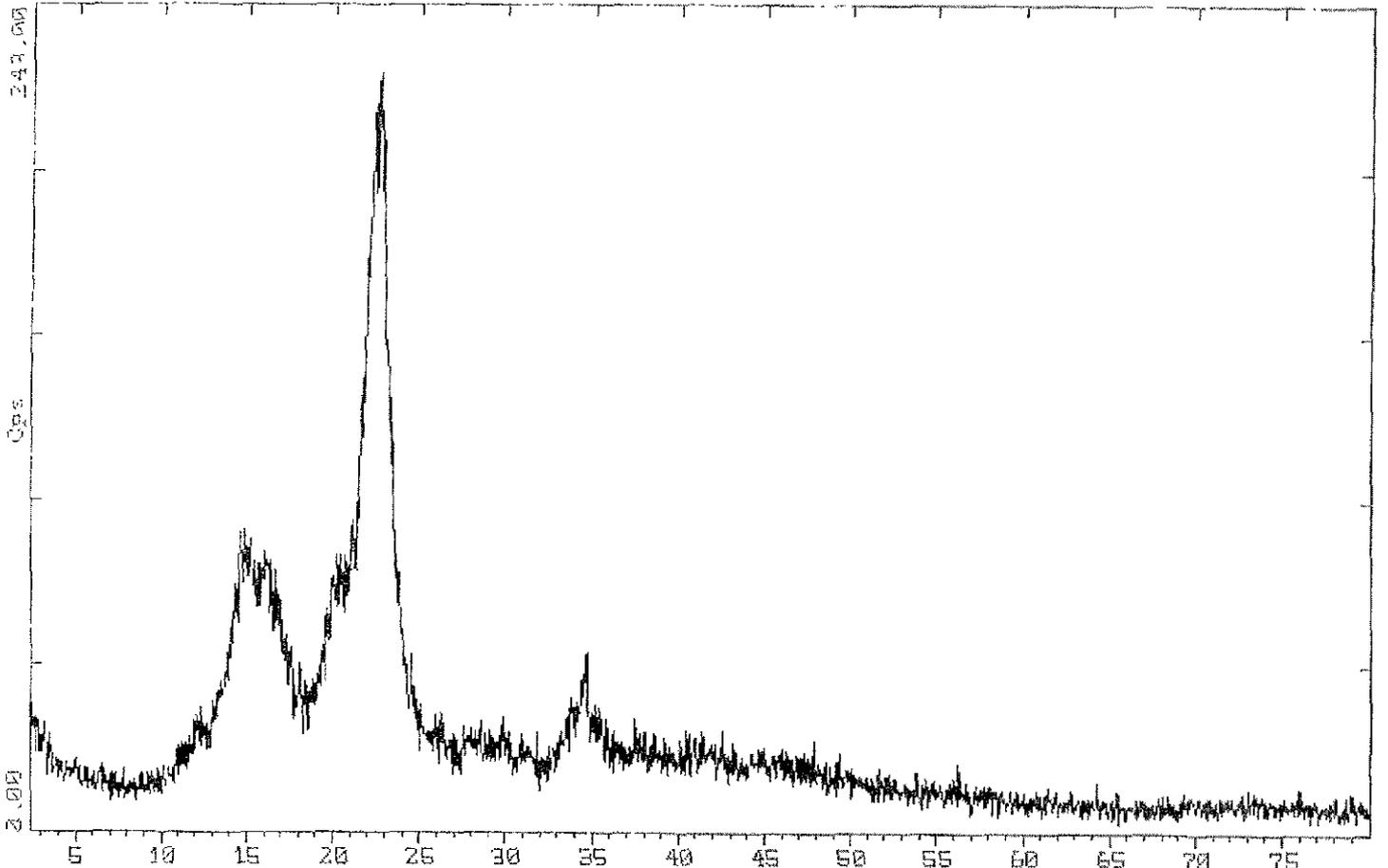


C:\USERDATA\MANUEL\CEL200.RAW C:\USERDATA\MANUEL\CEL200 (CT: 1.0s, SB:0.025dg, WL: 1.5406A)

Figura 7.23. Difractograma de Rayos X para Helmecl 200 (lotic 1).



2-Theta -- Scale ININ INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES. 27-Jan-2000 09:36



C:\USERDATA\MANUEL\C200\_2.RAW C:\USERDATA\MANUEL\C200\_2 (OT: 1.0s, SB:0.025dg, WL: 1.5406Ang

Figura 7.24. Difractograma de Rayos X para Helmoel 200 (lotc 2).



### 7.3 HELMCEL 113

#### FT-IR

Al analizar la espectroscopia por Infrarrojo de Helmcel 113, lotes 1 y 2 se puede observar que no se presentan bandas ajenas a la celulosa microcristalina, podemos notar que ambos lotes muestran bandas similares al comparar con el espectro de referencia apreciándose los grupos funcionales indicados sobre el espectrograma (figs. 7.25 y 7.26).

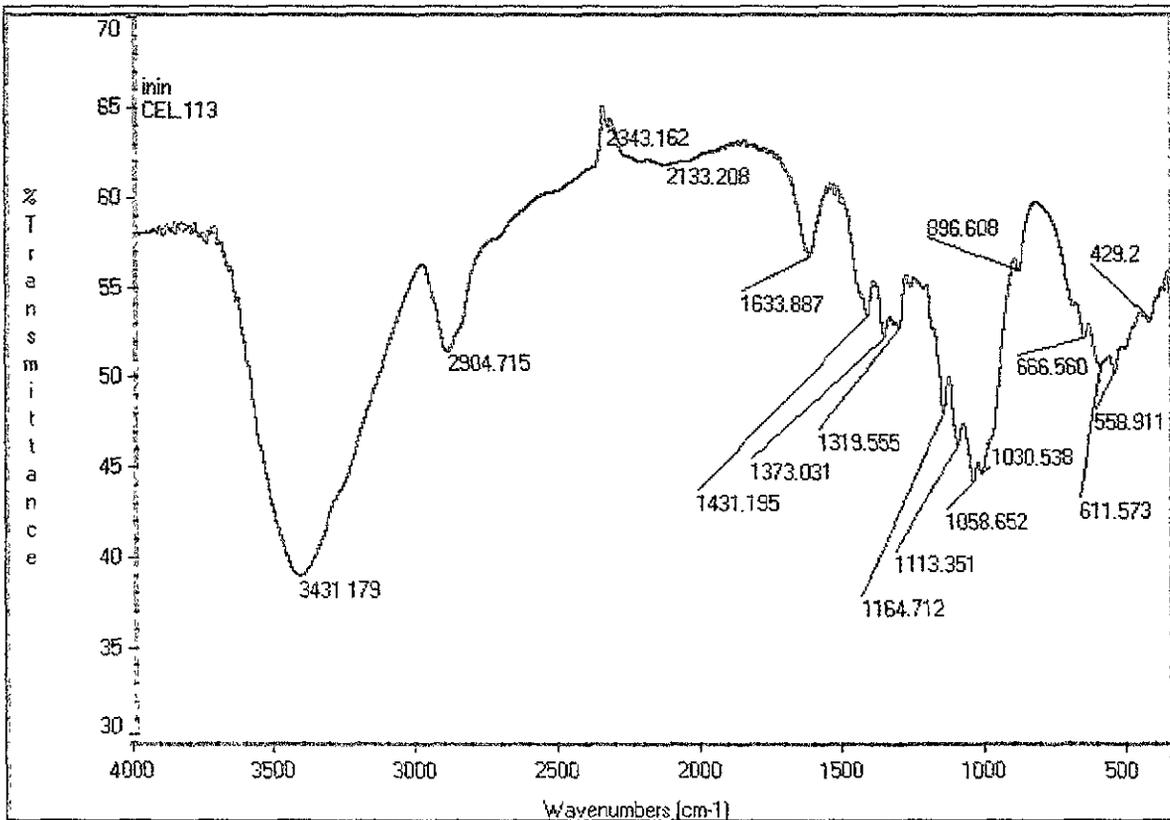


Figura 7.25. Espectro de Infrarrojo de Helmcel 113 (lote 1).

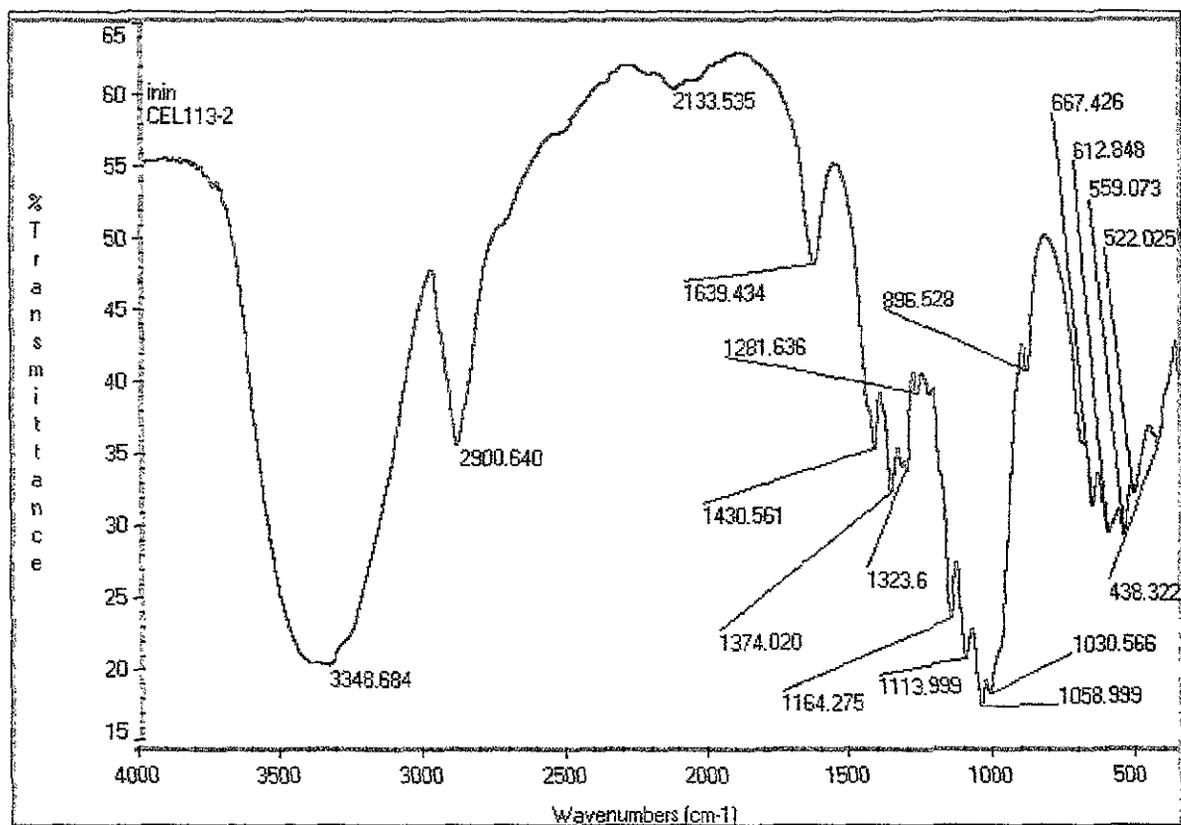


Figura 7.26. Espectro de Infrarrojo de Helmcel 113 (lote 2).

### EDS

Las siguientes tablas nos muestran el resultado del análisis por Dispersión de Energía de Rayos X, en estas se observa la composición químicoelemental de la celulosa microcristalina, mediante un análisis de tipo puntual en una partícula de la muestra, se observan los elementos carbono y oxígeno como principales componentes de este material, sin existir evidencia de otro elemento en el resultado de EDS por lo que se infiere la inexistencia de algún tipo de contaminante a nivel elemental.

Entre ambos lotes de celulosa existe una similitud notable en la cantidad proporcional de los elementos carbono y oxígeno, que son los detectados por esta técnica.



C113-1,1500,A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
C	K	ED	81.044	6.753	47.908	0.306	55.057
O	K	ED	42.388	0.796	52.091	0.306	44.942
* = <2 Sigma							

Tabla 7.7. Análisis de EDS de Helmcel 113 (lote 1).

C113-2,1500,B							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
C	K	ED	58.900	4.908	48.975	0.370	56.111
O	K	ED	28.575	0.536	51.024	0.370	43.888
* = <2 Sigma							

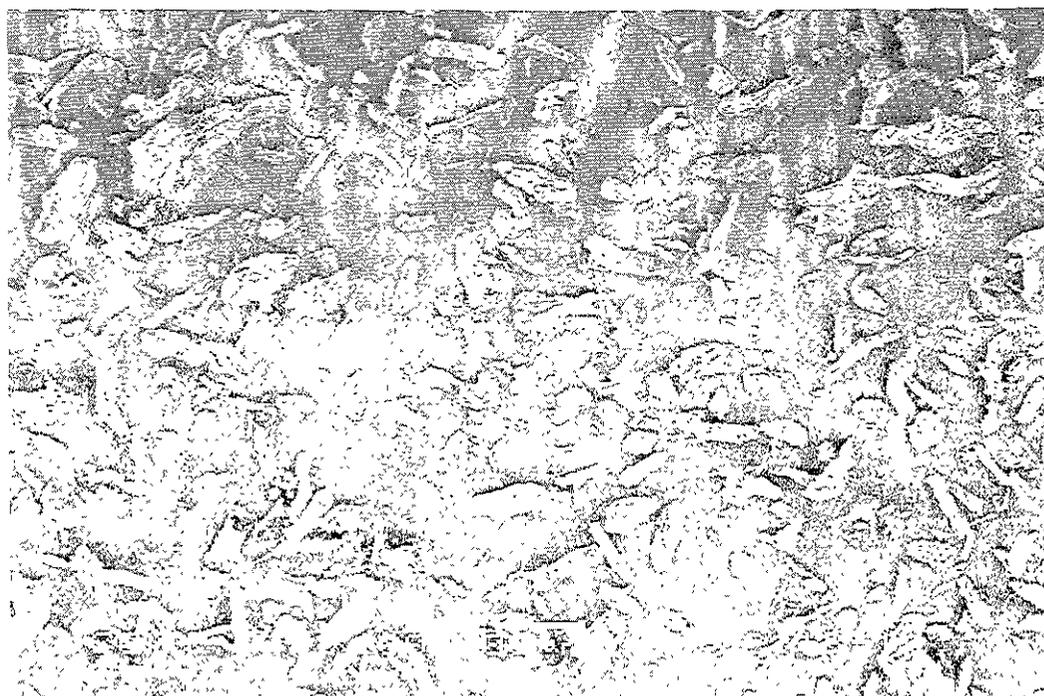
Tabla 7.8. Análisis de EDS de Helmcel 113 (lote 2).



**MEB - BV**

En las micrografías obtenidas de la Microscopía Electrónica de Barrido, en Helmcel 113 lote 1 (fig 7.27) se observa una variación en tamaño y forma de partículas, aunque de forma más homogénea, las estructuras aglomeradas siguen observándose, así como las estructuras alargadas, algunas como aglomerados y otras como fragmentos de la celulosa y también se siguen observando las pequeñas partículas individuales.

En un acercamiento a 1500 aumentos (fig. 7.28) de una de las partículas de celulosa, se observa que las estructuras que integran estos aglomerados siguen siendo tabloides y estas últimas a su vez se integran de partículas laminares y rugosas (fig 7.29) como en los casos de Helmcel 100 y 200.



**Figura 7.27.** Micrografía de MEB de Helmcel 113 (lote 1) a 100 aumentos.

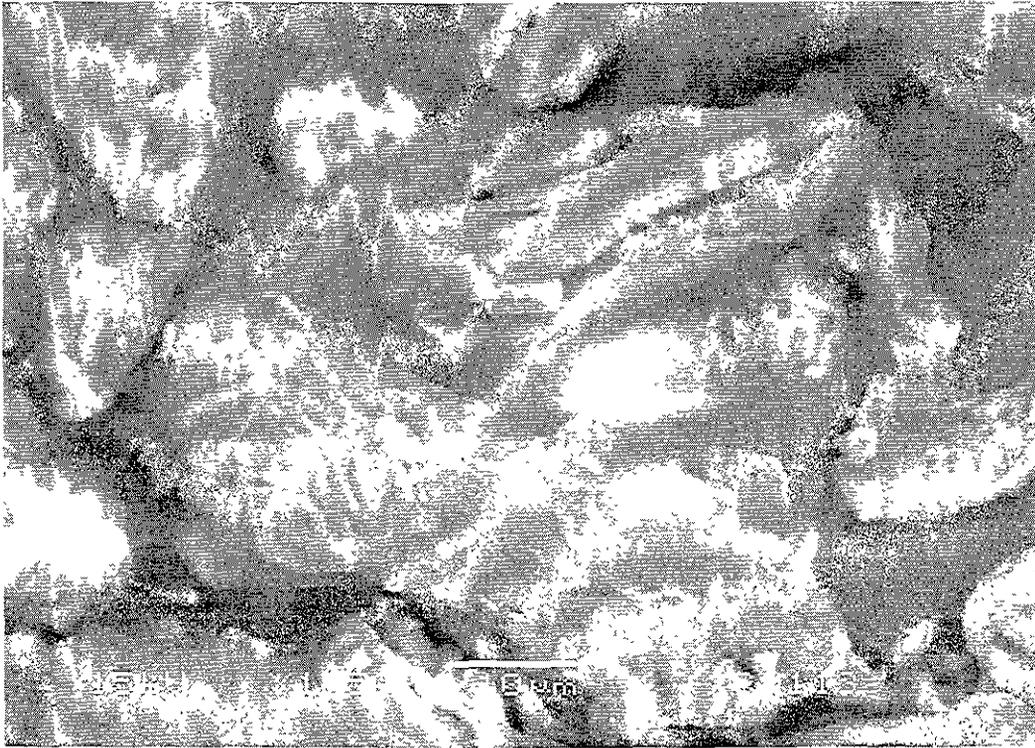


Figura 7.28. Micrografía de MEB de Helmeel 113 (lote 1) a 1,500 aumentos.

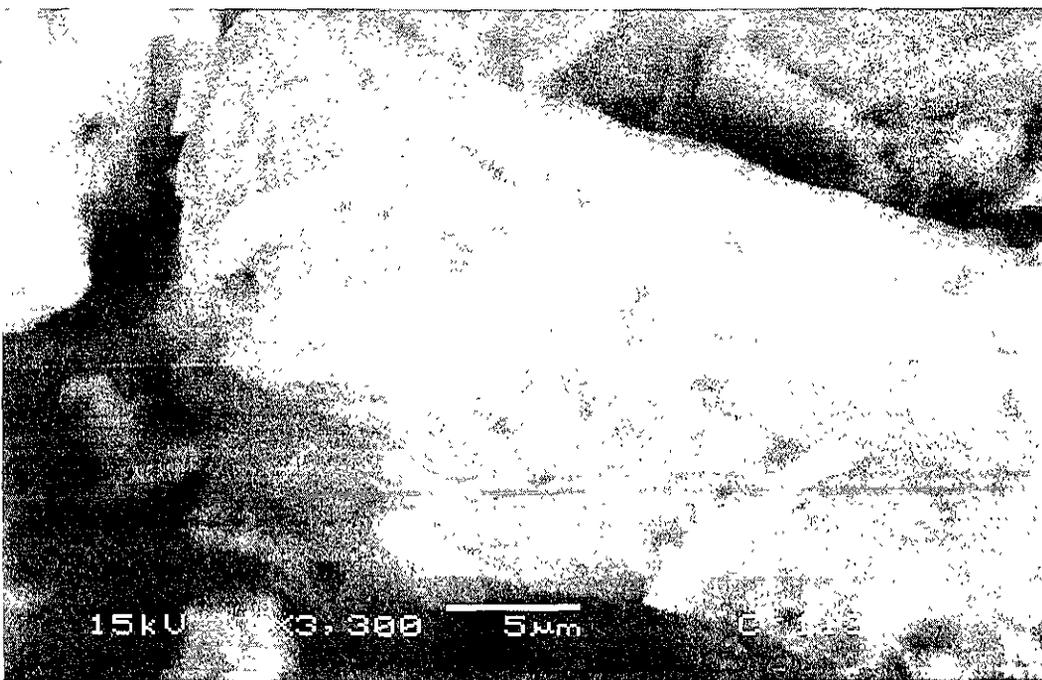


Figura 7.29. Micrografía de MEB de Helmeel 113 (lote 1) a 3,300 aumentos.



En el caso de Helmccl 113 lote 2, las estructuras observadas (fig. 7.30) son las mismas que las morfología presentadas en el lote 1, en este lote se puede apreciar también una mejor uniformidad en el tamaño de partícula, aunque continúan existiendo variaciones.

En la figura 7.31 se observa una amplificación de 3,500 de una de las partículas de Helmccl 113, en esta se observan las estructuras laminares, rugosas y también se alcanzan a distinguir porosidades entre las estructuras que componen la partícula.

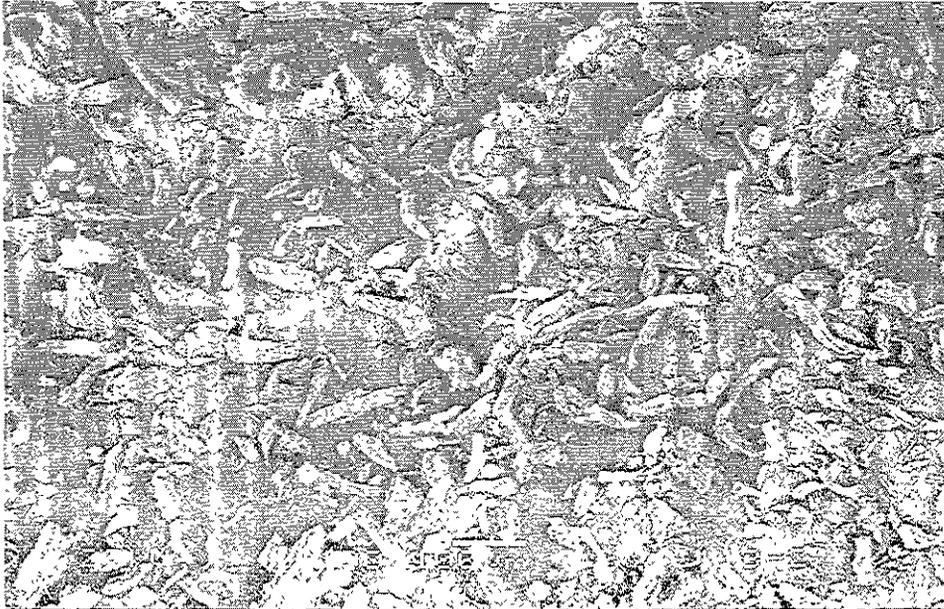


Figura 7.30. Micrografía de MEB de Helmccl 113 (lote 2) a 100 aumentos.

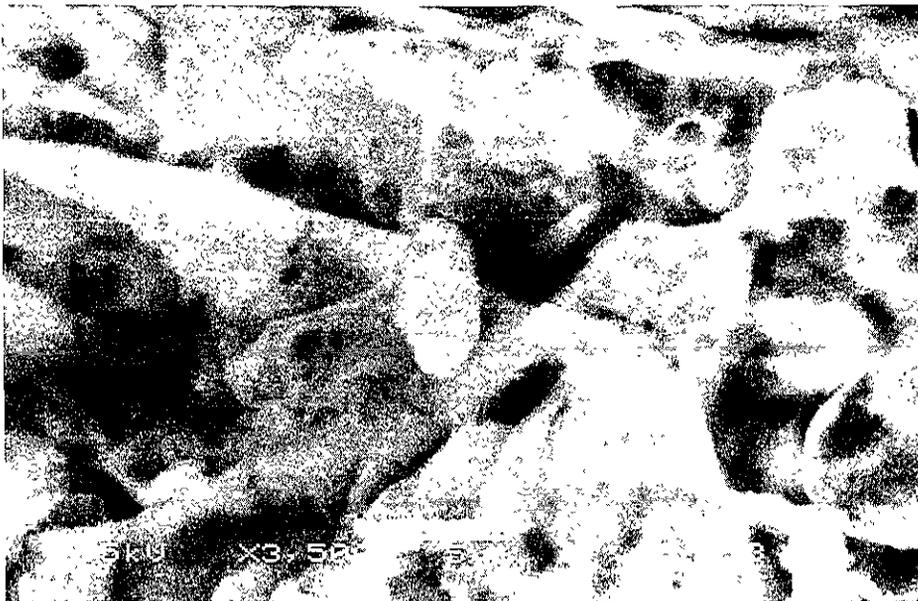


Figura 7.31. Micrografía de MEB de Helmccl 113 (lote 2) a 3,500 aumentos.

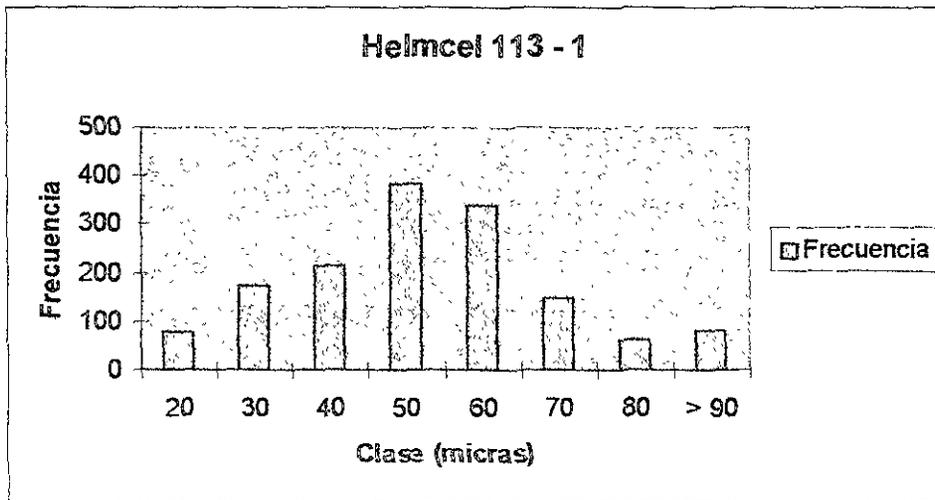


### DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

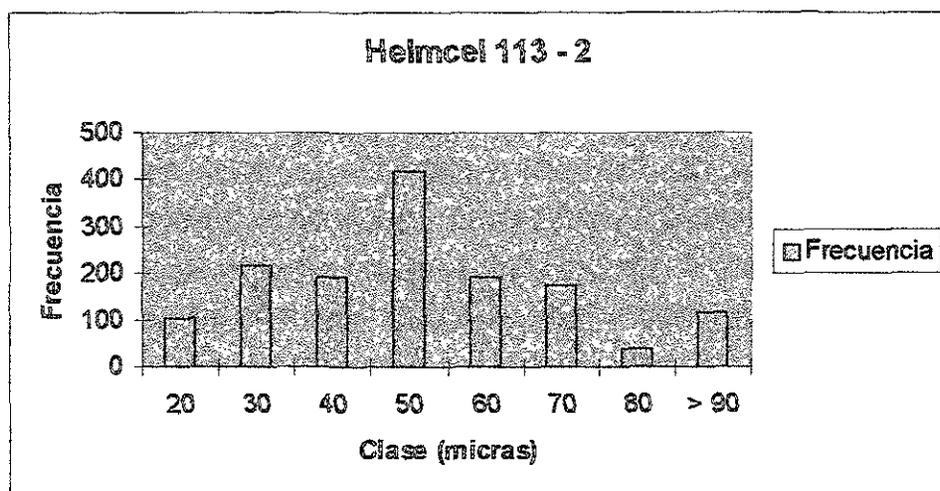
Para Helmccl 113, lote 1 la frecuencia mayor en granulometría es entre 50 y 60  $\mu\text{m}$  y para Helmccl 113, lote 2 es en 50  $\mu\text{m}$ .

