



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**PROCESO DE MEZCLADO Y SU IMPACTO
EN LA FABRICACION DE SOLIDOS**

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
RUBEN BARRAGAN FLORES**



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m 342180



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.

Jurado asignado:

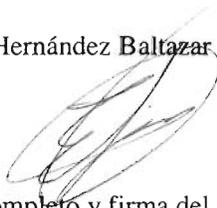
Presidente	Prof. Georgina Margarita Maya Ruiz
Vocal	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Prof. Efrén Hernández Baltazar
1er. Suplente	Prof. Pedro Salvador Valadés Eslava
2°. Suplente	Prof. Zoila Nieto Villalobos

Sitio en donde se desarrolló el tema

Facultad de Química, Ciudad Universitaria, UNAM.

Nombre completo y firma del asesor del tema

Dr. Efrén Hernández Baltazar



Nombre completo y firma del sustentante

Rubén Barragán Flores



AGRADECIMIENTOS

A Dios que me permite llegar a este día, por llenar mi vida de momentos invaluable y por darme fuerza para seguir adelante en cada prueba.

A mis padres, Rubén y Emilia, y a mi hermana, por ser mis educadores, mis guías y mis ejemplos, por todo su apoyo... por enseñarme a pescar...

A Alma Nidia por iluminar con su presencia cada día en la Facultad, por ser mi amiga más fiel y por quererme tal cual soy, por demostrarme con su ejemplo que puedo hacerlo.

A Paty, Montse y Sol por ser y estar cada vez que necesito apoyo, por contagiarme de su alegría y por su amistad incondicional.

A Miriam Rocío y Jonathan por hacer más ligero este último esfuerzo, por soportarme aún sin entenderme y por preocuparse por mí cada uno a su manera.

A Ceci, Cristina, Mayra, Samuel, Sonia y Vero por su amistad sincera, por caminar junto conmigo la mejor de las carreras.

A Ceci, Miguel, Martha, Ángeles y Alejandro por compartir conmigo su experiencia, por formar las bases de mi práctica laboral y por darme la oportunidad de integrar el grupo de Tecnología.

A quienes no puedo recordar al escribir estas páginas, a todos aquellos que sin saberlo contribuyeron para alcanzar este objetivo, de todo corazón GRACIAS.

Proceso de Mezclado y su impacto en la fabricación de Sólidos

Índice

	Página
Capítulo 1. Introducción _____	2
Capítulo 2. Información general sobre el Tema _____	2
2.1 Definición de Mezclado _____	2
2.2 Clasificación de equipos _____	3
2.3 Factores que afectan el Proceso de Mezclado _____	8
2.4 Mecanismos de Segregación _____	11
2.4.1 Percolado _____	11
2.4.2 Velocidad de partículas sobre una superficie _____	12
2.4.3 Canalización de aire _____	13
2.4.4 Empolvamiento _____	14
2.4.5 Efectos dinámicos _____	14
Capítulo 3. Discusión _____	19
Capítulo 4. Conclusiones _____	21
Capítulo 5. Bibliografía _____	23

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La fabricación de formas farmacéuticas sólidas involucra una serie de actividades en las cuales se intercambia masa y energía, a estas actividades se les conoce como operaciones unitarias farmacéuticas. El mezclado es una de ellas.

En la manufactura de formas farmacéuticas (especialmente tabletas y cápsulas), la mezcla seca de partículas es frecuentemente un paso crítico que tiene un impacto directo en la uniformidad de contenido y por lo tanto en la seguridad y eficacia del producto.

El presente trabajo ofrece un panorama general de los factores que afectan el proceso de mezclado así como los principales problemas a considerar y sus posibles soluciones.

CAPÍTULO 2. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

DEFINICIÓN DE MEZCLADO

De acuerdo a las guías SUPAC [4], el mezclado puede definirse como la reorientación de partículas unas respecto a otras a fin de alcanzar la uniformidad.

