

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS MEZCLADORES
EMPLEADOS PARA LA HOMOGENEIZACION DE
POLVOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

291

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

BERTA RETCHKIMAN CORONA

MEXICO, D. F.

1 9 7 4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



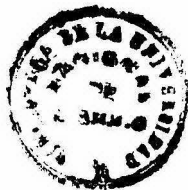
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

CAS. Tesis
AÑO. 1944
FECHA
PROC. Met-270



JAMAICA

Jurado asignado originalmente

Según el tema

<i>Presidente</i>	<i>ETELVINA MEDRANO DE JAINES</i>
<i>Vocal</i>	<i>MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL</i>
<i>Secretario</i>	<i>ANDRES ZUÑIGA PADILLA</i>
<i>1er Suplente</i>	<i>MARIO MIRANDA CASTRO</i>
<i>2o Suplente</i>	<i>ALFREDO GARZON SERRA</i>

Sitio donde se desarrolló el tema:

LABORATORIOS SCHERAMEX, S.A.

Nombre completo y firma del sustentante:

Berta Retchkman Corona

Nombre completo y firma del asesor del tema:

Andrés Zúñiga Padilla

Nombre completo y firma del supervisor técnico:

Emilio Segovia García

A MIS PADRES
A QUIENES DEBO
TODO LO QUE SOY
CON CARÍNO, ADMIRACION
Y GRATITUD

A MIS HERMANOS
GUILLERMO Y MANUEL
DE QUIENES ESTOY
MUY ORGULLOSA

A MI ABUELITA
CON CARÍNO

A MIS TIOS Y PRIMOS

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

*A MI ESCUELA
ESPERANDO RETRIBUIRLE
ALGO DE LO QUE ME DIO*

A MIS MAESTROS

A GUILLERMO

AL Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA
MI AGRADECIMIENTO POR EL
INTERES DEMOSTRADO POR EL
PRESENTE TRABAJO.

AL DR. EMILIO SEGOVIA
CUYA DESINTERESADA COLABORACION
Y VALIOSA ASESORIA FUERON
INSUBSTITUIBLES EN LA
EJECUCION DE ESTE TRABAJO

TAMBIEN AGRADEZCO LA AYUDA DE
LOS PROFESORES
Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE J.
ING. MIGUEL ANGEL CEVALLOS L.

AGRADEZCO AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE
INVESTIGACION Y DESARROLLO FARMACEUTICO DE
LOS LABORATORIOS SCHERAMEX, S.A., ASI COMO
A LA SRITA. Q.F.B. GRACIELA SALAZAR SU VALIOQ
SA COLABORACION SIN LA CUAL NO SE HUBIERA
REALIZADO EL PRESENTE TRABAJO.

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. MEZCLADO DE SOLIDOS
- III. PARTE EXPERIMENTAL
 1. Descripción del equipo
 - a) Mezclador de precisión
 - b) Mezclador de corazas gemelas
 - c) Mezclador planetario
 2. Selección de materiales
 3. Curva de calibración
 4. Técnicas de mezclado
 5. Pruebas con principio activo
 6. Análisis estadístico
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

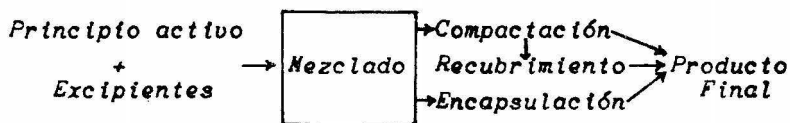
La terapéutica moderna se apoya principalmente - en los medicamentos para lograr sus objetivos. Los medicamentos la ayudan no sólo a eliminar sino también a prevenir enfermedades.

Con este fin la industria farmacéutica fabrica - una gran variedad de medicamentos en diversas formas farmacéuticas que se utilizan según el caso. Dichas formas farmacéuticas las podemos clasificar en sólidas, semisólidas y líquidas.

Sin embargo la primera de estas presentaciones, - la sólida, es la más utilizada por sus ventajas tanto de - fabricación como de administración. Debido a esta facilidad de administración la mayoría de los productos populares se encuentran en forma sólida. Dentro de estos productos sólidos tenemos tabletas, grageas y cápsulas.

Por otro lado, los fármacos modernos son tan potentes que no se pueden utilizar en su forma pura de manera efectiva y segura. Consecuentemente se les agregan excipientes para diluir su potencia y administrarlos con seguridad. Entre los excipientes, además de diluentes, tenemos preservativos, lubricantes y desintegrantes. Para homogeneizar -- estos productos y dar al paciente una dosis correcta nos va lemos del mezclado. En consecuencia, el mezclado juega un - papel muy importante en la fabricación de los medicamentos, inclusive podemos decir que la industria farmacéutica depen de de una manera importante del proceso de mezclado en algún

paso de la fabricación de un medicamento.



Por todo lo mencionado anteriormente podemos decir que el mezclado es una operación que se utiliza como un común denominador de la preparación de cualquier producto farmacéutico.)

En el presente trabajo se comparan tres tipos de mezcladores de polvos en el caso del homogeneizar muy pequeñas cantidades de principio activo en relación a los excipientes, pues en este caso en el que se han encontrado mayor número de dificultades en la industria farmacéutica, tanto por el problema que en sí representa el mezclado de sólidos, como por la pequeña cantidad del principio activo.

Al comparar estos mezcladores se intentará establecer cuál de ellos es el más eficiente para lograr un mezclado homogéneo. El encontrar el más eficaz dará como resultado una mayor rapidez en la fabricación de medicamentos y a su vez un costo más bajo de producción y por consiguiente, pondría estos medicamentos, que son de consumo masivo y popular, a menor precio para uso de la población.

En el caso de mezclas de pequeñas cantidades de principio activo, es básico el lograr una buena mezcla, pues si alguna tableta no tuviera principio activo o tuviera mayor cantidad, podría ser o peligroso para el paciente o bien no lograr su objetivo terapéutico. Así pues, para mayor

seguridad en la fabricación de este tipo de medicamentos, - se deben hacer siempre pruebas preliminares en diferentes - mezcladores, con el fin de poder detectar las ventajas y di- ficultades que se presenten en cada uno de ellos y seleccio- nar el mejor equipo para el proceso de producción. Así mismo se debe establecer durante dicho proceso un control periód- ico de calidad del mezclado en la fabricación de cada lote.

Al igual que muchas de las operaciones unitarias - en la industria, el mezclado se puede definir de varias maneras:

Se define como mezclado la operación en la cual dos o más ingredientes, separados o mezclados burdamente, son tratados para que cada partícula de cualquiera de los ingredientes esté lo más cerca posible de otra partícula de un ingrediente diferente (1).

Otra definición sería:

"Es un proceso que tiende a dar como resultado la interposición al azar de partículas disímilares dentro de un sistema" (2).

Podemos entonces decir que mezclar es homogeneizar dos o más componentes. Lo ideal sería obtener una mezcla perfecta, donde los componentes estén en completo orden. Sabemos que esto es imposible. Lo que se puede lograr es una mezcla al azar de los componentes. En esta mezcla la probabilidad de encontrar un tipo de partícula en un punto de la mezcla depende de la proporción de este tipo de partícula en la mezcla.

Saber si esta mezcla al azar está homogeneizada - satisfactoriamente depende del uso posterior que tenga la mezcla (3). Cualquiera mezcla, si se examina con una escala suficientemente pequeña, mostrará regiones de separación. Por eso Danckwerts (4) introdujo el término cantidad crítica, la cual describe el tamaño mínimo de una región del mezclado en donde deben de existir todos los ingredientes en una cantidad

adecuada, en una dispersión al azar.

Por ejemplo si una tableta, con peso total de - - 100 mg, debe de contener 4 mg de principio activo, el polvo debe de estar suficientemente mezclado para que cada 100 mg tengan, con límites muy estrechos, 4 mg de principio activo. La manera en que esos 4 mg están repartidos en la muestra no es de gran importancia, siempre y cuando la tableta no tenga que dividirse. La cantidad crítica está aquí determinada por el peso de la tableta (1). Lo ideal, como ya se dijo, sería que por cada miligramo hubiera 0.04 mg de principio activo, pero esto sería casi imposible de lograr y además no sería indispensable para nuestros fines. Podemos decir entonces - que una buena mezcla es aquella que cumple los requisitos -- pedidos y posee las propiedades necesarias en cada caso (1,3)

Lo que nos ayuda a lograr una mezcla, es el movi-- miento al azar de las partículas dentro del mezclador (5). - Teóricamente podemos decir que cuando varios grupos de partí culas sólidas son movidas al azar unas en presencia de otras inevitablemente se hará imposible mantenerlas segregadas. -- Ellas tenderán a mezclarse y, cuando el mezclado se ha com-- pletado, cada tipo de partícula estará uniformemente distri-- buida entre los otros tipos de partículas. Esta teoría gene-- ralmente funciona bastante bien en la práctica; como testigo tenemos todas las mezclas con las cuales estamos familiariza-- dos en nuestra vida diaria: café, semillas de pasto, mezclas para pasteles, cemento, fertilizantes, etc. Algunos produc-- tos, como los farmacéuticos, que con frecuencia contienen --

solamente una fracción del ingrediente activo en el excipiente, se producen por mezclado. En este caso es vital que el mezclado sea preciso dentro de ciertos límites de tolerancia aceptables (5).

Se ha reconocido que el movimiento de las partículas al azar, si no es modificado por algún otro mecanismo, puede lograr una distribución al azar de las partículas, pero hay que tener en cuenta que una distribución al azar no es lo mismo que una mezcla perfecta (Fig. 1).



Fig. 1.- Tipos de mezcla.

La idea de lograr una distribución al azar por medio de movimiento al azar está basada en la presunción de -- que ningún otro mecanismo sea aplicado a las partículas. Esto es raro en la práctica. Casi siempre hay otros factores funcionando. En esto se diferencian el mezclado de gases, líquidos y sólidos. Las mezclas de gases son fáciles de lograr porque los efectos térmicos promueven un continuo movimiento al azar de las moléculas del gas. Las mezclas de líquidos se pueden producir por simple agitación. En cambio en los sólidos tenemos factores que pueden promover el mezclado o la segregación. Los mecanismos de segregación en las partículas del polvo son resultado de los efectos gravitacionales, no presentes en líquidos y gases (2). Cualquiera de estos mecanismos --

tiende a invalidar, o por lo menos a modificar la teoría del mezclado de movimiento al azar. Dichos fenómenos son producidos por las características intrínsecas de los sólidos que se mezclan. Estas características son las siguientes:

✓ *Diferencia de densidad de los materiales a mezclar.*
Si los polvos a mezclar tienen diferente densidad, las partículas tienden a separarse: las más densas se asientan y las menos densas ascienden a la parte superior del mezclador. Lo mismo sucedería con partículas de diferente tamaño, las grandes tienden a asentarse y las pequeñas tienden a ascender. Esta segregación es mayor si las partículas pequeñas son, además, menos densas y las grandes más densas. El efecto de la densidad y el tamaño de partícula se puede minimizar manteniendo todas las partículas del mismo tamaño, de preferencia pequeño. Si el problema de la segregación persiste será a casusa de la densidad, y entonces se pueden utilizar las partículas de mayor densidad de un tamaño menor al de las de menor densidad para contrarrestar este efecto.

✓ *La forma de las partículas también influye en su movimiento.* La importancia de la forma de las partículas radica en sus características de flujo. Para obtener un mezclado adecuado los polvos deben de fluir libremente en el mezclador. Las partículas esféricas, ovoides o de superficie lisa fluyen fácilmente. Las partículas ásperas son menos móviles y las partículas filamentosas y los cristales complejos fluyen muy pobremente.

El contenido de humedad de los polvos es otro factor - que afecta el mezclado. Los polvos muy húmedos no fluyen fácilmente y presentan más resistencia cuando el mezclado se -- lleva a cabo por medio de paletas.

Un problema que hay que controlar es la producción de cargas electrostáticas en las partículas, pues estas cargas perjudican el mezclado. Los sólidos al mezclarse, si son compuestos orgánicos tienden, por efecto de la fricción, a - desbalancear los estados electrónicos de las partículas. Esto produce la acumulación de cargas eléctricas, y como la conductividad superficial en los polvos es muy baja, estas cargas - eléctricas se convierten en grandes cargas electrostáticas. - Debido a estas cargas se presentan diversos fenómenos que -- afectan el mezclado, de los cuales los más importantes son:

Las partículas de un mismo tipo se pueden atraer - debido a sus cargas y formar aglomerados que no entrarán al - proceso de mezclado. En segundo lugar, si ocurre un intercambio de cargas eléctricas entre las partículas a mezclar y la superficie del mezclador en contacto con ellas, y hacen que - partículas de diferente tipo adquieran cargas repelentes, se - rá muy difícil lograr el mezclado por medios mecánicos. Esto se debe a que un número no determinado de partículas de los - diferentes tipos se adherirán a las superficies del mezclador, jamás entrarán al proceso de mezclado y, además, se repelerán entre ellas sin llegar a un equilibrio eléctrico, por lo tanto nunca llegarán a mezclarse.