CLASE ( $\mu\text{m}$ )	FRECUENCIA (PARTÍCULA)	
	Helmccl 113 - 1	Helmccl 113 - 2
20	80	103
30	174	220
40	216	192
50	385	420
60	340	192
70	149	177
80	62	40
> 90	84	117

Tabla 7.9. Distribución de tamaño de partícula para Helmccl 113.



Gráfica 7.5. Distribución de tamaño de partícula para Helmccl 113 (lote 1).



Gráfica 7.6. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 113 (lote 2).

### DRX

La Difracción de Rayos X realizada a las celulosas microcristalinas Helmcel 113 lotes 1 y 2 (figs 7.32 y 7.33), indica la presencia de los tres picos característicos de la celulosa al igual que en los casos anteriores, en este caso el pico principal de la difracción muestra valores de CPS muy similares entre ambos lotes de Helmcel 113, podemos observar que las CPS del lote 2 son ligeramente mas altas que las que presenta el lote 1; de igual forma que en los casos anteriores los grados  $2\theta$  de cada pico en el difractograma son similares en ambos lotes de Helmcel 113.

En la figura 7.32 se observan dos señales similares a las que aparecieron en la figura 7.11 por el portamuestras de aluminio que se empleo también en esta muestra.

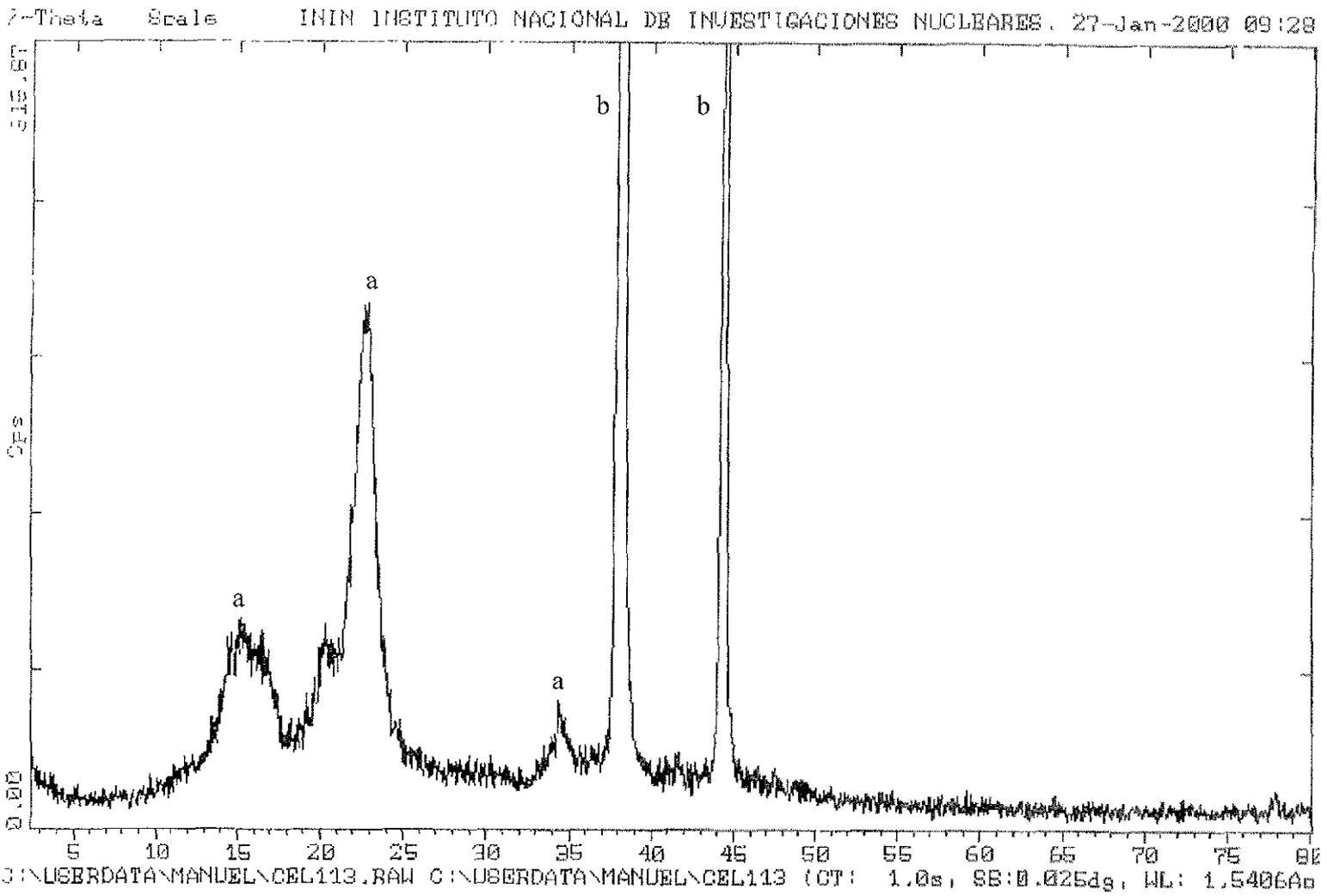


Figura 7.32. Difractograma de Rayos X para Helmecl 113 (foto 1). Se observa la presencia de:  
a) Celulosa Microcristalina y b) Aluminio

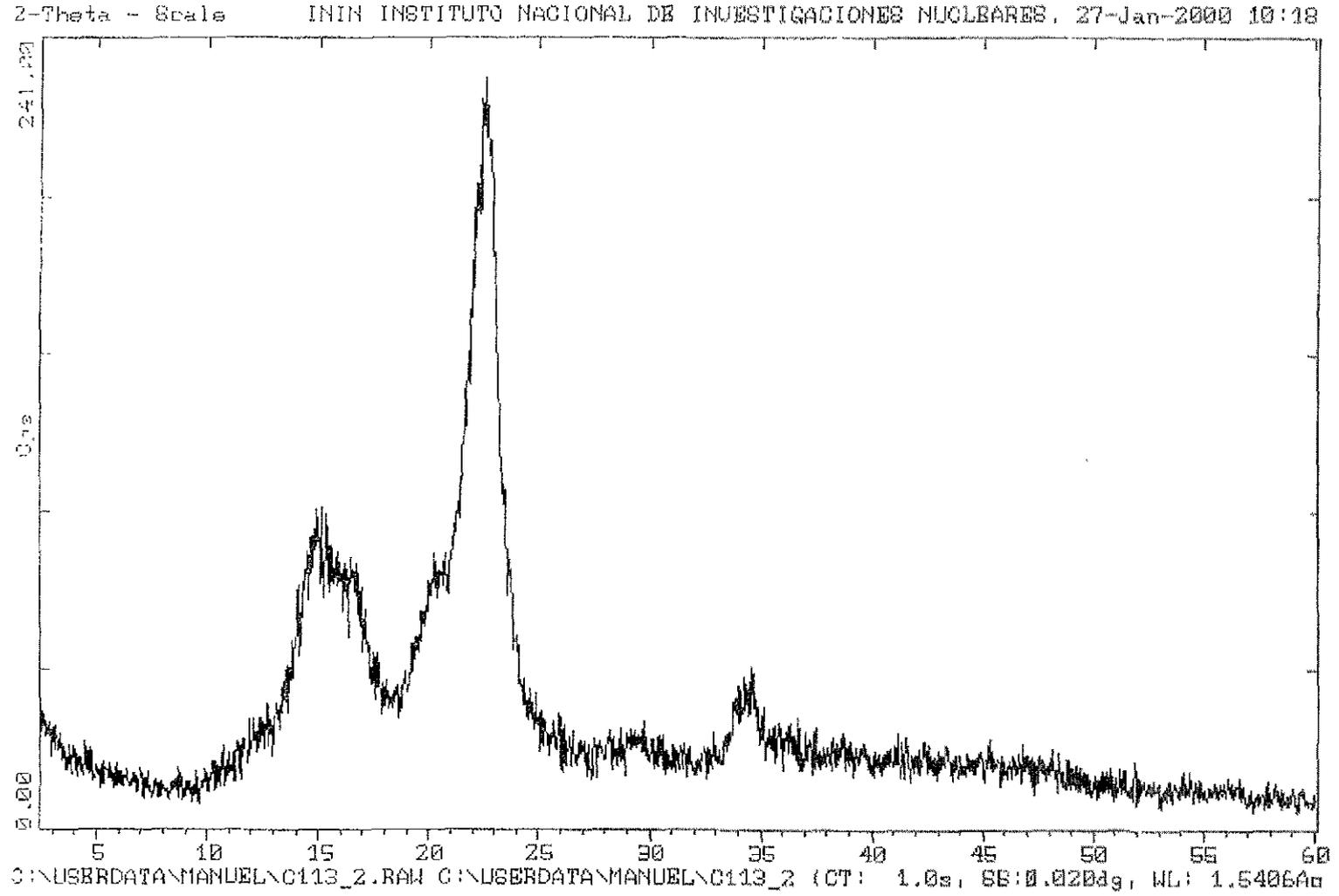


Figura 7.33. Difractograma de Rayos X para Helmeel 113 (lote 2).



## 7.4 HELMCEL 301

### FT - IR

La espectroscopia por infrarrojo de Helmcel 301 lote 1 (fig. 7.34) muestra las bandas similares a las que presenta el estándar teórico, identificando a los grupos funcionales pertenecientes a la celulosa microcristalina.

En el caso de Helmcel 301 lote 2 (fig. 7.35) presenta las mismas bandas que en el lote 1.

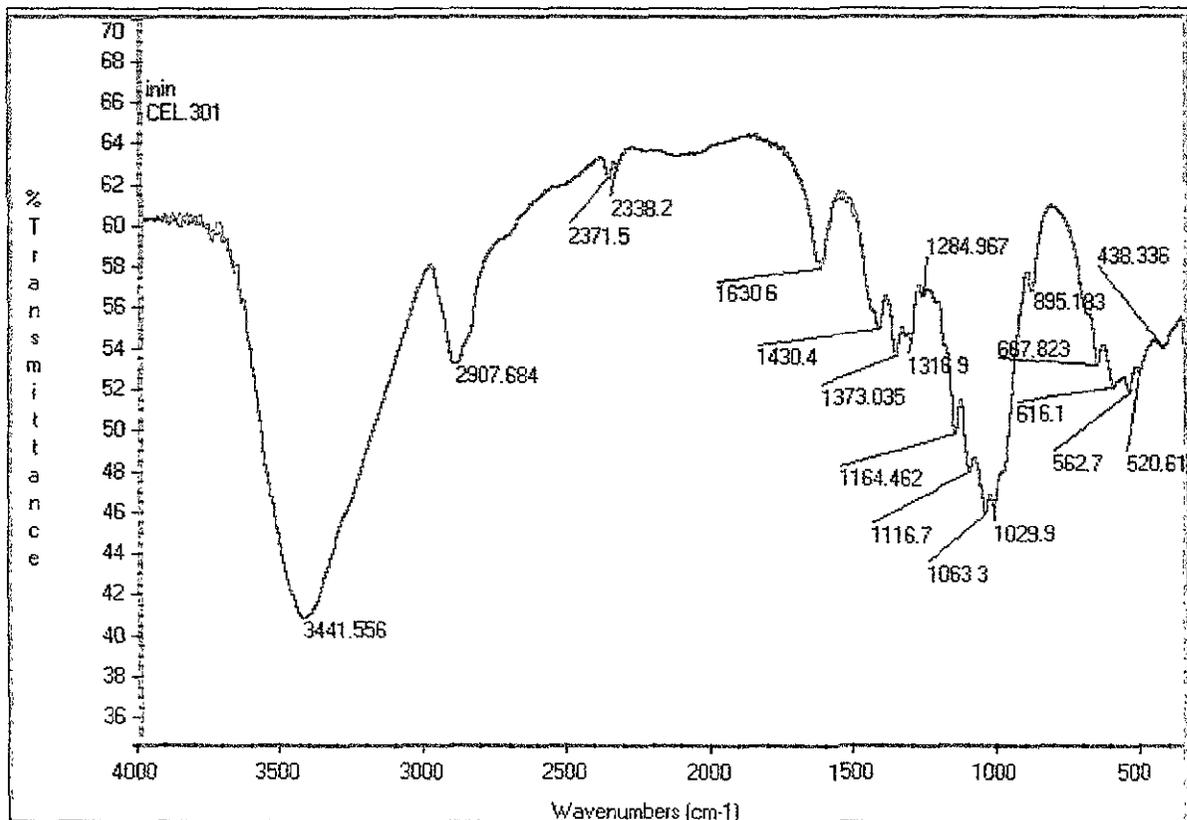


Figura 7.34. Espectro de Infrarrojo de Helmcel 301 (lote 1).



C301-1, 1500, A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
<b>C</b>	K	ED	158.893	13.240	49.629	0.256	56.755
<b>O</b>	K	ED	73.588	1.381	50.370	0.256	43.244
* = <2 Sigma							

**Tabla 7.10.** Análisis de EDS de Helmcel 301 (lote 1).

C301-2, 1500, A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
<b>C</b>	K	ED	61.709	5.142	49.238	0.409	56.370
<b>O</b>	K	ED	29.386	0.551	50.761	0.409	43.629
* = <2 Sigma							

**Tabla 7.11.** Análisis de EDS de Helmcel 301 (lote 2).

### MEB - BV

En la Microscopía Electrónica de Barrido realizada a Helmcel 301 lote 1 (fig.7.36) se observa una morfología irregular y estructuras fibrosas fragmentadas de la celulosa nativa, así como tamaños de partícula variados.

Haciendo un acercamiento a una de las partículas de Helmcel 301 (fig 7.37) se pueden observar las típicas estructuras aglomeradas compuestas por partículas minúsculas de celulosa microcristalina. Al observar la micrografía de estas, se presenta como partículas individuales con espacios interparticulares mas estrechos que en los casos anteriores.



En la micrografía presentada en la figura 7.38 se observa un acercamiento de una de las partículas individuales observadas en la micrografía anterior, en esta podemos apreciar las estructuras en forma de tabloides observadas también en los otros tipos de celulosa y que se encuentran integrando a los aglomerados, así como también los espacios interparticulares mas estrechos.

En la figura 7.39 se realizó un acercamiento a una de las partículas individuales, en esta se puede apreciar la morfología superficial de la celulosa microcristalina que ya se comentó, además de presentar las típicas estructuras laminares y rugosas que integran los tabloides de la partícula.



**Figura 7.36.** Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 100 aumentos.

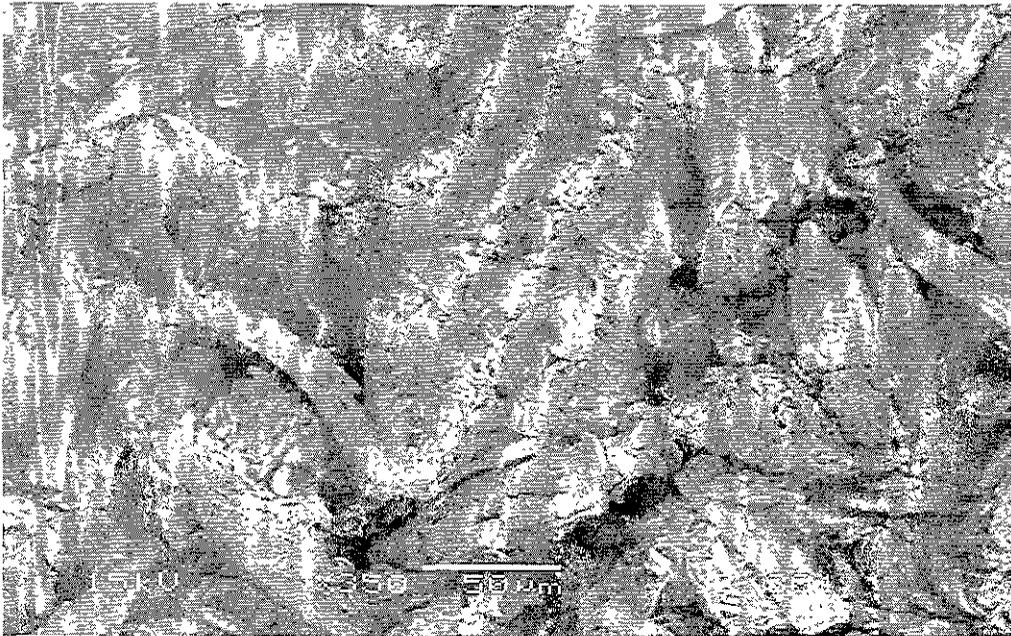


Figura 7.37. Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 350 aumentos.



Figura 7.38. Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 1,300 aumentos.



**Figura 7.39.** Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 1) a 2,000 aumentos.

En el lote 2 de Helmcel 301 se observan nuevamente estructuras irregulares, muy parecidas a las del lote 1, de igual forma se presenta una variedad en tamaños de partículas, similar a la del lote 1 (fig. 7.40).

En otra toma a 100 aumentos de Helmcel 301 lote 2 (fig. 7.41), se encontraron estructuras pertenecientes a fibras de celulosa nativa, notándose que no alcanzo a completar el tratamiento de hidrólisis para su microcristalización, también podemos percibir que en esta toma las partículas observadas presentan una variedad en tamaño y forma de partícula, podemos distinguir aglomerados de tamaño muy grande con relación a las demás partículas de celulosa observadas, así como las estructuras alargadas y fragmentos de celulosa nativa.

En esta micrografía se presenta un acercamiento a uno de los fragmentos de celulosa, en la cual se distingue que solo fue quebrantada y no microcristalizada (fig. 7.42).

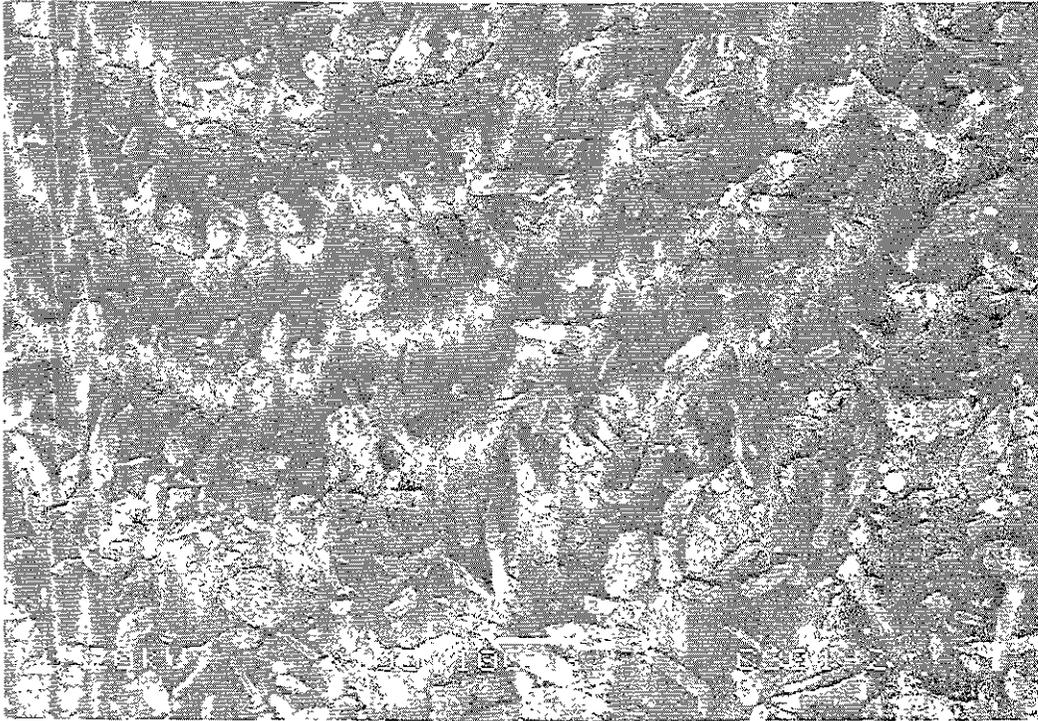


Figura 7.40. Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 2) a 100 aumentos.



Figura 7.41. Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 2) a 100 aumentos.

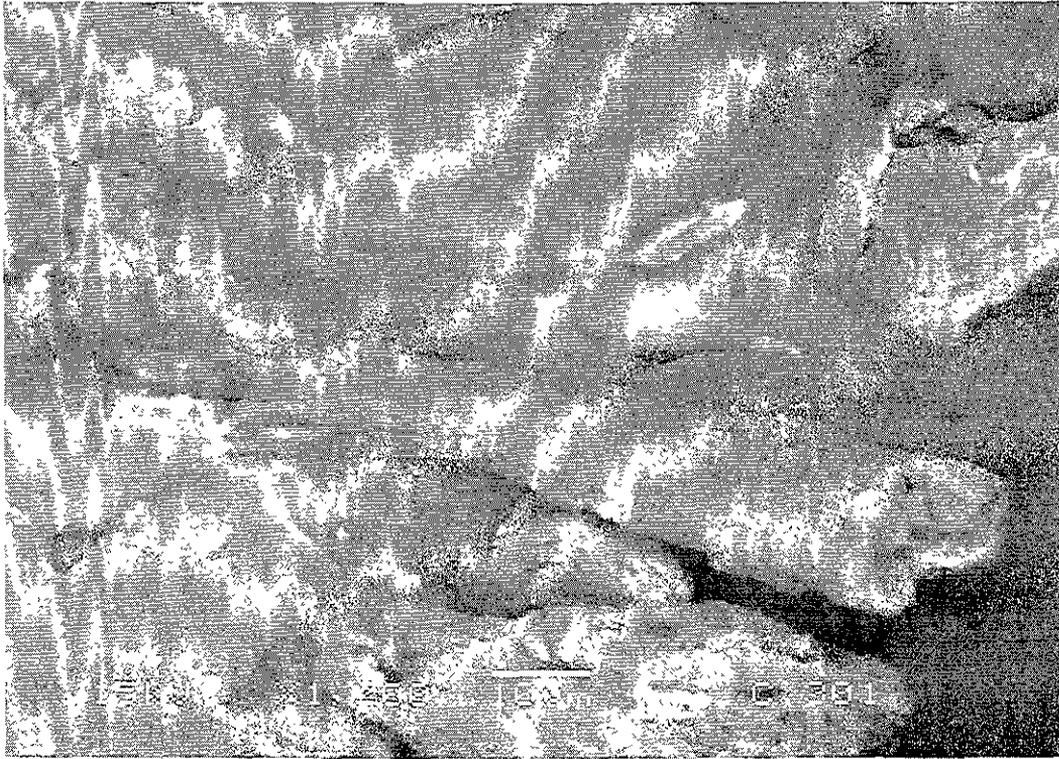


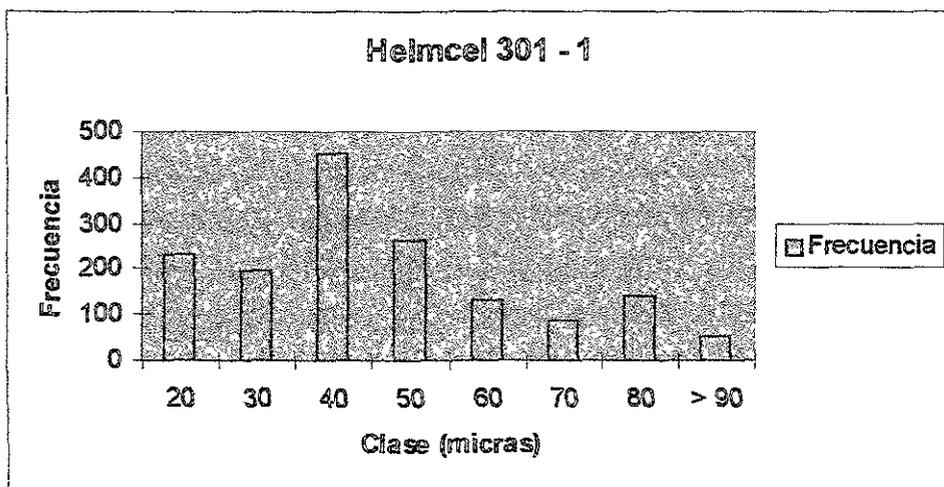
Figura 7.42. Micrografía de MEB de Helmcel 301 (lote 2) a 1,200 aumentos.

### DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

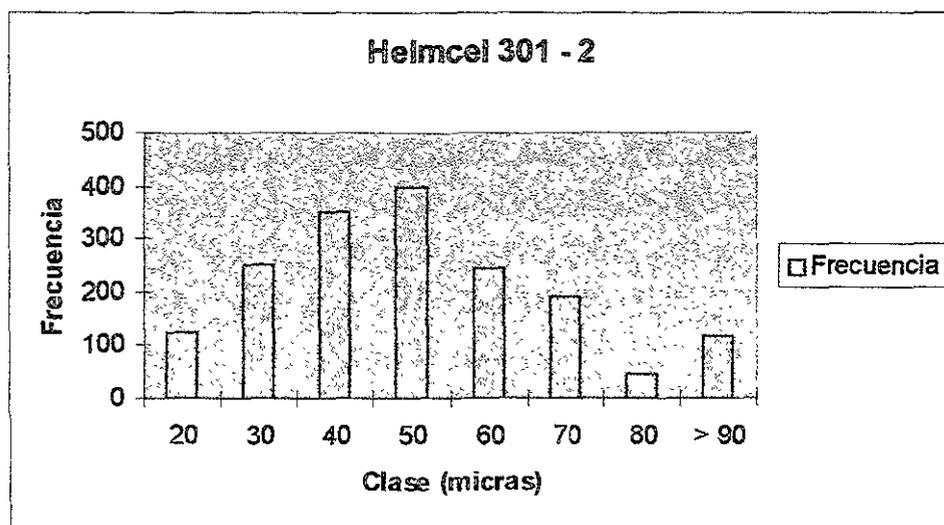
Para Helmcel 301, lote 1 la frecuencia mayor en granulometría es de 40  $\mu\text{m}$  y para Helmcel 301, lote 2 la frecuencia mayor en granulometría es entre 40 y 50  $\mu\text{m}$ .

CLASE ( $\mu\text{m}$ )	FRECUENCIA (PARTÍCULA)	
	Helmcel 301 - 1	Helmcel 301 - 2
20	232	123
30	198	252
40	453	350
50	265	399
60	130	243
70	87	190
80	141	44
> 90	51	116

Tabla 7.12. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 301.



Gráfica 7.7. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 301 (lote 1).