Es la operación unitaria que permite producir una distribución al azar de partículas dentro de un sistema; también puede entenderse como un sistema ordenado en el que las partículas presentan un patrón o unidad repetitiva (mezcla ordenada) [2].

Se consideran tres principios de Operación básicos a través de los cuales el mezclado puede realizarse:

a) Mezclado por difusión (Caída): Las partículas son reorientadas unas con respecto a otras cuando son colocadas en movimiento aleatorio mientras que la fricción Interparticular es reducida como resultado de la expansión del lecho de polvo (usualmente en un contenedor rotatorio); también conocido como mezclado de caída libre.

b) Mezclado por convección: Las partículas son reorientadas unas con respecto a otras como resultado de un movimiento mecánico; también conocido como mezclado con paletas.

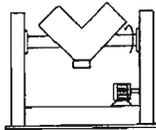
c) Mezclado neumático: Las partículas son reorientadas en relación unas con otras como resultado de la expansión de una cama de polvo por un gas.

CLASIFICACIÓN DE EQUIPOS

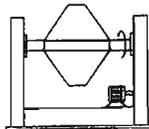
Los equipos a utilizar en el mezclado de polvos farmacéutico pueden clasificarse de acuerdo a su principio de operación en los siguientes:

1. Mezcladores por difusión (Caída libre): Las subclases entre los mezcladores de difusión se distinguen primeramente por la forma geométrica y la posición del eje de rotación. De esta manera tenemos:

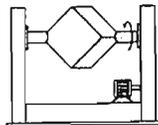
- Mezcladores en V



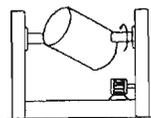
- Mezcladores de doble Cono



- Mezcladores de cubo



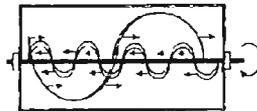
- Mezcladores de tambor horizontal/vertical.



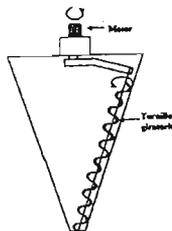
- Mezcladores estáticos continuos
- Mezcladores dinámicos continuos.

2. Mezcladores por convección: Los mezcladores por convección se dividen en subclases y se distinguen principalmente por la forma del contenedor y la geometría del impulsor.