Este fenómeno no se puede evitar puesto que la fricción es inherente al proceso de mezclado, pero puede disminuirse

se construyendo el equipo de mezclado de un material que no pueda cargarse, y además llevando a cabo el mezclado lo más rápidamente posible para evitar una fricción continua entre los polvos, evitando así una inducción de cargas.

También se puede disminuir agregando al polvo pequeñas cantidades de aditivos que aumentarían la conductividad superficial y reducirían las cargas electrostáticas (6,7)

El desmezclado es la segregación de los constituyentes que ya han sido parcial o completamente mezclados. Usualmente es causado por las cargas electrostáticas acumuladas. Una manera eficaz de evitar el desmezclado es parar el ciclo de mezclado cuando se ha logrado una homogeneización completa. Una vez que se ha logrado una distribución al azar, ningún beneficio posterior se deriva de un movimiento al azar de las partículas. Sobre todo si el desmezclado se debe a las cargas electrostáticas, pues el mezclar más estas cargas se incrementarán (5, 6).

Tipos de mezclado y fuerzas que los producen.

Los sólidos se mezclan mecánicamente. Las partículas dentro del mezclador son movidas y pueden juntarse unas con otras. Esta libertad de movimiento es esencial para el proceso de mezclado.

Usualmente se obtiene más éxito haciendo todo lo posible para asegurar un movimiento mecánico uniforme para todas las partículas y la libertad a cada partícula individual de fluir al azar.

Danckwets (4) clasifica al mezclado de la siguiente manera:

1.- Mezclado positivo. Se aplica a sistemas que, después de un determinado tiempo se mezclarán espontánea y completamente. Como ejemplo tenemos dos gases o dos líquidos miscibles, en los cuales el empleo de un mezclador es únicamente para acelerar el mezclado.

2.- Mezclado negativo. Se demuestra con suspensiones de sólidos en líquidos. Cualquier sistema de dos fases, en el cual las fases difieran en densidad, se separarán, a menos que se agite continuamente.

3.- Mezclado neutro. Ocurre cuando no hay mezclado ni desmezclado hasta que el sistema es operado por un sistema de fuerzas. Como ejemplo tenemos el mezclado de sólido-sólido y sólido-líquido cuando la concentración del primero es alta (1).

El mezclado neutro es el que ocurre en los polvos, y los sistemas de fuerzas se aplican mediante los mezcladores.

Estas fuerzas que actúan en sistemas multiparticulares sólidos son esencialmente de dos tipos:

a) Las que dan como resultado el movimiento de dos partículas adyacentes o grupos de partículas relativas unas a otras.

b) Las que tienden a retener partículas vecinas en una posición relativamente fija. Esta división es arbitraria y muchas veces no se puede hacer una clara distinción entre ellas, como veremos más adelante.

En la primera categoría tenemos fuerzas de accele--

ración producidas por el movimiento translacional y rotacional de partículas simples o grupos de partículas. Este movimiento resulta tanto del contacto directo de las partículas con la superficie del mezclador como del contacto con otras partículas. En ambos casos, la eficiencia de la transferencia de momentum dependerá grandemente de la elasticidad de las colisiones. En general, uno esperaría mayor y más eficiente intercambio de momentum si la pérdida por inelasticidad fuera mínima.

La forma y aspereza superficial de las partículas que toman parte en la colisión, determinan en gran medida la distribución del momentum transferido entre movimiento translacional y rotacional. Esto es, si todos los otros factores son iguales, las partículas con un coeficiente de fricción alto estarán listas a intercambiar momentum rotacional más rápidamente.

Este intercambio de momentum se espera también que sea más dependiente del área superficial disponible que de la densidad o de la masa de la partícula.

Los agregados de partículas que están con un movimiento de rotación experimentan fuerzas centrífugas que tienden a romperlos en unidades más pequeñas y unirlos al proceso de mezclado.

Dentro de este tipo de fuerzas tenemos también fuerzas gravitacionales operando, que, por supuesto, actúan en todas las partículas durante todo el tiempo en proporción a sus masas.

En la segunda categoría de fuerzas se incluyen aquellas que hacen resistir al movimiento interparticular como son interacciones interparticulares asociadas con el tamaño, forma y superficie que caracterizan a las partículas y las cargas electrostáticas, ya mencionadas.

No hay clara distinción entre las dos clases de -- fuerzas pues algunas veces, por ejemplo, las fuerzas gravitacionales pueden hacer más difícil el movimiento, mientras -- que las características de forma de partícula pueden ser una ayuda para el mezclado (2).

Mecanismos de mezclado.

Generalmente se acepta que el mezclado de sólidos -- se realiza mediante la combinación de uno o más mecanismos. Por medio de estos mecanismos logramos el movimiento al azar de las partículas.

Son tres los mecanismos que ocurren entre las partículas para que estas se mezclen:

1.- Mezclado por convección. Dependiendo del tipo de mezclador empleado, el mezclado por convección puede ocurrir por una inversión del lecho de polvo, por medio de paletas o cuchillas, de una hélice revolovedora o por cualquier -- otro método para mover una masa de material relativamente -- grande de una parte del lecho de polvo a otra. Es decir, es -- la transferencia de grupos de partículas adyacentes de un -- lugar del mezclador a otro.

2.- Mezclado por corte. Como resultado de las fuerzas dentro de la masa particular, se forman dentro de ésta -- planos deslizantes. Dependiendo de las características de --

flujo del polvo, esto puede ocurrir de tal manera que hace - aumentar el flujo laminar. Cuando hay corte entre regiones de diferente composición y paralelo u sus interfases, esto sirve para reducir la segregación por angostamiento de las capas -- disimilares, y así es como se lleva a cabo el mezclado.

3.- Mezclado por difusión. El mezclado por medio -- del proceso de difusión ocurre cuando el movimiento al azar de las partículas dentro del lecho de polvo hace que cambien su posición relativa de una con otra.

El mezclado por difusión se realiza en la interfase de regiones disimilares que están sufriendo corte y por lo -- tanto es un resultado del mezclado por corte. También se puede producir por cualquier forma de agitación que de como resultado movimiento interparticular (2, 8).

Estos tres mecanismos de mezclado se llevan a cabo - en algún grado durante el mezclado, pero este grado varía se-- gún el tipo de mezclador que se esté usando.

El mezclado por convección predomina en los mezcladores fijos, donde el recipiente es estacionario y tiene un - elemento móvil para llevar a cabo el mezclado.

El mezclado por corte ocurre cuando un sistema de -- fuerzas actuando sobre la partícula induce la formación de los planos deslizantes. Esto da un desplazamiento relativo de dos - regiones. Esto ocurre, por ejemplo, cuando la carga va cayendo en un mezclador de corazas gemelas.

Train (9) ha enfatizado la importancia de permitir - que haya dilatación o expansión del material dentro del mezclador para que las fuerzas de corte puedan ser efectivas. Por lo tanto la eficiencia se reduciría si el mezclador estuviera so-

brecargado, por eso los mezcladores tienen una carga óptima donde dan el mejor rendimiento.

El mezclado por difusión predomina en los mezcladores rotativos. El mezclado ocurre cuando una partícula -- cambia su trayectoria por medio de una colisión o por ser atrapada en vacíos que dejan otras capas de partículas. Este mecanismo necesita una velocidad óptima. Es decir, si es muy lento no se atrapan muchas partículas en los vacíos, y si es muy rápido no hay suficiente tiempo para que sean atrapadas -- las partículas (10).

Por otra parte, lo que determina en gran medida la facilidad de que las partículas se mezclan es la característica de flujo de los polvos. Es decir, determinan que tan fácilmente pueden ser transportadas las masas de polvo a través del lecho y que tan fácilmente estas masas se pueden romper, permitiendo el mezclado íntimo de las partículas individuales.

Índice de mezclado.

El rendimiento de un mezclador industrial se juzga por el tiempo requerido y la potencia empleada en el proceso, y por las propiedades del producto. Tanto los requisitos del aparato mezclador como las propiedades deseadas del material mezclado varían ampliamente de un producto a otro. A veces -- se requiere un grado muy elevado de uniformidad, como en la -- industria farmacéutica; otras veces, una acción de mezclado -- rápida; y en otras más, un gasto de energía mínimo.

El grado de uniformidad de un producto mezclado, --

medido por análisis de un cierto número de muestras tomadas - de ciertos puntos del lecho, es una medida cuantitativa adecuada de la eficacia de mezclado. (Los mezcladores actúan sobre dos o más materiales separados para entremezclarlos, casi siempre al azar. Una vez que uno de los materiales está distribuido al azar dentro del otro, puede considerarse completa la operación de mezclado (3).)

Basándose en estos conceptos se puede establecer un procedimiento estadístico para medir la eficacia de mezclado.

Considérese una pasta a la que se ha añadido cualquier clase de material rastreador para facilitar el análisis. Sea M la fracción global media del material rastreador en la mezcla. Tómese un número de pequeñas muestras al azar, en varios sitios de la pasta mezclada, y determínese la fracción del material rastreador x_i , en cada una de ellas. Sea N el número de muestras y \bar{x} el valor medio de las concentraciones medidas. Cuando N es muy grande, \bar{x} será igual a M ; cuando N es pequeño, pueden ser apreciablemente diferentes. Si la pasta estuviera perfectamente mezclada (y cada análisis fuera perfectamente exacto) cada valor medido de x_i sería igual a \bar{x} . Si el mezclado no es completo los valores medidos de x_i difieren de \bar{x} , y su desviación típica sobre el valor medio es una medida de la calidad de la mezcla. Esta desviación típica se calcula a partir de los resultados analíticos mediante la ecuación

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$$

(En lugar de $n-1$, se puede usar N dependiendo del tamaño de la muestra. Cuando el número de muestras puntuales es menor de 30 se utiliza $N-1$, cuando es mayor N .)

conocida como desviación standard.

El valor de s es una medida relativa del mezclado, válida sólo para una serie de ensayos con un material determinado en un mezclador dado (3, 5)

Equipo de mezclado. ✓

El mezclador ideal para polvos es aquel cuyas características sean:

Una acción mezcladora suave, con el mínimo de fricción y con el máximo de movilidad. Mecánicamente el mezclador debe de ser de fácil limpieza, que no deje escapar el polvo y fácil de descargar completamente. Por otra parte, tanto el costo de mantenimiento como el consumo de energía deben de ser lo más bajo posible y el tiempo de mezclado deberá ser lo más corto posible pues también representa un costo (5).

El equipo de mezclado se divide en dos tipos:

Uno que utiliza la gravedad para impeler el flujo, y otro en el que el material se mueve por medio de paletas o cuchillas.

Entre los mezcladores que utilizan la gravedad tenemos los rotativos. Este tipo de mezcladores es aquel donde

el recipiente gira sobre su eje horizontal y crea un flujo - cruzado en este eje que permite que los polvos se mezclan. - Los hay de varias formas: cilíndricos, cúbicos, poliédricos, en forma de pantalón y de doble cono. Pueden tener dentro -- cuchillas para mejorar el flujo cruzado.

Los cúbicos y poliédricos se usan muy poco en la industria farmacéutica ya que no son fáciles de limpiar, debido a su gran cantidad de aristas; el cilíndrico tampoco se usa a causa de que su flujo cruzado es muy pobre. Los más usados son el de doble cono y el de corazas gemelas (de pantalón)

Entre los mezcladores que usan paletas o cuchillas - para mezclar el polvo tenemos los mezcladores fijos. En ellos el recipiente es estacionario y existen varios tipos que se - clasifican según sea su parte móvil.

Hay mezcladores de listón con un canal horizontal- fijo y un agitador de cintas helicoidal. Se montan dos cintas ^{so} que actúan en dirección contraria sobre el mismo eje. Una mue- ve lentamente el sólido en una dirección y la otra lo lleva - rápidamente en la dirección contraria.

Mezclador de tornillo interno. Consta de un tanque vertical, generalmente cónico; la parte móvil es un transportador helicoidal que eleva y hace circular el material.

Mezcladores de rodetes de impacto. Estos se usan -- cuando se mezclan polvos en forma continua. Constan de un disco giratorio de alta velocidad, que arroja el polvo que se introduce cerca de su centro, dentro de una coraza estacionaria. Los esfuerzos cortantes intensos que actúan sobre los polvos - durante su recorrido por la superficie del disco, mezclan per-

fectamente los distintos materiales.

Mezcladores planetarios.- Constan de un recipiente fijo, generalmente un tazón de acero inoxidable, y una paleta que tiene un movimiento planetario y llega repetidamente a todas las partes del recipiente (6, 11).

Selección del equipo de mezclado.

