



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**Desarrollo de un libro electrónico
sobre la operación de molienda
dentro del área farmacéutica.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

MARCO ANTONIO RODRÍGUEZ ALVARADO

ASESOR:

DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Desarrollo de un libro electrónico sobre la operación de molienda dentro del
área farmacéutica.

que presenta el pasante: Marco Antonio Rodríguez Alvarado
con número de cuenta: 09326210-1 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 31 de Julio de 2008

PRESIDENTE

DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL

Dra. Raquel López Arellano

SECRETARIO

QBP. Martha Elena García Corrales

PRIMER SUPLENTE

Dr. Roberto Díaz Torres

SEGUNDO SUPLENTE

QFB. Claudia Mariano Hernández

Gracias a **Dios**

A mis **Padres, Hermanos** por estar junto a mí.

A un buen **amigo**, que me dio un consejo cuando lo necesitaba.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por haberme dar todo aquello que me hace ser lo que soy.

Un agradecimiento en especial mi Directora de Tesis la *Dra. Raquel López*, por toda la paciencia que me tuvo durante al realización de este trabajo.

A mis Sinodales *Martha, Rodolfo, Roberto y Claudia* por dedicar un poco de su tiempo a la revisión de este Trabajo de Tesis.

A los maestros que enseñan algo más que sólo conocimiento.

Un agradecimiento especial!!!

A Claudia Sarai y Claudia Estefanía por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo.

A Don Daní, Pera, Clark, Huicho, Don Jimmy, gracias por su amistad, ayuda y soporte técnico brindado durante la carrera.

A mis camaradas:

Héctor Fidel, Manuel, Everardo, Orlando, Gabriel, Luis Alberto, Mario Jr., Pablo, Pedro Carlos, Everardo S., José Luis, Rocha, Charles, Riverol, Héctor, Facundo, Oscar, Esaí, Víctor, Cristian, Pedro M, Iris, Martha, Leticia, Eloina, Moisés, Minerva, Valerio, Jacinto, Norma, Angélica, Ricardo, Sara, Guadalupe, Wendy, Alberto, Javier, Víctor, Arturo, Marco Antonio, Mario S, Gerardo, Iván, Oscar, Guillermo, Teresa, Sergio, Verónica, Ma. Teresa, Maritza, Dulce, Sergio, Alfredo, Laura, Claudia, Isabel M, Ma. De Jesús, Rigoberto, Miroslava, Elia, Blanca, Diana Genoveva.

A mis Compañeros:

Araceli, Néstor, Fernando, Irma, Blanca, Martha C., Rosario, Carlos, Leonardo, Benjamín, Joaquín, Martha E., Rita, Claudia, Sofía, Alma y a la planta en general.

A mis buenas amigochas:

María Teresa, Maritza Claudia, Dulce María

"Este trabajo está dedicado a aquellas personas que se dedican a hacer aquel trabajo que todos los hombres quisieran hacer; pero que sin embargo por lo mismo, ninguno de ellos está dispuesto a intentarlo "

Cuando me levanto en la mañana

Veo como el viento mueve las cortinas blancas como la nieve

El reloj cucú suena para decirme que ya son la siete

Y entonces mamá grita ya levántate que llegarás tarde a la escuela

Le gríto a medio dormir por favor déjame dormir cinco minutos

mas

Todos los días llegó tarde a la escuela

Y la maestra me hace estar parada en el pasillo

Después de clases comemos hotcakes y quedamos fascinadas con

los vestidos de los aparadores de las grandes tiendas

Me gustaría volver a tener una vida así

Me gustaría. . .

I. Índice general	
	Página
I. Índice general	i
II. Índice de tablas	vi
III. Índice de figuras	vii
IV. Objetivos	ix
V. Símbolos y abreviaturas	x
VI. Resumen	x
VII. Introducción	xi
VIII. Metodología	Xii
IX. Desarrollo	xii

CAPITULO 1 Introducción		
1.	Introducción	1
1.1.	Generalidades	2
1.2.	Importancia	4

CAPITULO 2 Sólidos		
2.	Sólidos	8
2.1.	Estructura de los sólidos	8
2.1.1.	Cristales	8
2.1.2.	Polimorfos	8
2.1.3.	Solvatos	9
2.1.4.	Hábitos	10
2.1.5.	Amorfos	10
2.2.	Teoría sobre la fractura de un sólido	12
2.2.1.	Objetivo de la Molienda	12
2.2.2.	Proceso de Reducción de Tamaño de un Sólido	13
2.2.3.	Deformación Plástica y Elástica de los Sólidos	14
2.2.4.	Producto de la molienda	16
2.2.5.	Fractura de Cristales Ideales	16
2.2.6.	Fractura de Cristales Reales	17
2.3.	Energía necesaria para la reducción de tamaño	18
2.3.1.	1ra Ley energética. Ley de Karl Von Rittinger	19
2.3.2.	2da Ley energética. Ley de Kick	21
2.3.3.	3ra Ley energética. Ley de Bond	22
2.3.4.	Estado Actual de la Teoría	25
2.3.5.	La utilización de la Energía	26
2.4.	Aplicaciones de la molienda	27
2.5.	Técnicas de molienda	29
2.5.1.	Molienda continua y discontinua	29
2.5.2.	Molienda en circuito cerrado	29
2.5.3.	Molienda Seca	29
2.5.4.	Molienda Húmeda	30
2.5.5.	Atmósfera Especial	30
2.5.6.	Control de Temperatura	30
2.5.7.	Pre-Tratamiento	30
2.5.8.	Tratamiento Subsecuente	31
2.5.9.	Proceso Dual	31
2.6.	Factores que afectan el desempeño de la molienda	34
2.6.1.	Naturaleza del material	34
a)	Propiedades Abrasivas	34
b)	Resistencia a la ruptura	35
c)	Friabilidad	35
d)	Estructura	36
e)	Coeficiente de fricción	36
f)	Contenido de humedad	36
g)	Contenido de grasas y aceites	37
h)	Tendencia a la adherencia	37
i)	Inflamabilidad, Toxicidad, Carácter explosivo	37
j)	Influencia de la Temperatura	38
k)	Procesos corrosivos	39
2.6.2.	Procesos secundarios	39
2.6.3.	Actividad Eléctrica	39

2.6.4.	Densidad	40
2.6.5.	Área Superficial	40
2.6.6.	Tamaño del material y capacidad de introducción	40
2.6.7.	Impurezas	40
2.7.	Ventajas de la molienda	41
2.8.	Desventajas de la molienda	41

CAPITULO 3 Equipos para molienda		
3.1.	Equipo farmacéutico para molienda	42
3.2.	Componentes de un molino	43
3.3.	Características para el diseño de un molino	45
3.4.	Clasificación de la molienda	46
3.5.	Mecanismos de reducción de tamaño	47
3.5.1.	Atrición	47
3.5.2.	Arrollado	47
3.5.3.	Impacto	47
3.6.	Clasificación de equipo de molienda	51
3.6.1.	Molienda gruesa	51
3.6.2.	Molienda intermedia	52
3.6.3.	Molienda fina	52
3.6.4.	Molienda ultrafina o coloidal	53
3.7.	Tipos de molino	54
3.7.1.	Molino de Energía Fluida	54
3.7.1.1.	Funcionamiento	54
3.7.1.2.	Descarga	56
3.7.1.3.	Clasificador	56
3.7.1.4.	Ventajas	57
3.7.1.5.	Desventajas	57
3.7.2.	Molino de Martillos	58
3.7.2.1.	Funcionamiento	59
3.7.2.2.	Deflectores	59
3.7.2.3.	Descarga	60
3.7.2.4.	Pantallas	60
3.7.2.5.	Materiales de los martillos	61
3.7.2.6.	Otros equipos	62
3.7.2.7.	Distribución de tamaño	62
3.7.2.8.	Factores que influyen en el tamaño de partículas	62
3.7.2.9.	Ventajas	62
3.7.2.10.	Desventajas	63
3.7.3.	Molino de Bolas	64
3.7.3.1.	Funcionamiento	66
3.7.3.2.	Molienda continua	66
3.7.3.3.	Molienda húmeda	66
3.7.3.4.	Factores que influyen en el tamaño del producto	67
a)	Proporción de alimentación	67
b)	Propiedades del material de alimentación	67
c)	Peso de las pelotas	67
d)	Diámetro de los medios de molienda	67
e)	Inclinación del molino	67
f)	Libertad de descarga	67
g)	Velocidad de rotación del molino	67
h)	Nivel de material en el molino	68
3.7.3.5.	Tipos de molino de bolas	68
3.7.3.5.1.	Molinos de volteo	68
3.7.3.5.2.	Molinos a bolas metálicas	69
3.7.3.5.3.	Molinos a guijarros o piedras	69
3.7.3.5.4.	Molinos tubulares	69
3.7.3.6.	Ventajas	69
3.7.3.7.	Desventajas	70
3.7.4.	Molino Coloidal	71
3.7.4.1.	Funcionamiento	71
3.7.4.2.	Forma de los cuerpos de molienda	71
3.7.4.3.	Tamaño de partícula	71
3.7.5.	Molino de Cuchillas	72
3.7.5.1.	Funcionamiento	72

3.7.5.2.	Distribución de tamaño y forma	72
3.7.5.3.	Proporción de la alimentación	72
3.7.6.	Molino de Aspas	72
3.7.7.	Molino de Alfileres	73
3.7.8.	Molino de Rodillos	73
3.7.8.1.	Funcionamiento	73
3.7.8.2.	Materiales de los rodillos	73
3.7.8.3.	Tamaño y forma de las partículas	73
3.7.9.	Molino de Discos	74
3.7.9.1.	Funcionamiento	74
3.7.9.2.	Alimentación	74
3.7.9.3.	Tipos de discos	74
3.7.10.	Molinos Seguidores	74
3.7.11.	Molino Vibratorio	75
3.7.12.	Extrusor (extruder)	75
3.7.13.	Granulador oscilante	75
3.7.13.1.	Funcionamiento	75
3.7.13.2.	Descarga	75
3.7.13.3.	Ventajas	75
3.7.13.4.	Desventajas	76
3.7.14.	Pantallas manuales	76
3.8.	Factores que intervienen en la selección de un molino	77
3.8.1.	Preguntas a contestar	77
3.8.2.	Aspectos a considerar	77
a	Material a tratar	77
b	Producto final	78
c	Producción	78
d	Instalación	78

CAPITULO 4 Caracterización y evaluación		
4.1.	Caracterización de polvos farmacéuticos	82
4.1.1.	Definición del termino "partícula"	82
4.1.2.	Caracterizar una muestra de polvo	83
4.1.3.	Tamaño de partículas	83
4.1.4.	Análisis de forma de partículas	84
4.1.4.1.	Forma de los cristales	84
4.1.4.2.	Forma de partículas irregulares	85
4.1.5.	Diámetro de tamaño de partícula	86
4.1.5.1.	Diámetro medio de las partículas	87
4.1.5.2.	Diámetro medio o diámetro equivalente	87
4.1.5.3.	Factor de forma	89
4.1.5.4.	Diámetro aritmético	89
4.1.5.5.	Diámetro de Martin	89
4.1.5.6.	Diámetro de Feret	89
4.1.5.7.	Diámetro superficie	90
4.1.5.8.	Diámetro volumen	91
4.1.5.9.	Superficie específica	91
4.1.5.10.	Diámetro volumen-superficie	93
4.1.6.	Numero de partículas	93
4.2.	Distribución de tamaño de partícula	95
4.2.1.	Análisis acumulativo	95
4.2.2.	Análisis diferencial	95
4.2.3.	Análisis diferencial & análisis acumulativo	95
4.2.4.	Histograma	96
4.2.5.	La curva ideal	96
4.2.6.	Distribución sesgada	96
4.2.7.	Distribución sesgada normalizada	97
4.2.8.	Varias distribuciones en una muestra	97
4.2.9.	Datos obtenidos del gráfico	98
4.2.9.1.	Media	98
4.2.9.2.	Mediana – diámetro mediano – diámetro medio geométrico	98
4.2.9.3.	Moda	98
4.2.9.4.	Desviación estándar	98
4.2.10.	Conversión de distribuciones	98
4.2.11.	Moderaciones a la conversión de diámetros	99