- Mezcladores de Listón



- Mezcladores de husillo o tornillo giratorio

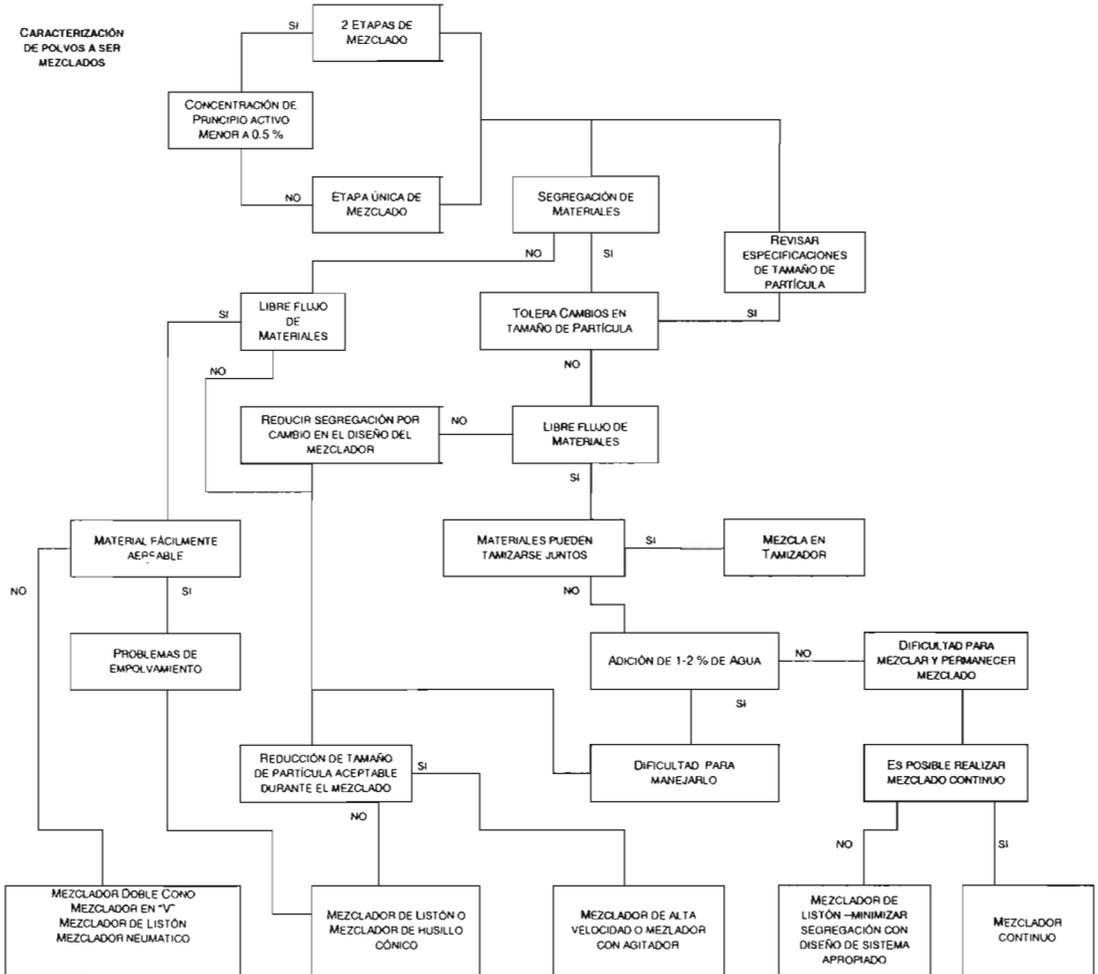


- Mezcladores Planetarios
- Mezcladores horizontales de doble brazo
- Mezcladores intensivos horizontales
- Mezcladores intensivos verticales.

3. Mezcladores neumáticos: Si bien los mezcladores neumáticos pueden diferir entre uno y otro en la geometría del contenedor, tipo de inyector de aire, etc., no se han identificado subclases.

El siguiente diagrama 1 presenta una posible secuencia que puede ser útil en la selección del mezclador adecuado de acuerdo a las características del polvo.

Diagrama 1. Secuencia para la selección de mezclador.



La selección del tipo de mezclador dependerá del material a mezclar (características como tamaño de partícula, forma, área superficial y densidad de las partículas de un polvo o granulado son factores que deben considerarse).

FACTORES QUE AFECTAN EL PROCESO DE MEZCLADO

El flujo de los sólidos es discontinuo, y se presenta en dos formas simultáneas como partícula o partículas de flujo libre y como aglomerados con movimientos no uniformes en masa [7]. La caracterización física de los polvos utilizados puede darse en estos dos niveles, en un nivel particular (propiedades asociadas a partículas individuales) como: el tamaño de partícula, distribución del tamaño de partícula, polimorfismo, etc. y en nivel de conjunto (propiedades asociadas como conjunto de partículas), como: densidad aparente y compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de compactación, etc. [5]

Tamaño de partícula.- El tamaño de partícula de los polvos, afecta el mezclado básicamente de dos formas: 1) Porque puede causar segregación y problemas de flujo y 2) Porque puede causar ordenamiento.

Las partículas más grandes (mayores a malla 60) debido a su mayor masa, fluyen mejor que las partículas finas.

Las partículas más finas, tienen una mayor área superficial, lo cual las hace más susceptibles a presentar fenómenos de atracción por cargas electrostáticas.