La selección de un mezclador empieza con un cuidadoso examen de los mezcladores con que se cuenta y de las características de los sólidos a mezclar, por lo que es necesario tener la siguiente información:

- 1.- Qué materiales se van a mezclar
- 2.- En qué proporción están para mezclarse
- 3.- Cuál es la densidad y tamaño de partícula de los distintos materiales
- 4.- Qué cantidad se va a mezclar en una sola operación y cuál es el total requerido para 8 ó 24 horas
- 5.- Cuáles son las características de flujo del producto final
- 6.- Necesidad de mezclar a vacío o a baja presión
- 7.- Ataque de los ingredientes al metal del mezclador o contaminación por el metal. Si es así, qué metal resiste la corrosión o que aleación se prefiere

Además, es necesario describir completamente cualquier característica extraña relacionada con el problema y cualquier dificultad encontrada previamente.

8.- *Cuál es el consumo de energía de los diferentes mezcladores y cuál es la energía disponible (12).*

También hay que tomar en cuenta el lugar que va a ocupar el mezclador dentro del proceso general.

Si ningún mezclador convencional llena los requisitos necesarios para efectuar una buena mezcla del producto, se escoge el que más se acerque a los requisitos y que pueda ser fácilmente modificado para obtener el mezclador que se necesita. Además, hay que tener en cuenta al escoger el mezclador los objetivos del proceso general (11).

Pruebas piloto.

En algunos casos se pueden hacer pruebas piloto, en versiones de pequeña escala del equipo que se usa en producción. Este equipo debe de ser un prototipo con todas sus dimensiones a escalas. Además, el modelo debe estar construido con el mismo material que el de producción, pues de no ser así se podrían presentar problemas posteriores relacionados con el material de construcción del mezclador.

De ser posible las pruebas piloto se deben de hacer con los mismos materiales del proceso y respetando las proporciones del mezclado, lo cual daría una mayor confiabilidad a los resultados obtenidos. Si los materiales son caros, los sustitutos deben de tener las mismas características de mezclado.

Así con pruebas piloto en diferentes mezcladores se puede ver cuál es el más adecuado para un proceso definido.

El conocimiento teórico del mezclado no es generalmente suficiente para escoger un mezclador adecuado a cada proceso.

Comúnmente la elección se basa en principios empíricos que están basados en pruebas prácticas (1).

PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental se llevó a cabo en tres -- mezcladores diferentes, enunciados posteriormente con todas sus características. El objeto de esto fue establecer cual de ellos era el más eficiente, tomando como parámetro de eficiencia, el tiempo de mezclado y el grado de homogenización alcanzado en este tiempo, para cada uno de ellos (6).

1. Descripción del equipo

De los tres mezcladores utilizados en este trabajo, dos fueron de tipo fijo, el mezclador planetario y el mezclador de precisión, y uno de tipo rotativo, el mezclador de -- corazas gemelas.

a) Mezclador de precisión

El mezclador de precisión consta de un tambor cilíndrico horizontal de acero inoxidable 304, el cual tiene una flecha horizontal que pasa por el centro del mezclador con tres aspas aerodinámicas en forma de vertederos de arado, -- colocados radialmente y una hélice de alta velocidad, formada por cuatro hojas y colocada en la pared del tambor -- (Fig. 2)

Este mezclador trabaja por el procedimiento de centrifugación y turbulencia.

Las aspas aerodinámicas en forma de vertederos de arado giran de tal manera en el interior del tambor horizontal, que a una determinada velocidad de rotación provocan un movimiento intensivo y tridimensional del polvo hasta convertirlo en una suspensión que consiste de material sólido y aire.

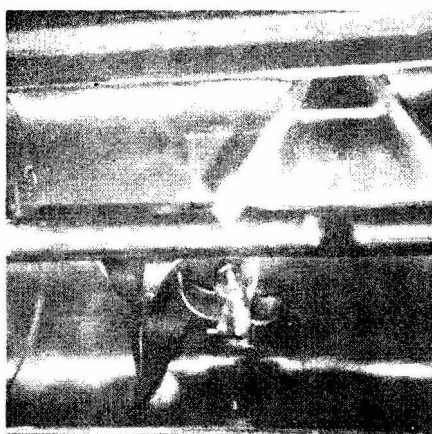
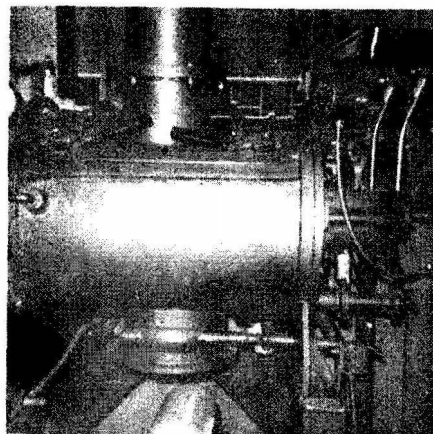
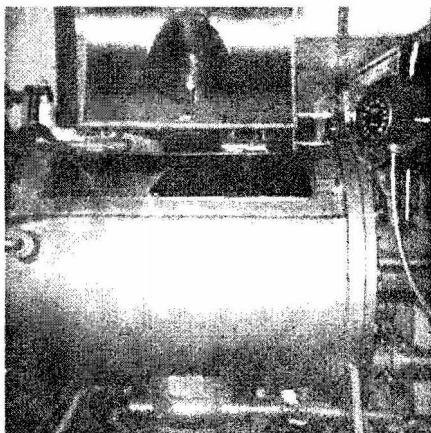


Fig. 2. Mezclador de Precisión

Por el torbellino producido en el interior del tambor, las partículas del material chocan entre sí, son disparadas - contra la pared del tambor, rebotan de ésta y nuevamente son alcanzadas por las aspas, y se repite el proceso.

La forma aerodinámica de las paletas permita al mezclado del producto sin afectar mayormente la estructura del sólido, reduciendo al mismo tiempo, notablemente, el consumo de -- energía del motor que acciona la flecha del mezclador, en comparación con el consumo de otro tipo de mezcladores.

El interruptor rotativo opera a una velocidad de - - - 3500 RPM y gira en sentido contrario a las manecillas del - - reloj, viéndolo desde la puerta frontal del mezclador. Este in-
terruptor desintegra los aglomerados y grumos y los proyecta - por la fuerza centrífuga a la trayectoria de las aspas, que -- hacen entrar a las partículas nuevamente al proceso. Así pues, en ningún momento se encuentran partículas en reposo fuera del proceso.

Por otra parte, no hay ninguna posibilidad de que los - sólidos se compriman o se pulvericen contra el interior del --- tambor y pudiera causar el rompimiento de las partículas, al-- terando su tamaño, por lo que pueden mezclarse los sólidos --- más frágiles.

Las aspas proyectan los materiales a mezclar lejos de - la superficie del tambor, hasta el espacio libre del mezclador, produciendo además un alto grado de turbulencia. Las direcciones de los materiales proyectados se entrecruzan en el espacio libre resultando una mezcla homogénea.

La base de la eficiencia de este mezclador es la acción

de turbulencia creada por los elementos de mezclado dentro del tambor, los que transmiten energía cinética a las partículas del sólido y entonces la masa fluidizada a alta velocidad crea un intenso aunque suave entremezclado de las partículas y alcanza precisiones nunca antes logradas.

En el período inicial del mezclado (uno a cinco minutos), se obtiene una mezcla óptima de los polvos aunque sean de peso específico muy diferente y la relación de cantidades muy distinta.

El mezclador utilizado tiene una capacidad total de 141.6 litros con una capacidad de carga a 70% de su volumen total, pero lo más favorable al mezclado es una carga de 60% de éste volumen o justamente arriba de la flecha.

Consta también de una compuerta frontal, para alimentar la carga, en la parte superior y una compuerta rectangular en la parte inferior, para descarga. Para efectuar el descargado rápida y completamente, la velocidad de rotación de las aspas se ajusta a una velocidad standard, y se abre la compuerta inferior sin abrir la de carga.

La compuerta de alimentación está equipada con interruptores de seguridad que paran los motores si se llegase a abrir la compuerta accidentalmente o por descuido.

Este mezclador es fácil de limpiar y para completa seguridad se sugiere que al hacerlo se desconecte el suministro de energía eléctrica.

Este mezclador tiene una construcción completamente sanitaria, por ser la flecha y las aspas una sola pieza y estar las superficies interiores altamente pulidas.

b) Mezclador de corazas gemelas.

Este mezclador está formado de un cilindro cortado a un ángulo de 70° y unido en forma de V, ésto da una forma - asimétrica con respecto al eje de rotación (Fig. 3).

El mezclador de corazas gemelas combina la eficiencia de la acción mezcladora del cilindro inclinado con la acción mezcladora que ocurre cuando dos cilindros inclinados combinan sus flujos. Esto hace que el mezclador de corazas gemelas sea uno de los más rápidos entre los mezcladores rotativos.

El mecanismo de mezclado principal es por medio de la fuerza de gravedad que impele el flujo; aunque también hay mezclado por corte y por difusión. Al girar el mezclador, el polvo se divide en dos partes para caer en cada lado de la V, luego volver a juntarse y así sucesivamente, y por lo tanto se crea un flujo cruzado que es lo que permite el mezclado.

La línea de flujo cruzado es de la siguiente manera:



Fig. 4

La eficiencia de este mezclador depende grandemente de la velocidad. Si va muy lento no se produce el movimiento de cascadeo deseado ni tampoco se generan velocidades suficientes para tener el mezclado por corte. Por otra parte, - si la rotación es muy rápida se produce suficiente fuerza -

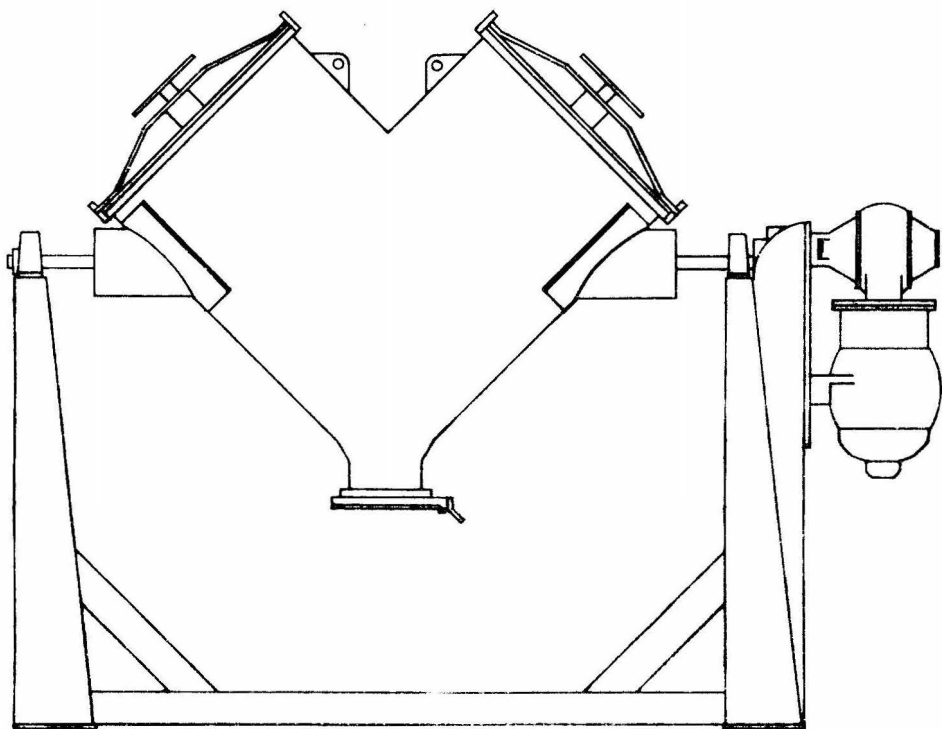


FIG. 3

MEZCLADOR DE CORAZAS GEMELAS

centrífuga para detener el polvo en las paredes del mezclador y por lo tanto se reduce la eficiencia. La velocidad depende - entre otras cosas del tamaño del mezclador y del material a - mezclar, pero lo más común es en el rango de 25 a 100 RPM.

Para un funcionamiento adecuado del mezclador y un rendimiento óptimo, la carga debe de ser de 60-65% de su volumen total, dejando un espacio vacío de 35-40%, que da al flujo una movilidad adecuada.

El mezclador de corazas gemelas se descarga completamente por una válvula central. Es accesible por los dos extremos y es muy fácil de limpiar. En este mezclador se probó la diferencia al pasar de escala de laboratorio a escala industrial y se utilizaron dos mezcladores de acero inoxidable. - Uno con capacidad de 5 l y otro de 25 l, respectivamente.

→ c) Mezclador planetario.

El mezclador planetario consta de un tazón de acero -- inoxidable fijo y una paleta de acero inoxidable con movimiento planetario. La paleta está unida por medio de una flecha a un motor de potencia variable según el tamaño del mezclador y es de velocidad variable, de acuerdo al tipo de polvo que se mezcle, (Fig, 5a y 5b).