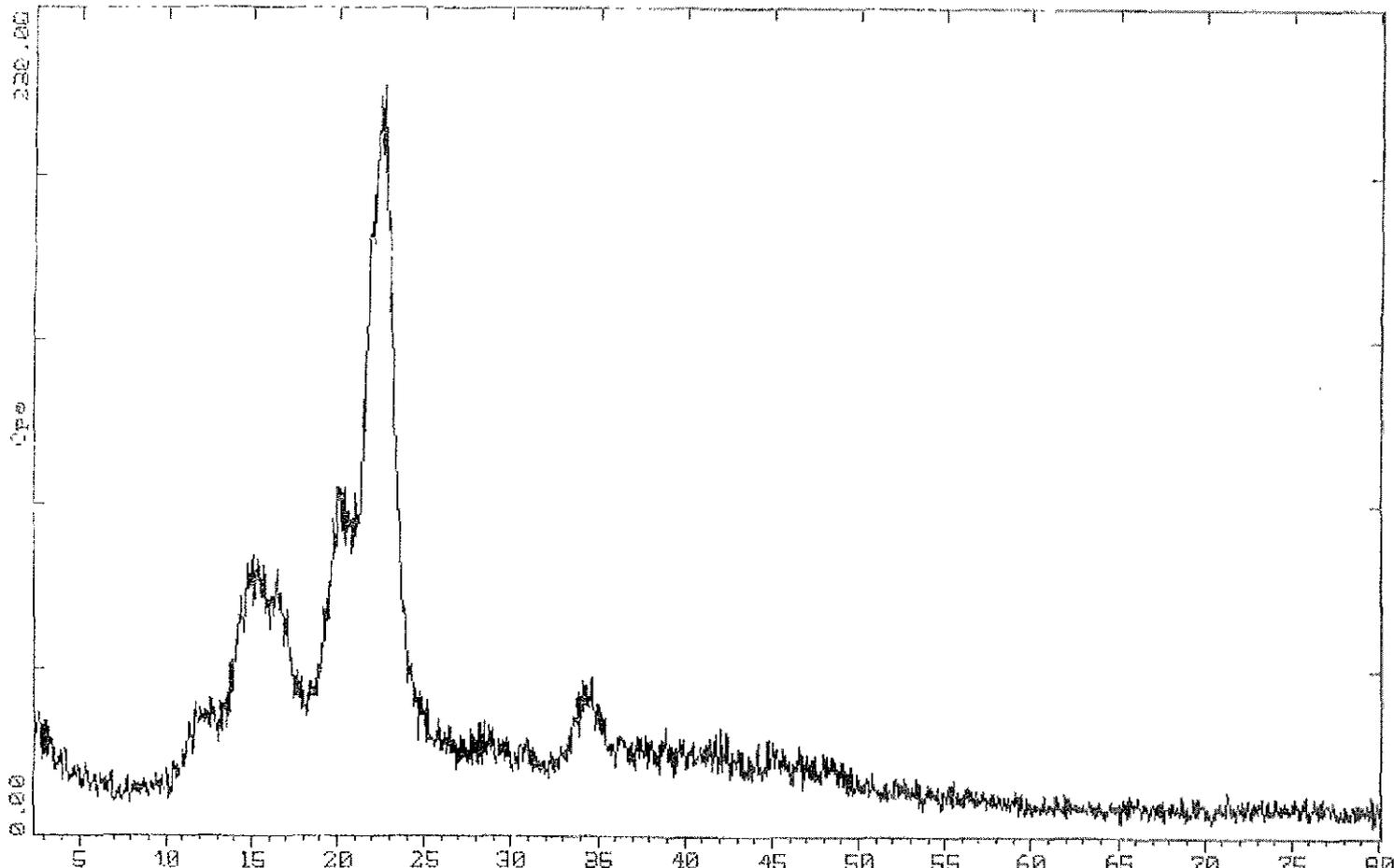
Gráfica 7.8. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 301 (lote 2).

DRX

Para la difracción de Rayos X obtenida de las celulosas microcristalinas Helmcel 301 lotes 1 y 2 se observa la presencia de los tres picos característicos de la celulosa, el pico principal de la difracción en Helmcel 301 lote 1 muestra valores de CPS muy similares a los otros tipos de Helmcel, se muestra también que las cuentas por segundo en el lote 2 son menores que las que presenta el lote 1 y de igual forma que en los otros casos, cada pico en el difractograma aparece a los mismos grados  $2\theta$  (figs. 7.43 y 7.44).



2-Theta - Scale IINN INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES. 27-Jan-2000 09:30



C:\USERDATA\MANUEL\CEL301.RAW C:\USERDATA\MANUEL\CEL301 (CT: 1.0s, SB:0.025dg, WL: 1.5406Ang

Figura 7.43. Difractograma de Rayos X de Helmecl 301 (foto 1).





## 7.5 HELMCEL 302

### FT-IR

Para el caso de Helmcel 302, la espectroscopia por Infrarrojo (figs. 7.45 y 7.46) es similar a la de el estándar. Ambos lotes de Helmcel 302 muestran bandas similares entre ellas mismas, a la misma longitud y similares al espectro de referencia.

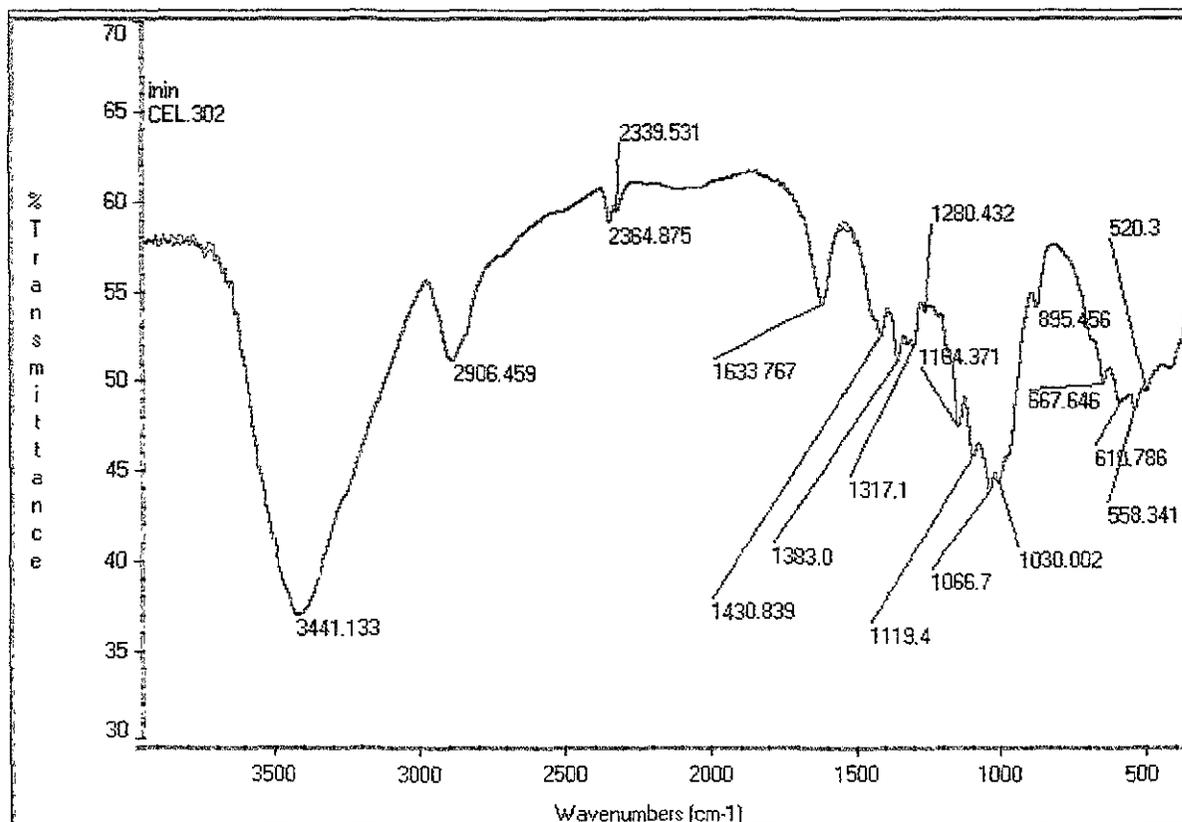


Figura 7.45. Espectro de Infrarrojo de Helmcel 302 (lote 1).



C302-1, 1500X,B							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
C	K	ED	91.966	7.663	48.920	0.331	56.058
O	K	ED	44.777	0.840	51.079	0.331	43.941
* = <2 Sigma							

Tabla 7.13. Análisis de EDS de Helmccl 302 (lote 1).

C302-2, 1500X,A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
C	K	ED	104.704	8.725	48.405	0.305	55.549
O	K	ED	52.871	0.992	51.594	0.305	44.450
* = <2 Sigma							

Tabla 7.14. Análisis de EDS de Helmccl 302 (lote 2).

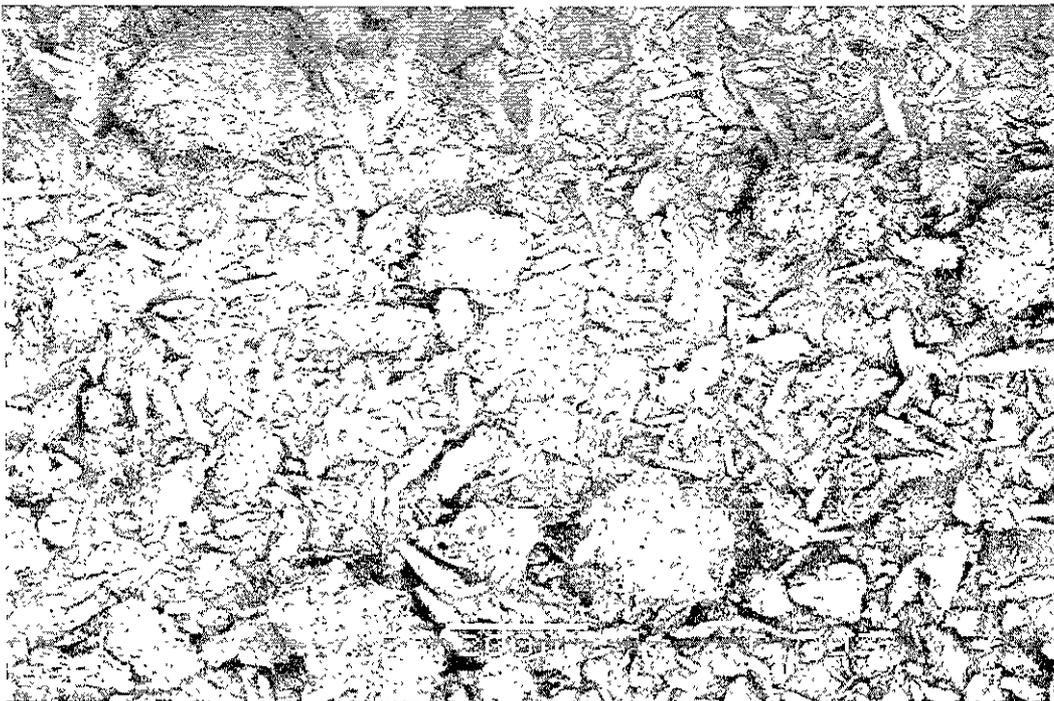


**MEB - BV**

En la Microscopía Electrónica de Barrido de la muestra de Helmcel 302 lote 1 se observan (fig. 7.47) las partículas aglomeradas de morfología irregular, prevalece una variedad marcada en tamaño de partícula, pero también continúa siendo más homogénea que en los casos anteriores.

En esta micrografía se observa un acercamiento a una de las partículas de Helmcel 302 a 500 aumentos, se pueden distinguir las estructuras en forma de tabloides y laminares que conforman a las partículas de celulosa (fig. 7.48), en este caso también se observan poros mas estrechos que en los casos anteriores.

En la figura 7.49 observamos otra toma a 100 aumentos donde se encontraron estructuras pertenecientes a fibras de celulosa nativa, con una larga longitud, sin tratamiento de hidrólisis para su microcristalización.



**Figura 7.47.** Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 1) a 85 aumentos.

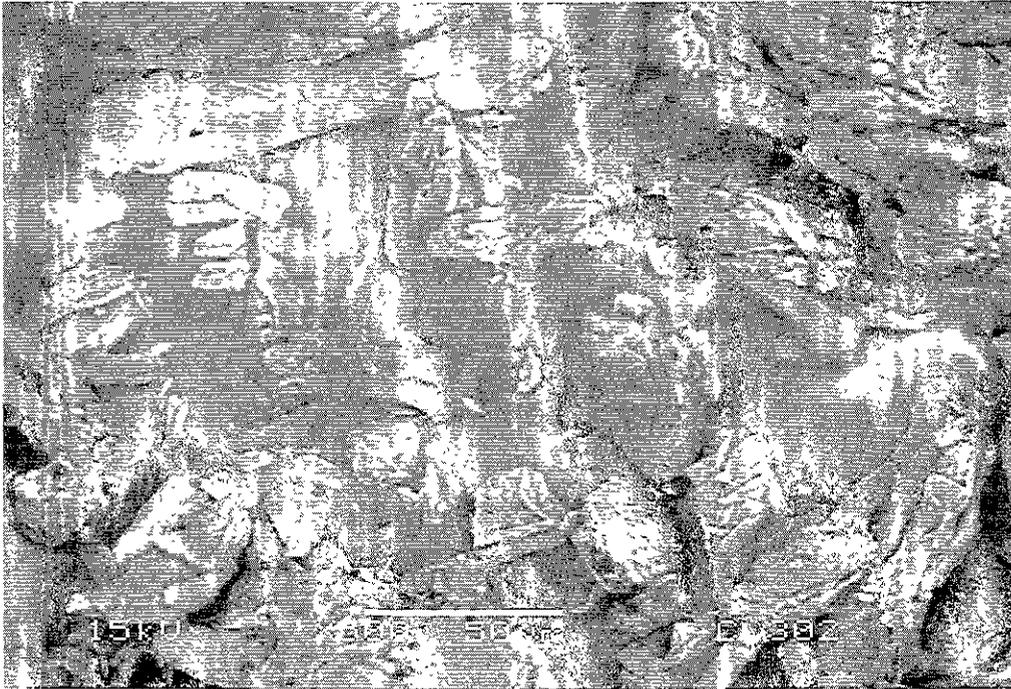


Figura 7.48. Micrografia de MEB de Helmcel 302 (lote 1) a 500 aumentos.

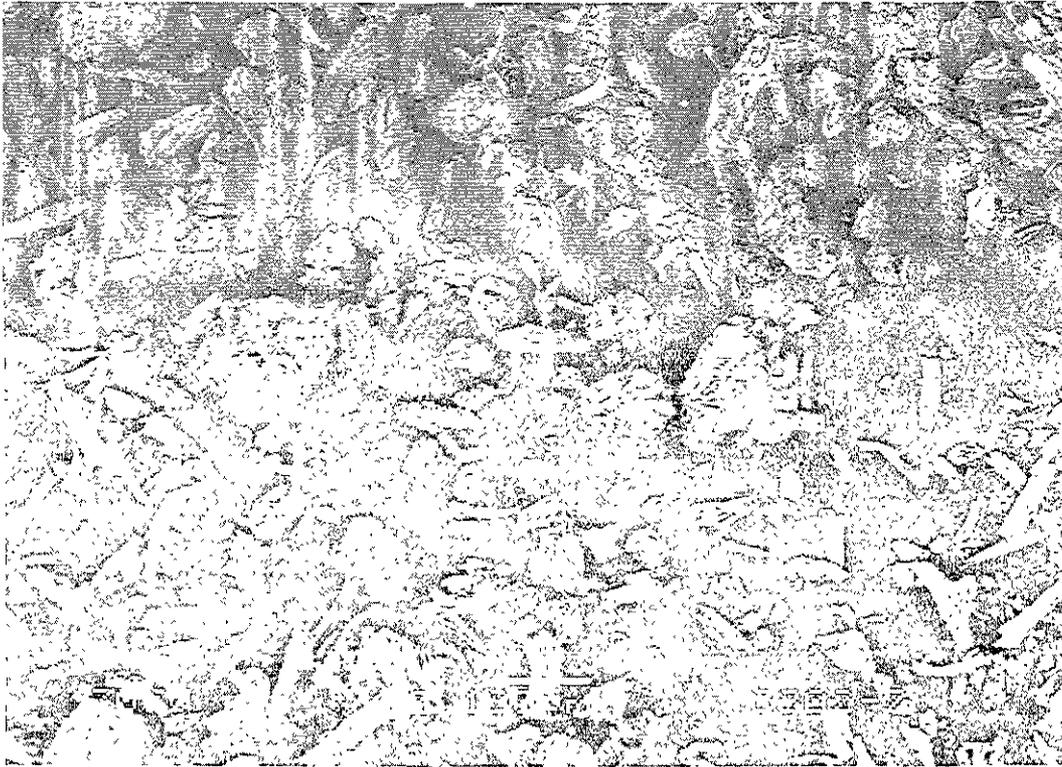


Figura 7.49. Micrografia de MEB de Helmcel 302 (lote 1) a 100 aumentos.

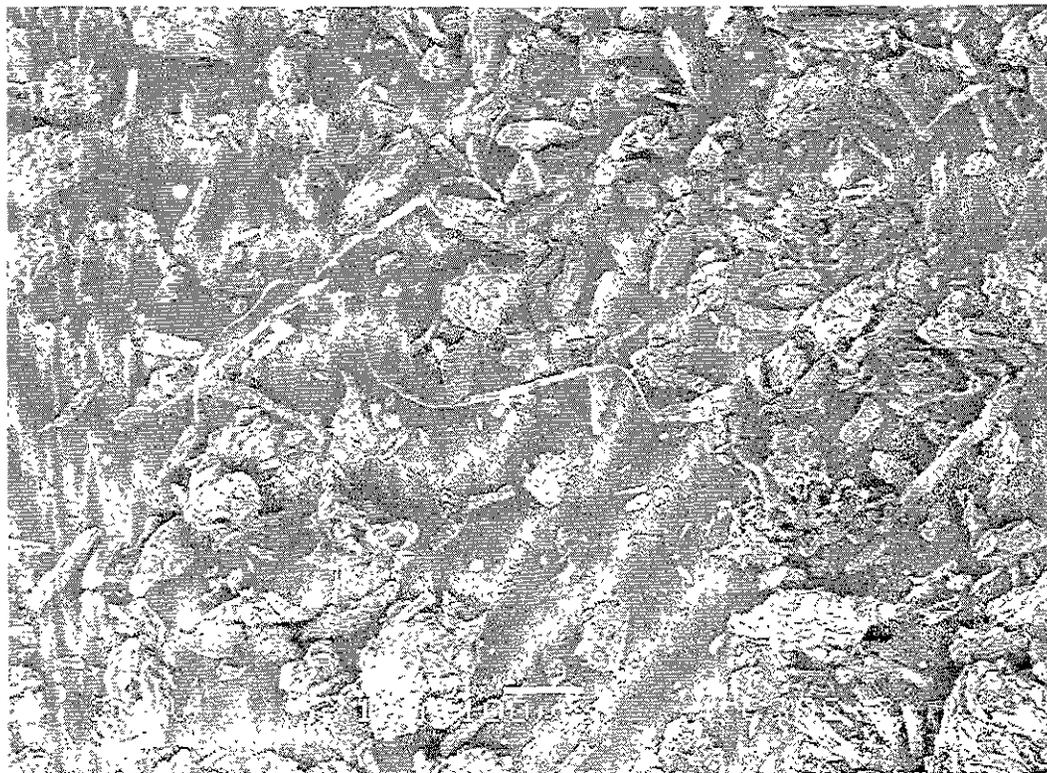


En el caso de Helmcel 302, los dos lotes observados muestran microscópicamente características similares, en la figura 7.50 se observa una muestra de Helmcel 302 lote 2 amplificada a 100 aumentos, esta presenta morfologías y tamaño de partícula similares al lote 1, presentando estructuras aglomeradas de formas irregulares, estructuras alargadas, así como partículas individuales y una variedad en tamaños de partícula.

Las partículas observadas en la figura 7.51 muestran otro campo del barrido realizado en esta muestra, presentan las mismas características estructurales, topográficas y morfológicas de las partículas que presenta el lote 1, existen también estructuras de celulosa nativa.



**Figura 7.50.** Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 2) a 100 aumentos.



**Figura 7.51.** Micrografía de MEB de Helmcel 302 (lote 2) a 100 aumentos.

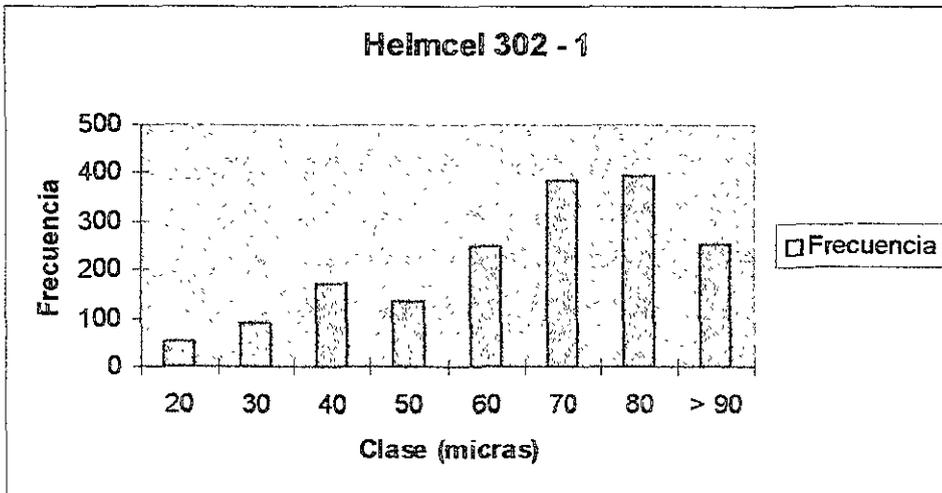


DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

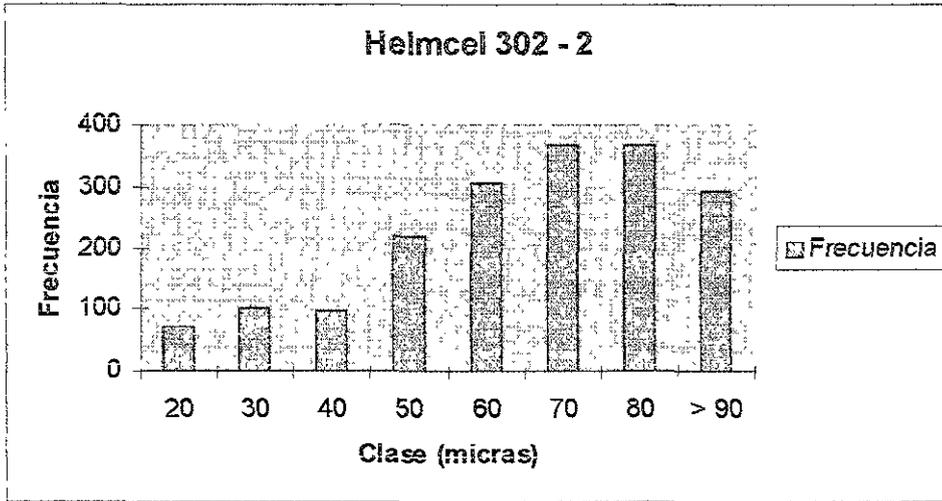
Para Helmcel 302, lote 1 la frecuencia mayor en granulometría es de 70 y 80  $\mu\text{m}$  y para Helmcel 302, lote 2 la frecuencia mayor se encontró de igual forma entre 70 y 80  $\mu\text{m}$ .

CLASE ( $\mu\text{m}$ )	FRECUENCIA (PARTICULA)	
	Helmcel 302 - 1	Helmcel 302 - 2
20	53	73
30	92	102
40	171	98
50	135	217
60	249	307
70	387	369
80	393	366
> 90	253	294

Tabla 7.15. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 302.



Gráfica 7.9. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 302 (lote 1).



Gráfica 7.10. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 302 (lote 2).

**DRX**

Los difractogramas obtenidos de la celulosa microcristalina Helmcel 302 lotes 1 y 2 muestran los tres picos característicos, podemos notar que en el lote 1 las cuentas por segundo son mayores en comparación con el lote 2 y los grados  $2\theta$  de cada pico en el difractograma son similares en ambos lotes (figs 7 52 y 7 53)



2-Theta - Scale ININ INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES. 27-Jan-2000 09:32

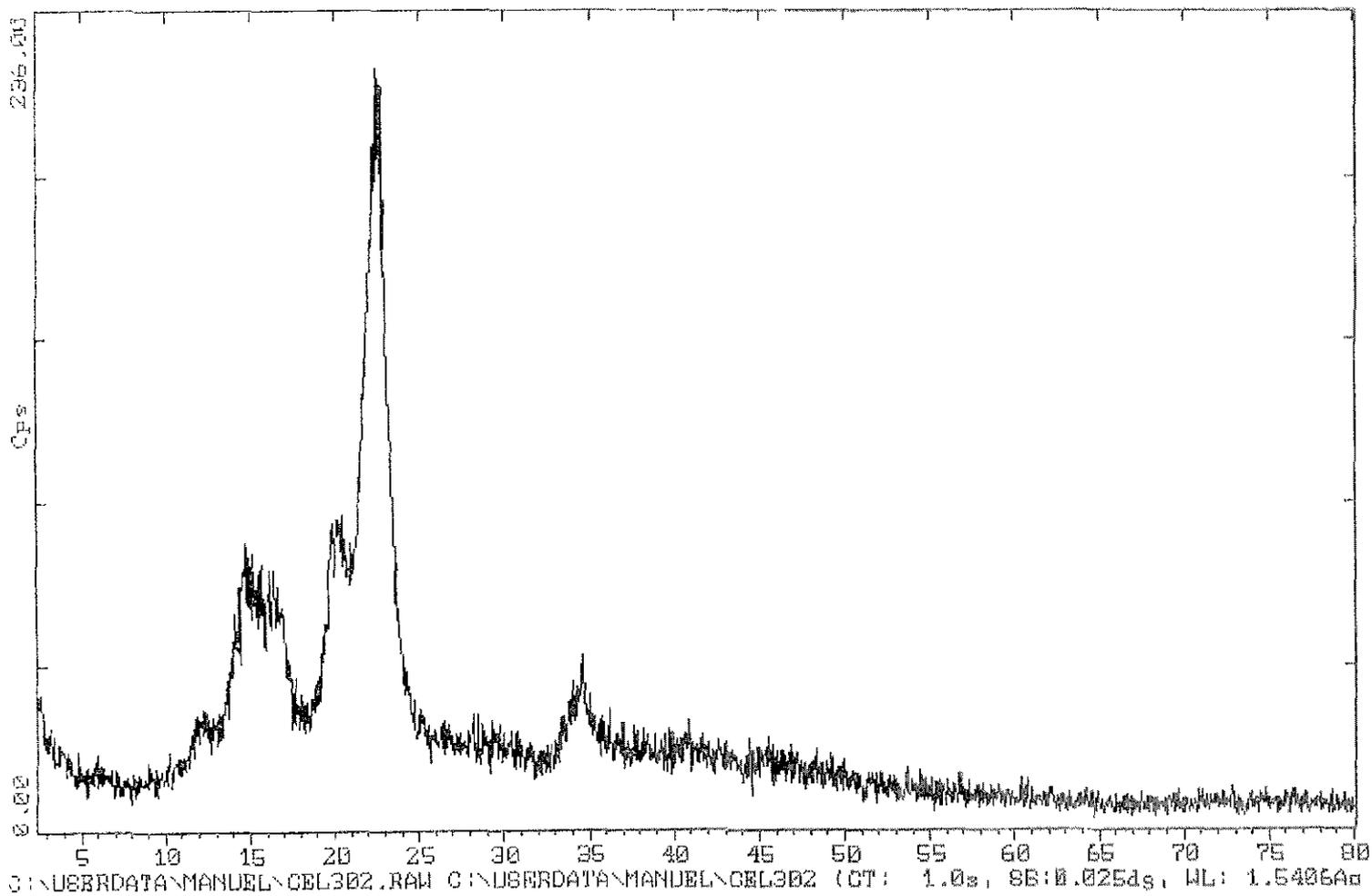


Figura 7.52. Difractograma de Rayos X para Helmecl 302 (lot 1).