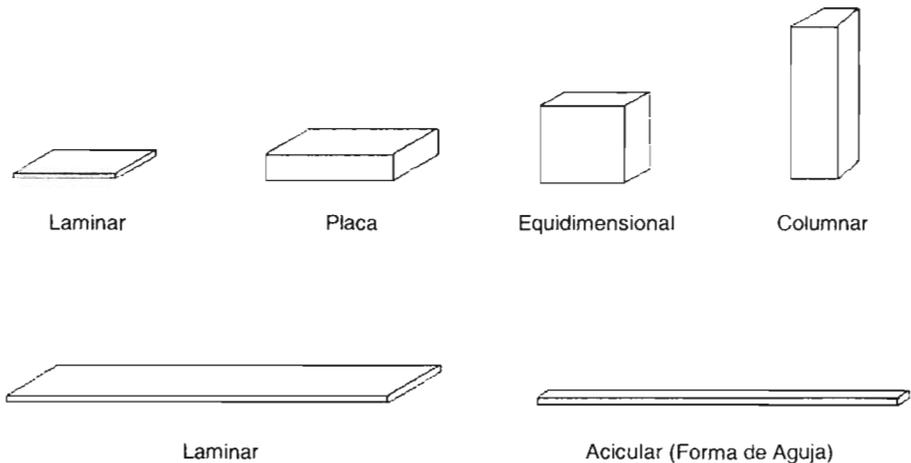
El tamaño de partícula debe ser ajustado como un estándar previo al mezclado para lo cual es posible utilizar métodos analíticos tales como microscopía, tamices, difracción láser, entre otros.

Forma de las partículas.- Las partículas casi esféricas favorecen el mezclado más que partículas con formas irregulares. Partículas planas o con formas de aguja prolongan el tiempo de mezclado debido a la agregación. El material fino cae a través de huecos (percolación) permitiendo que la segregación se presente.

Los polvos con tamaños de partícula semejante, tienden a tener buenas propiedades de flujo, pero con partículas de forma irregular, esto varía debido a las diferencias en las áreas de contacto Inter-particular.

La eliminación o reducción de partículas aciculares puede conseguirse por recristalización y/o por molienda.

Figura 1.- Descripciones comúnmente utilizadas para forma de partículas.



Densidad.- Con diferencias en las densidades en los componentes de una mezcla pueden presentarse ciertos problemas. El tiempo de mezclado se incrementa, y puede ocurrir segregación. Las fuerzas gravitacionales empujan las partículas más densas al fondo dejando las partículas menos densas en la parte superior y las vibraciones pueden causar segregación.

No obstante, los efectos de la densidad no provocan gran segregación por sí solos, pero combinados con diferencia en tamaño de partículas el riesgo se incrementa, de hecho la segregación puede ocurrir con grandes diferencias en densidades de partículas, pero ocurre más fácilmente con diferentes tamaños de partícula.

Fuerzas electrostáticas.- Las fuerzas electrostáticas sobre la superficie de la partícula pueden también producir marcados efectos sobre el proceso de mezclado y de hecho podría producir la suficiente repulsión partícula-partícula que hace imposible un mezclado aleatorio.

Tiempo de mezclado.- El mezclado crea desorden en la cama de polvo. Cuando se alcanza un máximo estable, se logra el equilibrio. Si el mezclado continúa, se presenta segregación ocasionada por las diferencias en tamaño de partícula, forma y densidad.

En una mezcla de múltiples componentes puede ser requerido incrementar el tiempo de mezclado para obtener homogeneidad, por lo que un premezclado puede reducir el tiempo de mezclado. La sustancia activa se mezcla con una pequeña cantidad de excipientes y esta mezcla es luego incorporada con los excipientes restantes.

Por permitir que las partículas se sometan a movimiento relativo entre una y otra, los mezcladores también producen las condiciones necesarias para que se presente segregación.

MECANISMOS DE SEGREGACIÓN

Hay cinco mecanismos primarios que han sido identificados como responsables de la mayoría de los problemas de segregación de partículas.

PERCOLADO.