Esta paleta tiene un movimiento planetario; a medida - que gira tiene un movimiento de precesión de modo que llega - repetidamente a todas las partes del recipiente. Su forma es - tal que puede pasar muy cerca de las paredes y del fondo del recipiente, por lo que todo el polvo entra al proceso de mezclado.

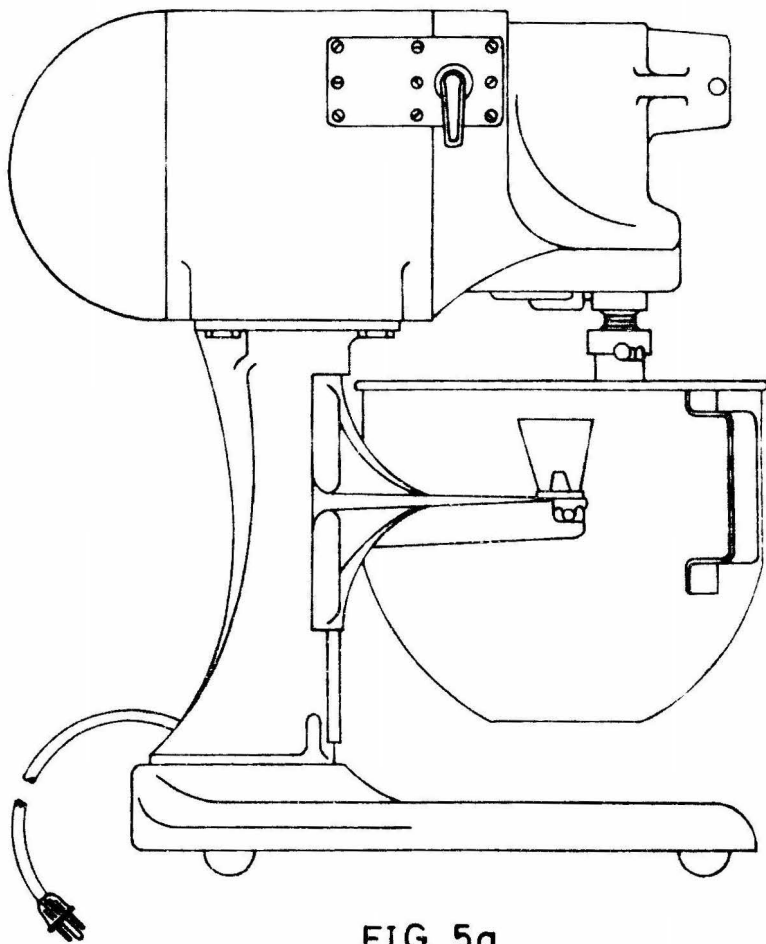


FIG. 5a.
MEZCLADOR PLANETARIO
(vista lateral)

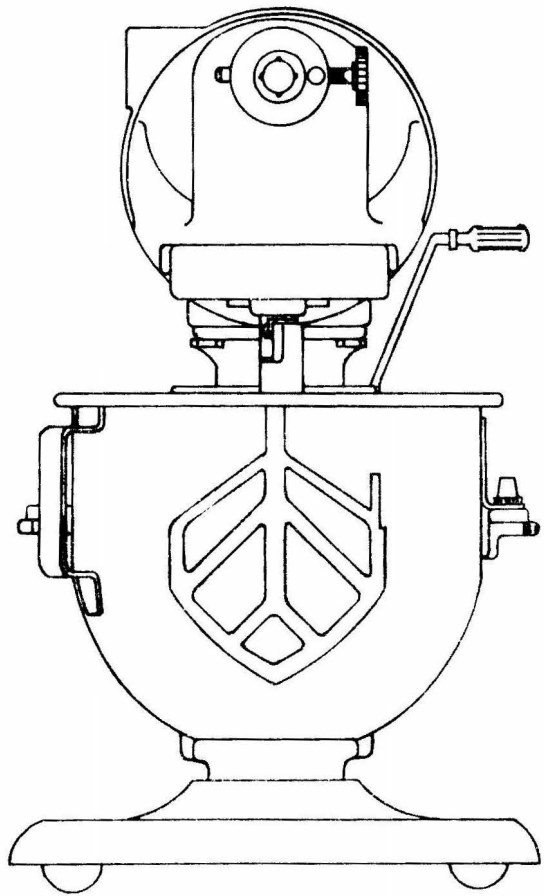


FIG. 5b.
MEZCLADOR PLANETARIO
(vista frontal)

Aquí el mezclado se realiza por convección y por -
corte.

En este mezclador la paleta tiene que vencer la re-
sistencia que le opone la masa de polvo y por lo tanto consume
más energía.

Es un mezclador fácil de limpiar pues el tazón y la
paleta se desmontan para lavarse.

En este mezclador también se probó la diferencia al
pasar de escala de laboratorio a escala industrial y se usaron
dos mezcladores:

Uno con capacidad total de 5 l y otro de 20 l. El di-
seño de la paleta en cada uno es diferente: (Fig. 6 y 7).

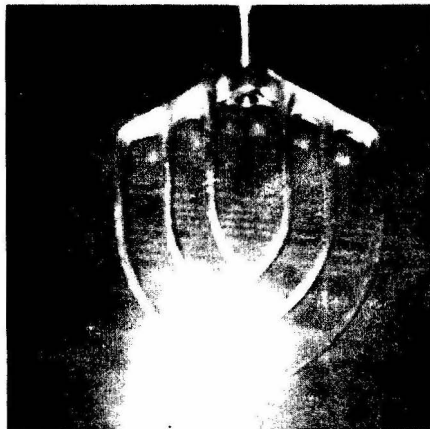


Figura 6. Paleta del mezclador de capacidad media

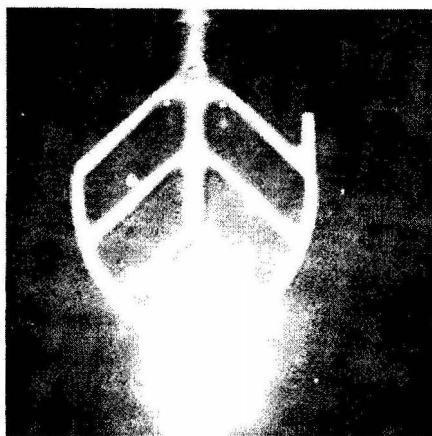


Fig. 7. Poleta del mezclador de baja capacidad

2. Selección de Materiales.

Como ya dijimos anteriormente, el parámetro para medir la eficiencia de mezclado es el tiempo y el grado de homogeneización alcanzado en ese tiempo. En este caso se llevaron a cabo varias pruebas en los mezcladores, sacando muestras a diferentes tiempos y analizando estas muestras para trazar las curvas de mezclado y poder hacer las comparaciones entre los tres mezcladores.

También se va a comprobar la eficiencia de mezcladores del mismo tipo, pero de diferente capacidad, para saber si

es posible pasar de un lote piloto a uno industrial, en cuanto a mezclado se refiere, sin problemas ni cambios en el equipo.

Lo primero que se hizo fue establecer el sistema de mezclado para poder llevar a cabo las pruebas. El polvo que se mezclara en pequeña cantidad, debería de ser una sustancia que se pudiera analizar cuantitativamente con mucha exactitud, pues de eso depende que nuestros resultados sean correctos y nuestras conclusiones acertadas. Se seleccionó el colorado Rojo No. 4, que es un colorante sumamente soluble en agua y se puede leer al espectrofotómetro aún en pequeñas cantidades.

El otro polvo debería ser también soluble en agua, - pues así se evitaría una extracción, que podría causar errores de análisis, y no deberá de interferir en las lecturas al espectrofotómetro, además de ser un polvo fácil de manejar y barato, por lo tanto se escogió la lactosa.

La lactosa y el colorante utilizados en las pruebas fueron pasados por malla 30 (595 μ).

Ya seleccionado el sistema, lo primero que se hizo - fue sacar la curva de calibración al espectrofotómetro del color Rojo No. 4, para saber su longitud de onda de máxima absorbancia y cuantear todas las muestras a esa longitud. Se encontró que esta longitud era de 500 nm. Al leer en el espectro se usó un blanco de agua y otro de agua con lactosa, y no se encontró ninguna variación en las lecturas, sin embargo para mayor seguridad en las pruebas se leerá con blanco de lactosa y agua.

3.- Curva de calibración.

Se procedió a obtener una curva standard con el colorante, para trazar una gráfica y de ahí sacar los datos de nuestras muestras.

Se pesaron 100 mg del colorante y se aforaron a -- 100 ml con agua, quedando 1000 mcg/ml. De ahí se tomaron 10 ml y se aforaron a 100 ml, quedando 100 mcg/ml y de ahí se fueron tomando: 1 ml que se diluyó en 100 ml quedando 1 mcg/ml.

Llevando a cabo diluciones sucesivas en esta misma forma, se prepararon soluciones de concentraciones que variaron de 1 mcg/ml a 11 mcg/ml. Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 500 nm. Las absorbancias obtenidas se indican en la Tabla I.

Tabla I
 ABSORBANCIAS CORRESPONDIENTES A LA CURVA DE CALIBRACION DEL COLOR ROJO # 4 EN AGUA A LAS CONCENTRACIONES INDICADAS

Concentración mcg/ml	Absorbancia
1	0.041
2	0.081
3	0.119
4	0.159
5	0.197
6	0.238
7	0.277
8	0.317
9	0.355
10	0.394
11	0.453

Con estos datos se trazó la gráfica correspondiente (Fig. 8).

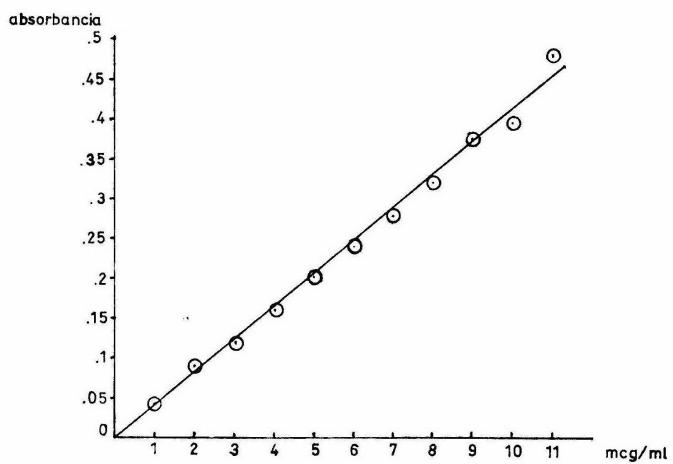


Fig. 8. Curva de calibración del colorante rojo No. 4

4.- Técnicas de mezclado.

a) Mezclador planetario.

Se hicieron varias pruebas en el mezclador planetario. Las mismas pruebas que se hicieron en el mezclador chico se repitieron en el mezclador grande. Se llevaron a cabo 10 pruebas, numeradas de la 1 a la 10.

Las pruebas 1, 2, 5, 6 y 9 se llevaron a cabo en el -- mezclador chico. En todas las pruebas se utilizó 1 Kg de lactosa, variando la cantidad de colorante, el tiempo de mezclado y la velocidad del mezclador. En la prueba No. 1 se mezcló 0.5 g del color durante 1 hora. En la prueba No. 2 también se mezcló 0.5 g de colorante pero durante 30 minutos. En la prueba No. 5 sólo se mezcló 0.5 g de colorante durante 30 minutos y la No. 6 fue igual. Todas estas pruebas se llevaron a cabo a 60 RPM - planetarias. En la prueba No. 9 se mezcló 0.5 g del colorante, durante 1 hora pero 40 RPM. .

Las pruebas 3, 4, 7, 8 y 10 se llevaron a cabo en el -- mezclador grande con 6 Kg de lactosa. En la prueba No. 3 se -- mezcló durante 1 hora 0.5 g/Kg de colorante o sea 3 g de colorante. En la prueba No. 4 también se mezclaron 3 g de colorante pero durante 30 minutos. Las pruebas 7 y 8 se mezclaron -- 0.1 g/Kg de colorante o sea 0.6 g durante 30 minutos. Todas -- estas pruebas se llevaron a cabo a una velocidad de 60 RPM. La prueba No. 10 se llevó a cabo a 40 RPM, durante 1 hora y se mezclaron 3 g de colorante.

Las muestras se tomaron en cada caso a los 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 30, 40, 50 y 60 minutos respectivamente. Para tomarlas se dividió imaginariamente el mezclador en tres partes y -

las muestras siempre se tomaron del mismo lugar. Se tomaron de la parte superficial del polvo. En cada tiempo se tomaron tres muestras de las diferentes partes del mezclador, para observar el grado de homogeneización de la mezcla.