4.3.	Métodos de análisis para determinación de tamaño de partícula	101
4.3.1.	Método de Microscopía	103
4.3.1.1.	Equipo utilizado	103
4.3.1.2.	El microscopio de luz	104
4.3.1.3.	Método de microscopía	104
4.3.1.4.	Representación de datos	106
4.3.1.5.	Recomendaciones en el método de microscopía	107
4.3.1.6.	Métodos modernos de análisis microscópico	107
4.3.1.6.1	Microscopía con analizador de imagen (IA)	107
4.3.1.7.	Usos de la microscopía	109
4.3.1.8.	Ventajas del método de microscopía	109
4.3.1.9.	Desventajas del método de microscopía	109
4.3.2.	Análisis de mallas (Tamizado)	110
4.3.2.1	¿Que es un tamiz?	111
4.3.2.2.	Aberturas de un tamiz	111
4.3.2.3.	Prueba de tamizado	112
4.3.2.4.	Tipo de movimiento	112
4.3.2.5.	Tiempo de duración	113
4.3.2.6.	Factores que influyen en el tamizado	113
4.3.2.7.	Tamizado manual o mecánico	114
4.3.2.8.	Tamizado por chorro de aire (Air-jet)	114
4.3.2.9.	Tamizado húmedo	114
4.3.2.10.	Ventajas del método de análisis de mallas	115
4.3.2.11.	Desventajas del método de análisis de mallas	115
4.3.2.12	Representación de resultados	116
4.3.3.	Método de sedimentación	119
4.3.3.1.	Método de la pipeta Andreasen	120
4.3.3.2.	Método de sedimentación en plato	120
4.3.3.3.	Análisis de datos	121
4.3.3.4.	Precauciones que deben ser tomadas en el método de sedimentación	121
4.3.3.5.	Ventajas del método de sedimentación	122
4.3.3.6.	Desventajas del método de sedimentación	122
4.3.4.	Método de elutriación	123
4.3.4.1.	Funcionamiento	123
4.3.4.2.	Tipos de técnicas de elutriación	123
4.3.5.	Técnicas de impacto e inerciales	124
4.3.6.	Método Centrifugo	124
4.3.7.	Método de permeabilidad	124
4.3.8.	Método de análisis de área de superficie	125
4.3.8.1.	Ventajas	126
4.3.8.2.	Desventajas	126
4.3.9	Método de flujo de exploración (Stream Scanning)	127
4.3.9.1.	Método tipo contador	127
4.3.9.1.1.	Precauciones	127
4.3.9.1.2.	Desventajas	127
4.3.9.2.	Método tipo obstrucción de luz	127
4.3.9.2.1.	Precauciones	127
4.3.9.2.2.	Desventaja	127
4.3.10.	Métodos de zona de sensibilidad eléctrica	128
4.3.10.1.	Contadores de partículas electrónicos	128
4.3.10.2.	Equipos	128
4.3.10.3.	Contador Coulter (Counter Coulter)	129
4.3.10.4.	Contador HIAC	130
4.3.10.5.	Contador GELMAN	130
4.3.10.6.	Factores que afectan la medición	130
4.3.10.7.	Ventajas	131
4.3.10.8.	Desventajas	131
4.3.11.	Espectroscopia infrarroja de sólidos (Infrared spectroscopy - IR)	132
4.3.12.	Espectroscopia fotón-correlación (Photon-correlation spectroscopy)	132
4.3.13.	Analizadores de difracción láser	133
4.3.14.	Exploración con láser (laser light scattering)	133
4.3.14.1.	Desventajas	134
4.3.15.	Método Tiempo de vuelo (Time of flight)	135
4.3.16	Método de Turbidimetría	135
4.3.17	Método de Rayos X o Foto- sedimentómetros	135

4.3.18	Métodos de análisis termales	137
4.3.19	Método de análisis termogravimétrico	137
4.3.19.1.	Calorimetría diferencial de exploración	137
4.3.20.	Método de microcalorimetría	137
4.3.21.	Método de microscopia termal	137
4.3.21.1.	Etapa fría y etapa caliente	138
4.3.22.	Método de Microscopia de exploración electrónica	139
4.3.22.1.	Partes del microscopio de exploración	139
4.3.22.2.	Generación de flujo de Electrones y enfoque	139
4.3.22.3.	Funcionamiento del microscopio	139
4.3.22.4.	Aplicaciones	140
4.3.22.5.	Ventajas	142
4.3.22.6.	Desventajas	142
4.3.23.	Microscopía química	143
4.3.24.	Microscopia de polarización	143
4.4.	Caracterización de Polvos, propiedades mecánicas	144
4.4.1.	Densidad	145
4.4.1.1.	Densidad absoluta o verdadera	145
4.4.1.2.	Densidad de bulto	146
4.4.1.3.	Porosidad	146
4.4.2.	Flujo de un polvo	147
4.4.3.	Angulo de Reposo	149
4.4.4.	Habilidad de flujo	150

CAPÍTULO 5 Libro electrónico digital		
5.1	Libro electrónico digital	151
5.1.	Introducción	151
5.2.	Libro electrónico	151
5.3.	Definición	151
5.4.	Formatos de archivos de eBook o libro electrónico	151
5.5.	Formato PDF	151
5.6.	Ventajas de un libro electrónico	152
5.7.	Desventajas de un libro electrónico	152
X.	Discusión	153
XI.	Conclusiones	156
XII.	Bibliografía	157

II. Índice de tablas	Página
Tabla 1. Ecuaciones de Rittinger	20
Tabla 2. Ecuaciones de Kick	22
Tabla 3. Ecuaciones de Bond	23
Tabla 4. Escala de Durezas de Mohs	35
Tabla 5. Definiciones para operaciones de división mecánica	46
Tabla 6. Diferentes operaciones para división tosca	50
Tabla 7. Diferentes operaciones de molienda con sus dispositivos	50
Tabla 8. Relación de tamaños para una molienda gruesa	51
Tabla 9. Relación de tamaños para una molienda intermedia	52
Tabla 10. Relación de tamaños para una molienda fina	52
Tabla 11. Relación de tamaños para una molienda ultrafina	53
Tabla 12. Especificaciones de tamaño de entrada y salida para partículas.	54
Tabla 13. Especificaciones de tamaño de entrada y salida para partículas.	58
Tabla 14. Aplicaciones de varias configuraciones de pantallas para molinos	61
Tabla 15. Especificaciones de tamaño para los medios de molienda de un molino de bolas	65
Tabla 16. Velocidad óptima de trabajo para un molino de bolas	68
Tabla 17. Características generales de varios tipos de molinos	79
Tabla 18. Características de algunas máquinas de molienda	79
Tabla 19. Caracterización de algunos equipos de molienda utilizado para tableteado	80
Tabla 20. Tipos de diámetros estadísticos	88
Tabla 21. Métodos comunes de conteo de partículas y resultado promedio de tamaño de partícula.	94
Tabla 22. Definiciones de diámetros estadísticos por Hatch-Choate	100
Tabla 23. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de microscopía	103
Tabla 24. Relación de partículas a contar en el método de microscopía (diferentes autores)	105
Tabla 25. Tipos de microscopio y su intervalo de tamaño	109
Tabla 26. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de tamizado (diferentes autores)	110
Tabla 27. Descripción de los tipos de movimiento aplicado a un ensayo de tamizado (diferentes autores)	113
Tabla 28. Relación de tiempos reportados para realizar un ensayo de tamizado (diferentes autores)	113
Tabla 29. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de tamizado húmedo (diferentes autores)	114
Tabla 30. Relación de casos en los que se puede utilizar el método de tamizado húmedo	115
Tabla 31. Tamaños para series de tamices estándar	118
Tabla 32. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de sedimentación (diferentes autores)	119
Tabla 33. Relaciones entre área específica de superficie, área de superficie y tamaño de partícula	125
Tabla 34. Factores que Influyen en flujo de un polvo y compactación	144
Tabla 35. Interpretación del índice de Carr y el flujo de un polvo	148
Tabla 36. Relación entre el ángulo de reposo (θ) y el flujo de polvo	149

III. Índice de figuras	Página
Fig. 1. Incremento de área de superficie	3
Fig. 2. Microfotografías de exploración electrónica de CBZ en fase sólida:	11
Fig. 3. Patrones de difracción de Rayos X de:(a) CBZ sin moler; (b) recién molida, anhídrido monoclínica.	11
Fig. 4. Representación de la Curva Tensión-Extensión	15
Fig. 5. Representación de un defecto en un cristal	17
Fig. 6. Representación de una grieta de un cristal real	17
Fig. 7. Perfiles de liberación de IdUrd de microesferas preparadas después de la reducción de tamaño del IdUrd	27
Fig. 8. Cambios en los patrones de difracción de GLI por molienda	32
Fig. 9. Difracciones representativas de patrones de rayos X de polvo para mezclas GLI-PVP	32
Fig. 10. Curvas de disolución de GLI y GLI-PVP físicas (P.M.) y mezclas de co-molienda	33
Fig. 11. Componentes de un molino	43
Fig. 12. Mecanismos de reducción de tamaño por atrición	47
Fig. 13. Mecanismos de reducción de tamaño por arrollado	47
Fig. 14. Mecanismos de reducción de tamaño por impacto	47
Fig. 15. Mecanismos de reducción de tamaño por explosión	48
Fig. 16. Rompimiento en las fallas en las partículas por impacto	48
Fig. 17. Rompimiento en las fallas de las partículas por atrición	49
Fig. 18. Ejemplos de micrografías de SEM que representa el producto molido (talco)	49
Fig. 19. Diseño de un molino de energía fluida "Micronizador"	55
Fig. 20. Impacto de las partículas dentro de la cámara.	55
Fig. 21. Descripción del flujo dentro de la cámara.	56
Fig. 22. Diseño de un molino de martillos	59
Fig. 23. Deflectores en un molino de martillos	60
Fig. 24. Pantallas de un molino de martillos	60
Fig. 25. Tipos de martillos en un molino de martillos	61
Fig. 26. Diseño de un molino de bolas	64
Fig. 27. Diseño de un molino de bolas. de laboratorio y a gran escala	65
Fig. 28. Medios de molienda de un molino de bolas	66
Fig. 29. Diseño de un molino de bolas para molienda continua.	66
Fig. 30. Diseño de un molino de bolas en forma tubular	69
Fig. 31. Diseño de un molino de bolas que utiliza barras	69
Fig. 32. Diseño de un molino de bolas dividido en secciones	69
Fig. 33. Diseño de un molino coloidal	71
Fig. 34. Diseño de un molino de cuchillas	72
Fig. 35. Diseño de un molino de alfileres	73
Fig. 36. Diseño de un molino de rodillos	73
Fig. 37. Diseño de un molino de atrición	74
Fig. 38. Diseño de un molino vibratorio	75
Fig. 39. Diseño de granulador oscilante	75
Fig. 40. Posibles mediciones a una partícula	83
Fig. 41. Ejemplos de unidades celulares de los cristales	84
Fig. 42. Hábitos de un cristal	85
Fig. 43. Variedad de formas de partículas encontradas en muestras de polvos	86
Fig. 44. Formas de partícula, características relacionadas con forma geométrica e irregularidad superficial (rugosidad).	86
Fig. 45. Diámetros de partícula estadísticos Alternativos	89
Fig. 46. Curva de distribución normal	96
Fig. 47. Distribución sesgada	96
Fig. 48. Representación gráfica de una distribución logaritmo-normal.	97
Fig. 49. Distribuciones de frecuencia dentro de una muestra	97
Fig. 50. Ejemplos de Tipos de microscopios	104
Fig. 51. Perfiles de partículas y círculos de comparación	104
Fig. 52. Graticulos comunes utilizados en la medición de partículas: (a) Patterson-Cawood, (b) Porton	105
Fig. 53. Diferentes diámetros aplicados a partículas	106
Fig. 54. Tamiz	111
Fig. 55. Diseño de dos tejidos de tamiz.	111
Fig. 56. Serie de tamices	112