El “percolado” puede ser descrito simplemente como el movimiento de las partículas más pequeñas por entre una mezcla de partículas más grandes. Es el mecanismo más común por el cual se segregan las partículas,

Se ha encontrado que cuatro condiciones deben estar presentes para que este mecanismo ocurra:

1. Una diferencia en tamaño de partículas entre los componentes individuales; en mezclas binarias de partículas esféricas se ha mostrado que el “percolado” puede ocurrir con una razón entre radios de partículas tan pequeña como de 1.3:1.

En general, entre más grande es la razón entre tamaños de partículas, más grande la tendencia de partículas a segregarse por medio del percolado.

2. Un diámetro medio de partículas lo suficientemente grande. En mezclas binarias se ha demostrado que debajo de 500 μm (malla #35) la tendencia a segregarse por percolado es menor. La causa más probable para esto es la atracción entre partículas más finas, lo cual tiende a hacerlas menos móviles. Sin embargo, algo de percolado puede ocurrir en valores pequeños y por debajo de ellos con un diámetro de 200 μm (malla #70) para razones en diámetros de partículas tan pequeñas como 2:1.

3. Material de flujo libre- Para que el percolado ocurra, es esencial que no se formen aglomerados, ya sea entre partículas de un tamaño dado o entre partículas de tamaño variable. Esto generalmente requiere que la mezcla tenga un contenido de humedad bajo y poco o nada de partículas finas.

4. Movimiento entre partículas – Si las partículas están estacionarias o moviéndose con una velocidad uniforme, esencialmente son bloqueadas una con otra y su tendencia a segregarse se vuelve casi nula, aún para materiales con alta tendencia a segregarse. De esta manera, es requerido un gradiente de velocidad a través del material que fluye.

VELOCIDAD DE PARTÍCULAS SOBRE UNA SUPERFICIE.

Si hay variaciones en el tamaño y forma de las partículas, las partículas más pequeñas y/o aquellas que son más irregulares en forma tendrán típicamente un arrastre por fricción más elevado en la superficie de una tolva. Esto puede resultar en un patrón de flujo de embudo y

un aumento en la segregación en una tolva que de otra manera exhibiría flujo de masa (flujo a lo largo de las paredes).

En una tolva, un arrastre más alto resulta en una velocidad de partícula más bajo. Este efecto puede ser acentuado debido a la estratificación en la superficie de la tolva debido al mecanismo de percolado descrito anteriormente. Las concentraciones de partículas más pequeñas cercanas a la superficie de la tolva y partículas más grandes en la parte superior de la cama de material, combinadas con el acarreo típicamente mayor de fricción de las partículas más finas, frecuentemente resulta en una concentración de partículas finas cayendo cerca del final de la tolva, con las partículas grandes cayendo más lejos. Esto puede ser particularmente perjudicial si porciones de la pila van a puntos diferentes del proceso.

CANALIZACIÓN DE AIRE (FLUIDIZACIÓN).

Las partículas finas generalmente tienen una permeabilidad más baja que las partículas gruesas y, por lo tanto, tienden a retener aire un tiempo más largo en sus espacios vacíos. De esta manera, cuando una mezcla de partículas gruesas y finas es cargada en un contenedor, es común encontrar que se ha desarrollado un patrón de segregación vertical, causado por las partículas gruesas que son llevadas al fondo mientras que el contenedor es llenado y las partículas finas quedan fluidizadas cerca de la superficie superior.

EMPOLVAMIENTO (CANALIZACIÓN DE PARTÍCULAS EN UN CHORRO DE AIRE).

Entre más fino sea el tamaño de la partícula, más tiempo podrá quedarse suspendido en un flujo de aire, tal como cuando se llena un contenedor. Este efecto comienza a ser importante alrededor de los 50 μm y es muy común debajo de los 10 μm . De esta manera, corrientes de aire secundarias pueden llevar consigo partículas volátiles alejándolas de un punto de llenado hacia áreas externas de un contenedor, dispersándolas de una manera que no tiene semejanza con la trayectoria calculada.