TABLA II
MEZCLADOR PLANETARIO DE BAJA CAPACIDAD

Prueba No.	Vel. RPM	Carga (Lactosa)	Cantidad colorante rojo No. 4 (g)	Tiempo de Mezclado (Min.)
1	60	1000	0.5	60
2	60	1000	0.5	30
5	60	1000	0.1	30
6	60	1000	0.1	30
9	40	1000	0.5	60
MEZCLADOR PLANETARIO DE CAPACIDAD MEDIA				
3	60	6000	3	60
4	60	6000	3	30
7	60	6000	0.6	30
8	60	6000	0.6	30
10	40	6000	3	60

Para analizar las muestras, se pesó 1 gramo de cada muestra, se disolvió con agua en un matraz volumétrico de 1000 ml y se leyó al espectrofotómetro a 500 nm. Con los resultados del espectro se acudió a la gráfica standard, para determinar el número de mcg presentes en cada muestra y trazar las gráficas correspondientes.

b) Mezclador de corazas gemelas.

En este mezclador se llevaron a cabo varias pruebas - (pruebas 11 a la 18). Las mismas pruebas que se hicieron en el mezclador chico se repitieron en el mezclador grande.

Las pruebas 11, 12, 15 y 16 se llevaron a cabo en el mezclador chico. En todas las pruebas se utilizó 1 Kg de lactosa, variando la cantidad de colorante y el tiempo de mezclado. En la prueba No. 11 se mezcló 0.5 g del colorante durante una hora. En la prueba No. 12 también se mezcló 0.5 g del colorante pero durante 30 minutos. En las pruebas 15 y 16 sólo se mezcló 0.1 g del colorante durante 30 minutos.

Las pruebas 13, 14, 17 y 18 se llevaron a cabo en el mezclador grande. En todas las pruebas se utilizaron 8 Kg de lactosa. En la prueba No. 13 se mezclaron durante 1 hora 4 g de colorante o sea 0.5 g/Kg de lactosa. En la prueba No. 14 también se mezclaron 4 g de colorante pero durante 30 minutos. En las pruebas 17 y 18 se mezclaron 0.8 g de colorante o sea 0.1 g/Kg de lactosa durante 30 minutos.

Todas las pruebas en ambos mezcladores se llevaron a cabo a una velocidad de 25 RPM. Aquí no se varió la velocidad pues las 25 RPM es la velocidad óptima para estos dos tamaños de mezcladores.

Las muestras se tomaron en cada caso a los 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 minutos respectivamente. Se tomaron tres muestras a cada tiempo. Siempre se tomaron con la V hacia arriba; una muestra de cada lado de la V y la tercera - de la parte inferior de la V. Estas muestras se analizaron y se trazaron las gráficas correspondientes.

TABLA III
MEZCLADOR DE CORAZAS GEMELAS DE BAJA CAPACIDAD

<i>Prueba No.</i>	<i>Vel. RPN</i>	<i>Carga (Lactosa)</i>	<i>Cantidad Co- lorante rojo No. 4 (g)</i>	<i>Tiempo de - Mezclado (Min.)</i>
11	25	1000	0.5	60
12	25	1000	0.5	30
15	25	1000	0.1	30
16	25	1000	0.1	30

MEZCLADOR DE CORAZAS GEMELAS DE CAPACIDAD MEDIA

13	25	8000	4	60
14	25	8000	4	30
17	25	8000	0.8	30
18	25	8000	0.8	30

c) Mezclador de precisión

En este mezclador también se hicieron varias pruebas (de la prueba 19 a la prueba 22).

En este mezclador se usaron 30 kilogramos de lactosa para que estuviera en su capacidad óptima.

En la prueba 19 se pusieron 15 g de colorante o sea 0.5 g por kilogramo de lactosa. La prueba No. 20 fue igual. En la prueba No. 21 se pusieron 3 g de colorante o sea 0.1 g por kilogramo de lactosa. Lo mismo se hizo en la prueba 22.

Todas estas pruebas se llevaron a cabo a una velocidad de la flecha de 80 RPN.

Este mezclador tiene un ciclo de mezclado muy breve y por lo tanto se mezcló durante 3 minutos tomando muestras a los 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150 y 180 segundos - respectivamente. Se tomaron tres muestras en cada tiempo. Las muestras se tomaron dos de la parte superior del mezclador, una del lado derecho y otra del lado izquierdo y la tercera - se tomó de la parte inferior del mezclador por medio de un -- punto de toma de muestras que tiene el mezclador colocada en la parte lateral inferior.

TABLA IV

MEZCLADOR DE PRECISION DE ALTA CAPACIDAD

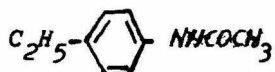
Prueba No.	Vel. RPM	Carga (Lactosa) (Kg)	Cantidad Colorante Rojo No. 4 (g)	Tiempo de Mezclado (Min.)
19	80	30	15	3
20	80	30	15	3
21	80	30	3	3
22	80	30	3	3

5. Pruebas con principio activo.

Con la serie de pruebas anteriores en los tres mezcladores se puede llegar a conclusiones a cerca de la eficiencia de cada uno de ellos, sin embargo se hicieron una serie de pruebas con un principio activo para que las conclusiones

fueran más completas y reales. El principio activo utilizado fué la Fenacetina.

La Fenacetina o acetofenetidina tiene la siguiente fórmula:



Su fórmula condensada es $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, con un peso molecular de 179.22.

La fenacetina se presenta como cristales brillantes - blancos, usualmente escamas o como polvo fino, es inodora, - con un sabor ligeramente amargo y es estable al aire. Su solución saturada es neutral al papel tornasol. La utilizada - en las pruebas fué en forma de escamas.

Solubilidad - Un gramo se disuelve en 1300 ml de agua, en 15 ml de alcohol, 15 ml de cloroformo y en 130 ml de éter. Un gramo se disuelve en 85 ml de agua hirviente y 3 ml de -- alcohol hirviente.

La fenacetina se funde entre 134° y 136°C .

La fenacetina se usa ampliamente como analgésico y -- antipirético. La dosis usual es de 300 mg cada 4 horas. No - debe de usarse por períodos prolongados porque puede presentar nefrotoxicidad (13, 14).

Con este principio activo y con lactosa se realizaron las siguientes pruebas en los mezcladores. Se hicieron de -- la prueba 23 a la 27. Se realizó una prueba en cada mezclador.

La prueba No. 23 se llevó a cabo en el mezclador planetario chico. Se mezcló 1 Kg de lactosa con 5 g de fenacetina, a una velocidad de 60 RPM. La prueba No. 24 se llevó a -

cabo en el mezclador planetario grande. Se mezclaron 6 Kg de lactosa con 30 g de fenacetina a la misma velocidad. La prueba No. 25 se llevó a cabo en el mezclador de corazas gemelas chico. Se mezcló 1 Kg de lactosa con 5 g de fenacetina a una velocidad de 25 RPM y la prueba No. 26 se llevó a cabo en el mezclador de corazas gemelas grande. Se mezclaron 8 Kg de lactosa con 50 g de fenacetina a 25 RPM. En todas estas pruebas se mezcló durante 30 minutos y se sacaron muestras a los 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos. Se sacaron dos muestras a cada tiempo. Una de la parte superior de los mezcladores y otra de la parte inferior.

La prueba No. 25 se llevó a cabo en el mezclador de precisión. Se utilizaron 30 Kg de lactosa y 150 g de fenacetina a una velocidad de la flecha de 80 RPM. Se mezcló durante 3 minutos tomando muestras a los 60, 120 y 180 segundos. Se tomaron dos muestras a cada tiempo.

TABLA V
MEZCLAS CON PRINCIPIO ACTIVO (Fenacetina)

Prueba No.	Tipo de Mezclador (*)	Vel. RPM	Capacidad (Litros)	Carga Lacto- sa (g)	Cantidad Fenaceti na (g)	Tiempo de Mez clado (Min)
23	A	60	5	1000	5	30
24	A	60	20	6000	30	30
25	B	25	5	1000	5	30
26	B	25	25	8000	40	30
27	C	80	141.6	30000	150	3

(*) A Mezclador Planetario B; Mezc. Corazas Gemelas C; Mezc. Precisión
Todas estas muestras se analizaron para trazar las -

gráficas correspondientes. La fenacetina tiene un máximo de absorban-
 cia en el espectrofotómetro en el ultravioleta de 250 nm
 y sus soluciones alcohólicas tienen el mismo máximo de absor-
 bancia (15). Para analizar las muestras se pesó 1 g de la mues-
 tra, se disolvió en 50 ml de alcohol absoluto, se filtró para
 quitar la lactosa y del filtrado se tomaron 5 ml. que se afo-
 raron a 50 ml. con alcohol absoluto. Luego se preparó un stan-
 dard pesando 25 mg de fenacetina y 1 g de lactosa, y se disol-
 vieron en 50 ml. de alcohol absoluto, se filtró y se tomó 1 ml,
 se aforó a 50 ml con alcohol absoluto, quedando una concentra-
 ción final de 10 mcg/ml, que es la cantidad teóricamente pre-
 sente en el problema si estuviera bien mezclado. El blanco fue
 también adicionado con lactosa y después filtrado, por si la -
 lactosa pudiera influir en la absorción. Después de leer en --
 el espectro las muestras y compararlas con un standar, los cál-
 culos para obtener la cantidad de principio activo por gramo-
 de muestra fueron las siguientes:

$$\frac{\text{Absorción del problema}}{\text{Absorción del standard}} \times \frac{\text{Peso st.}}{\text{aforo}_1} \times \frac{\text{alícuota}_1}{\text{aforo}_2} \times \frac{\text{aforo}_1}{\text{Peso Prob.}} \times \frac{\text{aforo}_2}{\text{alícuota}_1} \quad (16)$$

Con estos cálculos se obtuvieron los datos y se trazaron las -
 gráficas correspondientes.

6. Análisis estadístico

Como una herramienta para interpretar los fenómenos en
 los cuales se involucran muchas variables y un gran número de -
 sucesos en forma útil, la estadística tiene muchas aplicacio-
 nes. El mezclado de sólidos es un tema ideal para el análisis

estadístico. Las condiciones de muestreo, la relativamente grande población de un lote comparada con una muestra, la idea del movimiento al azar que produce una distribución al azar de las partículas, todos estos factores sugieren una estimación de los datos por el método estadístico.

Debido a lo anterior se utilizó el método estadístico para evaluar los datos obtenidos en las pruebas realizadas en los mezcladores y así sacar la eficiencia real de éstos, ya que las gráficas obtenidas son muy similares y hay cierta dificultad en su apreciación.

Para la evaluación estadística se tomaron los datos obtenidos en las mezclas de lactosa con 0.1 g de color rojo No. 4 por kilogramo de lactosa, así como también para 0.5 g del mismo. Dichos datos aparecen en las tablas correspondientes a los resultados, donde se han anotado los valores de la desviación standard para cada par de pruebas iguales. Esto se hizo con el objeto de tener datos suficientes para poder obtener dicha desviación.

Ejemplo:

Mezclador Planetario de baja capacidad

	2.5 min.	$(x_i - \bar{x})^2$	
	x_i		
Prueba 1 -	365	18 225	$\bar{x} = 500$
	375	15 625	
	364	18 496	
Prueba 2 -	486	196	
	505	25	
	505	25	

$$\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 = 52\,592$$

$$\frac{52\,592}{n-1} = \frac{52\,592}{6-1} = 10\,518.4$$

$$\sqrt{10\,518.4} = 102.55$$

$$\therefore s = 102.55$$

RESULTADOS

Los resultados están reunidos en las Tablas VI a X, -
cuyos datos han sido extraídos de las curvas correspondien-
tes a las figuras 9 a 22.

TABLA VI

VALORES DE INDICE DE MEZCLADO EN MEZCLADORES PLANETARIO Y DE CORAZAS GEMELAS DE BAJA CAPACIDAD (5 l), EN UN SISTEMA LACTOSA-COLORANTE ROJO # 4.

Prueba No.	Tipo de Mezclador (*)	Vel. RPM	Capacidad (litros)	Carga (Lactosa (g))	Cantidad Colorante Rojo # 4 (g)	Cantidad de colorante encontrada (mcg/g) A Los intervalos de tiempo indicados (min)							Desviación Standard t = minutos						
						2.5	5	10	15	20	25	30	2.5	5	10	15	20	25	30
1	A	60	5	1000	0.5	365	445	545	495	492	507	490							
						375	416	466	473	470	479	482							
						364	451	490	500	466	492	477							
2	A	60	5	1000	0.5	486	495	495	495	486	532	511							
						505	492	505	490	502	502	502							
						505	500	522	513	497	495	532	102.55	50.14	27.62	14.47	21.58	17.92	20.50
11	B	25	5	1000	0.5	364	456	587	505	492	490	500							
						659	442	462	479	495	495	486							
						403	470	458	484	545	507	502							
12	B	25	5	1000	0.5	511	492	509	492	525	520	520							
						667	497	520	495	509	502	507							
						458	497	492	479	495	477	502	128.80	35.44	47.58	15.82	23.85	14.87	11.42
5	A	60	5	1000	0.1	102	92	85	102	95	102	114							
						85	95	126	112	105	107	95							
						117	112	92	95	92	126	112							
6	A	60	5	1000	0.1	95	73	102	112	105	114	109							
						121	105	92	105	112	112	109							
						109	85	92	107	102	119	121	14.59	15.56	14.81	8.84	8.15	16.91	13.91
15	B	25	5	1000	0.1	126	92	117	112	100	117	121							
						100	126	97	117	88	129	107							
						71	95	83	97	100	121	112							
16	B	25	5	1000	0.1	90	119	100	105	105	97	119							
						109	109	117	126	114	124	138							
						100	117	88	97	107	92	105	18.42	17.29	14.28	15.17	9.09	21.07	22.19

(*) A: mezclador planetario;
B: mezclador de corazas gemelas.