Fig. 57. Equipos para realizar el tamizado mecánico	113
Fig. 58. Pipeta de Andreasen	120
Fig. 59. Esquema de un aparato de sedimentación por aire y por líquido	121
Fig. 60. Esquema de un instrumento de sensibilidad electrónica	128
Fig. 61. Esquema de un instrumento counter coulter	129
Fig. 62. Esquema del contador HIAC	130
Fig. 63. Esquema de un equipo de PCS	133
Fig. 64. Esquema de un equipo de exploración de luz láser	134
Fig. 65. Patrones de Difracción de Rayos X de cefditoren pivoxil intacto y molido	136
Fig. 66. Patrones de disolución de cefditoren pivoxil en agua a 37°C	136
Fig. 67. Ejemplo de endoterma y exoterma	137
Fig. 68. Fotomicrografías tomadas por SEM de partículas de IdUrd	141
Fig. 69. Densidad verdadera, volumen de una muestra conocida	145
Fig. 70. Volumen para la densidad de bulto	146
Fig. 71. Relación de la forma de partícula con el flujo	147
Fig. 72. Aparato para medir el ángulo de reposo	149
Fig. 73. Relación entre el ángulo de reposo y el índice de Carr	150
Fig. 74. Aparato para medir la habilidad de flujo	150

IV. Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

- Desarrollar un libro electrónico sobre el tema de Molienda mediante la recopilación de información y utilización de un software, para apoyar la enseñanza de la tecnología farmacéutica.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Realizar una investigación documental apoyada en referencias bibliográficas, hemerográficas y/o electrónicas para desarrollar el tema de molienda.
- Seleccionar, analizar y clasificar la información obtenida de las diferentes referencias mediante la elaboración de fichas bibliográficas para obtener información clara, concreta y concisa.
- Exportar la información recopilada, estructurada y clasificada del tema de molienda mediante la utilización del programa Adobe Acrobat para crear el libro electrónico.

V. Símbolos y abreviaturas:

°K.- Grados Kelvin
CBZ (A).- Carbamazepina amorfa
CBZ (D).- Carbamazepina dihidratada
IdUrd.- 5-iodo-2'-deoxiuridina
PVP.- Polivinil pirrolidona
GLI.- Glisentida
DSC.- Calorimetría diferencial de exploración
SC.- Flujo de exploración
TGA.- Análisis termogravimétrico
IA.- Analizador de imagen
FT.- Tiempo de vuelo
IR.- Espectroscopía infrarroja
SEM.- Microscopía de exploración electrónica
PCS.- Espectroscopía de fotón correlación
ESEM.- Microscopio de exploración de electrones del ambiente
EDX.- Análisis elemental
PDF.- Extensión de archivo "Portable Document File"
 θ .- Ángulo de reposo

VI. Resumen

En el siguiente trabajo, se desarrollo el tema de molienda, este tema se ve dentro de la carrera de químico farmacéutico biólogo y tiene una importancia muy ligada a aspectos dentro de la industria farmacéutica, incluso dentro de la vida de cualquier persona esta es una operación muy común.

La información fue obtenida de varias fuentes de información como son libros, artículos y medios electrónicos, realizando la comprensión del tema y una estructuración del mismo, permitiendo que el consultor pueda acceder al contenido, haciendo referencia a las páginas de los autores de donde fue obtenida.

El trabajo consta de 5 capítulos donde los cuatro primeros son enteramente en relación al tema de molienda clasificándose por una introducción al tema, desarrollo del tema desde un punto de vista teórico, ecuaciones y factores relacionados con el tema de molienda, prosiguiendo con los equipos empleados en esta operación unitaria y por último la evaluación del producto que sale de un molino después de haber sido sometido al proceso; el quinto capítulo refiere brevemente acerca del tema del libro electrónico.

Una vez completado el trabajo escrito, se elaboro el libro electrónico en el programa Adobe Acrobat versión 7.0.

VII. Introducción

La importancia de esta operación unitaria, radica en todos los niveles en los cuales puede influir, en el momento de realizar una adecuada operación de molienda; esto implica desde un proceso de fabricación en el cual se tengan problemas por el comportamiento de la materia prima, presentándose una posible segregación, un problema de llenado en máquinas tableadoras, con la posible elaboración de comprimidos que presenten una irregular uniformidad de dosis, problemas de pigmentación, debido al tamaño; todos estos son aspectos que si bien no pudieran representar influencia, sería probablemente el origen de posibles problemas con algún producto, que incluso puede tener repercusiones jurídicas por una inadecuada posología, como ya se mencionó la uniformidad de contenido, mezclado inadecuado, entre otros.

El contenido de este trabajo con respecto al tema de molienda esta dividido en cuatro capítulos, los cuales son descritos brevemente a continuación:

Capítulo 1: Introducción

En este capítulo se mencionan algunas de las características básicas de la molienda como es el área de superficie, con un ejemplo, hace referencia a modelos de la vida cotidiana relacionados con la molienda y como ha sido considerada a lo largo de la historia, desde la farmacia galénica con algunos artefactos rudimentarios y algunos que se utilizan hasta hoy día.

Capítulo 2: Sólidos

En este capítulo son mencionadas, las características básicas de los tipos de componentes que hay en las partículas que integran una muestra de polvo y como son relacionados empíricamente con un proceso de molienda, se explica desde el punto de vista teórico como es que ocurre la molienda y que le sucede a las partículas, abarca las ecuaciones teóricas que explican esta operación, así como las posibles variantes que existen dentro del proceso para evitar tener problemas con las materias primas al estar sujetas a este, también se mencionan posibles problemas, precauciones y aspectos relacionados con su uso así como las ventajas y desventajas.

Capítulo 3: Equipos para molienda

En este capítulo son mencionados los aspectos técnicos que hay tener en cuenta para seleccionar un tipo de molino, se realiza una breve descripción de los tipos que se utilizan, sus clasificaciones, mecanismos a través de los cuales logran su objetivo, así como la mención de algunas de las técnicas que hay para mejorar la eficiencia del proceso.

Capítulo 4: Caracterización y evaluación

Este capítulo describe las evaluaciones para conocer el tamaño de partícula después de haber sido sometidas a un proceso de molienda, también las interpretaciones, supuestos y precauciones que hay que tener en cuenta en las técnicas a utilizar así como evaluaciones mecánicas para una muestra de polvo.

Capítulo 5: Libro electrónico digital

Este capítulo abarca información acerca del desarrollo del libro electrónico en el mundo, habla de los tipos que hay y las bondades que representa esta forma de difusión de la información.

VIII. Metodología:

La metodología a seguir es mencionada a continuación:

1. Definición del tema de molienda.
2. Selección de la información necesaria del tema de molienda.
3. Elaboración de fichas de trabajo con la información destacada sobre el tema de molienda.
4. Realizar los capítulos por la redacción, conjunción y estructuración los temas escogidos.
5. Revisión y corrección del trabajo sobre el tema de molienda.
6. Utilización del software Adobe Acrobat 7.0 para elaborar el libro electrónico.

IX. Desarrollo

A continuación será desarrollado el tema de molienda.

1. Introducción

Desde tiempos antiguos, el hombre para sobrevivir empezó a auxiliarse de técnicas muy rudimentarias para mejorar su nivel de vida y estas fueron desarrollándose cada vez más.

Dichas técnicas eran mezclar, secar, moler y evaporar con el tiempo estas actividades se convirtieron en parte fundamental de la vida diaria, llegando a denominarse hoy en día como operaciones unitarias.

La molienda es una de las operaciones unitarias más utilizadas, se convirtió en una herramienta básica para la alimentación, después su uso se extendió ampliamente para la elaboración de productos cosméticos, la elaboración de medicamentos, la extracción de metales, etc. Existen evidencias del uso de morteros y pistilos de metales, madera y porcelanas que fueron usados en las antiguas eras para la preparación de mezclas de polvos, tabletas, extractos vegetales y animales. Dentro de los viejos libros de farmacia los polvos son incluidos como una forma diseñada originalmente como un modo muy conveniente de administrar fármacos vegetales como raíces, cortezas y maderas; son encontrados para distribuir químicos insolubles como el calomel, sales de bismuto, mercurio y tiza.

Los polvos divididos se utilizan también para administrar convenientemente fármacos que son excesivamente amargos, nauseabundos, u otro tipo de sabor ofensivo.
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 80) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2265)

La presentación en forma de polvo permite a los fármacos ser reducidos a un estado de división muy fino, el cual favorece su actividad terapéutica o su eficacia por un incremento de la proporción de disolución y/o absorción, tales pueden ser administrados individualmente (un sólo polvo o una mezcla de diferentes polvos medicinales) uno de los polvos medicinales más antiguos fue el "Hera Picra" ("sacro amargo, licor amargo de sacré"-sacred bitters) una mezcla de Aloe y canela alrededor del año 500 A.C. que era un laxante y junto a otros polvos medicinales del pasado.

Los polvos son tal vez la forma más simple de dosificación y la base de muchas otras formas sólidas de dosificación, como tabletas, cápsulas, etc., muchos fármacos o ingredientes son polvos antes de ser procesados.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2265)

Como muchos fármacos son del origen sintético, los procesos de corte son mucho menos importantes hoy día que aquellos que eran realizados en el siglo XIX. La reducción de tamaño de los materiales glandulares y de plantas es llevada a cabo por filos cortantes como los encontrados en cuchillos y ralladores.

El molino de Wiley es extensamente usado para contusión o recorte de fármacos ordinarios como: raíces, hojas fibrosas, y tejidos de planta secados, este molino puede ser usado para la molienda gruesa, pero esto no es un molino fino.

La reducción del tamaño de partículas es importante, no solo hacer partículas pequeñas de varios fármacos y mezclarlos en una sola forma de dosis uniforme que de partículas más grandes, pero las propiedades del fármaco por si mismas son modificadas por la reducción del tamaño de partícula, la ciencia y tecnología de pequeñas partículas, le ha sido dado el nombre de micromerítica.