Las partículas también pueden ser afectadas por la resistencia del aire mientras que caen, resultando en que las partículas más finas tienen una velocidad terminal de caída libre más baja que las partículas más gruesas y de esta manera no viajan tan lejos en el plano horizontal cuando salen de una tolva.

EFFECTOS DINÁMICOS.

Las partículas seguidamente difieren en elasticidad, inercia y en otras características dinámicas que pueden causar que sufran segregación, particularmente cuando están formando una pila, como cuando están siendo cargadas a un contenedor o descargadas por una tolva. Las vibraciones pueden causar que una sola partícula grande suba por un contenedor de finos que se cuelan hacia abajo por el mecanismo del percolado [11].

En la siguiente tabla 1 se presenta un resumen de retos frecuentemente presentados para conseguir una mezcla de polvos homogénea y algunas formas de abordar estas situaciones [3]:

Tabla 1. Resumen de problemas en mezclado y soluciones sugeridas.

PROBLEMA	POSIBLE SOLUCIÓN	EQUIPO SUGERIDO
A Dificultad para dispersar uniformemente un ingrediente activo de baja-dosis y alta-potencia en un diluyente para compresión directa	<p>1.- Moler o pasar el ingrediente activo y una cantidad igual de diluyente a través de una malla pequeña. Hacer pasar más diluyente a través de la malla, para recuperar todo el ingrediente activo. Colocar en el mezclador junto con la mitad del diluyente restante y mezclar. Adicionar el resto de diluyente y excipientes y mezclar para obtener la mezcla final.</p> <p>2.- Colocar la sustancia activa, todo el diluyente y excipientes en un mezclador de alta velocidad. Mezclar hasta obtener la mezcla final</p>	<p>1.- Molino de martillos o cuchillas con una malla pequeña o tamizador húmedo.</p> <p>Utilizar un mezclador de caída libre (Tumbling): En forma de V o doble cono. Puede utilizarse mezcladores sigma, de listón o cónico de tornillo interno. Se deberá crear el mínimo polvo.</p> <p>2.- Mezclador intensivo horizontal o vertical. (Pueden tenerse restricciones en el tamaño de lote en este tipo de mezcladores).</p>

PROBLEMA	POSIBLE SOLUCIÓN	EQUIPO SUGERIDO
B Dificultad para alcanzar la uniformidad de contenido del ingrediente activo.	1.- Disolver el ingrediente activo en un solvente para obtener una solución de granulación y realizar una granulación húmeda con el diluyente y los excipientes previamente mezclados para dispersarse uniformemente	1.- Mezcladores sigma, de listón planetario, cónico de tornillo interno o mezcladores intensivos. El mezclador deberá tener la suficiente fuerza de corte para distribuir la solución de granulación de la sustancia activa con el diluyente y los demás excipientes. Puede usarse también un granulador de lecho fluido. Puede ser necesario utilizar un tamizador para obtener el tamaño final del gránulo.
C Dispersar uniformemente cantidades pequeñas de colorantes laca a través de un diluyente para compresión directa en mezclas con ingredientes activos de alta-potencia y baja-dosis	1.- Utilizar la misma solución propuesta en A1, moliendo la sustancia activa y el colorante laca junto con el diluyente.	1.- Semejante al punto A1
	2.- Utilizar la solución propuesta en A1, moliendo la sustancia activa y la laca de forma separada con diluyente. Se prefiere la solución No.1 puesto que el manejo del material se minimiza.	2.- Semejante al punto A1
	3.- Utilizar un mezclador intensivo con todo el diluyente y excipientes.	3.- Semejante al punto A2