2-Theta - Scale ININ INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES. 27-Jan-2000 11:06

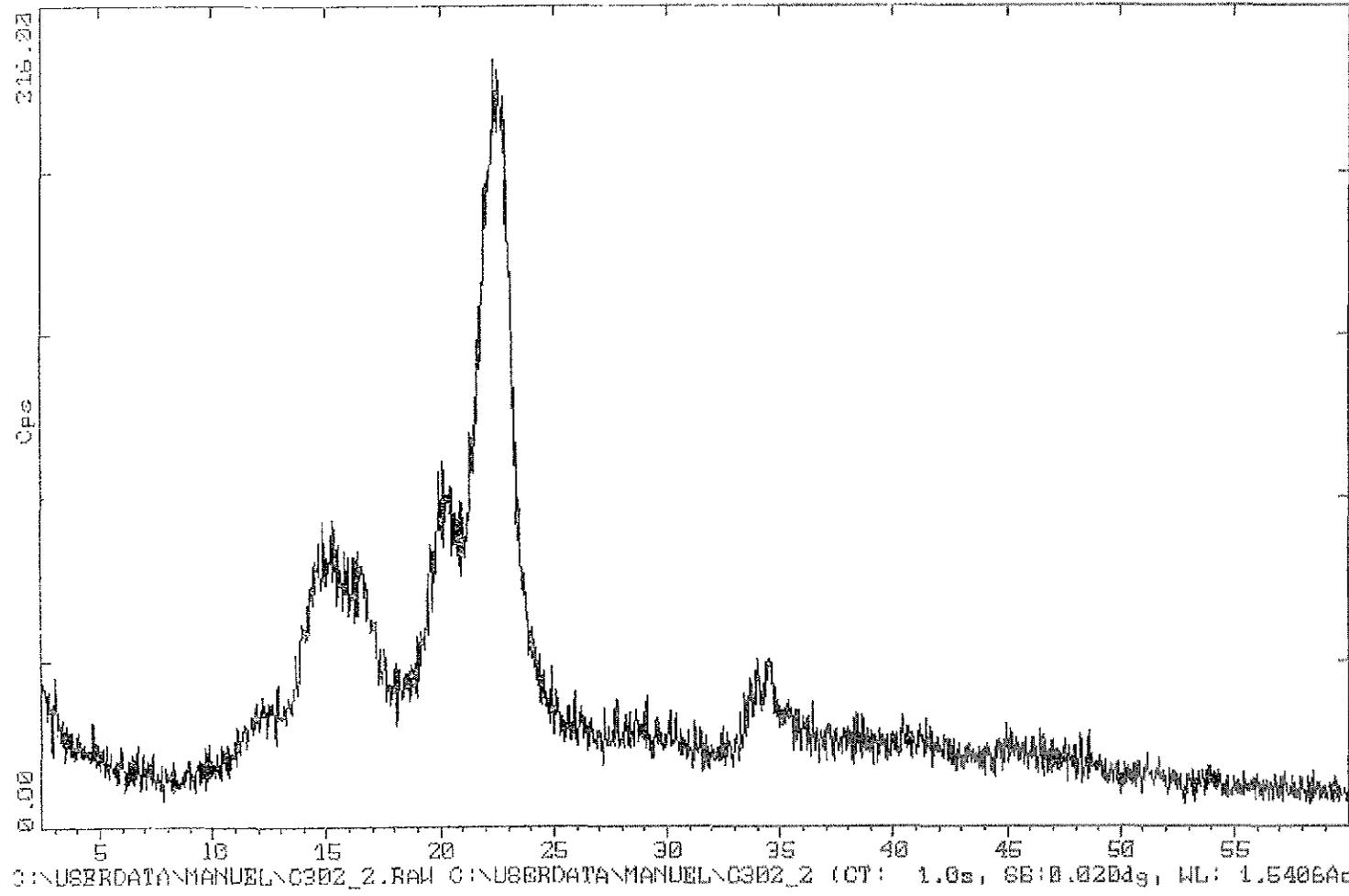


Figura 7.53. Difractograma de Rayos X para Helmeel 302 (lote 2).



## 7.6 HELMCEL 200M

### FT - IR

Al realizar la espectroscopia por infrarrojo a Helmcel 200M se determinó que no aparecen bandas ajenas a la celulosa microcristalina, ambos lotes muestran bandas similares y al comparar con el espectro de referencia se aprecian los grupos funcionales indicados sobre el espectrograma y que distinguen a los que posee la celulosa microcristalina (figs. 7.54 y 7.55).

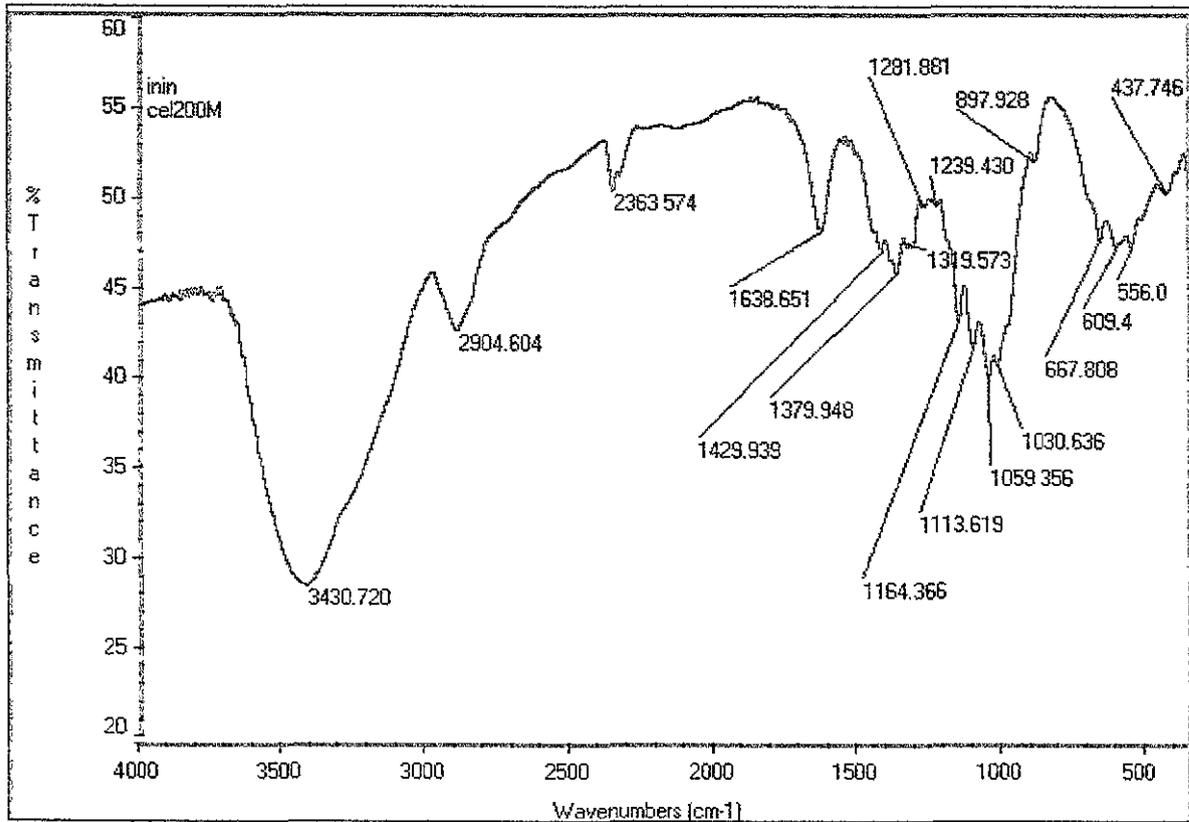


Figura 7.54. Espectro de Infrarrojo de Helmcel 200M (lote 1).

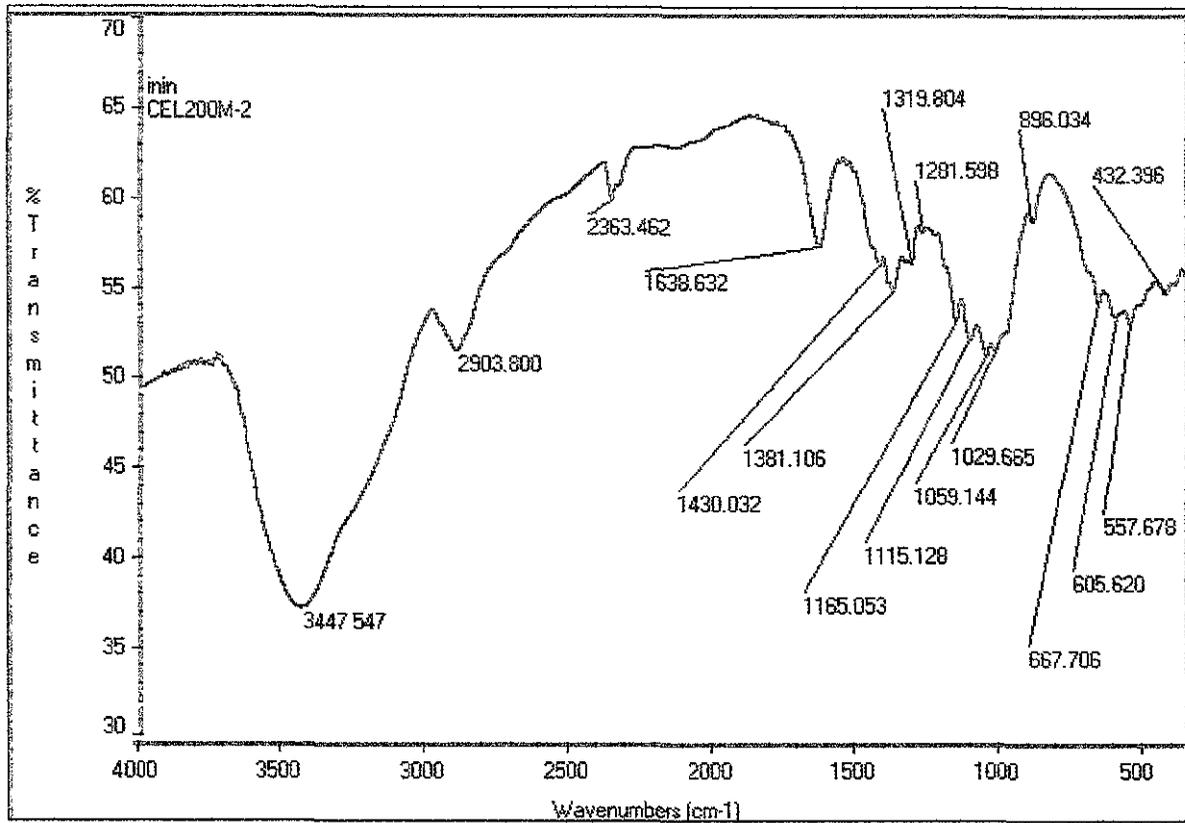


Figura 7.55. Espectro de Infrarrojo de Helmcel 200M (lote 2).

EDS

Al igual que en los casos anteriores el análisis por EDS identifica a los elementos carbono y oxígeno como los principales componentes en la muestra y la ausencia de contaminantes a nivel elemental.

Entre ambos lotes de celulosa se observa una similitud en la cantidad proporcional de los elementos carbono y oxígeno.



C200M-1,1500X,A							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
<b>C</b>	K	ED	55.481	4.623	47.994	0.371	55.142
<b>O</b>	K	ED	28.851	0.541	52.005	0.371	44.857
* = <2 Sigma							

**Tabla 7.16.** Análisis de EDS de Helmcel 200 M (lote 1).

C200M-2,1500X,B							
Elmt	Línea	Tipo de espectro	Conc. aparente	Radio k	% Elemental	% Sigma	% Atómico
<b>C</b>	K	ED	74.461	6.204	47.046	0.311	54.200
<b>O</b>	K	ED	41.403	0.777	52.953	0.311	45.799
* = <2 Sigma							

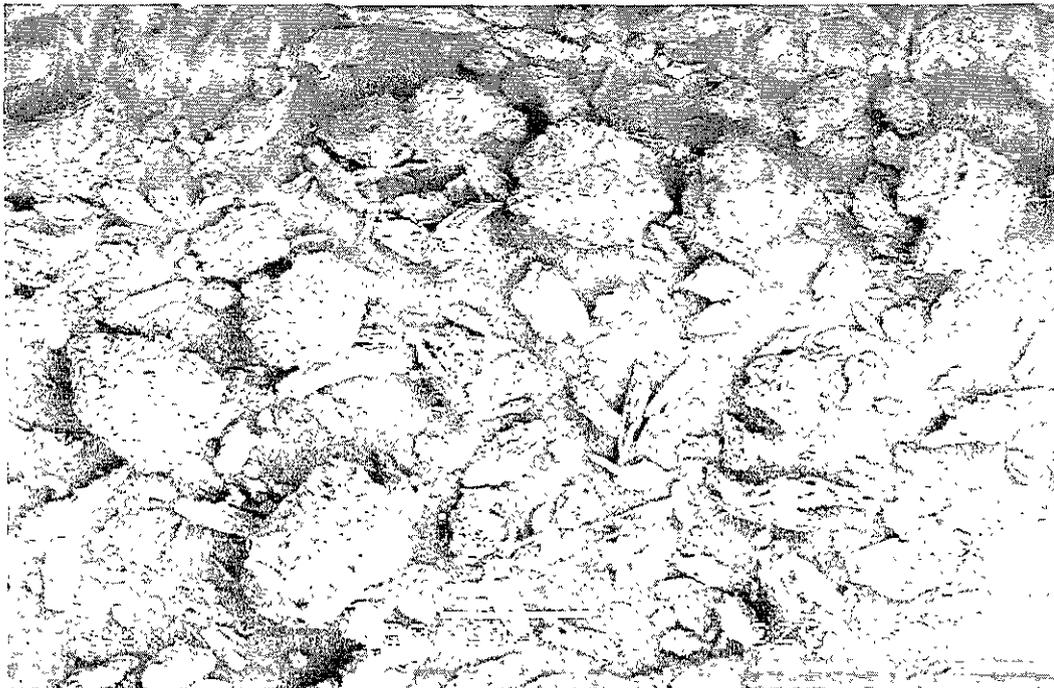
**Tabla 7.17.** Análisis de EDS de Helmcel 200 M (lote 2).



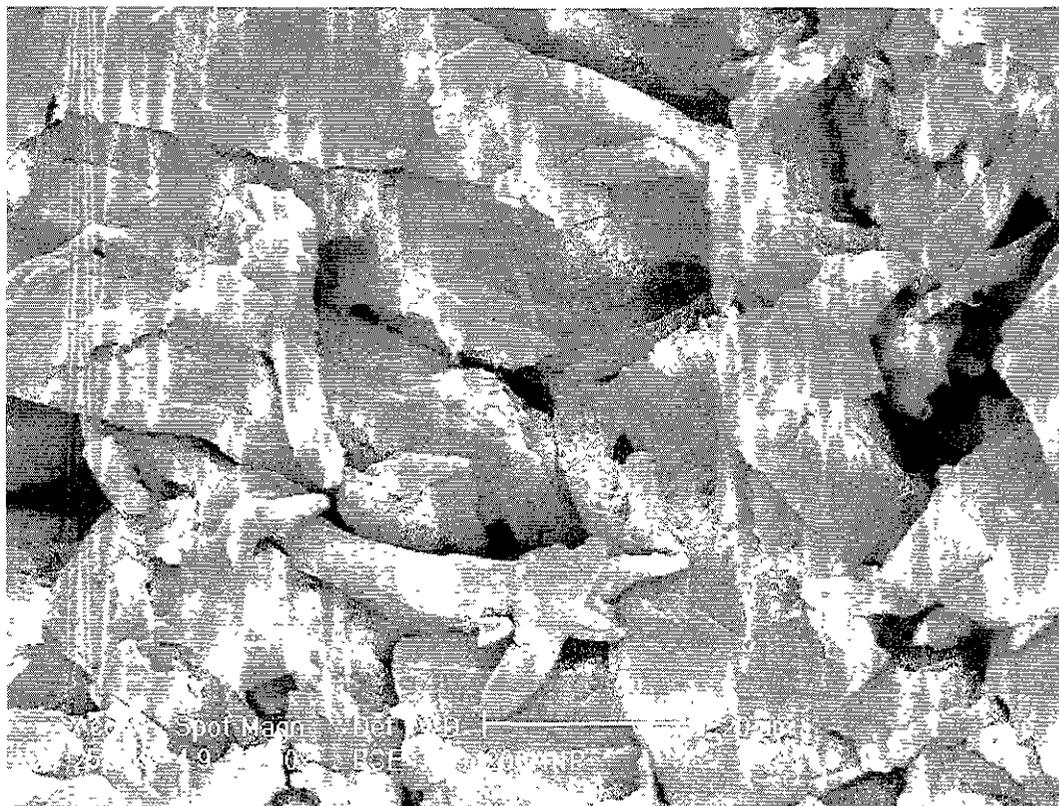
**MEB - BV**

En las micrografías obtenidas de la Microscopía Electrónica de Barrido, Helmcel 200M lote 1 (fig. 7.56) podemos observar que la homogeneidad en las partículas aglomeradas aumenta, tanto en tamaño como en morfología, también se notan partículas aglomeradas mas pequeñas, las cuales igualmente se observan mas homogéneas en cuanto a tamaño y forma.

En la figura 7.57 se muestra un acercamiento a 100 aumentos de una de las partículas de Helmcel 200M, como se observa las estructuras que integran cada uno de los aglomerados siguen siendo estructuras con morfologías tabloidales y estas a su vez se integran de partículas laminares y rugosas como en los casos de las muestras anteriores de Helmcel.



**Figura 7.56.** Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 1) a 90 aumentos.



**Figura 7.57.** Micrografía de MEB de Helmccl 200M (lote 1) a 1,200 aumentos.

En el caso de Helmccl 200M lote 2, las estructuras observadas (fig. 7.58) son muy similares que las morfologías observadas en el lote 1 solo con la diferencia que en este lote los tamaños de partículas presentan una mayor variedad; en general se puede observar también una mejor homogeneidad en el tamaño de partícula, entre las partículas aglomeradas de mayor tamaño y las partículas aglomeradas de menor tamaño.

En la figura 7.59 se presenta otro campo de observación en el barrido realizado a Helmccl 200M lote 2. En el caso de Helmccl 200M las estructuras topográficas internas de las partículas individuales, continúan mostrando morfologías laminares y tabloides, que conforman a cada una de las partículas de la celulosa microcristalina.

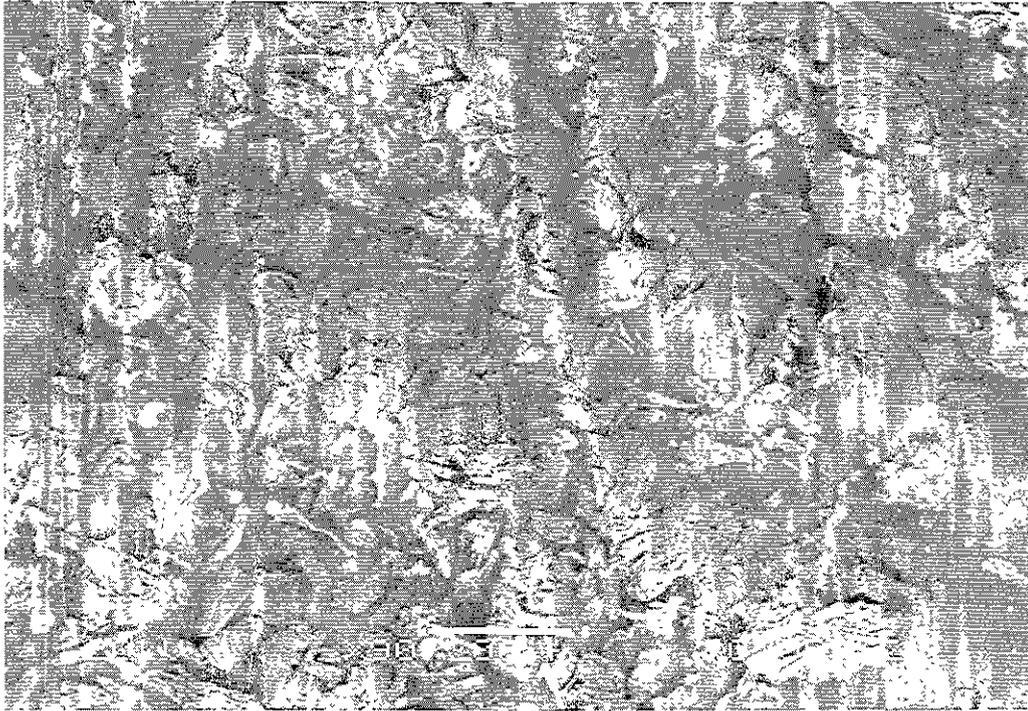


Figura 7.58. Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 2) a 90 aumentos.

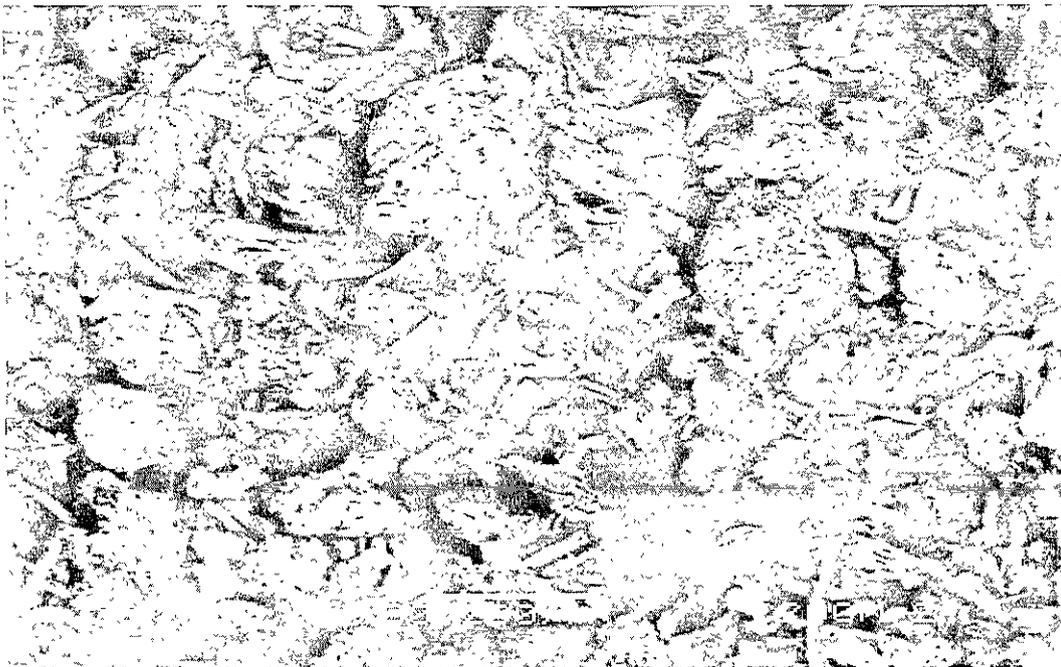


Figura 7.59. Micrografía de MEB de Helmcel 200M (lote 2) a 90 aumentos.

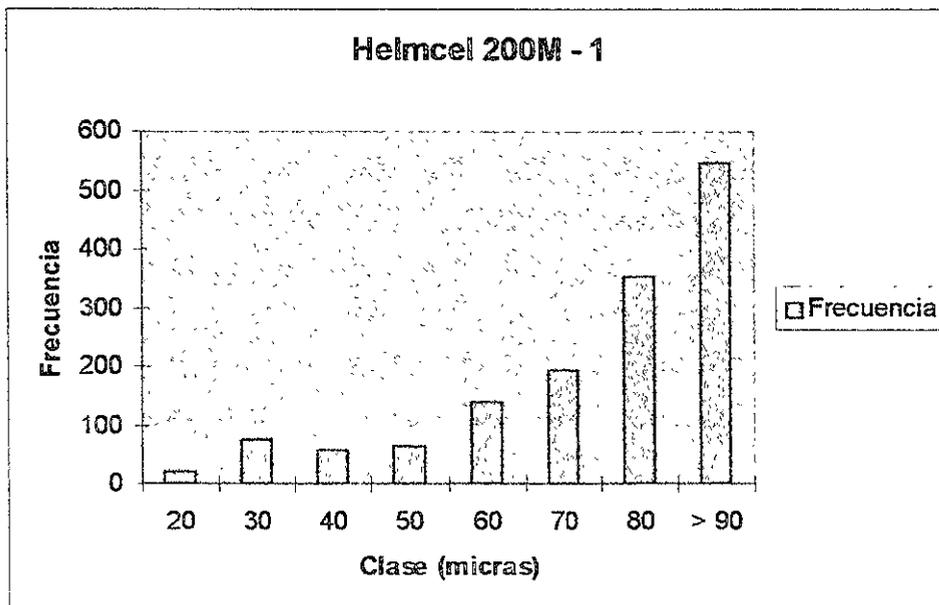


### DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

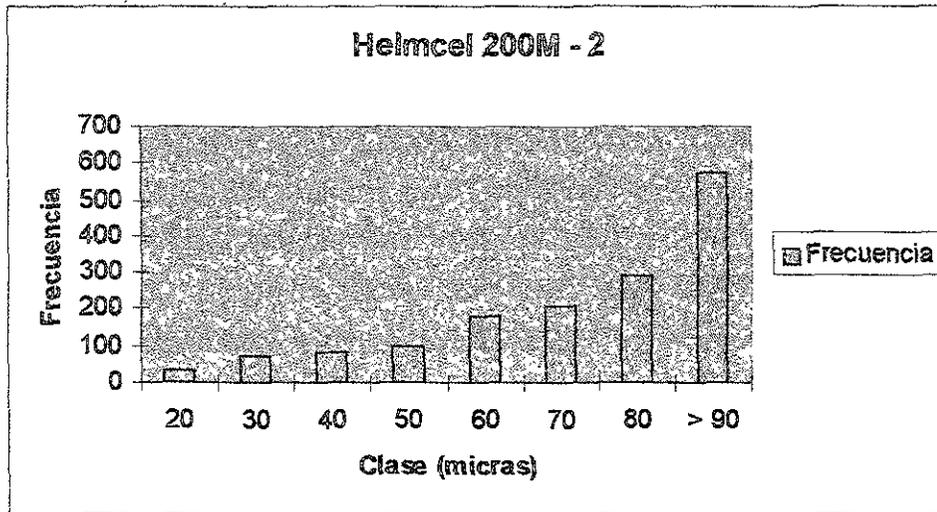
La frecuencia mayor en granulometría en ambos lote de Helmcel 200 M se presenta mayor a las 90  $\mu\text{m}$ .

CLASE ( $\mu\text{m}$ )	FRECUENCIA (PARTICULA)	
	Helmcel 200M - 1	Helmcel 200M - 2
20	21	32
30	76	69
40	56	82
50	66	98
60	139	181
70	192	206
80	353	292
> 90	547	574

Tabla 7.18. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 M.



Gráfica 7.11. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 M (lote 1).