La unidad de tamaño de partícula usado frecuentemente en la micromerítica es el micrómetro (μm) también llamado micrón, μ , y equivale a 10^{-6} m, uno no debe confundir μm con $\text{m}\mu$ el que sigue es el símbolo para el milimicrón o 10^{-9} m a el milimicrón es ahora comúnmente referido como el nanómetro.

En el área de fabricación conocer y llevar un control de tamaño; dentro de un rango de tamaño de las partículas es de una profunda importancia en la farmacia tanto para formas sólidas (tabletas y cápsulas, etc.) como para partículas en dispersiones farmacéuticas; el control de tamaño de partícula es esencial en conseguir las propiedades de flujo necesarias y apropiados mezclados de gránulos y polvos.

Así el tamaño y el área de superficie de una partícula pueden ser relacionadas en un significativo camino a las propiedades físicas químicas y farmacológicas de un fármaco. La completa formulación de suspensiones, soluciones y tabletas de ambos puntos de vista, la estabilidad física y respuesta farmacológica, además depende del tamaño de partícula lograda en el producto. Clínicamente el tamaño de partículas de un fármaco puede afectar su liberación de la forma de dosificación que son administradas oral, parenteral, rectal y tópicamente.

(PARROT, 1971, Pág. 38)(PARROT, 1977, Pág. 17) (MARTIN, 1983, Pág. 492)

1.1. Generalidades

En la farmacia en el desarrollo de una formulación de formas de dosificación sólidas es importante que el farmacéutico muele el compuesto medicinal y que considere los ácidos débiles y bases, y sean seleccionadas las sales apropiadas del fármaco o lo mezcle con adyuvantes amortiguadores, en la extracción de constituyentes activos de glándulas animales y de vegetales crudos o fármacos de tejidos extraños está facilitado por la molienda a un tamaño de partícula óptimo.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)(PARROT, 1977, Pág. 18)

Por lo que comúnmente en la farmacia, el mortero y el pistilo son de los mejores medios para molienda y mezclado, generalmente a nivel experimental; es recomendable que los ingredientes pulverizados sean mezclados entonces por dilución geométrica.

La reducción del fármaco y/o sus componentes comprende algunas consideraciones; una trituration suave produce un polvo ligero, abultado; la trituration pesada y prolongada reduce gránulos y cristales a un polvo fino; La trituration pesada de fármacos resinosos causa caking, no deseado del polvo, el tamizado rutinario asegura la mezcla apropiada y la reducción del tamaño de partícula.

(PARROT, 1971, Pág. 58)

Para evitar problemas en relación al tamaño de partícula, este debe ser definido durante la formulación y debe ser lo mas uniforme como sea posible, los polvos con diferentes tamaños de partículas tienen diferente flujo y diferentes propiedades de aglomeración (packing)

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2268)

Esto puede ser remediado moliendo todos los materiales, fármacos y excipientes para ser usados en una forma de dosificación sólida a polvos de un tamaño de partícula aproximadamente similar antes de mezclar para evitar la estratificación durante la mezcla.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 101) (PARROT, 1971, Pág. 58)

Con una disminución del tamaño de partículas se incrementa la superficie y con ello la velocidad de disolución. Esto tiene un mayor efecto cuanto menor sea la solubilidad del medicamento en agua o en los líquidos corporales.

Por esto se acelera y optimiza frecuentemente la absorción de medicamentos difícilmente solubles en agua, por la utilización de un micropolvo (diámetro de partícula por debajo de 10 μm , a menudo de 1 a 5 μm).

(DARR, 1981, Pág. 26)

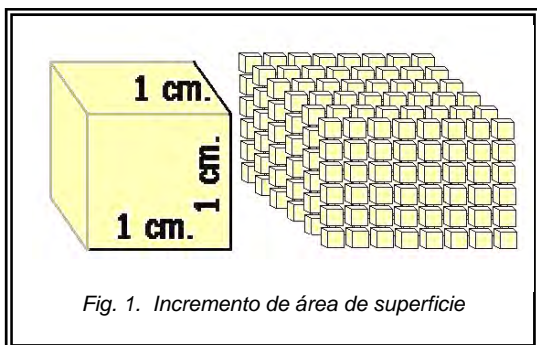
Cuando el material de origen es un polvo, tiene un impacto en la biodisponibilidad del fármaco, como forma de dosificación de producto terminado. Este parámetro domina la proporción de la disolución del fármaco in vivo, el cual tiene influencia en la proporción de disolución y el conjunto de la actividad terapéutica, por lo que el tamaño de partículas es importante durante la producción de formas sólidas de dosificación como tabletas, cápsulas, etc.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2267)

Como una partícula de un fármaco es reducida a un tamaño donde es más rápido liberarse del sólido porque con un tamaño de partícula más pequeño se tiene una superficie de área específica más grande; la excelente característica de la reducción de tamaño de partícula es un tremendo incremento en el área de superficie. El fenómeno relacionado con la reducción de tamaño esta en la característica promedio de una gran cantidad de partículas y no de una sola,

(PARROT, 1977, Pág. 17) (GENNARO, 1998, Pág. 2222)

Y la exposición de la superficie desarrollada esta dada en el siguiente ejemplo: (La disolución de un peso dado de un fármaco es directamente proporcional al área de superficie. Un incremento de área causa una disolución más rápida lo cual es seguido por un incremento de la absorción en el tracto gastrointestinal.



Un cubo con un borde de 1 cm. Cuando es cortado a la mitad en tres direcciones, formara ocho cubos cada uno tendrá un borde de 0.5 cm. Con un área de superficie total de 12 cm², si el cubo es cortado en 1000 cubos con un borde de 1 mm. La superficie total será de 60 cm² si el tamaño de los cubos es reducido a un micrón la superficie total deberá ser de 60 000 cm² o 6 m², esta es un área de superficie grande que imparte las propiedades especiales a la reducción de tamaño.

(PARROT, 1977, Pág. 17-18)

Estableciendo una correlación entre el tamaño de la partícula y las propiedades funcionales de interés específico en la formulación.

Las velocidades de sedimentación y floculación en las suspensiones están sujetas en parte al tamaño de las partículas. Las suspensiones desfloculadas concentran las partículas de mayor tamaño y se asocian con un menor grado de sedimentación y las más pequeñas decantan con mayor rapidez.

(GENNARO, 1998, Pág. 2222)

Las propiedades de flujo de los fármacos también se puede ver afectada por el tamaño de las partículas, la habilidad de flujo de un polvo o un gránulo en un equipo de llenado de alta velocidad y en la compresión de tabletas afecta la uniformidad del producto, y necesariamente establecer controles apropiados en el equipo de la cantidad de masa del fármaco y otras partículas que intervienen cuando son por llenado volumétrico.

Cualquier interferencia con la uniformidad del volumen de llenado, altera la masa del fármaco en la forma de dosificación y por ende se reduce la uniformidad de contenido.

(GENNARO, 1998, Pág. 2223)(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2267)

Y en algunos casos para fármacos muy solubles, en la forma de una cápsula o tableta, causan náuseas e irritación. Esto puede ser causado por la alta concentración localizada del fármaco en el contacto con una pequeña parte de la mucosa gástrica, la administración de un polvo que se difunde rápidamente disminuye este tipo de irritación.

Desde el punto de vista médico, los polvos proporcionan una forma de dosificación flexible que puede ser improvisadamente elaborada y puede ser prescrita con cualquier fármaco, dosis o volumen, el más favorable para un cierto paciente sin ser restringido por formas de dosis prefabricadas.

(PARROT, 1971, Pág. 58)

En el caso de determinados medicamentos, el micropolvo puede ser menos efectivo que la sustancia en una dispersión más grosera, la causa hay que buscarla en los fenómenos de degradación, que se favorecen por medio de un aumento de superficie.

(DARR, 1981, Pág. 26)

En el crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas, las partículas más finas tienden a disolverse y ulteriormente a recristalizar y adherir a partículas de mayor tamaño.

(GENNARO, 1998, Pág. 2223)

Cuando son polvos coloreados, el tamaño de los granos de polvo y pigmento tienen una influencia directa en el color. En los polvos en general y cosméticos en particular, los granos de 35 a 40 μm dan una impresión granulosa inaceptable; un buen poder cubriente y una impresión de impalpabilidad; requieren finuras inferiores a 20 μm.

(JEANNIN, 1986, Pág. 416)

1.2. Importancia

La reducción del tamaño de partícula de fármacos tiene importancia suprema en la farmacia, la disolución y los procesos de extracción son influenciados por el tamaño de las partículas.

(PARROT, 1971, Pág. 37)

La reducción del tamaño de partícula aumenta el área superficial específica total expuesta al solvente, permitiendo a un mayor número de partículas disolverse más rápidamente, debido a que tienen una pequeña capa de límite de difusión, permitiendo más rápido el transporte del material disuelto de la superficie de partícula; este incremento de la superficie de contacto interfase, tiene una influencia considerable en las reacciones físicas y químicas entre líquidos y sólidos.

(BRITAIN, 1995, Pág. 179) (JEANNIN, 1986, Pág. 415)

Es lógico pensar en la disminución del tamaño de las partículas del fármaco para aumentar la superficie de contacto entre éste y el disolvente.

(AIACHE, 1983, Pág. 130)

La relación entre área superficial y la proporción de disolución es descrita por la ecuación Noyes-Whitney,

(BRITAIN, 1995, Pág. 178)

El incremento del área másica o volumétrica* (llamada antiguamente superficie específica) es el resultado más interesante de la fragmentación desde el punto de vista terapéutico.

(JEANNIN, 1986, Pág. 415)

Esta disminución del tamaño tiene como consecuencia un aumento de la velocidad de disolución y de ese modo acrecentar la velocidad de adsorción gastrointestinal si ésta está limitada por la disolución

(AIACHE, 1983, Pág. 131) (GENNARO, 1998, Pág. 2223)

Si es un fármaco de escasa solubilidad, esta puede ser afectada por la distribución del tamaño de las partículas; estos efectos llegan a ser muy importantes tratando con fármacos difícilmente solubles en agua, donde la disolución es el paso proporción-limitación en la absorción.

(GENNARO, 1998, Pág. 2223) (BRITAIN, 1995, Pág. 179)

En los casos en los que la velocidad de disolución intrínseca del fármaco es muy pequeña (es decir para un principio activo parcialmente adsorbido después de su administración en forma sólida) la absorción será mucho más rápida si se aumenta su superficie específica. El tamaño de las partículas de un complejo puede ser controlado por el pH y con lo cual ocurre la complejación.

(AIACHE, 1983, Pág. 131) (PARROT, 1977, Pág. 18)

La simulación y los estudios experimentales sugieren que un aumento de amplitud de la distribución pueda reducir la disolución y en algunos otros, han mostrado éstos en resultados in Vitro para guardar correlación con la absorción mejorada in Vivo

Hay numerosos ejemplos donde la reducción del tamaño de partícula en tales fármacos conduce a una proporción de disolución más rápida

(BRITAIN, 1995, Pág. 179,180)

El límite del tamaño de partícula está determinado por el mejoramiento de la eficacia terapéutica y facilita la producción en algunos compuestos medicinales como acetato de medroxiprogesterona, amfotericina, fluocinolona, nitrofurantoina, etc. En los cuales se ha demostrado un incremento en la eficacia terapéutica por el efecto de la reducción de tamaño de partícula.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)

Para conseguir una administración totalmente segura, el principio activo de toda forma farmacéutica debe ser totalmente liberado y disuelto durante su permanencia en el organismo. Si la conformidad de la fórmula y del contenido en principio activo de un medicamento son siempre garantía suficiente de una actividad farmacológica determinada, si se ha olvidado precisar el tamaño de las partículas del fármaco utilizado, se observa que existe un tamaño óptimo que favorece la disolución: suficientemente pequeño para que la superficie específica sea importante, pero por encima de un cierto límite a fin de evitar dificultades de humectación debidas a la carga de las partículas adquirida durante la trituración.