PROBLEMA	POSIBLE SOLUCIÓN	EQUIPO SUGERIDO
D Dispersar uniformemente pequeñas cantidades de colorantes laca a través de productos de alta dosis y gran volumen para compresión directa.	1.- Moler o pasar el colorante laca y pequeñas cantidades de excipientes a través de una malla fina. Hacer pasar por la malla más excipiente. Colocar en el mezclador con la mitad de los componentes restantes y mezclar. Adicionar el resto de excipientes y mezclar para obtener la mezcla final.	1.- Semejante al punto A1
E Dispersar uniformemente colorantes en productos de alta o baja dosis.	1.- Utilizar la misma técnica de granulación húmeda que en B1.	1.- Semejante al punto B1
F Flujo pobre de polvos cohesivos en general	1.- Utilizar un mezclador intensivo. 2.- Utilizar un mezclador de lecho fluido. El mezclado se logra como resultado de la constante expansión de la cama de polvo por el flujo de aire inyectado.	Mezcladores Sigma, de listón y planetarios. Mezcladores en forma de V o de doble cono con barra de agitación o mezcladores intensivos. 2.- Granulador de Lecho fluido.

PROBLEMA	POSIBLE SOLUCIÓN	EQUIPO SUGERIDO
G Prevenir el sobremezclado con lubricantes cuando la fórmula de la mezcla seca tiene propiedades de lubricación pobres.	1.- Recortar el tiempo de mezclado si esto no interfiere con la homogeneidad de la mezcla final. 2.- Utilizar un mezclador de baja intensidad si esto no interfiere con la uniformidad de la mezcla. 3.- Mantener el lubricante fuera de la mezcla final hasta los últimos 5 minutos del mezclado.	1.- Mezclador intensivo 2.- Mezcladores de caída libre (Tumbling) 3.- Ambos G1 y G2

Capítulo 3. Discusión

Son muchos los factores que afectan la eficiencia de un mezclado de polvos. Para asegurar una máxima eficiencia, estos factores deben ser optimizados durante todas las etapas de la manufactura con especificaciones claramente definidas para la producción y el control de calidad.

La caracterización de principios activos y excipientes es de suma importancia, desde las etapas de desarrollo del producto y su control durante la producción normal. El conocimiento derivado de la caracterización de los materiales, puede proporcionar una excelente fuente de información además de utilizarse como una especificación adicional para el control de los materiales y asegurar la calidad uniforme de los proveedores.

La mezcla de polvos sólidos, es muy diferente a una mezcla de líquidos miscibles. Los líquidos miscibles se prestan para un mezclado perfecto, ya que una vez mezclados no se separan; de manera que la uniformidad de contenido de estas soluciones no es un problema. En cambio, las mezclas de polvos nunca llegan a un mezclado perfecto o ideal, porque los polvos tienden a segregarse por las diferencias en las propiedades de flujo de los componentes individuales.

La selección del tipo de mezclador a utilizar dependerá de las características de las partículas a mezclar: Tamaño de partícula, forma, textura, cohesividad, cargas electrostáticas etc.

Una mezcla ideal es aquella en la que cualquier muestra tomada de la mezcla tiene exactamente la misma composición que cualquier otra muestra tomada de la mezcla.

Sin embargo, el primer paso para determinar las propiedades de una mezcla es obtener una muestra representativa de la misma utilizando para ello un adecuado instrumento de muestreo.

El obtener una muestra representativa de la mezcla es un factor clave para determinar si la uniformidad de contenido es la esperada en una mezcla de polvos y corroborar la eficiencia del proceso de mezclado.

El objetivo en cualquier operación de mezclado es tener una mezcla de polvos homogénea en el punto en el proceso en el cual se necesita, por ejemplo, durante el llenado de las matrices para el tableteado. Esto no es lo mismo que requerir que todos los polvos constituyentes en un mezclador estén adecuadamente mezclados, ya que el manejo subsiguiente de un recipiente de polvos bien mezclado puede resultar en una pérdida de uniformidad significativa debida a la segregación. La segregación es una amenaza tan grande a la uniformidad del producto como lo es el mezclado pobre o incompleto.