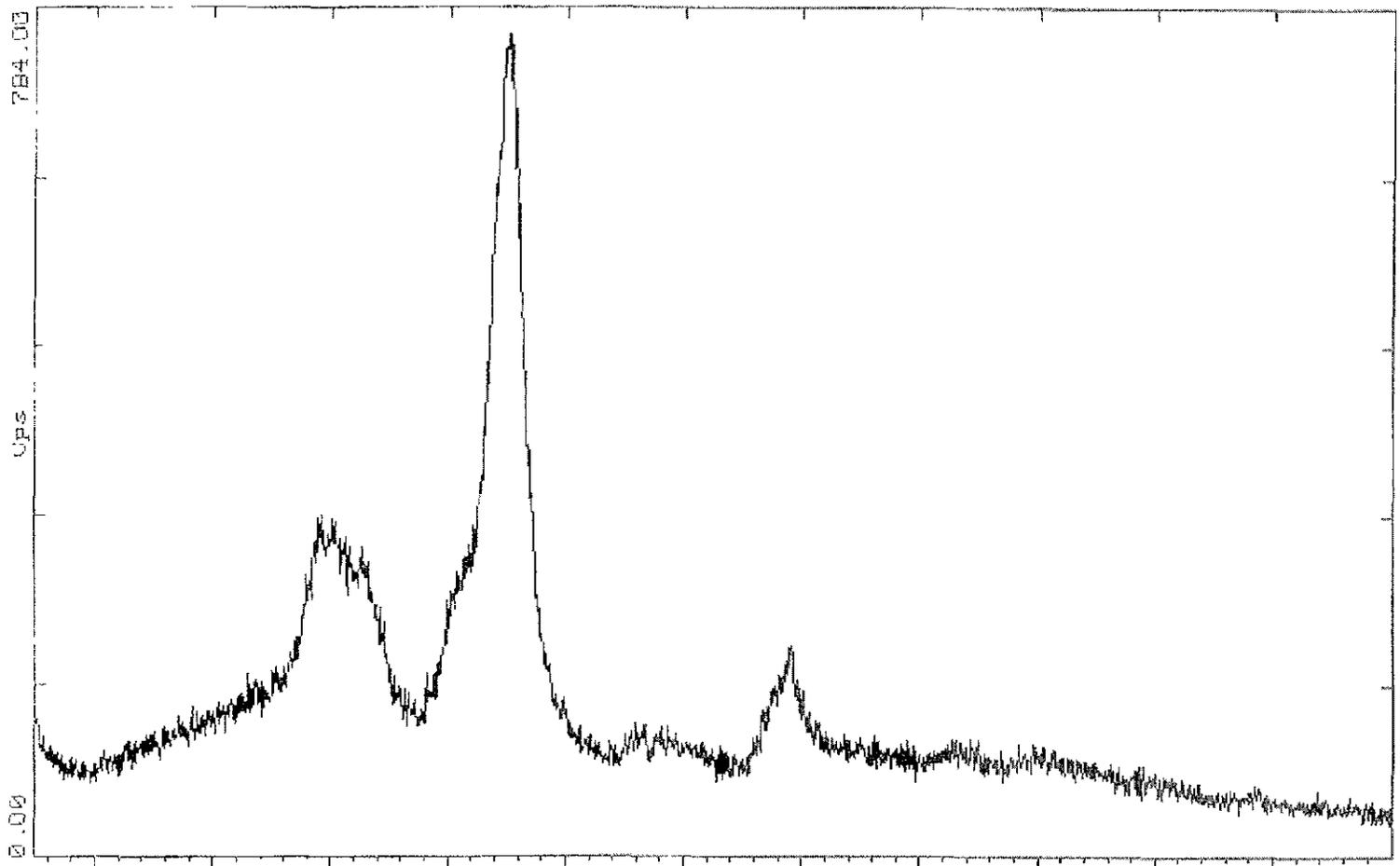
Gráfica 7.12. Distribución de tamaño de partícula para Helmcel 200 M (lote 2).

### DRX

La identificación de la fase cristalina de la celulosa microcristalina por medio de Difracción de rayos X solo se realizó en Helmcel 100 debido a que todos los demás tipos de celulosa, presentaron los mismos tipos de difracción y todos concuerdan con la misma fase cristalina (fig. 7.10), de acuerdo a los estándares del programa PDF.

La Difracción de Rayos X realizada a las celulosas microcristalinas Helmcel 200M lotes 1 y 2 indica la presencia de las ya conocidas tres señales características para la difracción de la celulosa al igual que en los casos anteriores, en este caso el pico principal de la difracción muestra valores de CPS similares entre ambos lotes de Helmcel 200M podemos observar que las cuentas por segundo del lote 2 son ligeramente mas altas que las que presenta el lote 1 y se puede apreciar que ambos lotes de Helmcel 200M muestran valores de CPS mucho mayores con relación a los demás tipos de celulosa microcristalina y de igual forma que en los casos anteriores los grados  $2\theta$  de cada pico en el difractograma son similares en ambos lotes.

Lo anterior se muestra en las figuras 7.60 y 7.61.

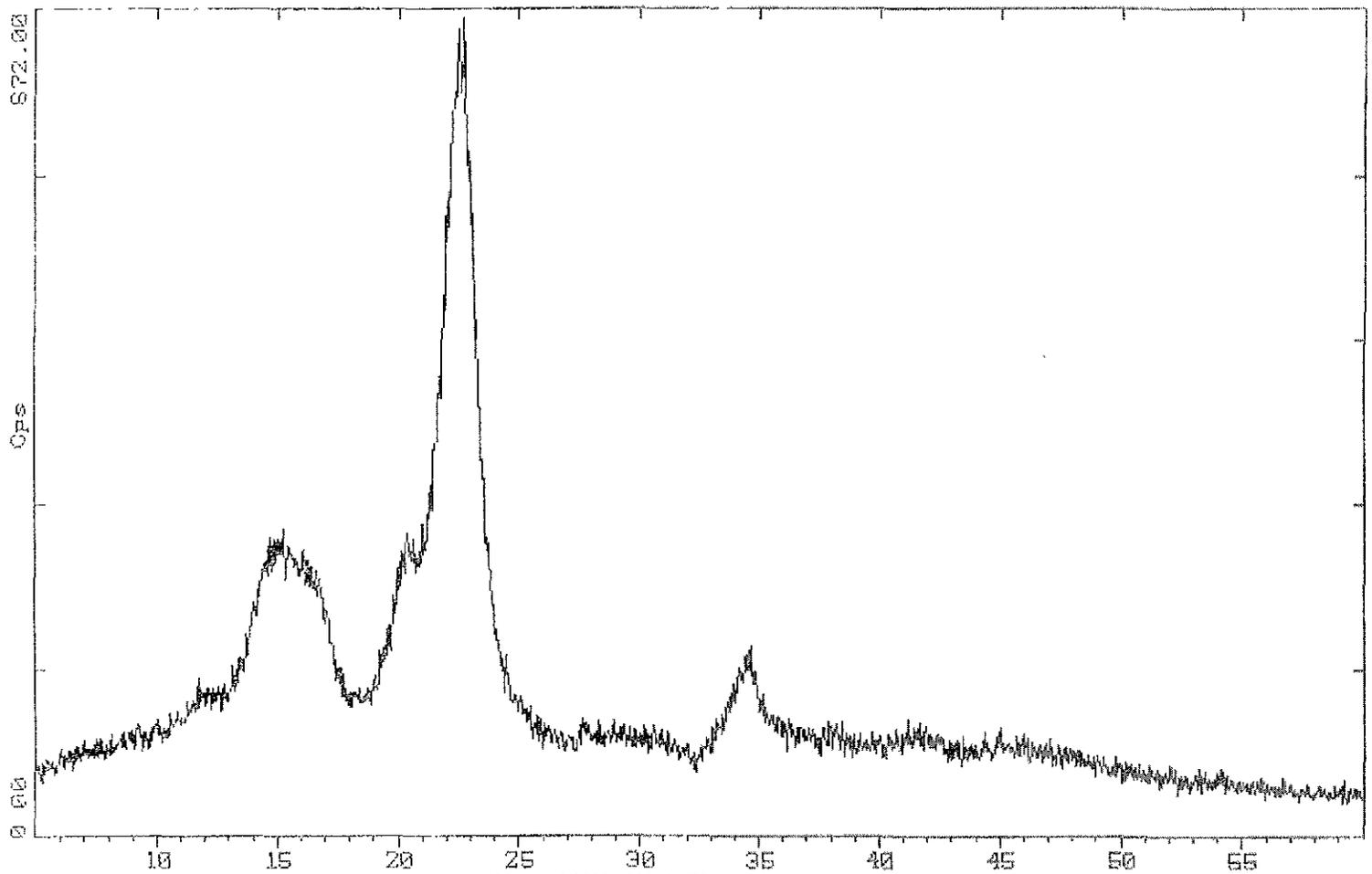


C:\USBRDATA\MANUEL\C200M.RAW C:\USBRDATA\MANUEL\C200M (CT: 1.0s, SS:0.025dg, WL: 1.5406Aa)

Figura 7.60. Difractograma de Rayos X para Helmeel 200M (lot 1).



Z-Theta - Scale IHIN INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES. 27-Jan-2000 10:28



3: USERDATA\MANUEL\200M-2.RAW C:\USERDATA\MANUEL\200M-2 (CT: 1.0s, SB:0.025dg, WL: 1.5406Ang

Figura 7.61. Difractograma de Rayos X para Helmoel 200M (lot 2).



CELULOSA TIPO	LOTE	CUENTAS POR SEGUNDO (CPS)	GRADOS 2 $\theta$
100	23141	173	22.524
	80270	222	22.382
200	70917	206	22.524
	24992	223	22.517
113	60435	219	22.793
	60436	234	22.404
301	60325	213	22.659
	60326	189	22.469
302	71205-5	236	22.659
	71206	206	22.256
200 M	S/N	784	22.469
	90417	872	22.661

**Tabla 7.19.** Comparación de diferentes tipos y lotes de celulosa microcristalina analizada por Difracción de Rayos X.

MUESTRA	GRADO DE CRISTALINIDAD	(CPS)
Helmcel 200 M	1°	828
Helmcel 113	2°	226
Helmcel 302	3°	221
Helmcel 200	4°	214
Helmcel 301	5°	201
Helmcel 100	6°	198

**Tabla 7.20.** Comparación de grados de cristalinidad de las muestras obtenidos por Difracción de Rayos X.



CELULOSA TIPO	LOTE	GRUPO FUNCIONAL (cm <sup>-1</sup> )		
		O - H	C - H	C - O - C
100	23141	3431.604	2919.022	1058.858
	80270	3441.598	2901.633	1059.309
200	70917	3431.504	2919.839	1058.494
	24992	3446.044	2903.950	1059.002
113	60435	3431.179	2904.715	1058.652
	60436	3348.684	2900.640	1058.999
301	60325	3441.556	2907.684	1063.300
	60326	3348.684	2900.640	1058.999
302	71205-5	3441.133	2906.459	1066.700
	71206	3445.390	2900.497	10776.9
200 M	S/N	3430.720	2904.604	1059.356
	90417	3447.547	2903.800	1059.144

**Tabla 7.21.** Comparación de números de onda de los diferentes tipos y lotes de celulosa microcristalina analizada por FT-IR

CELULOSA TIPO	LOTE	TEÓRICO REPORTADO (μ)	EXPERIMENTAL (μ)
100	23141	40 - 60	30
	80270		30
200	70917	70 - 100	70
	24992		70
113	60435	40 - 60	50
	60436		50
301	60325	40 - 60	40
	60326		50
302	71205-5	70 - 100	80
	71206		70
200 M	S/N	150 - 200	> 80
	90417		>80

**Tabla 7.22.** Comparación de rangos de tamaño de partícula en diferentes tipos y lotes de celulosa microcristalina.



## 7.7 CELULOSAS MICROCRISTALINAS TAMIZADAS

### Helmcel 100

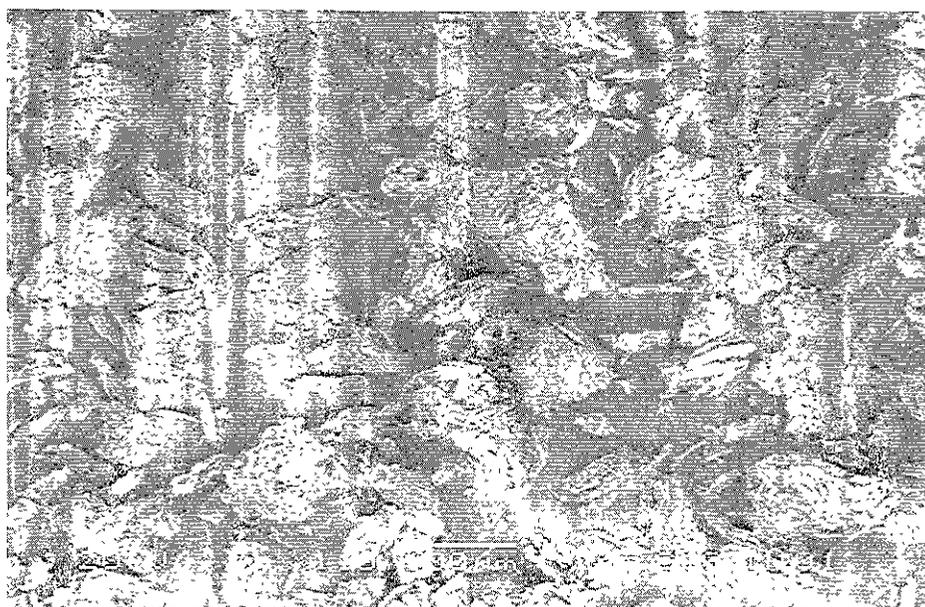


Figura 7.62. Helmcel 100 tamizado por malla 100.

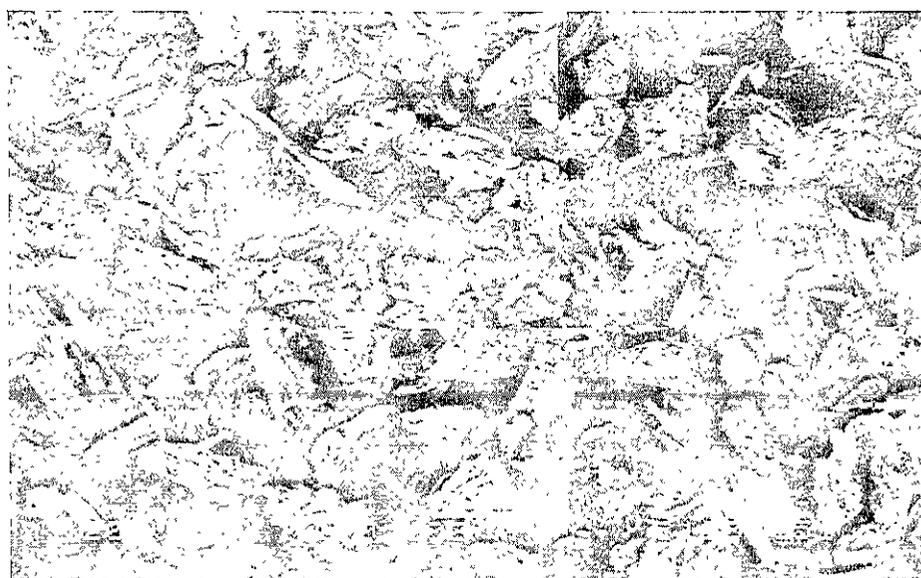
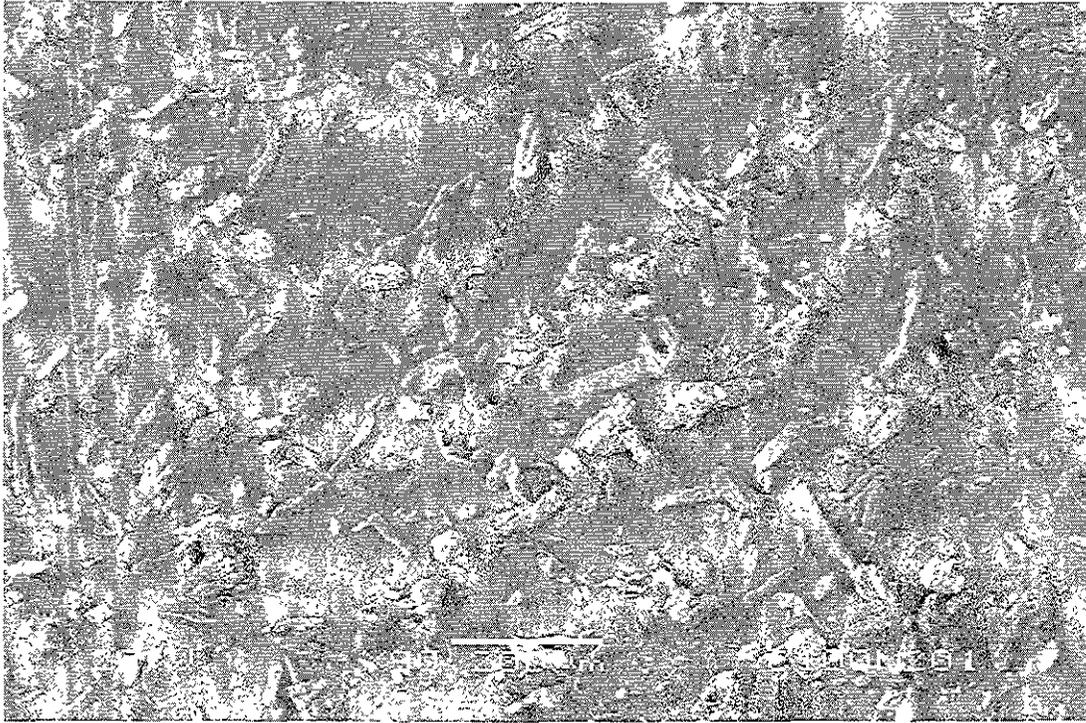


Figura 7.63. Helmcel 100 tamizado por malla 150.



**Figura 7.64.** Helmccl 100 tamizado por malla 200.

Se ilustra en las tres micrografías anteriores a Helmccl 100 tamizado por mallas 100, 150 y 200, se observan partículas irregulares de diversas morfologías, con una mejor homogeneidad en el tamaño de partícula con respecto a las muestras sin tamizar (figs. 7.62, 7.63 y 7.64).

En la figura 7.65 se observa el difractograma de Helmccl 100 pasado por las tres diferentes mallas con un notable aumento en el número de cuentas por segundo (CPS) y con la presencia de los tres picos principales de la celulosa microcristalina.



2-Theta - Scale ININ INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES, 28-Oct-1999 14:21

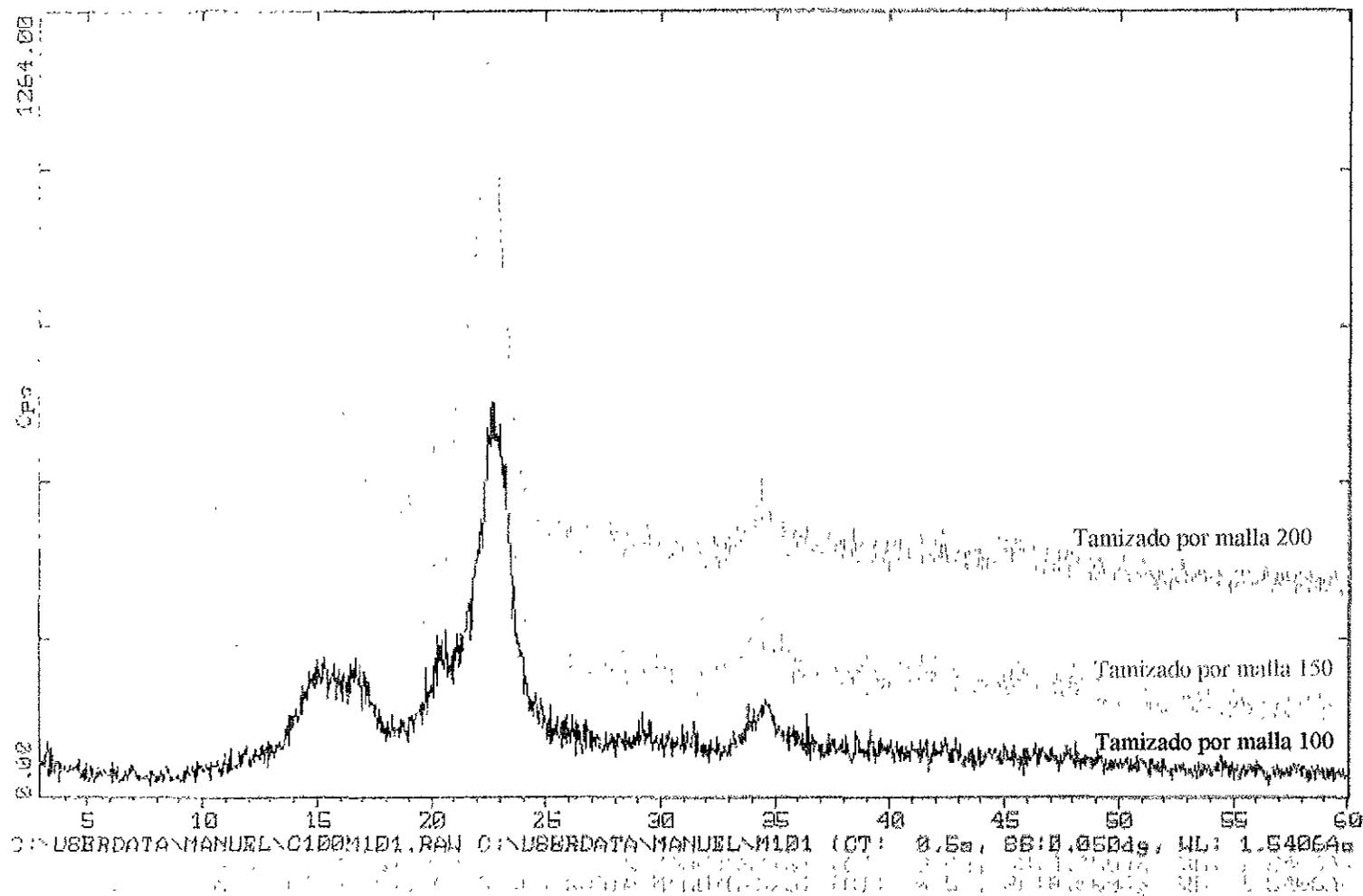


Figura 7.65. Difractograma de Rayos X de Helmecl 100 tamizado por las tres mallas.



## Helmcel 200

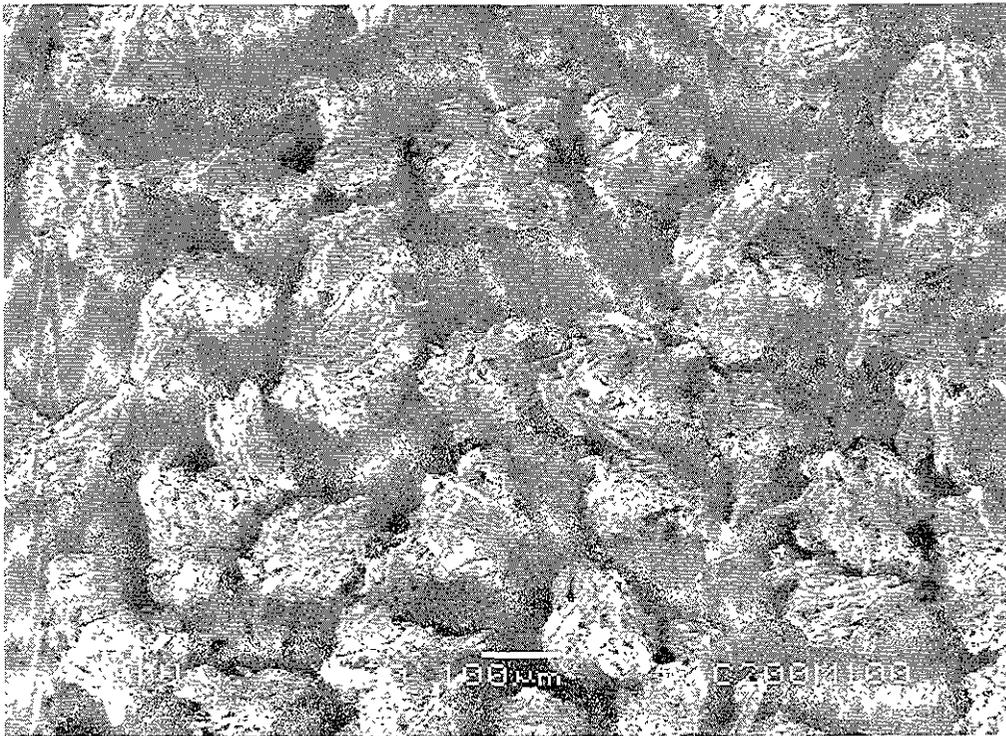


Figura 7.66. Helmcel 200 tamizado por malla 100.