(AIACHE, 1983, Pág. 131)

No debe intentarse disminuir siempre el tamaño de las partículas de principio activo: es necesario estudiar previamente el problema para cada caso en particular

El reducir el tamaño puede llevar a tropezarse con dificultades de humectación o con una reaglomeración de las partículas. La tendencia de agregación puede ser disminuida por la adición de un tensoactivo o tamizando. La distribución de tamaños de partícula también debería ser considerada.

(AIACHE, 1983, Pág. 131) (BRITAIN, 1995, Pág. 180)

Los efectos secundarios pueden también manifestarse con mayor intensidad, es importante realizar estudios farmacológicos y estandarizar su granulometría.

(AIACHE, 1983, Pág. 135)

En ciertos casos el uso de un tamaño de partículas mayor se utiliza para poder prolongar la acción farmacológica de un principio activo por más tiempo, en productos comerciales disponibles contienen partículas grandes y pequeñas las cuales proveen de una larga y prolongada actividad así como de un rápido y corto periodo de actividad respectivamente.

(AIACHE, 1983, Pág. 134) (PARROT, 1977, Pág. 18)

La velocidad a la que son extraídos los principios activos de las drogas de origen vegetal o animal, se ve incrementada en la superficie disponible para la transferencia de las sustancias, es decir, por el grado de división, el que al mismo tiempo reduce las distancias en que solutos y disolventes deben difundir.

(JEANNIN, 1986, Pág. 416)

Considerando la reducción del tamaño de partícula, habría que ser consciente del realce de inestabilidad potencial. Es conocido que la molienda puede reducir la cristalinidad, el material no cristalino que resulta puede ser más higroscópico o susceptible a la descomposición química. También puede facilitar la conversión polimorfa no deseada y debido a la cohesión, las partículas más pequeñas tienen una mayor tendencia de agregar y adherirse a superficies del contenedor.

(BRITAIN, 1995, Pág. 179-180)

Se demostró que la velocidad de disolución, la velocidad de adsorción, la uniformidad del contenido, la estabilidad, el color, el sabor y la textura (características organolépticas) pueden sufrir alteraciones (Ej. un incremento del gusto amargo; en una prolongada trituración del óxido de mercurio "color rojo" pasa óxido de mercurio "color amarillo"), dependen en mayor o menor grado del tamaño y de la distribución de las partículas.

En adición al efecto de la adsorción gastrointestinal la reducción de tamaño de partícula afecta además de la textura y sabor, las propiedades reológicas de una suspensión oral y consecuentemente la aceptación del paciente.

(AIACHE, 1983, Pág. 135) (PARROT, 1977, Pág. 19) (SWARBRICK, 1990, Pág. 101)

Si se trata de sustancias lábiles la reducción de tamaño puede acelerar la velocidad de disolución, pero favorecer la degradación debido al medio en el que se encuentre (Ej. Jugo gástrico) y por ende la cantidad de principio activo disminuya y poner en riesgo de ser totalmente destruidos y no ejercer su acción terapéutica.

Los polvos son sensibles a agentes exteriores ya que pueden perder una parte e incluso la totalidad de sus propiedades después de la compresión.

(AIACHE, 1983, Pág. 134-135)

La evaluación de la solubilidad de una sustancia farmacológica tiene una gran importancia en el proceso de desarrollo de un fármaco, ya que debe disolverse en un medio para con ello tener su efecto terapéutico.
(BRITAIN, 1995, Pág. 25)

En la industria farmacéutica es cada vez más común la necesidad de proceder a una disminución del tamaño en productos sólidos, lo que generalmente se realiza por aplicación de fuerzas mecánicas en equipos denominados de trituración o molienda, la necesidad puede estar basada en casos como:

1. Aumento de la superficie del sólido, visto a facilitar determinados procesos, en razón de la mayor área de intercambio (secado, extracción con solventes, reacciones químicas, etc.)
2. Modificar u obtener determinadas propiedades que dependen del tamaño de la partícula (poder cubriente, color).
3. Facilitar el posterior mezclado, ya sea de polvos (formulaciones para comprimir, o polvos y líquidos (suspensiones). La disminución de tamaño supone mejorar a posibilidad de dispersión del sólido, disminuyendo su velocidad de sedimentación.
4. Dar a determinados productos su forma final, uniforme, de más fácil empaque y transporte y de mejor presentación comercial.

(HELMAN, 1984, Pág. 1147)

Siendo que los medicamentos más usados farmacéuticamente se requieren con un grado de trituración muy alto, ya que esto es codeterminante para la: Homogeneidad, Exactitud de dosificación, Acción óptima, Ausencia de producción de irritaciones de los preparados farmacéuticos.

La trituración de las sustancias tiene una importancia fundamental y de primera fila en la tecnología de los polvos. Por esto es el triturado una de las operaciones básicas más importantes, frecuentemente como paso previo a la obtención de preparados farmacéuticos. Y en ella se aprovechan fuerzas mecánicas como presión, frotamiento, choque, cizalla, etc.
(DARR, 1981, Pág. 18,26)

El grado de finura lo más uniforme posible representa para la obtención de mezclas homogéneas un papel decisivo en la calidad de las formas farmacéuticas preparadas a partir del polvo, vendrá también determinada en gran medida, por la trituración adecuada de las materias primas.

En la fabricación de supositorios y suspensiones, los fenómenos indeseables de sedimentación, se disminuyen mediante una pulverización fina. La trituración adecuada de sólidos es especialmente importante en la obtención de pomadas o suspensiones oftálmicas.
(DARR, 1981, Pág. 26)

La trituración puede realizarse como trituración seca o húmeda, En la industria se recurre frecuentemente al procedimiento húmedo, pues con él se consiguen tamaños de grano muy finos, La sustancia a triturar se humedece en este método con un líquido en el cual sea muy poco soluble.

Y Así se evitan la formación de aglomerados y las cargas electrostáticas, desde luego la sustancia a triturar ha de secarse después.

En la farmacia se utiliza este tipo de molido en la obtención de suspensiones y pomadas de suspensión. En el marco de la obtención de polvos se realiza casi exclusivamente la trituración seca que puede proceder manual o mecánicamente.
(DARR, 1981, Pág. 26,27)

La trituración manual se realiza en un mortero de paredes rugosas y con el pistilo, son instrumentos de trabajo frecuentemente empleados aún hoy, el grado de finura alcanzado es dependiente de muchos factores (fuerza utilizada, forma del pistilo, rugosidad de las paredes, frecuencia del raspado, dureza de la sustancia) y presenta grandes dificultades la trituración por este método de cristales especialmente duros; en el proceso de pulverización que busca reducir un fármaco sólido a un estado más pequeño de subdivisión es llevado a cabo en pequeña escala en la comunidad farmacéutica frecuentemente por el uso del mortero y el pistilo que también son inadecuados para este fin.
(DARR, 1981, Pág. 27) (PARROT, 1971, Pág. 37)

La trituración mecánica es mucho más económica en general por la utilización de máquinas trituradoras, sin embargo, ha de cuidarse que en el caso de algunos medicamentos y como consecuencia de las altas energías de frotamiento puede llegarse a fenómenos indeseables como calentamiento, fusión, concreción, etc.

El grado de finura a alcanzar depende en gran medida del tipo de maquinaria empleada, esto puede conseguirse por medio de una serie de molinos que trabajan de modos diferentes y cuya elección depende de la cantidad a triturar, de las propiedades de la sustancia y del grado de trituración deseado.

Las partículas más finas obtenidas eluden el efecto de molido, por lo que el proceso de trituración alcanza una fase estacionaria tan pronto se obtenga un grado de finura determinado. Por esto es conveniente el separar continuamente las partículas finas; las máquinas poseen dispositivos de tamizado que pueden adaptarse al grado de finura que se desea.

(DARR, 1981, Pág. 27)

En los trabajos de formulación es importante establecer en una fase temprana el significado del tamaño de las partículas en relación con la formulación. Ya que otros efectos de la división de los sólidos comprenden el mezclado y uniformidad de las dosis, la repartición de los adyuvantes en los granulados y polvos a comprimir, así como la estabilidad y buen empleo de pomadas y cremas.

(GENNARO, 1998, Pág. 2222) (JEANNIN, 1986, Pág. 416)

Para asegurar que una dosis uniforme de medicación es dada al paciente con cada administración, toda la forma de dosis debe ser uniformemente mezclada. Si los fármacos iniciales son marcadamente diferentes en el tamaño, ellos deberían ser reducidos a aproximadamente el mismo tamaño antes de la mezcla.

Esto es el tiempo ineficaz consumido e para intentar mezclar partículas de una diferencia considerable del tamaño. Si las partículas finas son mezcladas con partículas grandes, las partículas finas tienden a emigrar por el espacio vacío formado por las partículas más grandes y acumularse en el fondo del contenedor.

(PARROT, 1971, Pág. 37)

2. Sólidos

2.1. Estructura de los Sólidos

La información de los formuladores farmacéuticos no sólo consiste en el conocimiento de la química de los fármacos y sus combinaciones, también debe conocer por igual la importancia que deben tener sus propiedades físicas, ya que muchos materiales sólidos que son empleados dentro del área farmacéutica tienen diferentes características y propiedades; una de estas propiedades es la estructura de los materiales sólidos empleados ya que pueden existir como polimorfos, solvatos o en un estado colectivamente descrito como forma sólida.

Obviamente estas características se reflejan en la estabilidad del producto, control de calidad, formulación, biodisponibilidad del fármaco.

La adsorción es un proceso causado por la interacción de fuerzas físicas o químicas parciales de cualquier superficie del sólido y las moléculas con las cuales golpea la superficie.

Si la interacción es química e irreversible es conocida como quimisorción, la adsorción física involucra una débil y reversible interacción entre el sólido y el adsorbato, las moléculas pueden ser adsorbidas hasta la superficie del sólido por una fase de vapor o de una solución.

(BYRN, 1999, Pág. 3-4)(PARROT, 1977, Pág. 42)

2.1.1. Cristales

Dentro del ámbito farmacéutico se debe considerar:

1. Muchos fármacos son empleados en estado cristalino.
2. Los cristales están sujetos por fuerzas moleculares.
3. El arreglo de las moléculas en un cristal determina las propiedades físicas.
4. Las propiedades físicas pueden afectar la actuación de un fármaco.

Una definición de un cristal es eso, un sólido en el cual los componentes moleculares son arreglados o “empaquetados” en un orden, cuando el orden local específico está definido por la unidad celular, esta rigurosamente preservado sin interrupción a través de enlaces de una partícula dada, la partícula es llamada cristal simple.

Cuando diferentes compuestos son involucrados diferentes formas de cristal pueden aparecer de una materia en curso y es importante definir las diferentes distinciones ya que pueden influir en la actuación del fármaco; algunos fármacos pueden existir en algo mas que un simple enrejado ordenado de cristales.

Algunos sólidos cristalinos toman agua de la atmósfera y son sólidos higroscópicos, otro factor que es influenciado por la higroscopicidad es el área de superficie y la porosidad, el área de superficie permite tomar mas rápidamente humedad.