TABLA VII

VALORES DE INDICE DE MEZCLADO EN MEZCLADORES PLANETARIO Y DE CORAZAS
GEMELAS DE CAPACIDAD MEDIA (20-25 l), EN UN SISTEMA LACTOSA-COLORANTE
ROJO # 4

Prueba No.	Tipo de Mezclador (*)	Vel. RPM	Capacidad (litros)	Carga (Lactosa) (g)	Cantidad Colorante Rojo # 4 (g)	Cantidad de colorante encontrada (mcg/g) A los intervalos de tiempo indicados (min.)							Desviación Standard t = minutos						
						2.5	5	10	15	20	25	30	2.5	5	10	15	20	25	30
3	A	60	20	6000	3	532	505	492	490	500	490	527	24.40	12.20	25.63	11.10	9.24	21.70	20.56
						497	479	473	505	500	479	490							
						538	497	460	505	484	490	479							
4	A	60	20	6000	3	507	511	490	505	509	516	482	24.40	12.20	25.63	11.10	9.24	21.70	20.56
						486	507	525	509	497	527	511							
						516	490	513	516	509	527	520							
13	B	25	25	8000	4	295	470	380	417	438	456	477	174.33	86.03	93.98	61.23	475.90	42.31	23.83
						277	321	393	426	500	451	453							
						262	557	365	426	562	434	505							
14	B	25	25	8000	4	482	482	495	497	479	500	502	174.33	86.03	93.98	61.23	475.90	42.31	23.83
						448	482	500	473	482	486	497							
						477	513	492	513	492	492	492							
7	A	60	20	6000	0.6	90	92	105	88	105	85	109	12.70	21.04	22.00	10.42	10.43	18.47	15.92
						90	85	109	95	107	100	88							
						105	88	105	97	114	121	119							
8	A	60	20	6000	0.6	107	131	119	95	107	129	109	12.70	21.04	22.00	10.42	10.43	18.47	15.92
						78	88	133	88	109	114	124							
						107	126	129	115	112	102	95							
17	B	25	25	8000	0.8	66	92	88	105	105	107	121	29.21	26.08	14.51	11.52	10.37	21.71	21.57
						100	97	95	119	97	105	124							
						71	90	76	90	90	129	78							
18	B	25	25	8000	0.8	105	73	88	105	114	131	121	29.21	26.08	14.51	11.52	10.37	21.71	21.57
						66	100	92	97	92	80	119							
						133	150	90	88	112	109	95							

(*) A: mezclador planetario;
B: mezclador de corazas gemelas.

TABLA IX
VALORES DE INDICE DE MEZCLADO EN MEZCLADORES PLANETARIOS EN
DOS CAPACIDADES DISTINTAS, EN UN SISTEMA LACTOSA-COLORANTE
ROJO # 4

Prueba No.	Vel. RPM	Capacidad (litros)	Carga (Lactosa) (g)	Cantidad Colorante Rojo # 4 (g)	Cantidad de colorante encontrada (mcg/g) a los intervalos de tiempo indicados (min.).						
					2.5	5	10	15	20	25	30
9	40	5	1000	0.5	482	393	445	460	479	477	492
					388	418	513	482	477	492	460
					340	434	473	479	486	527	490
10	40	20	6000	3	460	477	538	497	547	490	486
					462	473	495	513	500	500	497
					453	486	490	495	470	479	502

TABLA X

VALORES DE INDICE DE MEZCLADO EN MEZCLADORES PLANETARIO DE CORAZAS GEMELAS DE PRECISION EN UN SISTEMA LATOSA-FENACETINA.

Prueba No.	Tipo de Mezclador (*)	Vel. RPN.	Capacidad (Litros)	Carga (Lactosa) (g)	Cantidad Fenacetina (g)	Cantidad de Fenacetina encontrada (mg/g) a los intervalos de tiempo indicados (min.)						
						2.05	5	10	15	20	25	30
23	A	60	5	1000	5	4.36	5.06	5.13	5.05	4.60	4.60	5.57
						5.00	4.59	5.37	4.51	4.96	4.41	5.17
24	A	60	20	6000	30	4.35	4.75	4.57	5.00	5.26	5.0	3.6
						4.96	4.44	4.89	3.72	3.87	5.14	5.22
25	B	25	5	1000	5	5.53	5.37	5.31	4.89	3.98	5.2	5.37
						4.33	5.05	5.39	5.08	5.26	4.7	6.16
26	B	25	25	8000	40	2.15	4.45	4.6	4.5	4.57	5.3	5.96
						4.51	5.52	4.51	5.07	4.98	4.97	4.48
27	C	80	141.6	30 000	150	segundos						
						60	120	180				
						4.97	5.13	5.17				
						5.04	3.7	4.6				

(*) A: Mezclador planetario;

B: mezclador de corazas gemelas;

C: mezclador de precisión.

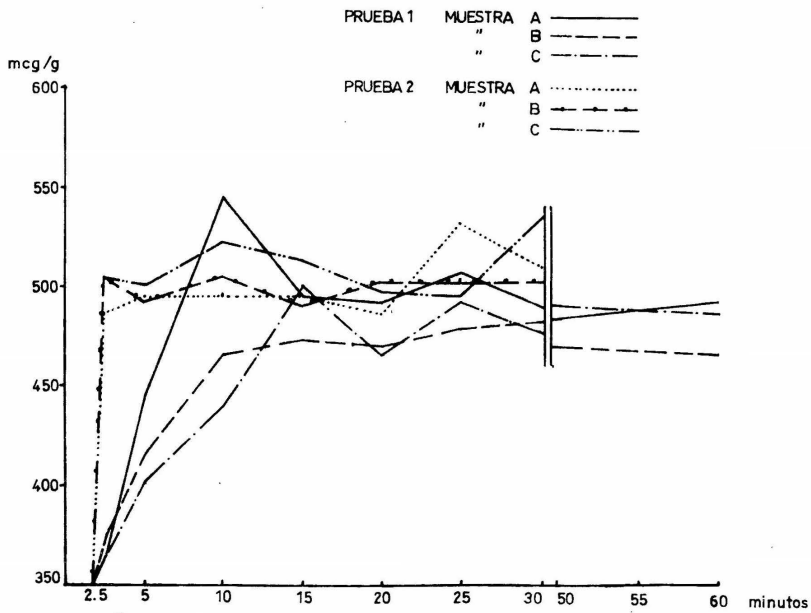


Fig. 9. Velocidad de mezclado en un mezclador planetario de baja capacidad, con una carga de 1 Kg de lactosa y 0.5 g de colorante rojo No. 4, a una velocidad de 60 RPM.

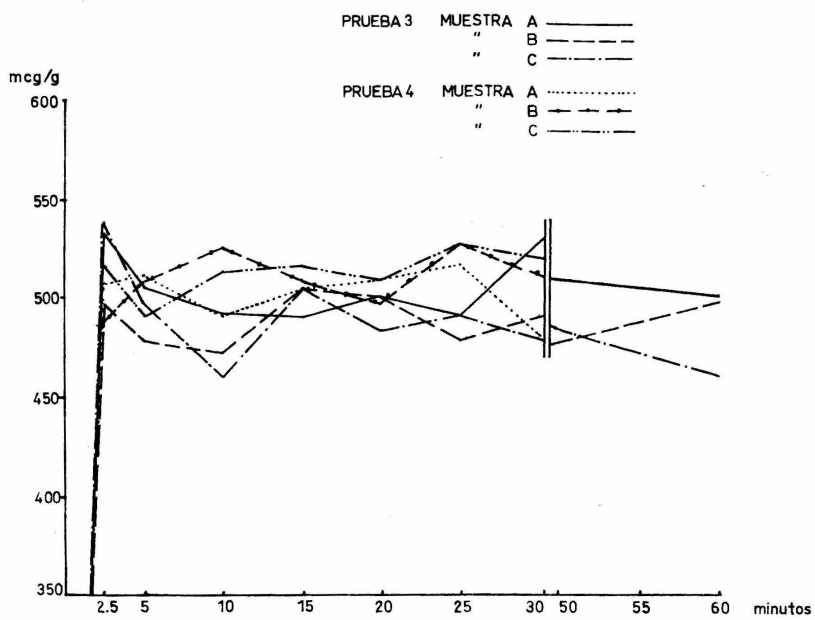


Fig. 10. Velocidad de mezclado en un mezclador planetario de capacidad media, con l carga de 1 Kg. de lacto sa y 3 g. de colorante rojo No. 4 a una velocidad de 60 RPM.

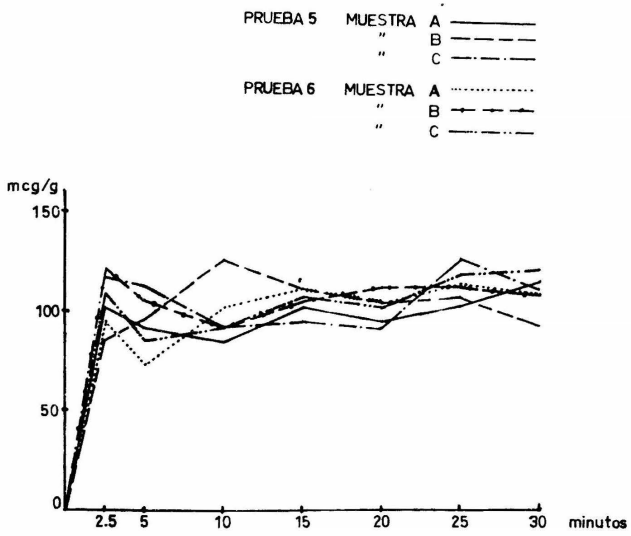


Fig. 11. *Velocidad de mezclado en un mezclador planetario de baja capacidad, con l carga de 1 Kg de lactosa y 0.1 g de colorante roja No. 4, a una velocidad de 60 RPM.*

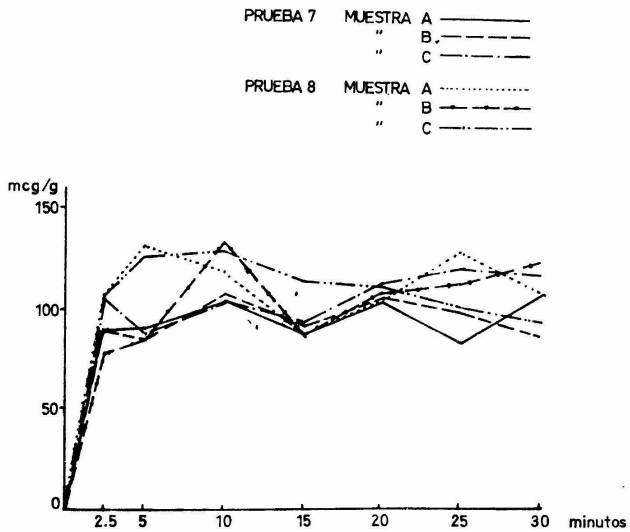


Fig. 12. Velocidad de mezclado en un mezclador planetario de capacidad media, con l carga de 6 kg de lactosa y 0.6 g de colorante rojo No. 4, a una velocidad de 60 RPM.

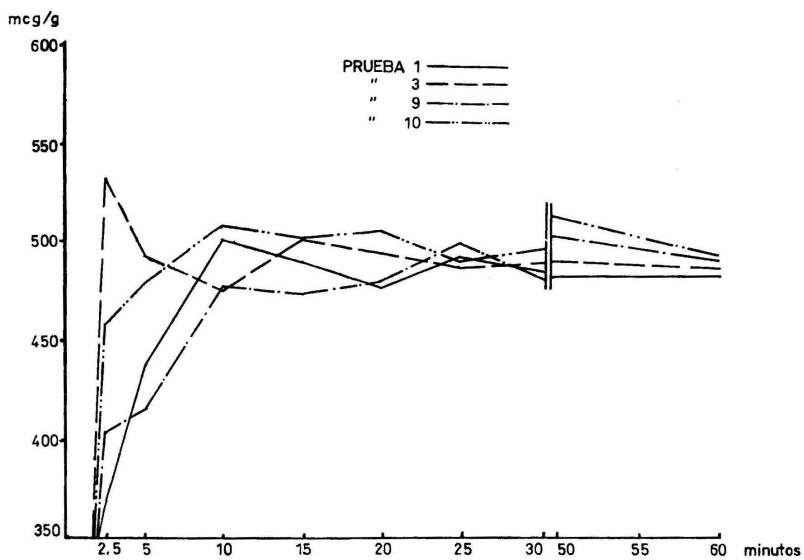


Fig. 13. Curvas promedio de la velocidad de mezclado en un mezclador planetario de baja capacidad con una carga de 1 Kg de lactosa y 0.5 g de Colorante Roja # 4 a una velocidad de 60 RPM (Prueba 1) y a una velocidad de 40 RPM (Prueba 9). Curvas promedio de la velocidad de mezclado en un mezclador planetario de capacidad media, con una carga de 6 Kg. de lactosa y 3 g de colorante rojo # 4 a una velocidad de 60 RPM (prueba 3) y a una velocidad de 40 RPM (Prueba 10).