La habilidad de controlar la segregación de partículas durante el manejo y la transferencia de polvos es crítica para producir un producto uniforme. Una vez que los mecanismos de segregación son comprendidos, se pueden usar para analizar los problemas de segregación de partículas y para determinar los métodos para eliminar tales problemas.

Capítulo 4. Conclusiones

De acuerdo al trabajo realizado, se tienen las siguientes conclusiones:

1. La selección del equipo y la técnica a utilizar es de suma importancia para la obtención de un mezclado homogéneo.
2. En resumen podemos decir que:
 - a. Mezcla de principios activos con concentración menor al 0.5 % de la formulación requiere más de una etapa de mezclado.
 - b. Mezcla de pequeñas cantidades de colorantes laca y activos de baja concentración y alta potencia pueden obtenerse tamizando junto con una parte de diluyente previo al mezclado.
 - c. Para mezcla de polvos cohesivos y flujo pobre se recomienda el uso de mezcladores intensivos o de lecho fluido.
 - d. Para mezclas con tendencia a sobremezclado con lubricante deberán reducirse los tiempos de mezclado o bien utilizar un mezclador de menor intensidad al utilizado.
3. La segregación puede ser causada por 5 mecanismos: Percolado, Velocidad de partículas sobre una superficie, Fluidización, Empolvamiento y Efectos dinámicos, en todas ellas las características de cada uno de los componentes (densidad, tamaño y forma de partícula, fuerzas electrostáticas, etc.) son críticas y deben ser controladas a fin de minimizar dicho efecto.

4. La selección de mezclador dependerá de las características de los materiales a mezclar, del mecanismo predominante en el mezclador y del tamaño de lote a fabricar.

Bibliografía

1. Venables, Helena & Wells J.I. Powder Mixing. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2001, 27(7), 599-612.
2. Alpizar, S., Hernandez E. Formas Farmacéuticas Sólidas. Facultad de Química. UNAM. Facultad de Farmacia UAEM, 2004.
3. Lachman L., Lieberman, H and Schwartz J. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS. Tablets. Volume 2. 1990. USA.
4. Guidance for Industry (January 1999. CMC 9, Revision 1). *SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Manufacturing Equipment Addendum*. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
5. Jiménez Martínez, Alberto. Sistemas granulados de uso múltiple; desarrollo, caracterización y optimización. Tesis UNAM. FES Cuautitlán 1998 pp 20-30.
6. González Salazar, José Carlos. Evaluación de la formulación de tabletas de metronidazol mediante el análisis de las propiedades reológicas del principio activo y excipientes. Tesis UNAM. Facultad de Química 2000. pp 29-33.

7. Jiménez Castillejos, Oscar. Desarrollo de un granulado universal para principios activos de baja concentración por compresión directa. Tesis UNAM. FES Cuautitlán 1991. pp.18-21.
8. Swaminathan, V. Kildsig, O. The effect of Particle Morphology on the Physical Stability of Pharmaceutical Powder Mixtures: The Effect of Surface Roughness of the Carrier on the Stability of Ordered Mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000, 24(4), 365-373.
9. Boehm G, Clark J, Dietrick J and collaborators. *The Use of Stratified Sampling of Blend and Dosage Units to Demonstrate Adequacy of Mix for Powder Blends*. Product Quality Research Institute, PQRI. *PDA J Pharm Sci. Technol.*, 57: 59-74, 2003.
10. Guidance for Industry (October 2003). *Powder Blends and Finished Dosage Units- Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment*. Draft Guidance, CDER, FDA, USA.
11. Prescott, J.K. *Powder Handling* and several chapters more in: *Pharmaceutical Process Scale Up*. (2002). *Drugs and Pharmaceutical sciences*, Vol 118, Pages 133 to 258.
12. Brittain, Harry. *Particle size Distribution II: The problem of Sampling Powdered Solids*. *Pharmaceutical Technology*. Julio 2002. 67-73.