(BYRN, 1999, Pág. 5, 12, 23) (PARROT, 1977, Pág. 42)

Ciertos materiales cristalinos cambian en la superficie o en todas partes hacia un blanquecino, harinoso y cristalino polvo por la pérdida de agua o la exposición al aire. Ellas son llamadas sustancias eflorescentes

(PARROT, 1977, Pág. 43)

2.1.2. Polimorfos

Un Polimorfo se forma cuando dos cristales tienen la misma composición química pero una diferente estructura interna (“empaque” molecular), son modificaciones polimórficas o polimorfos; es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido.

El polimorfismo de cualquier elemento o compuesto resulta en la capacidad para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo; el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos.

Los polimorfos pueden mostrar un amplio grado de diferentes propiedades físicas y químicas. El cambio de polimorfos puede alterar las propiedades de bulto, grado de disolución, biodisponibilidad, estabilidad química o estabilidad física de un fármaco, solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas, eléctricas y espectrales, la presión de vapor, etc., varían según la forma polimórfica.

Los polimorfos pueden existir en sólo dos polimorfos y otros pueden existir en muchos polimorfos; la molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y, en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos.

(BYRN, 1999, Pág. 13, 143, 222)(GENNARO, 1998, Pág. 2226)

El número de polimorfos, puede ser determinada por examinación microscópica y subsecuente estudio analítico usando DSC, IR, NMR de estado-sólido, difracción de rayos X del polvo y estudios de rayos X para un simple cristal.

La estabilidad física de cada forma puede ser determinada usando el método de transformación de fase de solución.

Este método involucra la colocación de dos polimorfos para que bajen en una solución saturada bajo el microscopio.

Bajo estas condiciones los cristales de la forma menos estable el cual se disolverá y el cristal de la forma más estable crecerá sobre los restos de la forma más estable.

La comparación de las relativas estabildades de pares de formas en una sucesión da el orden de estabilidad de varias formas.

(BYRN, 1999, Pág. 225)

Una muy clara indicación de la existencia de polimorfos llega con la examinación cristalográfica de Rayos X de un simple cristal de varias muestras, de que sean conocidas que posean la misma composición, la difracción de rayos X de polvos será suficiente para establecer la existencia de polimorfos.

(BYRN, 1999, Pág. 143)

Cada forma cristalina es conocida como un polimorfo, el cual muestra un diferente patrón de rayos X, espectro infrarrojo, densidad, punto de fusión y solubilidad para las otras formas polimórficas.

(PARROT, 1977, Pág. 42)

La proporción de absorción de un fármaco a veces depende sobre la proporción de la disolución, esta proporción de la disolución es afectada por la presencia de un polimorfo presente, con la forma mas estable se puede tener la mas baja solubilidad y en tal caso una proporción de disolución mas lenta. Otro polimorfo menos estable puede tener un grado mas alto de proporción de la disolución, también si el polimorfo es ignorado, una variación significativa dosis-dosis puede ocurrir.

(BYRN, 1999, Pág. 223)

En general debería ser posible obtener distintas formas cristalinas de un fármaco que muestre polimorfismo y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimorfos porque los polimorfos tienen diferentes propiedades físicas, es a menudo una ventaja elegir el polimorfo más apropiado para la aplicación farmacéutica deseada.

(BYRN, 1999, Pág. 225) (GENNARO, 1998, Pág. 2226)

La diferencia de solubilidades puede resultar en una forma polimorfa más soluble siendo más fácilmente biodisponible y siendo consecuentemente más efectiva terapéuticamente.

Sólo una forma polimórfica es la mas estable a una temperatura y presión dada y en un tiempo otras formas pueden convertirse a la forma más estable.

(PARROT, 1977, Pág. 42)

Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polimorfos, los isómeros dinámicos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. Con el curso del tiempo, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos isómeros con composiciones dependientes de la temperatura. Algunos casos publicados de polimorfismo indudablemente representan isomerismo dinámico, dado que ambos sistemas se comportan en forma muy similar.

Los isómeros geométricos o los tautómeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

(GENNARO, 1998, Pág. 2226)

2.1.3. Solvatos

Estás formas de cristal contienen adicionadas en la misma sustancia dada moléculas de un solvente regularmente incorporado en una única estructura.

(BYRN, 1999, Pág. 13)

2.1.4. Hábitos

Los Hábitos son las formas de los cristales; se dice un cristal posee diferentes hábitos, cuando las muestras tienen la misma composición química y la misma estructura del cristal, el mismo polimorfo y unidad celular, pero esta despliega diferentes formas.

La compleja naturaleza de las operaciones de manufactura y los peculiares requerimientos regulatorios para la industria farmacéutica, por lo que demanda una vista más minuciosa, de como las propiedades de fármacos dados pueden variar con cada una de sus formas sólidas, Dada la interminable variedad química de moléculas de fármacos modernos, llega a ser obviamente porque los estudios en estado sólido son vitales para la caracterización minuciosa de sólidos farmacéuticos

Estas son propiedades que varían incluso cuando la estructura cristalina es fija y directa o indirectamente relacionada con la superficie y también largamente controlada por el hábito cristalino y reducción de tamaño.

Estas variables determinan como las partículas actúan con respecto a las partículas cercanas (y sobre exposición al solvente o vapor de solvente) y también las propiedades físicas de los polvos.

Cuando una sustancia existe en más de una forma de cristal, esto es cuando otros polimorfos son posibles solo la que es menos soluble de esas a una temperatura dada es considerada como la forma físicamente más estable a esa temperatura, y todas las otras son consideradas como formas metaestables.

(BYRN, 1999, Pág. 13-16)

2.1.5. Amorfos

Los sólidos amorfos no tienen un largo rango de orden, no son cristalinos y no tienen un patrón de Difracción de rayos X definitivo.

- a. Los sólidos amorfos existen en un arreglo totalmente no-uniforme
- b. No tienen caras y no pueden ser identificados como hábitos o polimorfos
- c. Las formas amorfas pueden ser preparadas por molienda

Aunque los sólidos tienen propiedades farmacéuticas deseables como una rápida proporción de disolución, pero ellos no son usualmente comercializados por su baja estabilidad química y su tendencia a cristalizar, no obstante en algunos casos las formas amorfas son usadas en productos.

Las formas amorfas son termodinámicamente metaestables (menos estable) con respecto a la forma cristalina, en dado caso el estado amorfo puede ser visto como una extensión del estado líquido debajo del punto de fusión del sólido

El interés substancial de la forma amorfa de formas farmacéuticas radica porque su mejoramiento en la solubilidad y la proporción de la disolución en comparación con su contraparte cristalina. Así como propiedades únicas, tendencia a la cristalización, mejoramiento de las reacciones químicas, y mejoramiento en la captación de agua.

Todos los cristales tienen regiones que contienen algunas regiones con desordenes, en estas regiones constituyen la entrada para que exista como una forma amorfa o cristalina.

Así la forma amorfa será transformada en la forma cristalina eventualmente por nucleación y crecimiento de los cristales.

Este proceso puede ser variable, dependerá del grado de nucleación, el cual es aleatorio y el grado de crecimiento, el cual está relacionado con la movilidad de las moléculas en el medio amorfo.

Cuando los sólidos no son solvatos y contienen grandes cantidades de agua, ha sido hipotetizado que el agua debe ser absorbida hacia dentro del sólido por el desorden o regiones de alta energía tales como defectos y sitios amorfos

Sugirieron que tales efectos pudieran ser exagerados por procesos de fabricación que reducen el tamaño de partícula, tales como la micronización, molienda o procesos conocidos para incrementar el número de sitios de alta energía.

(BYRN, 1999, Pág. 22-23, 249-250)

“En este estudio se describe un estudio de la transformación de la carbamacepina anhidra monoclónica CBZ (A) a la forma dihidratada CBZ (D), las metas es la identificación del grado de control de proceso y determinar cuanta activación mecánica de la fase sólida anhidra afecta la cinética y mecanismo de transformación.

La CBZ fue preparada moliendo CBZ (A) en un mortero con pistilo por 15 min. la CBZ amorfa fue formada por templado-enfriamiento de la fusión de CBZ (A) en nitrógeno líquido. la CBZ (D) dihidratado fue preparado por cristalización de una solución acuosa supersaturada

Las fases sólidas en equilibrio fueron caracterizadas por difracción de polvos de Rayos X, análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de exploración (barrido) DSC

El área inicial de superficie fue incrementada por dos métodos:

- (1) molienda de CBZ (A) por 15 minutos en un mortero con pistilo
- (2) incrementando la masa inicial de CBZ (A) sin moler adicionada a una solución.

La molienda acortó los tiempos de transformación de la forma anhidra a dihidrato y cambio el paso límite-proporción para la cristalización de la forma de dihidrato para la disolución de la forma anhidra.

Los estudios de microscopía fueron llevados a cabo para determinar las caras del cristal en específico de CBZ (A) molido promoviendo la nucleación de CBZ (D)

Cristales dihidratados fueron observados microscópicamente como largas agujas y platos en el la solución del volumen y sobre la superficie cristales largos y aglomerados de CBZ(A).

Esta observación confirma le nucleación heterogénea de CBZ (D) n la superficie de CBZ(A) molido.

La nucleación de la superficie puede ser una consecuencia del desorden del enrejado o regiones amorfas estas tienen gran afinidad para la cristalización del sólido y las altas proporciones de disolución resultan en regiones locales de alta supersaturación.

Los patrones de XRPD de cristales de CBZ(A) sugiere fuertemente que la molienda daña la estructura del enrejado y causa desorden y regiones amorfas.

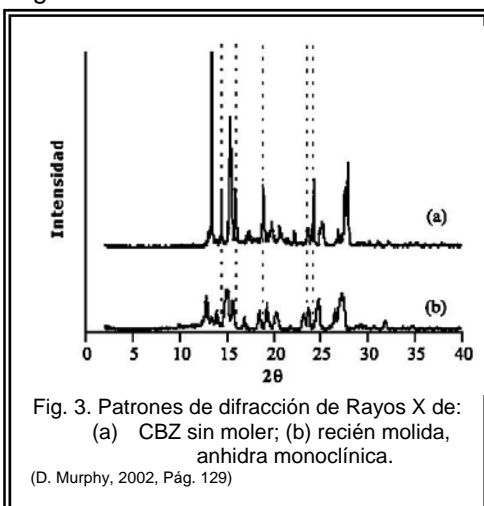


Fig. 3. Patrones de difracción de Rayos X de:
(a) CBZ sin moler; (b) recién molida,
anhidra monoclónica.

(D. Murphy, 2002, Pág. 129)

La molienda puede exponer nuevas caras de un cristal y grupos funcionales eso puede afectar la proporción de la transformación

La molienda de CBZ anhidra monoclónico acorta los tiempos de transformación y cambia el paso límite-proporción para la cristalización de la forma dihidrato de proporción de la disolución de la forma anhidra.”

(D. Murphy, 2002, Pág. 121-134)



Fig. 2. Microfotografías de exploración electrónica de CBZ en fase sólida:

- (a) sin moler CBZ (A) anhidra
- (b) molida CBZ (A) anhidra
- (c) Fase sólida colectada a los 20 minutos durante la molienda, la transformación de CBZ anhidra, cristales con forma de aguja CBZ (D).