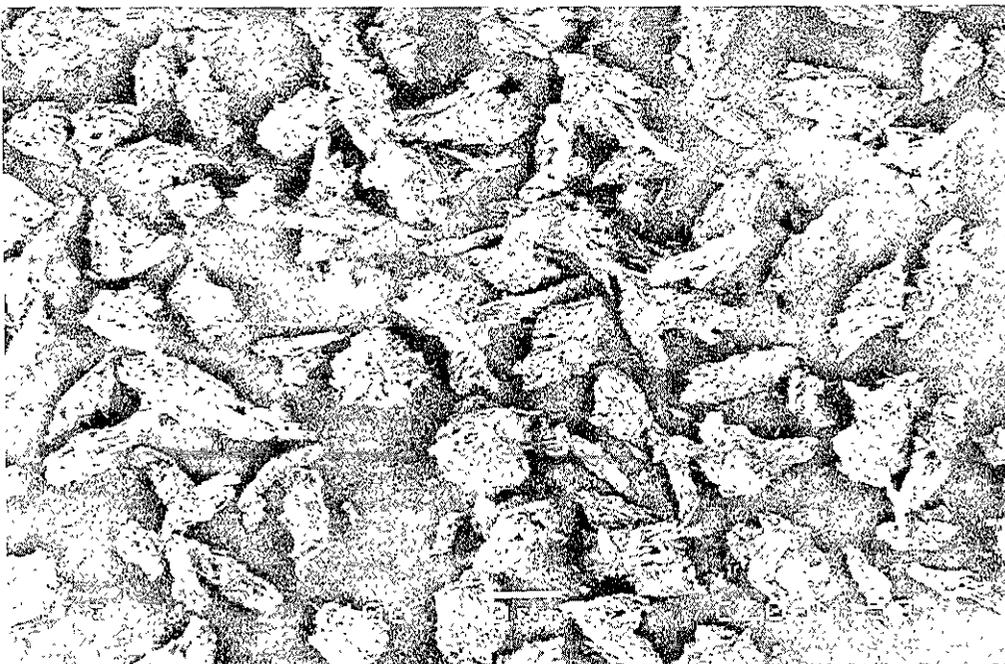
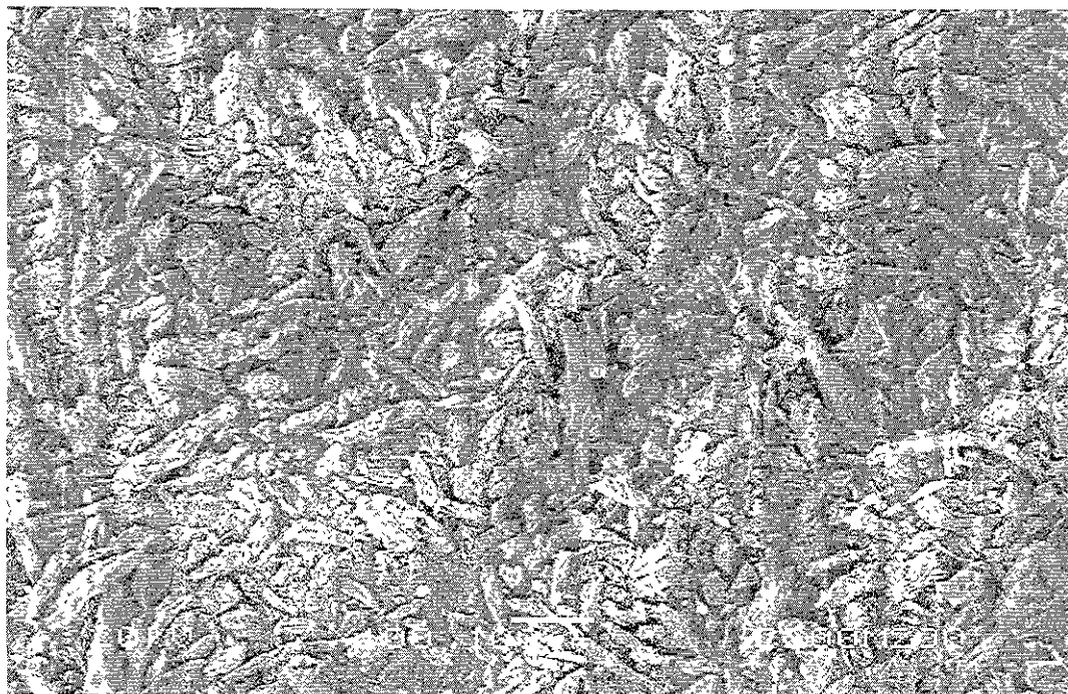
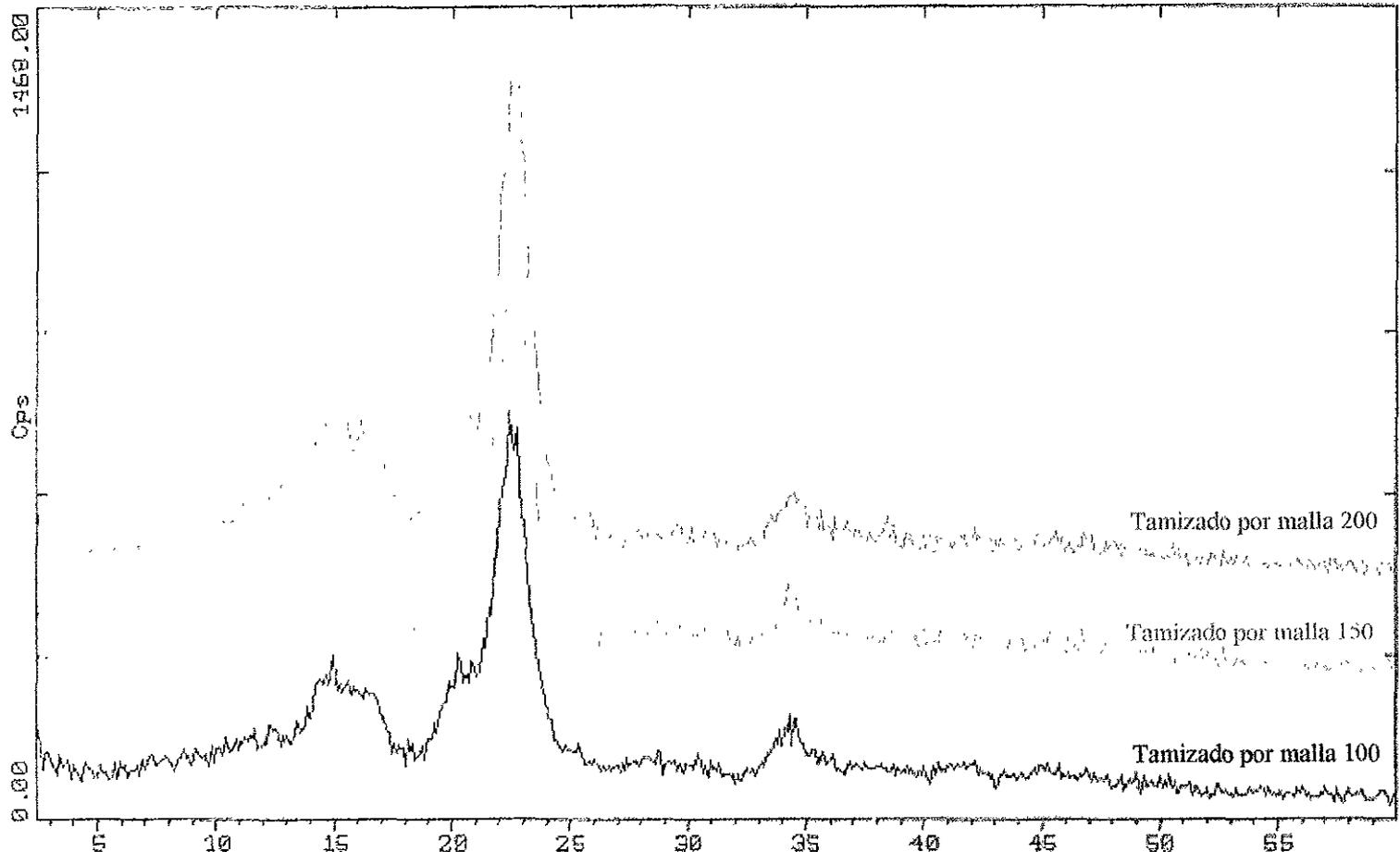


Figura 7.67. Helmcel 200 tamizado por malla 150.



**Figura 7.68.** Helmccl 200 tamizado por malla 200.

En las figuras 7.66, 7.67 y 7.68 se observa a Helmccl 200 tamizado por mallas 100, 150 y 200, se observan partículas irregulares y solo en malla 200 se aprecian partículas de diversas morfologías, en las mallas 100 y 150 se presenta homogeneidad tanto en el tamaño como en la morfología de la partícula, esto se puede corroborar con la figura 7.69 en el difractograma de Helmccl 200 pasado por las tres distintas mallas, se observa un notable aumento en el número de cuentas por segundo (CPS) en comparación con su difractograma original (figs. 7.23 y 7.24), además de los tres picos principales de la celulosa microcristalina.



C:\USERDATA\MANUEL\200M100.RAW G:\USERDATA\MANUEL\200M100 (CT: 1.0s, SB:0.100dg, WL: 1.5406  
C:\USERDATA\MANUEL\200M100 (CT: 1.0s, SB:0.100dg, WL: 1.5406

Figura 7.69. Difractograma de Rayos X de Helmeel 200 tamizado por las tres mallas.



## Helmcel 113

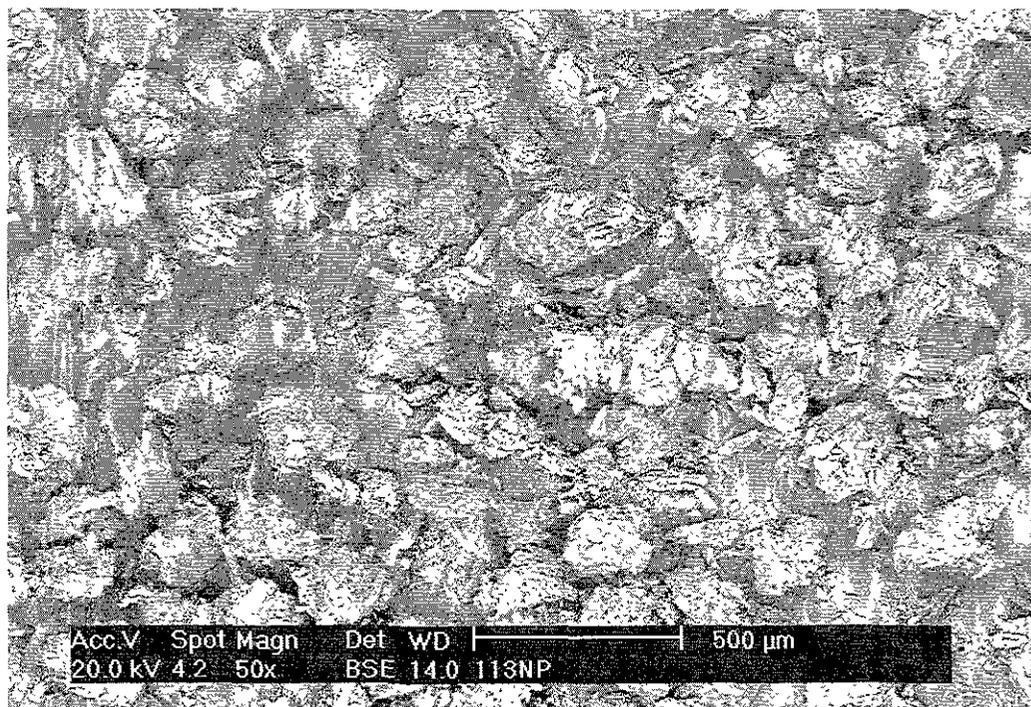


Figura 7.70. Helmcel 113 retenido en malla 100.

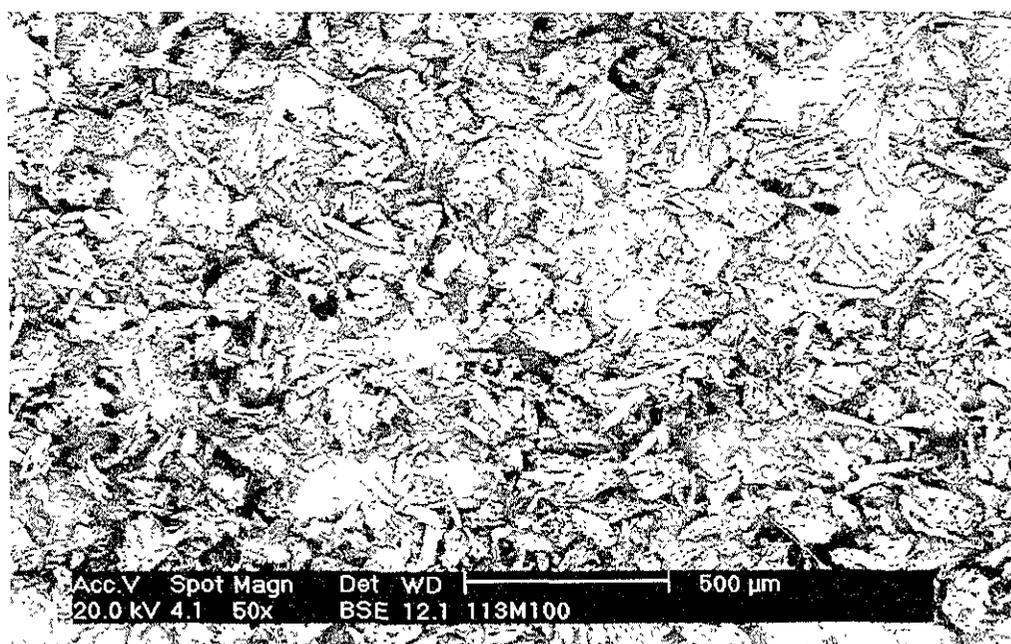


Figura 7.71. Helmcel 113 tamizado por malla 100.

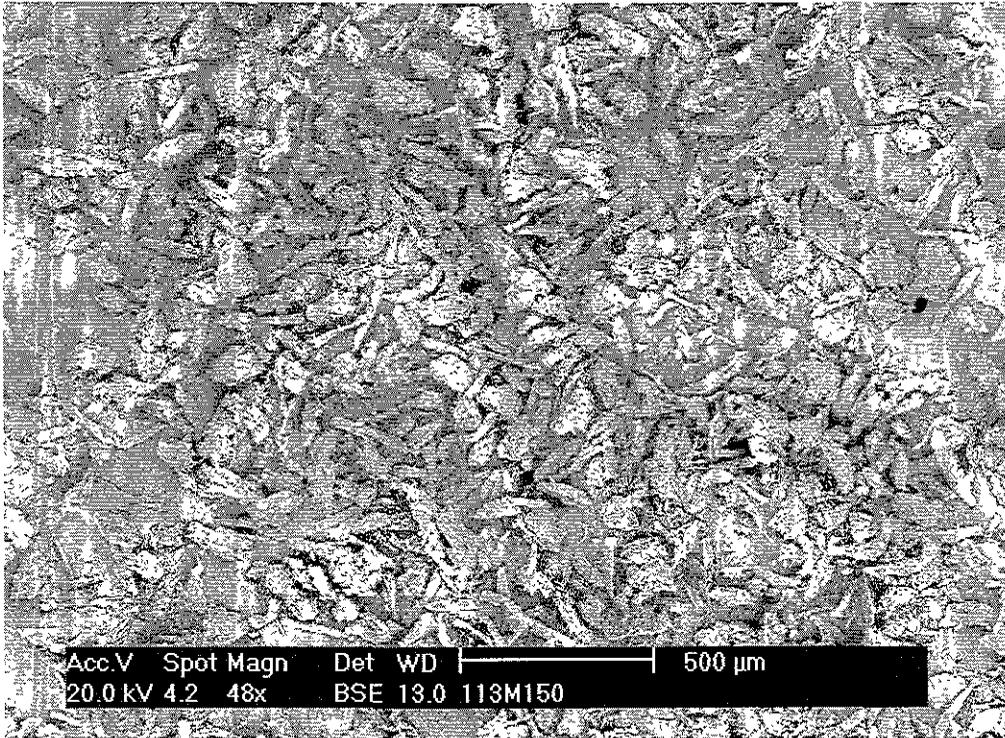


Figura 7.72. Helmecl 113 tamizado por malla 150.

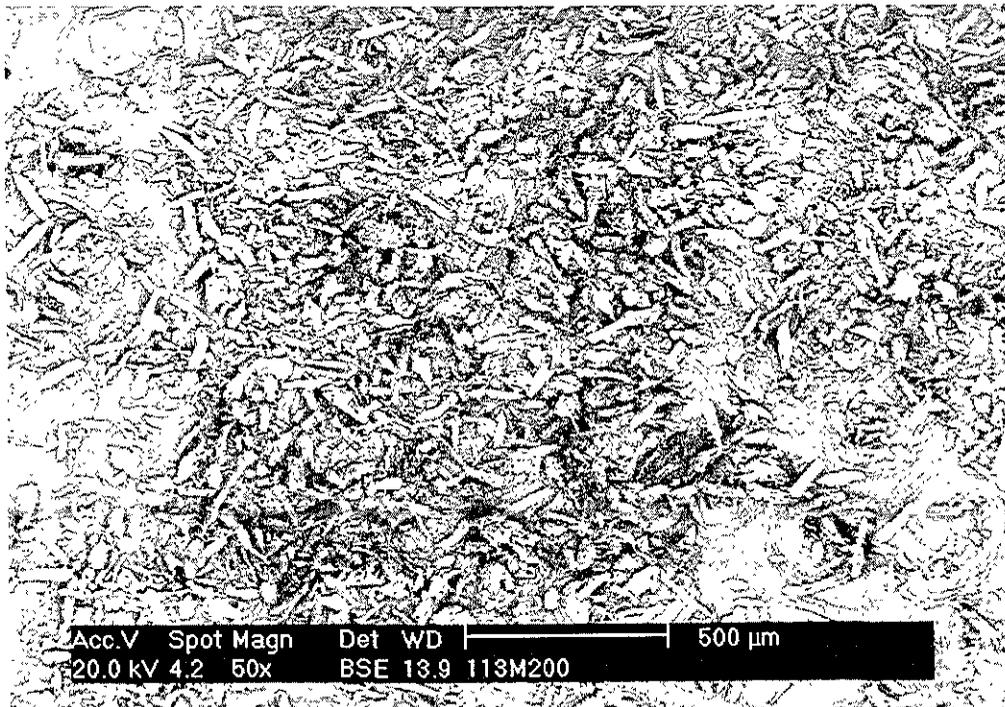


Figura 7.73. Helmecl 113 tamizado por malla 200.



En las micrografías anteriores (figs. 7.70, 7.71, 7.72 y 7.73) se aprecia la morfología y tamaño de partícula homogéneas en comparación con las que se observaron en las figuras 27 y 30 y esto también afecta en el difractograma obtenido donde el número de CPS aumenta notablemente como se muestra en la figura 7.74.

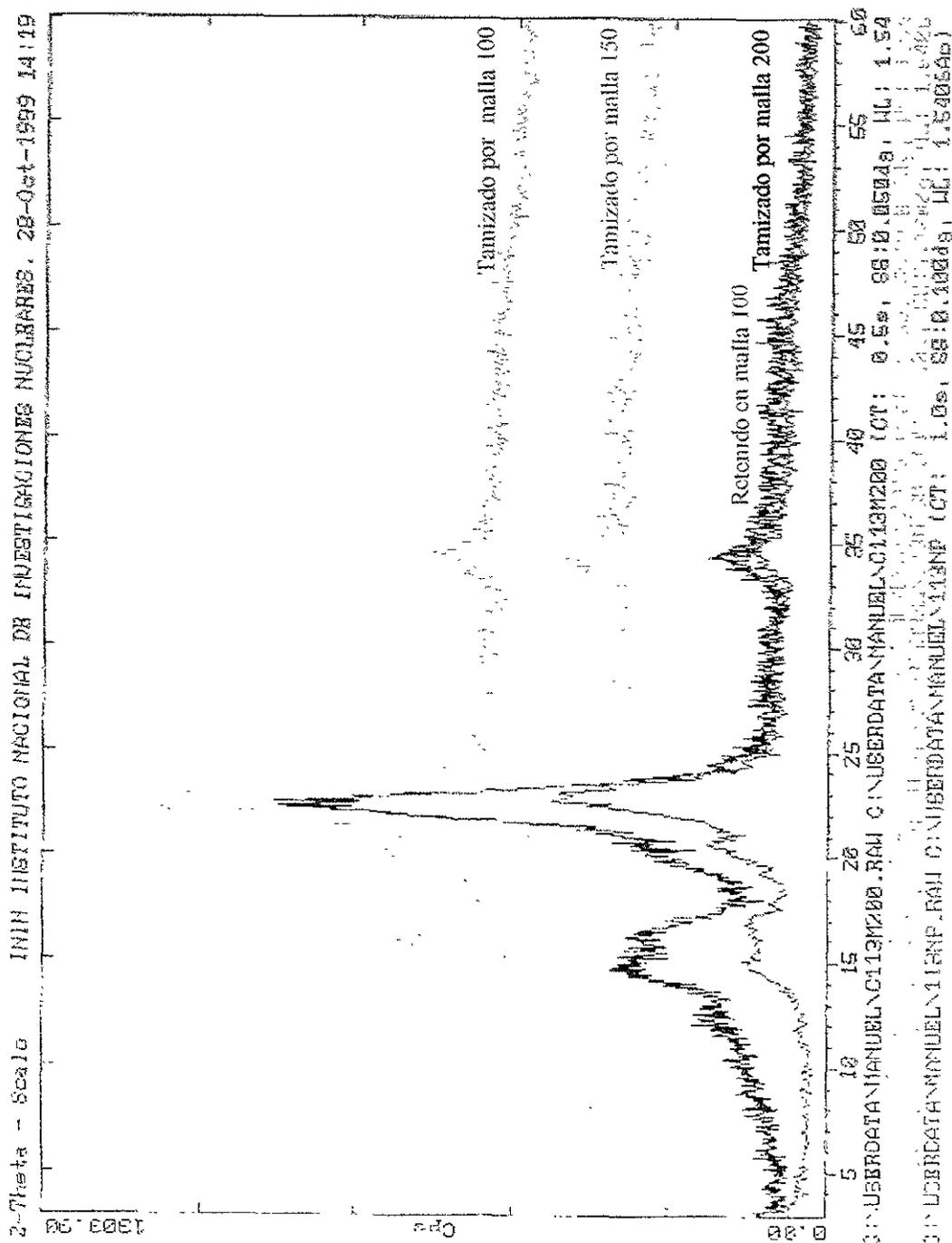


Figura 7.74. Difractograma de Rayos X de Helmel 113 tamizado por las tres mallas.



## Helmcel 302

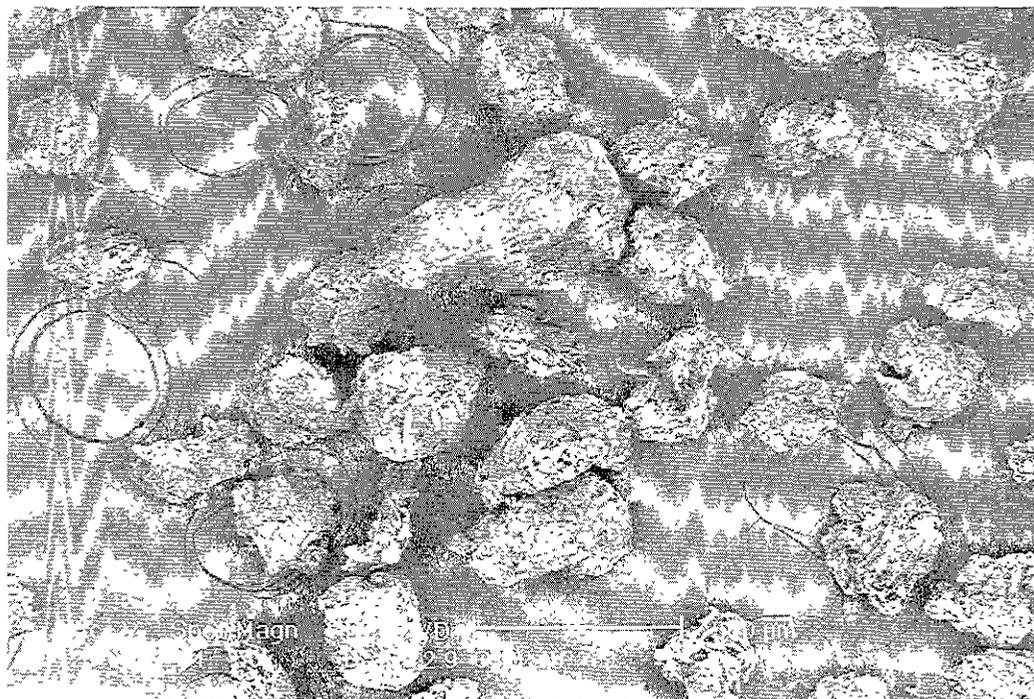


Figura 7.75. Helmcel 302 tamizado por malla 100.

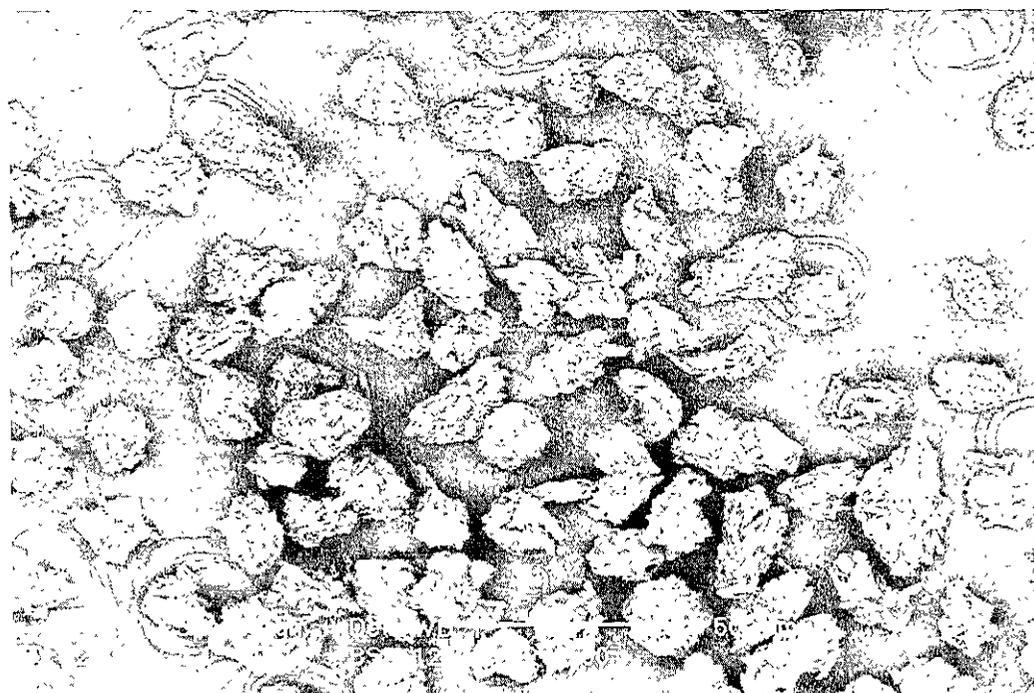
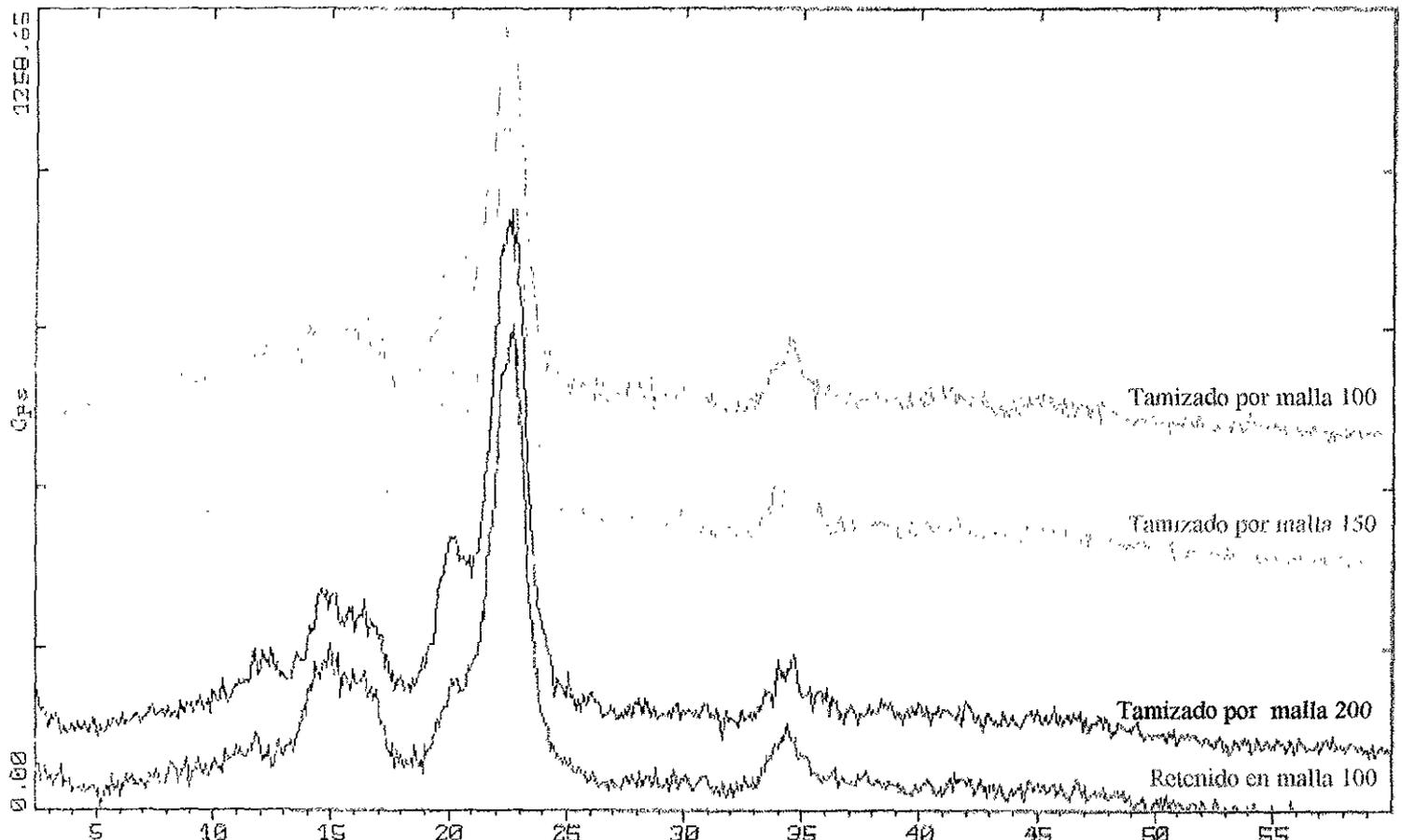


Figura 7.76. Helmcel 302 tamizado por malla 150





2-Theta - Scale ININ INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES, 29-Oct-1999 14:47



C:\USERDATA\MANUEL\302M200.RAW C:\USERDATA\MANUEL\302M200 (CT: 1.0s, 05:0.100dg, ML: 1.5406  
 C:\USERDATA\MANUEL\302M150.RAW C:\USERDATA\MANUEL\302M150 (CT: 1.0s, 05:0.100dg, ML: 1.5406  
 C:\USERDATA\MANUEL\302M100.RAW C:\USERDATA\MANUEL\302M100 (CT: 1.0s, 05:0.100dg, ML: 1.5406  
 C:\USERDATA\MANUEL\302NP.RAW C:\USERDATA\MANUEL\302NP (CT: 1.0s, 05:0.100dg, ML: 1.5406A)

Figura 7.78. Difractograma de Rayos X de Helmicel 302 tamizado por las tres mallas.