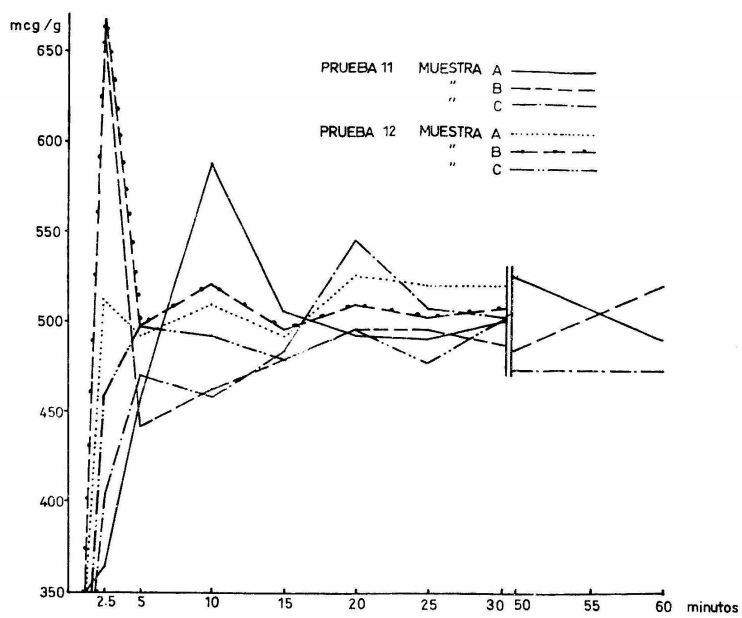


Fig. 14. Velocidad de mezclado en un mezclador de corazas gemelas de baja capacidad, con una carga de 1 Kg de lactosa y - 0.5 g de colorante rojo # 4, a una velocidad de 25 RPM.

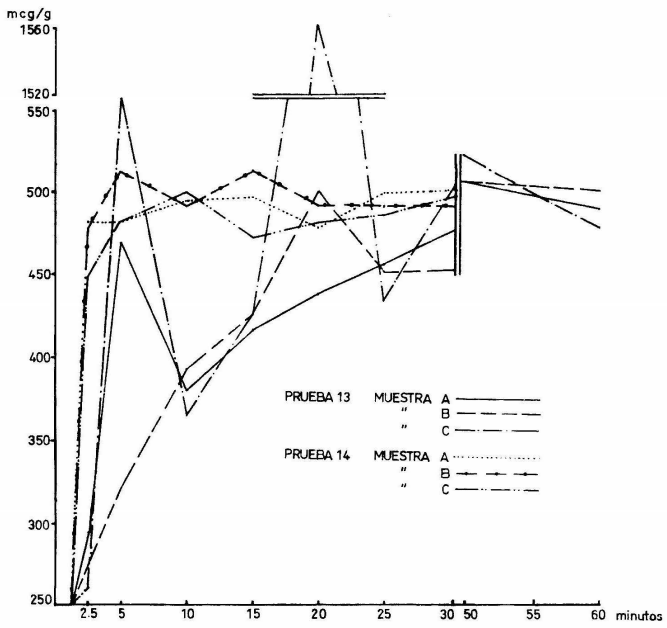


Fig. 15. Velocidad de mezclado en un mezclador de corazas gemelas de capacidad media, con una carga de 8 Kg de lactosa y 4 g de colorante rojo # 4 a una velocidad de 25 RPM.

PRUEBA 15	MUESTRA A	———
	"	- - - - -
	"	· · · · ·
PRUEBA 16	MUESTRA A	· · · · ·
	"	- - - - -
	"	———

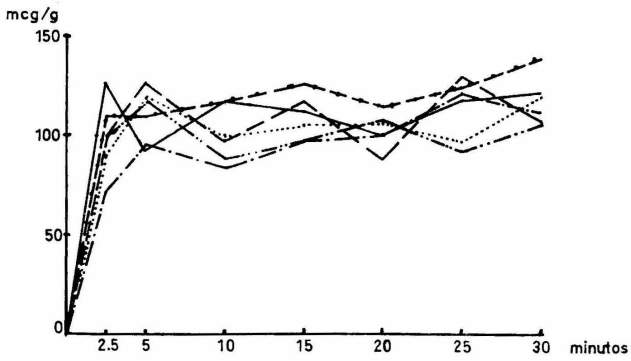


Fig. 16. Velocidad de mezclado en un mezclador de corazas gemelas de baja capacidad con una carga de 1 Kg de lactosa y 0.1 g de colorante rojo # 4, a una velocidad de 25 RPM.

PRUEBA 17	MUESTRA A	—
	" B	- - -
	" C	— · —
PRUEBA 18	MUESTRA A	· · · · ·
	" B	- - -
	" C	— · —

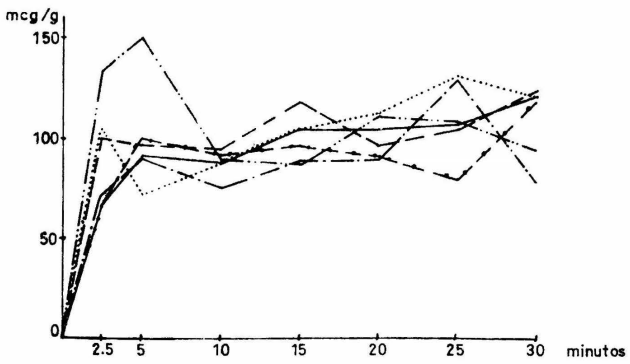


Fig. 17. Velocidad de mezclado en l mezclador de corazas gemelas de capacidad media con una carga de de 8 Kg de lactosa y 0.8 g de colorante rojo # 4, a una velocidad de 25 RPM.

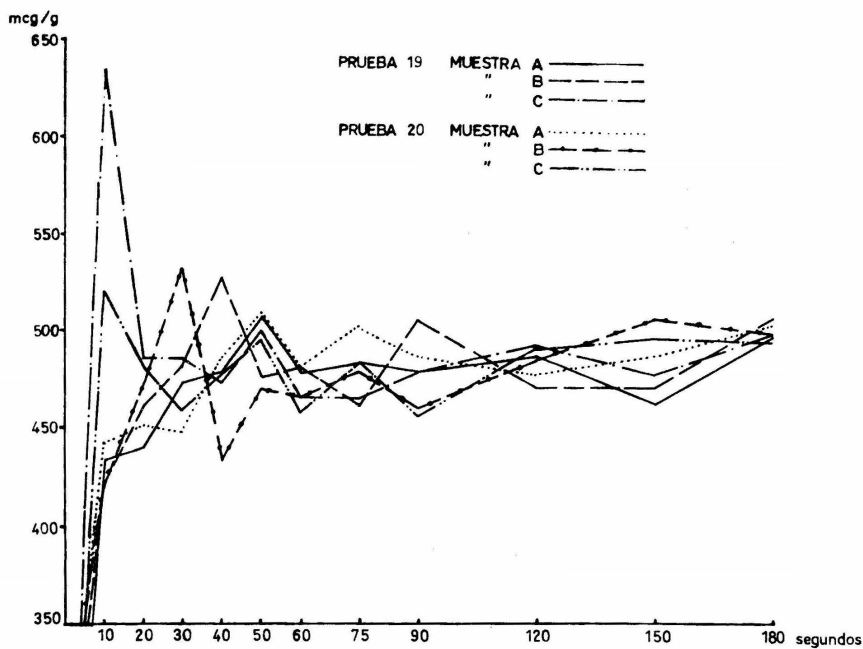


Fig. 18. Velocidad de mezclado en un mezclador de precisión de - alta capacidad, con una carga de 30 Kg. de lactosa y 15 g de Colorante Rojo # 4, a una velocidad de 80 RPM.

PRUEBA 21	MUESTRA A	———
	"	- - - - -
	"	· · · · ·
PRUEBA 22	MUESTRA A	· · · · ·
	"	———
	"	- - - - -

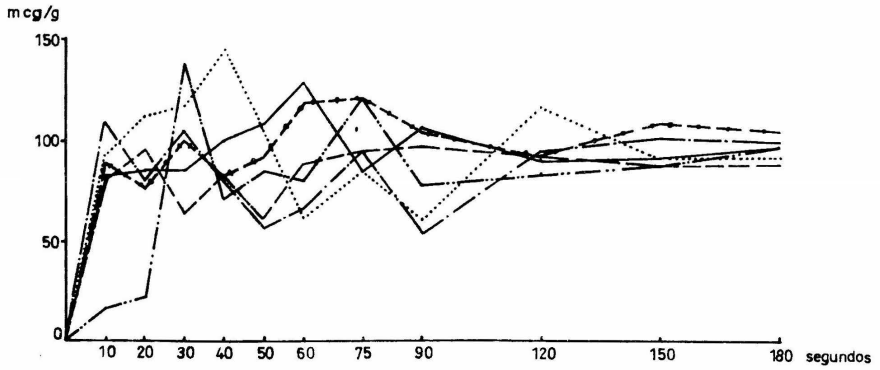


Fig. 19. Velocidad de mezclado en un mezclador de precisión de -- alta capacidad, con una carga de 30 Kg de lactosa y 3 g de colorante rojo # 4, a una velocidad de 80 RPM.

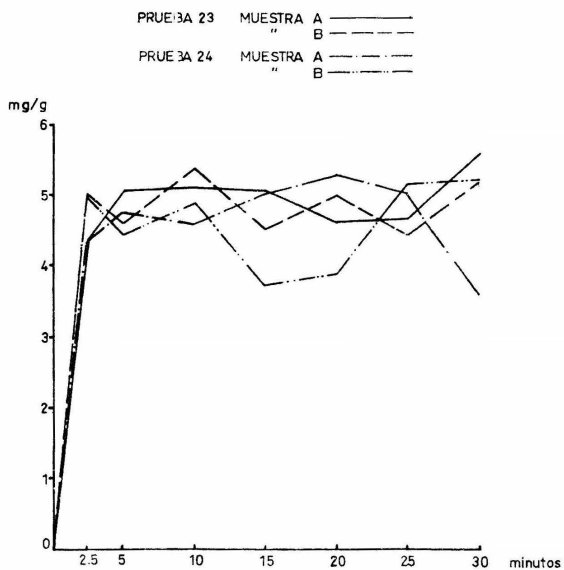


Fig. 20. (Prueba 23) Velocidad de mezclado en un mezclador planetario de baja capacidad con una carga de 1 Kg. de lactosa y 5 g de fenacetina a una velocidad de 60 RPM. (prueba 24) Velocidad de mezclado en un mezclador planetario de capacidad media con 1 carga de 6 Kg de lactosa y 30 g de fenacetina, a una velocidad de 60 RPM.

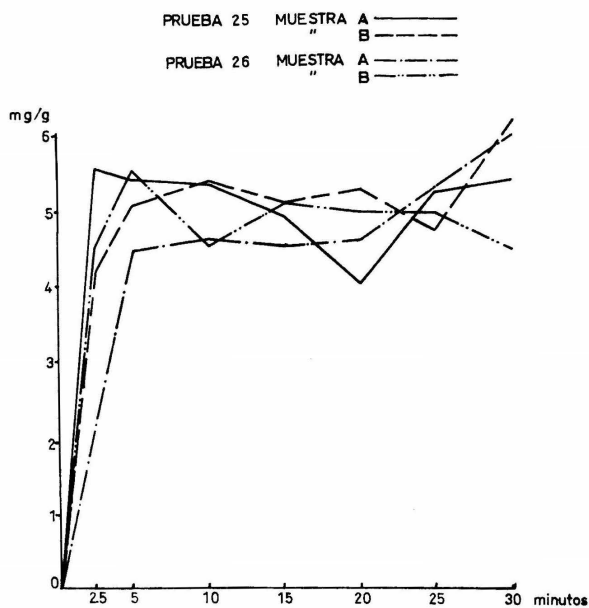


Fig. 21. (Prueba 25) Velocidad de mezclado en un mezclador de -- corazas gemelas de baja apacidad con una carga de 1 Kg. de lactosa y 5 g de fenacetina a una velocidad de 25 RPN.
 (Prueba 26) Velocidad de mezclado en un mezclador de corazas gemelas de capacidad media con una carga de 8 Kg de lactosa y 40 g de fenacetina, a una velocidad de 25 RPN.