(D. Murphy, 2002, Pág. 128)

Un halo amorfo, una línea amplia y el decremento de la intensidad de las reflexiones de XRPD fueron observadas en algunas muestras recién molidas sugieren que la molienda de CBZ(A) reduce la calidad del cristal por la introducción de un estrés residual y no uniforme.

Estas observaciones fueron consistentes con las conclusiones de Otsuka et al. (1999) en el cual el 20% de CBZ(A) convertido en un sólido amorfo durante la primera hora de molienda en un molino de bolas en cuarto con temperatura controlada a 17° y una humedad relativa del 90%

2.2. Teoría sobre la fractura de un sólido

Realmente pocos materiales usados en productos farmacéuticos existen en el tamaño óptimo requerido y la mayor parte de estos materiales deben ser pulverizados en alguna etapa durante la producción de una forma de dosificación.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 21)

Mientras el mecanismo del proceso de la reducción de tamaño es muy complejo, en años recientes diversas tentativas teóricas han sido hechas en un análisis más detallado del problema.
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 77) (RICHARDSON, 2002, Pág. 96)

Hablar del término de reducción de tamaño implica un proceso que se aplica a todas las formas en las que las partículas de sólidos se pueden cortar o romper en piezas más pequeñas, por lo general largas unidades de masa sólida son reducidas a pequeñas unidades por medios mecánicos
(Mc. CABE, 2003, Pág. 1027) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 77)

El proceso puede o no seguir una ecuación de primer orden, depende de las desviaciones que toman lugar durante la molienda:

- 1.- el estrés residual con partículas con una deformación plástica y/o cambios internos, algunos por cambios termales durante la reducción.
- 2.- distribución de las partículas.
- 3.- caking o aglomeración de partículas unas con otras lo cual ocurre simultáneamente en el proceso de reducción de tamaño.
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 77)

2.2.1. Objetivo de la Molienda

La molienda tiene por objetivo formar grietas para incrementar el número de sitios de alta energía (defecto y material amorfo) en el sólido que se extiendan por las partículas deformes a cargo de la energía de tensión y producir fracturas y así producir pequeñas partículas a partir de otras más grandes y liberar al material de sus matrices.

Las partículas más pequeñas son deseadas por su gran superficie o bien por su forma, o bien por estar contenidas dentro de una gama estrecha de tamaños y números a fin de satisfacer el tamaño-límite de especificaciones de un producto, ello obliga a utilizar tamizados y clasificación.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1042)(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)(BYRN, 1999, Pág. 109)(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
(HELMAN, 1984, Pág. 1147)

En los materiales que se tratan la industria, la reducción de tamaño o la pulverización es por lo general llevada a fin de aumentar el área superficial porque, en la mayor parte de reacciones que implican partículas sólidas, la proporción de reacciones es directamente proporcional al área del contacto con una segunda fase.

Hay varios otros motivos de realizar la reducción de tamaño. Puede ser, por ejemplo, necesario romper un material en muy pequeñas partículas a fin de separar a dos componentes, sobre todo donde uno es dispersado en pequeños bolsos aislados.

Por ejemplo en la lixiviación, no sólo la proporción de extracción es aumentado en virtud del área aumentada del contacto entre el solvente y el sólido, pero la distancia que el solvente tiene que penetrar en las partículas a fin de ganar el acceso a las bolsos más remotos del soluto también es reducida
(RICHARDSON, 2002, Pág. 95-96)

Generalmente, el material que ingresa al equipo de molienda es un producto granular que suele abarcar toda una escala de dimensiones y sus propiedades y composición pueden variar de partícula a partícula, sobre todo si se trata de productos naturales.

El paso del sólido a través del equipo va a depender de la geometría de éste y de las características de flujo del material en la zona de molienda, las fuerzas aplicadas van a actuar sobre la masa total del sólido y no sobre las partículas individuales en dicha zona, el número de partículas varía continuamente, no sólo por el proceso de ruptura del material, sino también por los mecanismos de clasificación de tamaños que el equipo posee (rejillas, corrientes de aire).
(HELMAN, 1984, Pág. 1148)

Estudios más recientes muestran que la ruptura de un sólido no es sólo un proceso cinético; intervienen también en gran parte efectos moleculares físicos y químicos. (JEANNIN, 1986, Pág. 417)

2.2.2. Proceso de Reducción de Tamaño de un Sólido

La reducción del tamaño de la partícula por fractura requiere aplicar una presión, fuerza mecánica, etc. sobre el material que va a ser aplastado, molido o cortado.

Si la fuerza de molienda es lo suficientemente grande como para vencer las fuerzas cohesivas al interior de las partículas, se promueve la fractura por promoción de una presión impactiva esto propaga ondas de presión entre el sólido causando grietas, fallas o rajaduras. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 78)(SWARBRICK, 1990, Pág. 104)

De este modo ahí se comienza una bifurcación y en adición de una fuerza más grande y/o la fuerza repetida, pequeñas fracturas que se agregan a las ya presentes todas ellas se van extendiendo y ramificando, las otras fallas penetrantes que pueden producir rajaduras secundarias, por turno; y por último, cuando la concentración de energía sobrepasa cierto valor mínimo se produce la ruptura de la partícula, y esta puede ser según diseños propios de cada material y por lo tanto una aumento de la área de superficie. (SWARBRICK, 1990, Pág. 104)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 78)(HELMAN, 1984, Pág. 1148) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2880)

Las partículas puede rajarse en varias ubicaciones, pero generalmente esta ocurre en los puntos de aplicación de la fuerza y como consecuencia completamente del impacto, el cizallamiento o la compresión, y/o en los bordes más exteriores como un resultado de la atrición (desgaste), este último crea un distribución de partículas más pequeñas. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 78)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

Se asume que la superficie de las partículas será generalmente de una naturaleza muy irregular de modo que la fuerza sea al principio tomada en los puntos culminantes, con la consecuencia de que las tensiones muy altas y las temperaturas pueden ser establecidas en la localidad en el material.

Y que las partículas tendrán fallas iniciales en diferentes grados, tienen un ensamblaje de partículas de composición uniforme (las partículas que son reducidas de tamaño pueden o no pueden tener una forma irregular) y la tensión interna posible como consecuencia de las operaciones previas de fabricación porque son sujetas a una combinación de fuerzas. (RICHARDSON, 2002, Pág. 97)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 77)

También se tiene que considerar que un defecto en una partícula sea cristalino o amorfo es cualquier debilidad estructural que puede desarrollarse en una grieta por efecto de la tensión y ha sido propuesto que cualquier fuerza de molienda produce un pequeño defecto, una discontinuidad o desperfecto en la estructura de la partícula.

El defecto más débil en una partícula determina la fuerza de la fractura; esto controla el número de partículas producidas por la fractura; por lo que la energía para las nuevas superficies parcialmente es suministrada por la liberación de energía de la tensión. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 78) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30-31)

La energía requerida efectuar reducción de tamaño está relacionada con la estructura interna del material y el proceso consiste en dos partes, primero abriendo cualquier pequeña grieta que está presente ya, y en segundo lugar formación de la nueva superficie.

Por ejemplo un material como el carbón contiene varias pequeñas grietas y tiende primero a romperse a lo largo de éstos, y por lo tanto los pedazos grandes son rotos más fácilmente que los pequeños. (RICHARDSON, 2002, Pág. 97)

Ya que la longitud de la grieta es proporcional a la raíz cuadrada del área de la superficie nueva producida, el trabajo útil (es directamente proporcional a el área de la superficie nueva) está a la inversa proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del producto menos el diámetro de alimentación; la energía E' gastada en la producción de la superficie nueva es:

$$E' = E \left(\frac{\sqrt{D_1}}{\sqrt{D_1} - \sqrt{D_2}} \right)$$

Donde D_1 es el diámetro del material de alimentación al molino, D_2 Es el diámetro del producto descargado del molino, y la E es la entrada de energía.

La energía de tensión requerida para la fractura es proporcional a la longitud de la grieta formada, ya que la energía adicional requerida para ampliar la grieta para fracturarse es suministrada por el flujo de la energía de la tensión circundante residual a la grieta.

La teoría de Griffith de grietas y defectos asume que todos los sólidos contienen defectos y grietas microscópicas, que según la fuerza aplicada aumentan la longitud de la grieta y enfocan la tensión al enlace atómico de la grieta.

La teoría de Griffith puede ser expresada como sigue:

$$T = \sqrt{\frac{Y \epsilon}{c}}$$

Donde la T es la tensión extensible, Y es el módulo de Young, ϵ es la energía superficial de la pared de la grieta, y la c es la profundidad crítica de la grieta requerida para la fractura.

Una relación lineal entre el cuadrado de fuerza de extensión de minerales y la altura crítica para dejar caer el peso de impacto, sugiere que el cuadrado de la fuerza de extensión sea un criterio útil en la fractura de impacto.

El tratamiento termodinámico del proceso de molienda ha sido intentado, pero hay confusión sobre el significado de la tensión de superficie, la tensión (stress) de superficie, y la energía superficial de sólidos

Además, hay alguna pregunta en cuanto a si un camino reversible puede ser inventado para un proceso de molienda.

Termodinámicamente se ha demostrado que el trabajo para fracturar una partícula depende de la energía superficial y que la tensión que se produce depende de la medida de tensión y la temperatura del fluido que llena el poro de la partícula.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 30-31)

2.2.3. Deformación Plástica y Elástica de los Sólidos

Cuando esta presión para la fractura (fuerza por unidad de área) es aplicada a un sólido, el sólido sufre la presión (razón de cambio en una dada dimensión para el valor original).

(SWARBRICK, 1990, Pág. 102) (GENNARO, 1998, Pág. 2247)

Si la fuerza aplicada es insuficiente para no exceder el límite elástico para ser excedido (región de la ley de Hooke), el material responden reversiblemente al esfuerzo con deformación o tensión.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 97)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30)(GENNARO, 1998, Pág. 2247)

Cuando la carga de presión es removida y si un material es elástico se deforma bajo la presión aplicada, la partícula se amplía otra vez pero regresa a su forma original sin hacer el trabajo útil, la energía mecánica de tensión en la partícula deformada aparece como calor y ninguna reducción de tamaño es efectuada.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 102)(RICHARDSON, 2002, Pág. 97)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

Si un material con un comportamiento elástico es estirado demasiado tanto que la fuerza excede el límite elástico, la aplicación y liberación de la fuerza causa deformación permanente y esta energía liberada puede iniciar el resquebrajamiento en el sólido.

Con una fuerza algo mayor o prolongación del aumento del resquebrajamiento es el punto de la presión más grande y hará que la partícula se fracture y cuando ocurre la fractura a una presión conocida, es una resistencia de tensión.

Sin embargo, y a fin de obtener la utilización más eficaz de la energía, la fuerza debería ser sólo ligeramente superior a la fuerza aplastante del material.