## Helmcel 200M

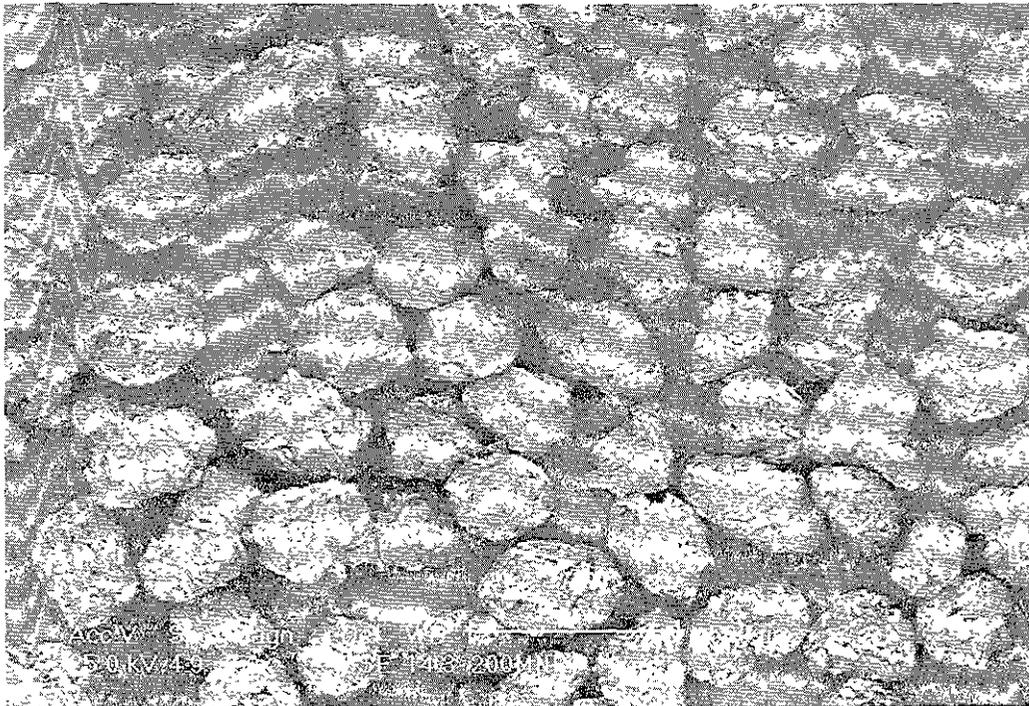


Figura 7.79. Helmcel 200M retenido en malla 100.

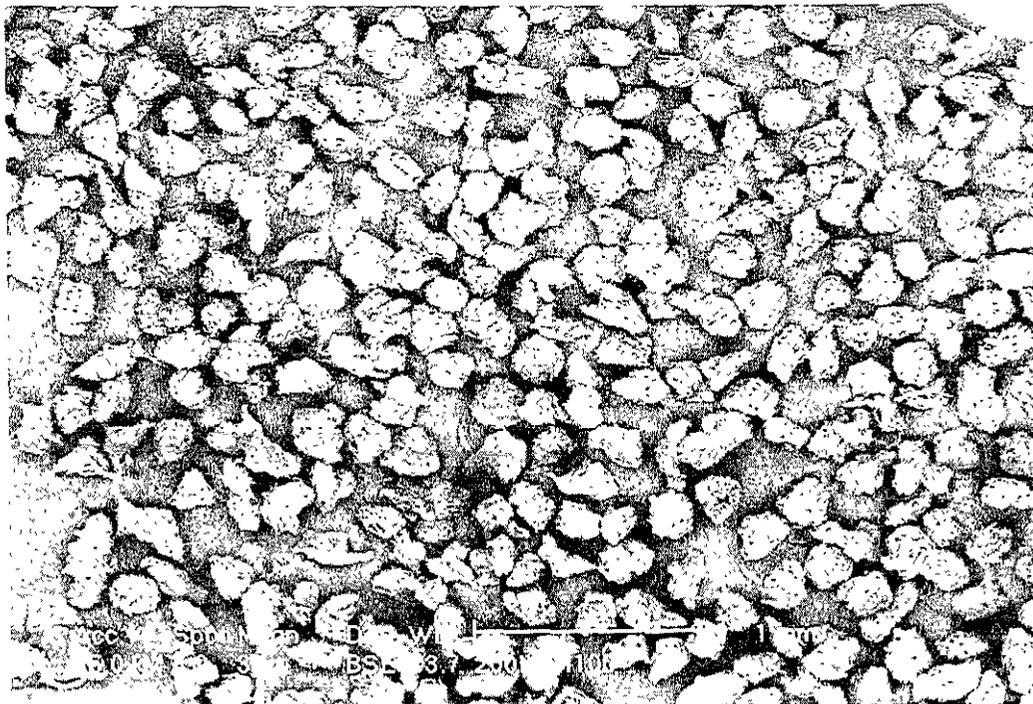


Figura 7.80. Helmcel 200M tamizado por malla 100.

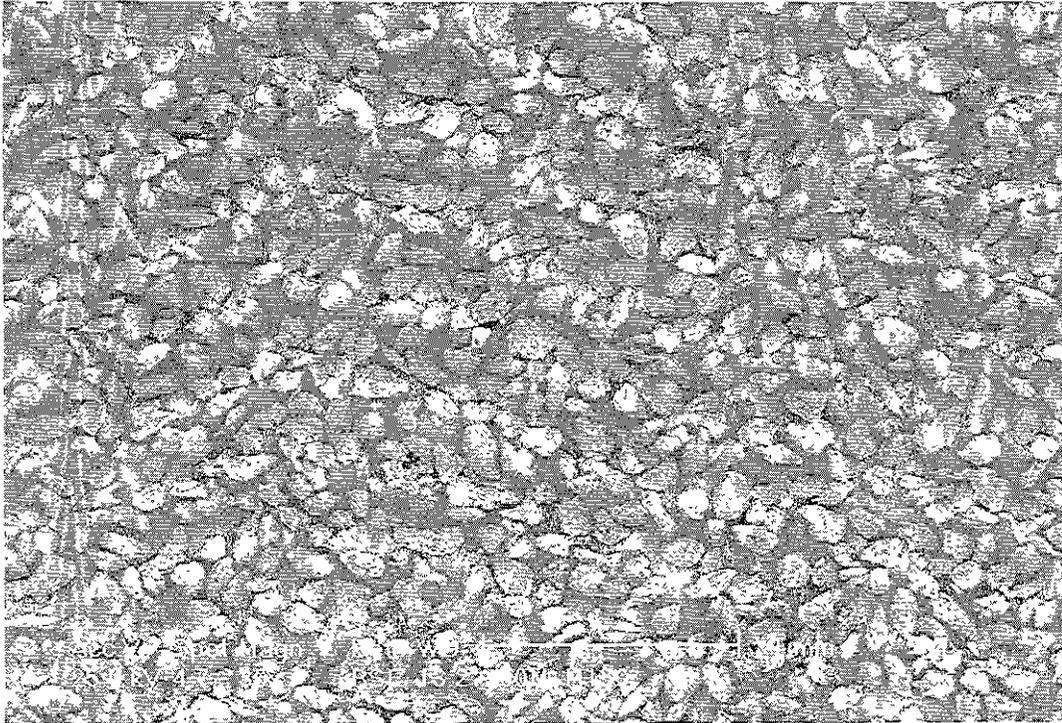


Figura 7.81. Helmcel 200M tamizado por malla 150.

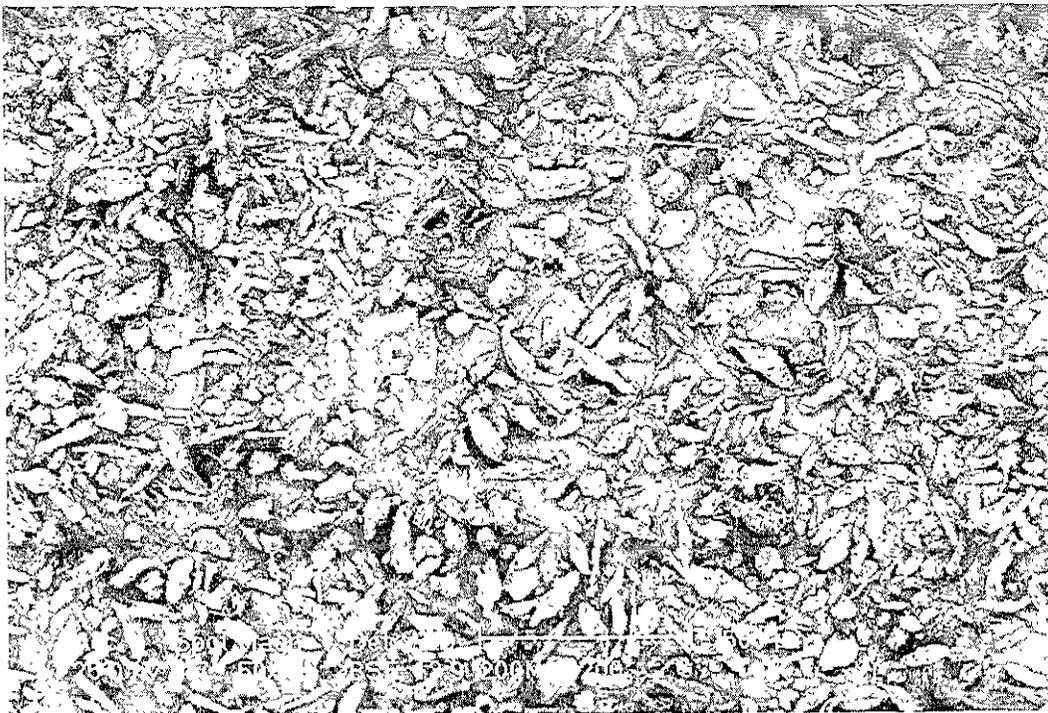
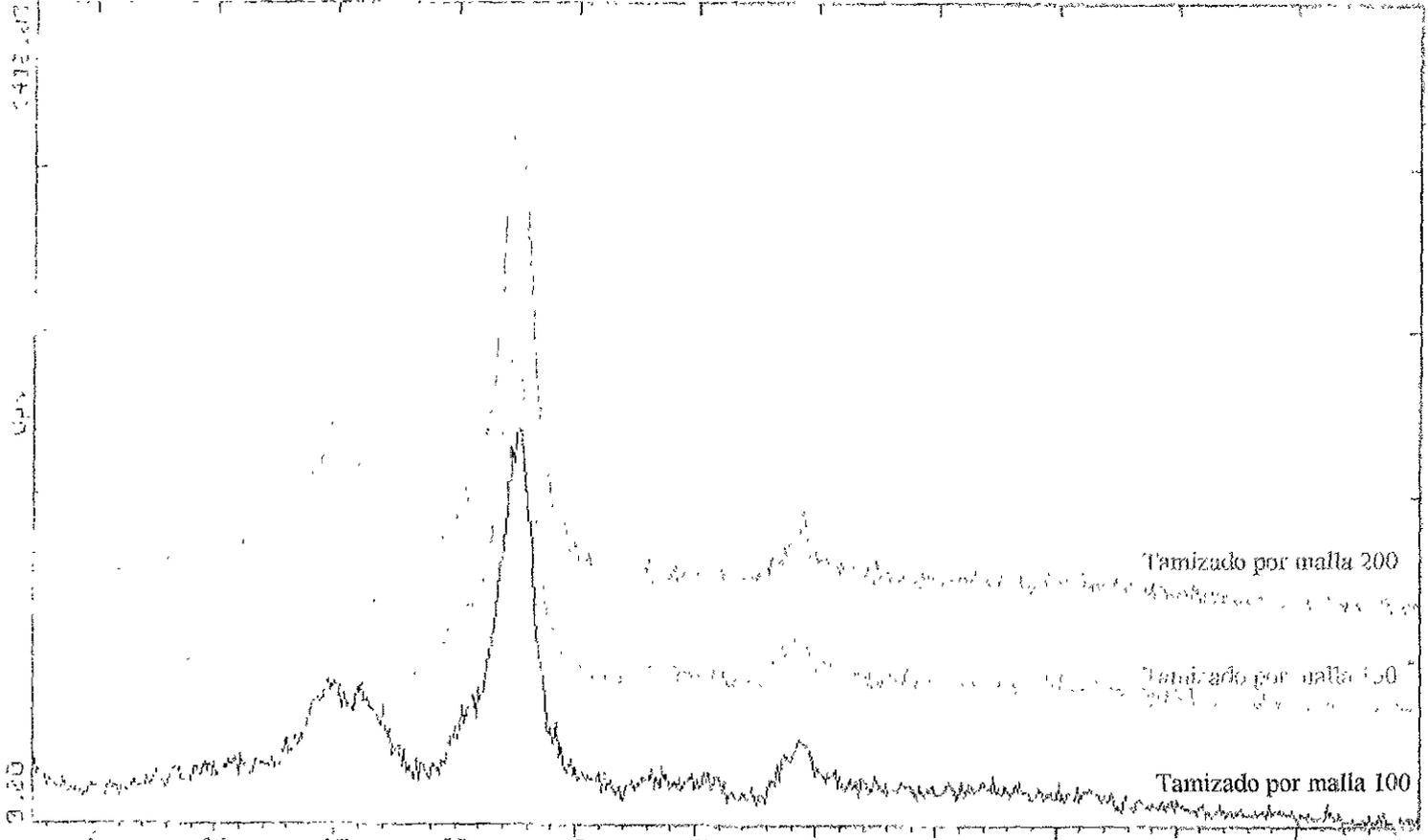


Figura 7.82. Helmcel 200M tamizado por malla 200.



LIBRARI@T@ MANUEL M200100.HAN C@ SUBRDAT@ MANUEL M200100 (CT: 1.0s, 68.0, 1000g, UC: 1.5406  
 1.0s, 68.0, 1000g, UC: 1.5406

Figura 7.83. Difractograma de Rayos X de Helincel 200M tamizado por las tres mallas.

115

115

Resúmenes



CELULOSA MICROCRISTALINA	TAMIZ MALLA	X GRADOS $2\theta$	Y CPS
Helmcel 100	100	22.796	632
	150	22.597	880
	200	22.597	900
Helmcel 200	* R/M 100	22.635	722
	100	22.635	734
	150	22.635	819
	200	22.635	929
Helmcel 113	R/M 100	22.835	458
	100	22.535	775
	150	22.298	780
	200	22.497	922
Helmcel 301	R/M 100	23.036	370
	100	22.535	654
	150	22.535	726
	200	22.570	902
Helmcel 302	R/M 100	22.670	813
	100	22.469	677
	150	22.369	738
	200	22.670	890
Helmcel 200M	100	22.670	705
	150	22.369	656
	200	22.369	886

**Tabla 7.23.** Comparación de diferentes tipos de celulosa microcristalina tamizadas analizada por Difracción de Rayos X.

\* R/M = Retenido en malla



## 8. *Discusión de Resultados*

En el análisis por FT-IR de las muestras, todos los lotes de celulosas fueron identificados como *celulosa microcristalina* al ser comparados con el estándar de referencia (figura 7.1), solo se puede apreciar algunas diferencias en porcentajes de transmitancia, que se atribuye a la concentración de muestra empleada para los análisis, la cual no fue la misma. Como se mencionó, el propósito de realizar FT-IR así como EDS, fue la detección de algún tipo de impurezas y determinar composición química real, esto nos lleva a eliminar la posibilidad de que las muestras llegarán con algún tipo de contaminante detectable mediante sus grupos funcionales confirmándose con los espectros de EDS, debido a que en estos tampoco se observa alguna señal ajena a las obtenidas por la celulosa microcristalina.

El análisis químicoelemental, fue realizado mediante la técnica de EDS, determinando que los elementos que componen a la *celulosa microcristalina* son: carbono en su mayor parte y oxígeno, la celulosa microcristalina también se compone de hidrógeno, pero por su naturaleza y bajo peso molecular no es detectado por esta técnica, debido a que el detector del EDS es de Berilio, por lo que no puede detectar los tres primeros elementos de la tabla periódica. De esta forma se confirma la ausencia de algún otro elemento que pudiese estar en este material como contaminante.

Las morfologías observadas en cada muestra de celulosa, se caracterizan por ser estructuras aglomeradas, estos aglomerados se presentan en diversos tamaños y formas, también existen partículas individuales y fragmentos de celulosa nativa. En las ampliaciones realizadas se distinguen tabloide conformados por estructuras laminares que constituyen al aglomerado de celulosa microcristalina, esto resulta de gran interés debido a que se han realizado estudios donde se reporta<sup>(5)</sup> la importancia de clasificar las partículas de celulosa en dos categorías: partículas individuales y aglomerados. Los aglomerados, cuando se presentan en distintas variedades de tamaños tienden a desintegrarse durante el tratamiento y con esto perder las propiedades deseadas como las propiedades de flujo y durante la operación de compresión <sup>(5)</sup>.

Para observar adecuadamente y definir correctamente la morfología de la muestra, así como establecer que tipo de morfología predomina más en una muestra, se recurrió



como prueba adicional a la separación por tamices de la muestra expuesta en la sección 7.7 , esta prueba auxilió en la diferenciación entre cada uno de los tipos de celulosas microcristalina en cuanto a su morfología y se determinó la relación que existe entre la homogeneidad en la morfología de la muestra y las intensidades de los difractogramas resultantes.

Así pues, se indica la morfología y topografía de cada una de las celulosas microcristalinas como sigue:

- Para Helmccl 100, se observa en ambos lotes una gran variedad en morfologías y tamaños de partículas (figs. 7.4 y 7.8), prevaleciendo las estructuras aglomeradas de forma alargada, y fragmentos de celulosa notándose la presencia de estructuras completas de celulosa nativa (fig. 7.9), el tamaño de partícula de mayor frecuencia en ambos lotes se presentó en las 30 micras (tabla 7.3). La topografía de esta muestra se presenta con superficies rugosas y altas porosidades (figs. 7.5, 7.6 y 7.7).
- En el caso de Helmccl 200, continua existiendo variación en tamaños y estructuras aglomeradas, en este caso prevaleciendo estructuras aglomeradas de formas redondas irregulares (figs. 7.15 y 7.21), también se observan estructuras de celulosa nativa (figs. 7.19 y 7.20), para Helmccl 200 el tamaño de partícula de mayor frecuencia en ambos lotes se presentó en las 70 micras (tabla 7.6). Topográficamente muestran superficies rugosas, los tabloides en acomodo escalonado, y continúan observándose porosidades (figs. 7.16 y 7.18).
- Helmccl 113 presenta una mejor homogeneidad aunque continua una variación en cuanto a forma de partícula (figs. 7.27 y 7.30), predominando las estructuras aglomeradas de forma alargada, el tamaño de partícula de mayor frecuencia en ambos lotes de Helmccl 113 se presentó en las 50 micras (tabla 7.9). La topografía de esta muestra se presenta con superficies rugosas y altas porosidades (figs. 7.28, 7.29 y 7.31).
- En Helmccl 301 se tienen tamaños de partículas más homogéneos que en los casos anteriores, no predomina alguna morfología en específico (figs. 7.36 y 7.40), también se observan fragmentos de celulosa (fig. 7.42), en este Helmccl también se detectaron estructuras completas de celulosa nativa (fig. 7.41). En diferencia con los casos anteriores, Helmccl 301 muestra una topografía con porosidades mas estrechas que las observadas en los casos anteriores, presentándose también superficies rugosas en acomodados escalonados (figs. 7.38 y 7.39). Los tamaños de partícula de mayor frecuencia en ambos lotes se presentó entre las 40 y 50 micras (tabla 7.12).



- El caso de Helmcel 302 es muy similar al caso de Helmcel 301, solo que en esta predomina más las morfologías redondas irregulares (figs. 7.47 y 7.50), también se detectaron estructuras completas de celulosa nativa (figs. 7.49 y 7.51). En este caso al igual que en Helmcel 301 se observa la topografía con porosidades más estrechas que las observadas en los casos anteriores, también se presentan superficies rugosas. Los tamaños de partícula de mayor frecuencia en ambos lotes de Helmcel 302 se presentó entre las 70 y 80 micras (tabla 7.15).
- Para Helmcel 200M, se observa con una mejor homogeneidad tanto en tamaño como en forma de partícula en la cual predomina notablemente las estructuras aglomeradas redondas irregulares (figs, 7.56, 7.58 y 7.59) aunque en algunas secciones del barrido realizado a esta muestra se observaron estructuras aglomeradas redondas regulares. El tamaño de partícula de mayor frecuencia en ambos lotes se presentó mayor a las 90 micras (tabla 7.18). La topografía de esta muestra continúa presentando rugosas y altas porosidades, encontrándose las estructuras laminares que conforman el aglomerado apiladas en forma escalonada (figs. 7.57).

Como se observa, existen diferencias en tamaño, morfología superficial y forma de las partículas entre todos los tipos de celulosas, estas propiedades son de gran importancia en estudios de compactación de polvos para tabletas, debido a que no fluye de igual forma una estructura que presenta una morfología esférica a otra que se observa con morfología cilíndrica, o alargada y plana, ya que la primera tiene mejores propiedades de flujo que la segunda, además de que se observan estructuras de celulosa nativa, las cuales no poseen propiedades de compactación y pueden representar un mal proceso y control de fabricación de la celulosa microcristalina.

El tamaño de partícula también presenta gran interés, debido a que si no se tiene una buena distribución en tamaños de partículas puede traer como consecuencia en este caso, la fractura o desintegración de los aglomerados de celulosa microcristalina y ocasionar un cambio en sus propiedades físicas, como flujo y densidad e incluso en un proceso de compactación puede ocasionar laminación en las tabletas por exceso de polvos finos. Como se notó en la distribución de tamaño de partícula, las muestras presentaron rangos de tamaños de partícula similares a los obtenidos teóricamente (tabla 7.22), excepto en el caso de Helmcel 100 que sale del rango marcado teóricamente, esto debido a la gran variedad de tamaños y formas de partículas que presenta ya que su rango es acercado al promedio, pues presenta 2 clases principales de tamaño de partícula 30 y 40 micras.



De lo anterior se puede derivar que un proceso de tableteado, mezclado o llenado, el producto final (cápsulas, tabletas etc.) muestre variaciones en sus propiedades de flujo o compactado entre lote y lote cuando no se tienen correctamente caracterizadas sus propiedades.

Las morfologías laminares que se observan en cada foto, se presentan por el ordenamiento pseudocristalino, ya que este polímero es un cristal de corto alcance ordenado en cadenas, que son quienes conforman la fase cristalina de la celulosa. En estudios que se han realizado anteriormente, se sabe que estas cadenas se han clasificado por su forma de ordenamiento como cristales de red monoclinica <sup>(22)</sup> esto basado no en posiciones atómicas como en los cristales de largo alcance, sino en posiciones moleculares tomando en cuenta dos moléculas de celulosa, esto resulta de interés puesto que en cualquier estructura cristalina se pueden presentar polimorfos, en este caso, tomando en cuenta el tipo de cristal al que pertenece nuestro material, puede hacerse una determinación de estos polimorfos en base a DRX.

Mediante la Difracción de Rayos X se logró identificar la fase cristalina y observar el grado de cristalinidad de manera cualitativa para cada una de las muestras caracterizadas. Las muestras fueron identificadas en su fase cristalina como *Celulosa nativa*, la cual forma una red de estructura cristalina de tipo *monoclinico* como se menciona anteriormente.

Los picos de difracción obtenidos a partir de cada muestra problema, representan las orientaciones preferenciales de los planos cristalinos que la conforman, esto es, la intensidad de cada pico de difracción nos indica que plano cristalino predomina en la estructura del material.

Todas las muestras presentaron una señal característica de difracción de rayos X, las variaciones observadas en la intensidad de los picos de difracción resultantes de cada una de las muestras, es debido a que la intensidad de los picos de difracción es proporcional al grado de cristalinidad y a la homogeneidad de tamaño de partícula que presenta cada muestra, esto debido a que diversidad en tamaños generan dispersión del rayo X, dando como resultado un conteo bajo. En la tabla 7.19 presentan los valores de intensidad (CPS) que obtuvo cada muestra.

De esta forma, basándose en el pico de difracción más intenso, podemos notar que las diferencias en morfología uniformidad de tamaño de partícula también son directamente proporcionales a la pureza de la señal de Difracción de Rayos X adquirida (intensidad y



ancho de la banda). Esto se puede notar claramente en las muestras que fueron tamizadas, donde se observa en sus difractogramas, que el número de cuentas por segundo obtenidas después de ser tamizados aumenta notablemente con relación a las cuentas por segundo obtenidas originalmente (tablas 7.19 y 7.21).

Los porcentajes altos o bajos de cristalinidad que señalan en este estudio, se hace tomando en cuenta los valores de CPS obtenidos entre las mismas muestras de celulosa, debido a que no se consiguió un estándar de referencia, para determinar porcentajes reales de cristalinidad. Por lo que se considera a Helmcel 200M como el tipo de celulosa de mayor porcentaje de cristalinidad por ser la muestra con mayor número de CPS y esto se observa en las micrografías obtenidas de esta, donde también se observa un mejor ordenamiento cristalino, al observar la mayor uniformidad en morfología total y superficial de la partícula.

En el anexo 11.1 se muestra el análisis por Microscopia Electrónica de Barrido y Difracción de Rayos X de cuatro tipos de celulosa microcristalina de la marca *Avicel*, esto se realizó debido a que *Avicel* es la marca innovadora en la celulosas microcristalinas, y se consideró de importancia tener un parámetro de comparación entre la celulosa microcristalina innovadora y la celulosa microcristalina *Helmcel*.