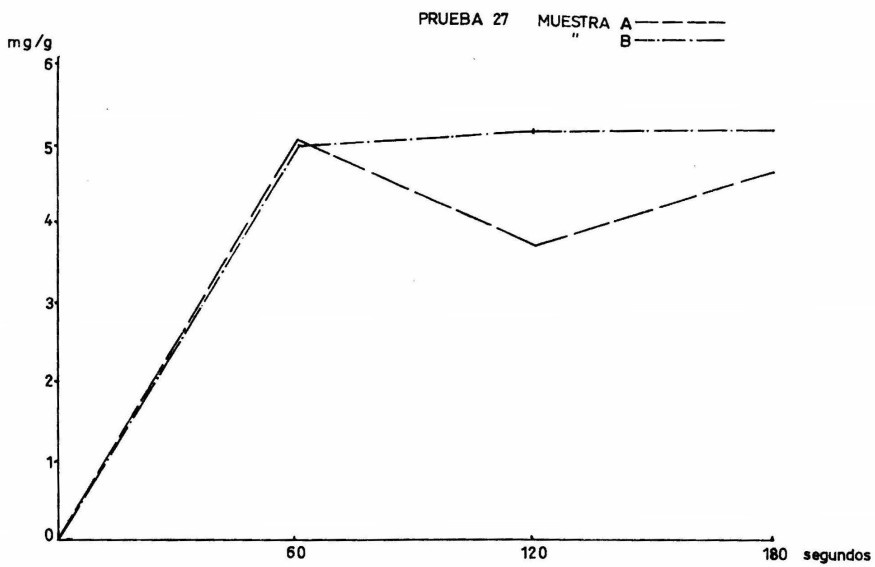


Fig. 22. Velocidad de mezclado en un mezclador de precisión de alta capacidad con una carga de 30 Kg de lactosa y 150 g de fenacetina, a una velocidad de 80 RPM.

DISCUSION

En la siguiente discusión se van a interpretar las gráficas correspondientes a las pruebas hechas en los distintos mezcladores.

Con el mezclador planetario, tanto en el de baja capacidad (5 l) como en el de capacidad media (20 l) se llega a un mezclado óptimo entre los 15 y los 20 minutos, utilizando en ambos casos colorante Rojo No. 4. Esto puede apreciarse en las figuras 9, 10, 11 y 12.

Cuando se utiliza fenacetina en lugar de colorante, el mezclador de baja capacidad llega a un óptimo a los 15 minutos y el de capacidad media hasta los 25 minutos (figura - 20).

En el mezclador de corazas gemelas observamos que hubo una mejor mezcla con concentraciones de 0.1 g/Kg de colorante Rojo # 4 que con 0.5 g/Kg. Esto se ve en las figuras 14, 15, 16 y 17. Estos resultados son opuestos a los esperados, ya que supuestamente es más difícil la mezcla cuanto más pequeña sea la concentración.

Con 0.1 g/Kg la mezcla es homogénea a partir de los 10 minutos del inicio de la operación en ambos casos (figuras 16 y 17). Sin embargo a concentraciones de 0.5 g/Kg la mezcla es homogénea a partir de los 15 minutos del inicio de la operación en el mezclador de capacidad baja y a partir de los 25 minutos en el mezclador de capacidad media (figuras 14 y 15 respectivamente). Por otra parte, en la figura - 15, donde se representa la mezcla de 0.5 g/Kg de colorante en el mezclador de capacidad media, se observa que las curvas

son muy irregulares. Esto podría indicar que la operación de mezclado no es eficiente en este mezclador, pero comparándola con el resto de las curvas se aprecia que sí se alcanza una buena mezcla.

La irregularidad de las curvas puede ser indicativa de algún posible error en el tamizado del colorante, o tal vez la presencia de humedad en la lactosa con la consecuente deficiencia en la calidad del mezclado. En general se observa que las mezclas son más homogéneas en el mezclador de baja capacidad.

El comportamiento del mezclado es similar cuando se utiliza fenacetina, llegando a un máximo de homogeneización a los 20-25 minutos de iniciada la operación (figura 21), momento en el cual se inicia a su vez el fenómeno de desmezclado, a juzgar por la notoria divergencia de las cuatro curvas (figura 21).

Si se establece una comparación entre el mezclador planetario de baja capacidad y el mezclador de corazas gemelas también de baja capacidad a concentraciones de colorante de 0.5 g/Kg (figuras 9 vs. 14) se notará que el mezclador planetario ofrece una mayor homogeneidad de mezclado. No obstante al utilizar concentraciones menores de colorante (0.1 g/Kg) el grado de homogeneización en ambos mezcladores es aparentemente igual (figuras 11 y 16).

En los mezcladores de mediana capacidad ocurre el mismo fenómeno: con 0.5 g/Kg de colorante el mezclador planetario es más eficiente (figuras 10 y 15) y con 0.1 g/Kg los dos son igualmente eficientes (figuras 12 y 17).

Al comparar el mezclador planetario con el mezclador de precisión se puede decir que el mezclador de precisión produce una mezcla homogénea constante a partir de los 2 a 3 minutos de iniciada la operación, con ambas concentraciones de colorantes, mientras que el mezclador planetario, tanto de baja capacidad como de capacidad media llega a una mezcla homogénea hasta los 20 minutos de iniciada la operación, aunque en este caso la calidad del mezclado en ambos equipos es igual (figuras 9, 10, 11, 12, 18 y 19).

Con fenacetina el comportamiento es similar en este tipo de mezcladores (figuras 20 y 22).

Así mismo, comparando el mezclador de corazas gemelas con el mezclador de precisión observamos el mismo fenómeno que en el caso de la comparación anterior; el mezclador de precisión llega a un mezclado óptimo en 2 minutos y se mantiene hasta los 3 minutos, mientras que el de corazas gemelas lo hace hasta los 20 minutos, pero en este caso la calidad es superior en el mezclador de precisión (figuras 14, 15, 16, 17, 18 y 19).

Con fenacetina sucede lo mismo, pero la mezcla sí es de la misma calidad en ambos mezcladores (figuras 21 y 22).

En los mezcladores planetarios además de las pruebas a 60 RPM se llevaron a cabo pruebas a 40 RPM.

En el mezclador de baja capacidad no se observa ninguna diferencia, y en ambos casos se llega a la mezcla óptima entre 20-25 minutos (figura 13). De donde se puede inferir que una variación de la velocidad del mezclador dentro de este rango, no afecta la eficiencia del mezclado.

Ahora en general vemos que las mezclas con colorante fueron más homogéneas que con el principio activo (fenacetina). Esto probablemente se debe a que tanto la lactosa como el colorante fueron homogeneizados al ser pasados por malla 30 (595 μ). La fenacetina en cambio, se presenta en forma de escamas y con partículas de un rango de 700 a 800 μ , que fue lo que posiblemente dificultó el mezclado. Al final de la operación se encontró una mezcla satisfactoria de fenacetina-lactosa, aunque no tan homogénea como aquellas en las que se utilizó colorante.

CONCLUSIONES

Después de haber llevado a cabo varias pruebas en los distintos mezcladores y de haber analizado las gráficas correspondientes en la discusión anterior, a continuación se enuncian las conclusiones obtenidas en este trabajo:

1.- El mezclador planetario de capacidad media y el de baja capacidad, son igualmente eficientes.

2.- El mezclador de corazas gemelas de baja capacidad resultó ser más eficiente que el de capacidad media.

3.- El mezclador planetario de capacidad media es más eficiente que el mezclador de corazas gemelas de capacidad media con concentraciones de colorante de 0.5 g/Kg. Con concentraciones de 0.1 g/Kg son igualmente eficientes.

4.- El mezclador planetario de baja capacidad es más eficiente que el mezclador de corazas gemelas de baja capacidad con concentraciones de colorante de 0.5 g/Kg. Con 0.1 g/Kg son igualmente eficientes.

5.- Los mezcladores planetarios en sus dos capacidades tienen la misma eficiencia a 60 RPM como a 40 RPM. No hay diferencia en el tiempo de mezclado. De donde se concluye que una disminución del 33% en la velocidad de rotación del mezclador planetario no originó ningún efecto sobre la eficiencia del mezclado.

6.- El mezclador de precisión es mucho más eficiente que el mezclador planetario y que el de corazas gemelas, en sus dos capacidades, ya que se requiere solamente el 10% de tiempo para obtener una calidad de mezclado similar.

7.- Con el colorante las mezclas fueron más homogéneas que con fenacetina, demostrando que cuando el tamaño de partícula es homogéneo y la forma de las partículas parecida, la mezcla es más homogénea.

8.- Con respecto a la figura 15, observamos que siempre puede haber alguna irregularidad en el mezclado, que no depende del equipo, por lo que hay que controlar el mezclado constantemente.

9.- La conclusión más práctica que puede sacarse de este trabajo, habiendo establecido ya las comparaciones correspondientes en los distintos equipos, es la importancia básica del tiempo de mezclado. El proceso de mezclado debe terminar en el momento en que se alcanza el punto óptimo de mezclado, ya que si se sigue adelante el fenómeno será reversible, produciendo desmezclado. Es de importancia básica entonces estudiar experimentalmente cada sistema de polvos a mezclar con objeto de determinar el punto óptimo de mezclado, evitando así la mala práctica que se lleva a cabo actualmente en la industria farmacéutica de predeterminar tiempos de mezclado al azar, o basados en otros sistemas no necesariamente con el mismo comportamiento.

Estas conclusiones están tabuladas en la Tabla XI.

TABLA XI
CONCLUSIONES DE LA COMPARACION DE EFICIENCIAS
ENTRE DISTINTOS EQUIPOS

Tipos de (*) mezclador	RESULTADOS
P vs. p	Igualmente eficientes.
P vs. C	Es más eficiente P con 0.5 g/Kg de colorante e igualmente eficiente con 0.1 g/Kg.
C vs. c	c es más eficiente.
p vs. c	Es más eficiente p con 0.5 g/Kg de colorante e igualmente eficientes con 0.1 g/Kg.
L vs. P	L es más eficiente.
L vs. p	L es más eficiente.
L vs. C	L es más eficiente.
L vs. c	L es más eficiente.

(*) P: Mezclador planetario de capacidad media; p: Mezclador planetario de baja capacidad; C: Mezclador de corazas gemelas de capacidad media; c: Mezclador de corazas gemelas de baja capacidad; L: Mezclador de precisión.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ganderton D.- *Unit Processes in Pharmacy.*- William Heinemann Medical Books Ltd.- Londres.- 1968.
- (2) Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L.- *The theory and practice of Industrial Pharmacy.*- Lea & Febiger.- Philadelphia, Pa.- 1970.
- (3) Mc Cabe L.W., Smith C.J.- *Operaciones básicas de Ingeniería Química.*- Volumen II.- Editorial Reverté, S.A.- Barcelona.- 1968.
- (4) Danckwerts P.V. *Research*, 6, 355 (1953).
- (5) Fisher J.J.- *Mezcla de sólidos con sólidos.*- *Chemical Engineering*, agosto 8, 1960.
- (6) Parrot L.E.- *Pharmaceutical Technology.*- Burgess Publishing Company.- Minneapolis, Minn.- 1970.
- (7) Sterbacek Z., Tausk P.- *Mixing in the Chemical Industry.*- 1a. edición en inglés.- Pergamon Press.- Londres.- 1965.
- (8) Cahn D.S., Fuerstenau D.W., Healy T.W., Hogg R., y Rose H.E.- *Mecanismo difusional del mezclado sólido-sólido.*- *Nature* -- (London), 209: 494 (1966).
- (9) Train D. *Pharm. J.*, 185, 129 (1960).
- (10) Lacey P.M.C.- *Avances en la teoría del mezclado de partículas.* *J. appl.Chem.* 4: 257 (1954).
- (11) Perry H.J.- *Chemical Engineers' Handbook.*- 4a. edición.- - Mc. Graw Hill Book Company.- Tokyo.- 1963.
- (12) *Remington's Pharmaceutical Sciences.*- 14a. edición.- Mack - Publishing Company.- U.S.A.- 1970.
- (13) *The Merck Index.- An Encyclopedia of Chemicals and Drugs.*- - 8a. edición.- Merck & Co. Inc.- U.S.A.- 1968.
- (14) Hidalgo N.C.- *Farmacia Química.*- Editorial Alhambra, S.A.- Madrid.- 1969.
- (15) Higuchi T.- Brochman-Hanssen E.- *Pharmaceutical Analysis.*- Interscience Publishers, John Wiley and Sons.- New York.- 1961.
- (16) *The United States Pharmacopoeia.- XVIII Revisión.*- Mack Publishing Company.- Eaton, Pa.- 1970.