El estudio realizado a *Avicel* no es tan profundo como los anteriores, pero nos da un panorama general de las características de esta celulosa, a lo cual podemos observar que su estructura morfológica es muy similar a las presentadas por *Helmcel*. En *Avicel* PH 101, (correspondiente a *Helmcel* 100) se observan las mismas estructuras aglomeradas (figs. 11.1 y 11.2) de diversas morfologías y tamaños que las observadas en *Helmcel* 100, así como la predominación en las estructuras aglomeradas alargadas. En *Avicel* PH 102 (correspondiente a *Helmcel* 200), continúan observándose los aglomerados solo que de mayor tamaño que en el caso anterior, en estructuras y tamaños de partícula similares a *Helmcel* 200 (figs. 11.4 y 11.5).

Los difractogramas obtenidos para las muestras de *Avicel* PH 101 y 102 muestran los mismos tres picos característicos para la celulosa microcristalina, aquí la diferencia radica en la señal que aparece a los 22-23° en *Helmcel* 100 y 200 (figs. 7.11, 7.12, 7.23 y 7.24), que en *Avicel* 101 y 102 (figs. 11.3 y 11.6) no aparecen, esto puede ser debido, a la naturaleza de los precursores que fueron empleados, para la elaboración de la celulosa microcristalina en ambas marcas. En general se observa que ambos tipos de celulosa no presentan diferencias trascendentales, y pueden considerarse como equivalentes.



## 9. Conclusiones

1. El Infrarrojo y la Dispersión de Energía de Rayos X realizado a todos los tipos de celulosa microcristalina no mostró respectivamente bandas de grupos funcionales ni elementos ajenos a ella, por lo que se les encontró libres de contaminantes.
2. Las morfologías analizadas de las diferentes muestras de celulosa mostraron en común estructuras aglomeradas en diversos tamaños y formas, fibras fragmentadas de celulosa, partículas individuales, integradas a su vez por estructuras laminares y tabloides. Topográficamente se observaron en todas las muestras superficies rugosas, escalonadas y de alta porosidad.
3. Las diferencias morfológicas obtenidas entre estructuras de los diferentes tipos de celulosa microcristalina son:
  - Helmccl 100. Variedad en morfologías y tamaños de partículas, predominio de estructuras irregulares aglomeradas de forma alargada, tamaño de partícula de mayor frecuencia: 30 micras.
  - Helmccl 200. Variedad de tamaños y estructuras aglomeradas prevaleciendo formas redondas irregulares, tamaño de partícula de mayor frecuencia: 70 micras.
  - Helmccl 113. Mejor homogeneidad de partícula pero continua existiendo variedad en formas, prevaleciendo las formas aglomeradas alargadas, tamaño de partícula de mayor frecuencia: 50 micras.
  - Helmccl 301. Tamaños de partícula más homogéneos, no predomina alguna forma de aglomerado, la topografía presenta porosidades mas estrechas que en los casos anteriores, tamaño de partícula de mayor frecuencia: 40-50 micras.
  - Helmccl 302. Características muy similares a las de Helmccl 302, tamaño de partícula de mayor frecuencia: 70-80 micras.
  - Helmccl 200M. Mejor homogeneidad tanto en tamaño como en forma de partícula, predomina notablemente los aglomerados redondos irregulares, tamaño de partícula de mayor frecuencia: > 90 micras.
4. La fase cristalina identificada para las muestras de celulosa microcristalina, pertenece a la celulosa nativa. Siendo la de mayor grado de cristalinidad Helmccl 200M y Helmccl 100 la de menor.
5. La distribución del tamaño de partícula es importante tanto en la caracterización como en las propiedades de las celulosas microcristalinas estudiadas.



## 10. *Sugerencias.*

- ❖ Realizar estudios de compactabilidad, compresibilidad y reología de los tipos de celulosa microcristalina analizados, para complementar estos estudios de caracterización.
  
- ❖ Fabricar lotes piloto de tabletas con las celulosas microcristalinas analizadas y determinar las propiedades físicas que estas presentan, para evaluar la influencia de la morfología y cristalinidad de la muestra.
  
- ❖ Realizar periódicamente, análisis morfológicos de lotes de celulosa microrristalina, para asegurar que la calidad de esta siempre sea la adecuada y detectar cualquier tipo de irregularidad.



# 11. Anexos.

## ANEXO 11.1

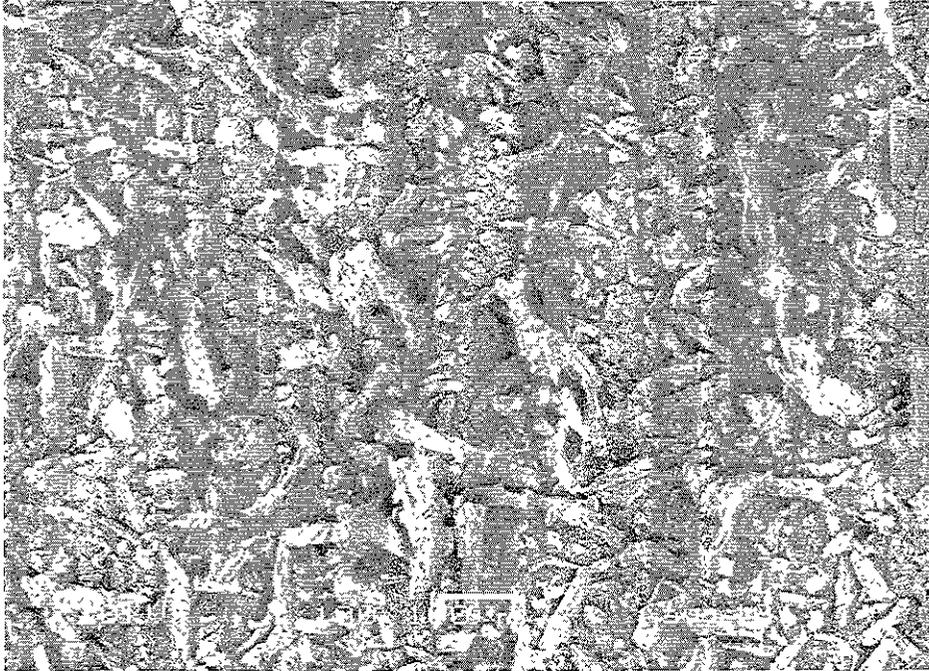
### **Microscopía Electrónica de Barrido y Difracción de Rayos X de Avicel PH 101 y Avicel PH 102**

El presente anexo muestra el análisis de dos tipos de celulosa microcristalina marca Avicel, la cual es la marca innovadora de este material, por lo cual es de importancia en la caracterización de Helmccl la comparación entre esta y la marca innovadora en celulosas microcristalinas.

Las micrografías observadas presentan morfologías similares en las observadas para los casos de Helmccl, en el caso de Avicel PH 101, se observan las partículas aglomeradas en formas alargadas (fig. 11.1), mostrando en su topografía, superficies rugosas y de altas porosidades (fig. 11.2).

Para el caso de Avicel PH 102, se observan las mismas morfologías de partículas aglomeradas, abundando mas en este caso las formas redondas irregulares y que presentan un mayor tamaño comparadas con el Avicel PH 102 (fig. 11.4), la topografía observada para este caso es similar al caso anterior (fig. 11.5).

En el caso de los difractogramas observados en las figuras 11.3 y 11.6, podemos apreciar los tres picos característicos de la celulosa nativa según la identificación de la fase cristalina (fig. 7.10), a la cual también corresponde. La diferencia entre las señales obtenidas por Helmccl, es que esta última presenta una pequeña señal sobre el pico principal a los  $23^\circ 2\theta$  aproximadamente y que en Avicel no se observa.

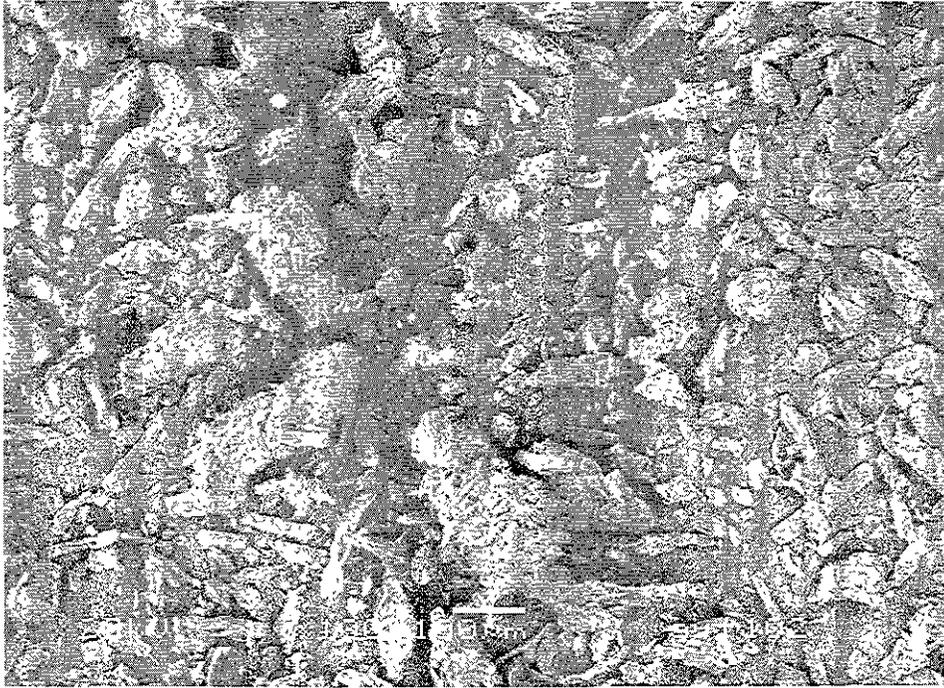


**Figura 11.1.** Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 101, a 100 aumentos.



**Figura 11.2.** Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 101, a 100 aumentos.





**Figura 11.4.** Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 102, a 100 aumentos.



**Figura 11.5.** Micrografía de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) de Avicel PH 102, a 100 aumentos.

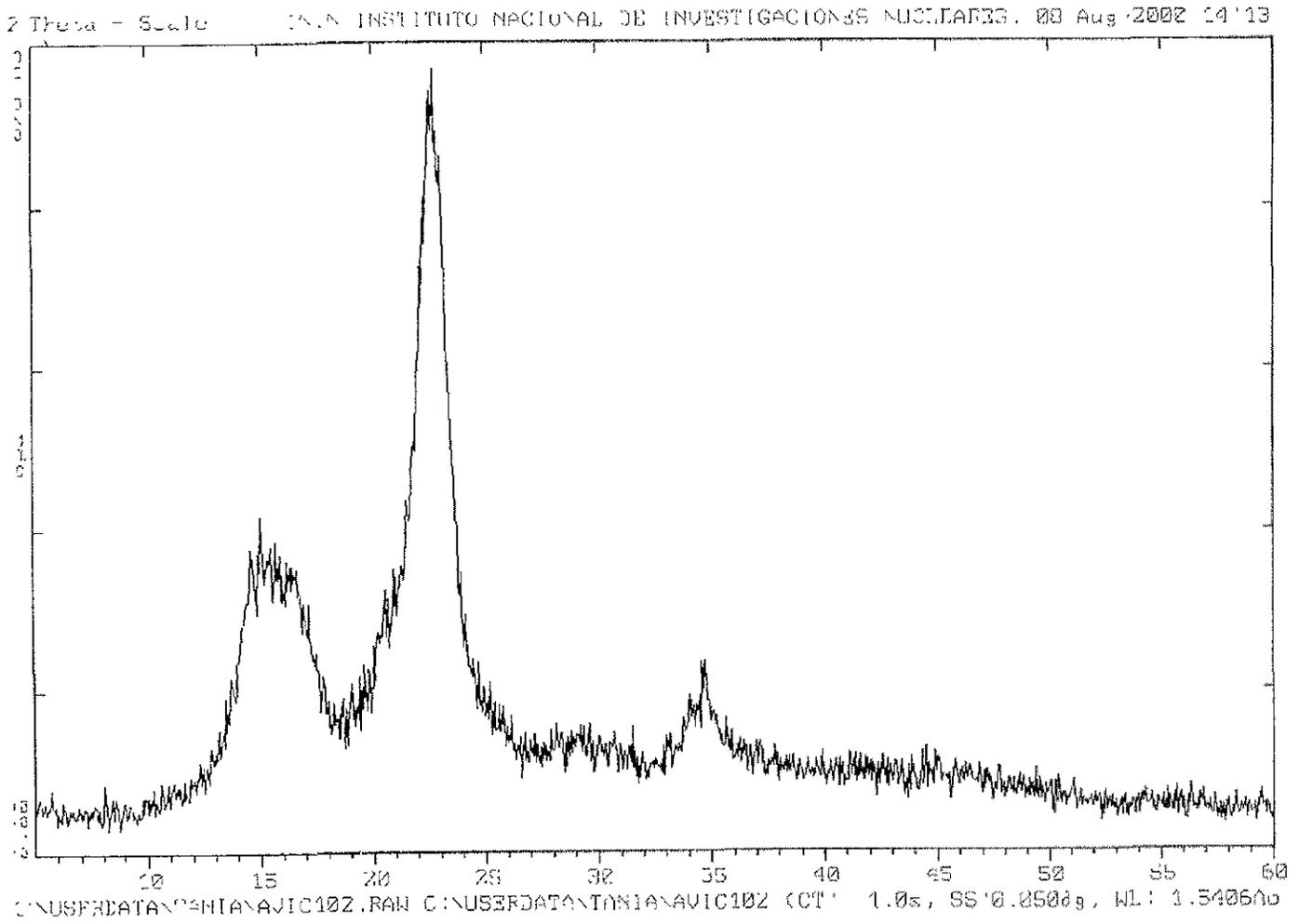


Figura 11.6. Difractograma de Rayos X de Avicel PH 102.

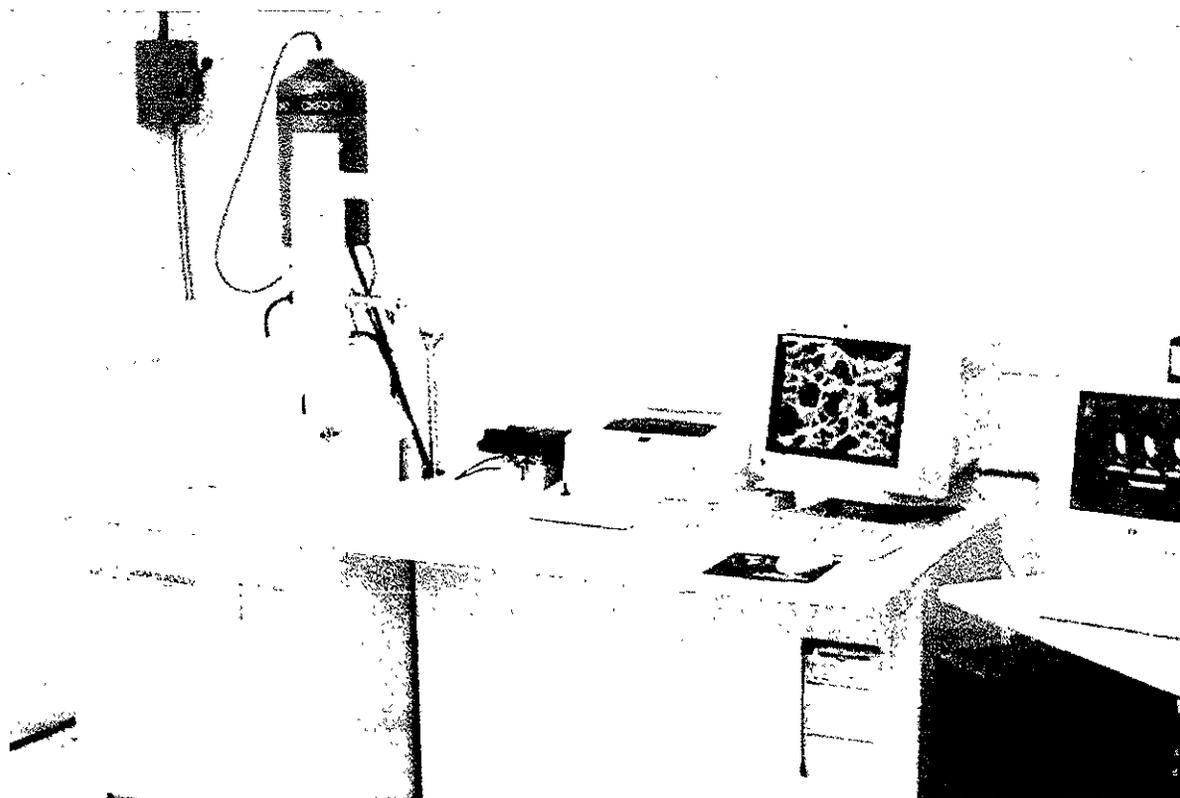


## **ANEXO 11.2**

En este anexo se presentan los instrumentos de Microscopia Electrónica de Barrido de Bajo Vacío y Difracción de Rayos X con los que se llevó a cabo los estudios descritos en este trabajo.

Ambos instrumentos se encuentran en las instalaciones del Departamento de Síntesis y Caracterización de Materiales (Gerencia de Ciencia de Materiales) del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.

### **Microscopio Electrónico de Barrido de Bajo Vacío**



**Figura 11.7.** Microscopio Electrónico de Barrido del departamento de Síntesis y Caracterización de Materiales del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.



## Difractómetro de Rayos X

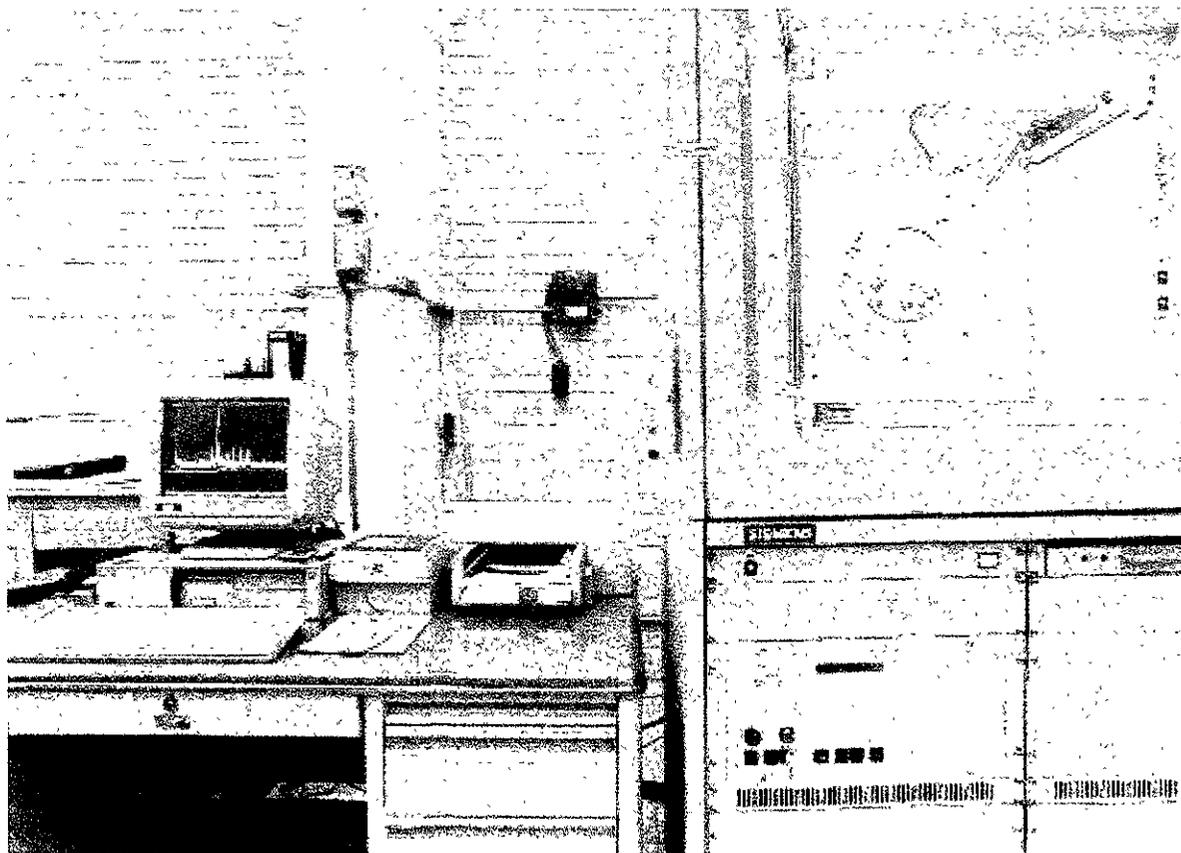


Figura 11.8. Difractómetro de Rayos X del departamento de Síntesis y Caracterización de Materiales del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.



## 12. Bibliografía.

### **BIBLIOGRAFÍA CITADA:**

1. Tang L., Hon N., Pan S., Wang Z. *Evaluation of microcrystalline cellulose. I. Changes in ultrastructural characteristics during preliminary acid hydrolysis.* J. Appl. Polym. Sci. 1996, 59: 483 – 488.
2. *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.* Tomo I. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. 7ª Edición. México D.F. 2000. P.p: 510-514.
3. Gamboa C. *Propiedades de tableteado de la celulosa microcristalina. Primera parte.* (1992) Pharma News. 3(4): 18 – 21.
4. Leninger L.A. *Bioquímica.* 2ª edición. Ed. Omega. Barcelona, España. 1982. 255 –275.
5. Ek R., Alderborn G., Nyström C. (1994) *Particle analysis of microcrystalline cellulose: Differentiation between individual particles and their agglomerates.* Int. J. Pharm. 111: 43 – 50.
6. Gamboa C. *Propiedades de tableteado de la celulosa microcristalina. Conclusión.* Pharma News. 3 (5): 39 - 43.
7. Gamboa C. (1991) *Aplicaciones del Avicel, polvo seco en tableteado. Conclusión.* Pharma News. 2(12): 36 – 39 .
8. Gamboa C. (1991) *Aplicaciones del Avicel, polvo seco en tableteado. Primera parte.* Pharma News. 2 (10): 23 - 27.
9. Walter Borchardt-Ott, " Crystallography", Capítulos 1, 2 y 3. Ed. Springer – Verlag. 1993.
10. Castellan W.G. *Fisicoquímica.* 2ª ed. Editorial Fondo Educativo Interamericano. México D.F. 1976. P.p 621 – 648.



11. <http://www.scf.fundp.ac.be/~jwouters/DRX/diffraction.html>.
12. Brown L.T., LeMay H.E. *Química*. 3er edición. Ed. Prentice Hall. México, D.F. 1987: 128 –132, 313 –329.
13. Giacobazzo, C., Monaco, H.L., Viterbo, D.M (et al), "Fundamentals Of Crystallography"; Capitulo 3, Ed. Oxford University Press, 1995.
14. Kittel C. *Introducción a la física del estado sólido*. 3er ed. Editorial Reverté. Barcelona, España. 1995. P.p 2 – 27.
15. Yacamán M.J., Reyes J. *Microscopía Electrónica*. Ed. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. 1995: 13 – 139.
16. Barrio P. R. *Formación de Imágenes en el Microscopio Electrónico*. Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Publicaciones. México D.F. 1982
17. Castillo G.L. *Notas de apoyo y cartas de correlación para el curso Espectroscopia en el Infrarrojo*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM. México, D.F: 1 – 38.
18. Silvertin R.M. *Spectrometric identification of organic compounds*. Ed. John Wilwy and Sons. New York, USA. 1981.
19. Martin A. *Physical Pharmacy*. 4ª edición. Ed. L.A & Febyge. Philadelphia, London. 1993. P.p:1692 –1707.
20. *Notas para el curso básico de Espectroscopia de Infrarrojo*. Perkin Elmer de México. México, D.F. 1995.
21. Sprouse F.J. *Sprouse Collection of infrared spectra. Book I. Polymers*. Sprouse Scientific Systems, Inc. 1987. Pennsylvania. U.S.A. p.p: 414, 416 y 417.
22. Meyer K., Misch L. (1937) *Positions des atomes dans le nouveau modelé spatial de la cellulose*. Helv. Chem. Acta. 20: 232 – 244.



**BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA**

1. Battista O.A. (1950) *Hidrolisis and Crystallization of Cellulose*. Ind. Eng. Chem. 42: 502 – 507.
2. Caira R.M., Nassimbeni R.L., Oudtshoorn B. (1993) *X-ray Structural Characterization of Anhydrous Metronidazole Benzoate and Metronidazole Benzoate Monohydrate*. Journal of Pharmaceutical Sciences. 82: 1006-1009.
3. Clark C.G. *The encyclopedia of X-Rays and Gamma rays*. Chapman & Hall Ltd, London. Reinold Publishing Corporation. 1983. P.p: 122 – 133, 356 – 365, 865 – 871.
4. Douglas M., Considine P.E. *Foods and food production Encyclopedia*. De. Van Nostrand Reinold Company. New York. U.S.A, 1982. P.p: 21B.
5. Duddu P.S. (1997) *A Novel X-ray Powder Diffractometric Method for Studying the Reaction between Pseudoephedrine Enantiomers*. Journal of Pharmaceutical Sciences. 86: 340-345.
6. Gamboa C. (1991) *Aplicaciones del Avicel, polvo seco en tableteaje. Segunda parte*. Pharma News. 2 (11): 36 – 42 .
7. Mathur L. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. P.p: 84 – 87.
8. Podczeck F., Révész P. (1993) *Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders*. Int. J. Pharm. 91: 183 – 193.
9. Remington's. *Farmacía*. Tomos I y II. 17ª edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1990: 846 – 848, 851 – 859, 1521.
10. Sonaglio D., Bataille B., Terol A., Cassanas G. (1995) *Phisical Characterization of two types of microcrystalline cellulose and feasibility of microspheres by extrusion/spheronization*. Drug Dev. Ind. Pharm. 21: 537 – 547.
11. Sottys J., Lisowski Z., Knapczyk J. (1984) *X-Ray diffraction study of the crystallinity index and the Structure of the microcrystalline cellulose*. Acta. Pharm. Technol. 30: 174 – 180.



12. Suzuki T., Watanabe K., Kikkawa S., Nakagami H. (1994) *Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on granulation in high-shear mixer*. Chem. Pharm. Bull. 42: 2315 – 2319.
13. *The Merck Index*. Budavari S. 11 th edition. Merck & Co, Inc. NJ. U.S.A. p.p: 1958.
14. *The United States Pharmacopeia*. 20 th edition. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville. U.S.A. 1980. P.p: 1218.
15. Wakelin J., Virgin H., Crystal E. (1959) *Development and comparison of two X-Ray methods for determining the cristallinity of cotton cellulose*. J. Appl. Phys. 30: 1654 – 1662.
16. Yamamura S., Terada K., Momose Y. (1997) *Change of the microcrystalline cellulose with grinding and compression*. J. Pharm. Pharmacol. 49: 1178 – 1181.
17. <http://www.geosci.ipfw.edu/xrd/techniqueinformation.html>.
18. <http://www.google.yahoo.com/bin/query?p=DRX%2bHISTORY&hs=0.html>
19. <http://www.fluo.univ-lemans.fr:8001/iniref/tutorial/indexa.html>.
20. <http://www.libfind.unl.edu/CMRAcfem/volume.html>.



*“ Empieza por hacer lo necesario,  
luego lo que es posible  
y de pronto te encontrarás  
haciendo lo imposible ”.*

*S.F.A.*