Por lo que las superficies de partículas son irregulares, esto constituye un defecto en la estructura de la partícula; por lo tanto la fuerza del material depende de la distribución aleatoria de las fallas; la cuál puede resultar cuándo una fuerza externa de molienda se aplique y exceda

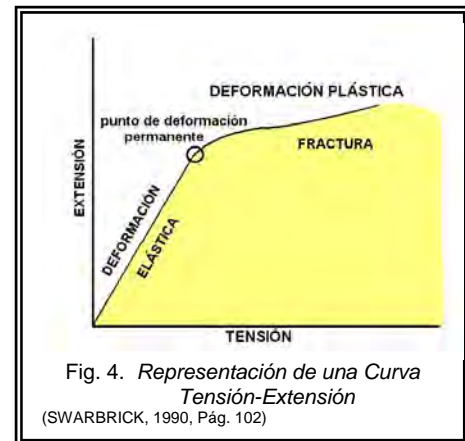
la fuerza cohesiva de la partícula en la falla y esta es una cantidad estadística que varía dentro de los límites del equipo. Así esta fuerza al principio es tomada sobre la parte alta de la superficie y como resultado la alta presión y temperatura pueden ser localizadas en el material. (SWARBRICK, 1990, Pág. 102-103)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 78)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2880) (RICHARDSON, 2002, Pág. 97)

Cuando una fuerza es liberada y aplicada a un material polimérico, un enlazado elástico, o histéresis, ocurre en el ciclo tensión-extensión; el área del enlazado representa la disipación de energía de tensión (usualmente calor), para materiales poliméricos, la histéresis (hysteresis) es un fenómeno frecuente. (LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

Hoy día es escaso el entendimiento básico del mecanismo y los aspectos cuantitativos de la molienda. El comportamiento mecánico de sólidos, que bajo una tensión es estirado y deformado, como se muestra en la curva de tensión-extensión en la Figura número 2.

En los estados de la ley de Hooke's esa presión es proporcional a la fuerza aplicada (la tensión es proporcional a la extensión), que es la parte inicial de la curva la cual es lineal y la razón es conocida como modulo de Young's (la pendiente de la parte lineal) expresa la rigidez o la suavidad en dinas por centímetro cuadrado (din/cm^2), la curva de tensión-extensión se hace no lineal en el punto de ceder, que es una medida de la resistencia a la deformación permanente. Con la tensión todavía más grande en la región, la deformación irreversible plástica es alcanzada. El área bajo la curva representa la energía de fractura y es una medida aproximada de la fuerza de impacto del material.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 29-30) (SWARBRICK, 1990, Pág. 102-103)



El comportamiento de un material plástico puede ser observado como se muestra en la figura numero 2

Inicialmente con el límite elástico, durante un proceso de molienda por fuerza de compresión, impacto, corte o atrición (desgaste) causa una presión sobre las partícula o los gránulos, es proporcional a la fuerza aplicada, esta definido por la ley de Hooke's, como la presión es incrementada el limite elástico del material es excedido hasta el punto de ceder permanentemente, esto resulta en la liberación de la energía en la forma de calor, este proceso es conocido como deformación plástica.

Con la presión más allá en la región de la deformación plástica irreversible, la curva presión-tensión es no lineal y como la presión esta todavía más incrementada para alguna magnitud, la fractura de los sólidos ocurre.

A causa de la deformación plástica cerca de la punta de la grieta, sin embargo, la exigencia de energía es al menos diez veces mayores y además la energía cinética tiene que ver con la aceleración repentina del material cuando la grieta pasa por ello, como la velocidad de molienda es aumentada, más energía es gastada; Para producir una superficie nueva en milisegundos se puede requerir de tres a cuatro veces tanto mas energía que la producción de la misma área de superficie nueva en segundos.

Si la energía del impacto es aumentada, las partículas más grandes son de un tamaño más pequeño y más numeroso, y aunque el número de partículas finas sea aumentado apreciablemente, su tamaño enormemente no ha cambiado enormemente. (SWARBRICK, 1990, Pág. 102-103)(RICHARDSON, 2002, Pág. 98)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30-31)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 78)

En todos los procesos de molienda, esto es un asunto arbitrario, cuando y si una partícula dada será fracturada. Este concepto explica por qué un material es progresivamente más difícil para triturar. Debido a que la probabilidad de contener una falla eficaz disminuye conforme el tamaño de partícula disminuye, el incremento de fuerza hasta que, con el logro de dominio perfecto, la fuerza del material equivale a la fuerza teórica.

Para cualquier partícula, hay una energía mínima que la fracturará; Sin embargo, las condiciones son tan casuales que muchas partículas que reciben impactos que no son

suficientes para fracturarlos y eventualmente son fracturadas por unos golpes en exceso poderosos.

La eficiencia del proceso de molienda esta influenciado por la naturaleza de la fuerza así como por su magnitud, el rango de aplicación de la fuerza afecta la molienda, como hay un desfase de tiempo entre el logro de la máxima fuerza y la fractura.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 30-31)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2880)

La reducción de tamaño tiene dramáticos efectos en propiedades como la estabilidad, higroscopicidad, compatibilidad con los excipientes e hidrólisis de compuestos farmacéuticos; también es esencial para el manejo de los materiales y puede promover la degradación y un aumento de humedad

La fractura esta predeterminada para ser más eficiente con una temperatura elevada, en el caso de una sustancia totalmente friable habría un rebote completo al liberar el esfuerzo aplicado; si éste llega hasta el punto de deformación permanente, tendría lugar la fractura.

A menudo, los materiales responden como materiales frágiles para rápido impacto y como materiales plásticos para una fuerza lenta.

Las Partículas con los defectos más débiles se fracturan más fácilmente y producen las partículas más grandes; sin embargo, ellas no son necesariamente más fáciles de moler a un tamaño dado, como ellas pueden requerir más etapas de fractura que las partículas del mismo tamaño cuyo defecto más débil es fuerte.

(BYRN, 1999, Pág. 109)(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)(GENNARO, 1998, Pág. 2247)

2.2.4. Producto de la molienda

En general, la trituración se utiliza para la reducción gruesa de sólidos duros, dando lugar a relativamente pocos finos; las partículas trituradas se parecen a poliedros con caras casi planas y bordes y esquinas afilados, el corte da lugar a un tamaño definido de partícula y en algunas ocasiones también de forma definida, con muy pocos o nada de finos.

Pero, si un solo trozo del material es sujetado a un impacto repentino, esto se romperá generalmente para ceder unas partículas relativamente grandes y varias partículas finas, con relativamente pocas partículas del tamaño intermedio; en cambio la frotación produce productos muy finos a partir de materiales blandos no abrasivos.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1027, 1042) (RICHARDSON, 2002, Pág. 96) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

Si la energía en el golpe es aumentada, las partículas más grandes serán de un tamaño más pequeño y más numeroso, mientras que el número de partículas finas será sensiblemente incrementado y su tamaño no habrá cambiado mucho.

Por lo tanto parece que el tamaño de las partículas finas está estrechamente relacionado con la estructura interna del material, y el tamaño de las partículas más grandes está más estrechamente relacionado con el proceso por el cual la reducción de tamaño es lograda.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 96)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

Las partículas pueden ser compactas, con longitud, anchura y espesor casi iguales; o pueden tener forma de láminas o agujas, la molienda fina requiere más energía, no sólo debido a la superficie nueva aumentada, pero también porque más energía es necesaria para iniciar grietas.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1042) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

Durante los procesos industriales, la reducción de tamaño de sólidos se lleva a cabo por diferentes métodos y con distintos fines, Las grandes piedras de un mineral crudo se desintegran hasta un tamaño manejable; los productos químicos sintéticos se muelen hasta quedar convertidos en polvo y las láminas de plástico se cortan en cubos pequeños o diamantes.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1027)

2.2.5. Fractura de Cristales Ideales

Un cristal ideal esta hecho de planos de moléculas (o iones) estos tienen una igual fuerza de atracción intermolecular entre ellos. Cuando una fuerza es aplicada los enlaces intermoleculares pueden ser estirados, pero cualquier molécula tiene todavía un balance de fuerzas en ella, sin embargo el movimiento a lo lejos desde el equilibrio no presionado contra las fuerzas atractivas requiere de energía adicional, y el sólido alcanza el equilibrio en un

estado de alta energía (energía de tensión almacenada; la fuerza sería distribuida uniformemente en todas las partes de su estructura cristalina.

La fuerza máxima de atracción en ese sólido puede ejercerse en la capa de la superficie y es el punto de inflexión de la curva de energía potencial porque la fuerza equivale $d(\text{energía})/d(\text{distancia de separación})$ y la fuerza externa excede ese máximo causando un desequilibrio de las fuerzas y la aceleración de un plano de moléculas lejos de alguna otra, el cristal ideal habría de desintegrarse en sus unidades individuales.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 103) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

2.2.6. Fractura de Cristales Reales

La fractura de materiales cristalinos sucede a lo largo del cristal en planos de hendiduras del cristal, mientras que la fractura de materiales no cristalinos es de manera arbitraria

Ocurre que los Cristales de sustancias puras tienen defectos diminutos o debilidades internas debido a que faltan o se omiten átomos moléculas o iones en sus estructuras de entrelazado y a defectos que provienen de la tensión mecánica o térmica; estos pueden aparecer como fisuras diminutas o irregularidades en la estructura enrejado conocidas como dislocaciones, tienen la capacidad para concentrar la tensión en las inmediaciones de la falla y es en estos puntos de debilidad, cuando las grietas son iniciadas por una presión mas baja que para cristales ideales. Fig. 3.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 104) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2879)

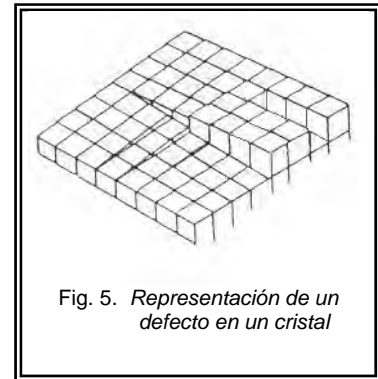


Fig. 5. Representación de un defecto en un cristal

Como una partícula real tiene superficies irregulares, la fuerza es inicialmente aplicada a las porciones más altas de la superficie y consecuentemente alta presión y temperatura existen localmente y como la fractura ocurre, los puntos de aplicación de fuerza cambian.

Las ondas de presión causan que la fractura inicial libere energía produciendo otras regiones de alta presión de las cuales nuevas grietas pueden ocurrir. La reducción de tamaño comienza con la apertura de cualesquiera pequeñas grietas que estaban al principio presentes. Así, partículas más grandes con numerosas grietas se fracturan más fácilmente que partículas más pequeñas con menos grietas.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 103)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

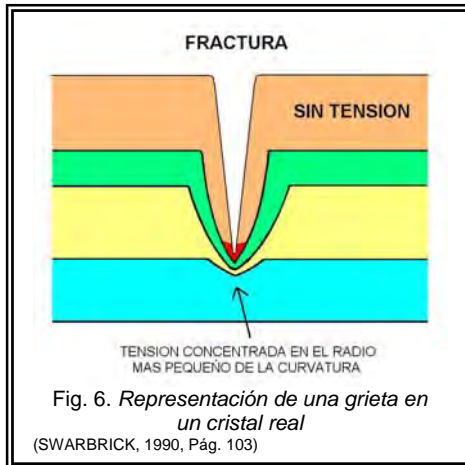


Fig. 6. Representación de una grieta en un cristal real

(SWARBRICK, 1990, Pág. 103)

La tensión se concentra en la región con la curvatura máxima (el radio más pequeño de curvatura) Fig. 4.

Con el espaciado interplano de las moléculas de sólo unos angstroms, un defecto con una longitud de cientos de angstroms puede dar una reducción grande del límite de resistencia a la tensión de un cristal verdadero comparado con un límite de resistencia a la tensión ideal.

Como una grieta progresa después de la iniciación, la energía suplementaria está disponible para acelerar el aumento de la grieta.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 104)

El sistema se torna inestable, y la grieta se amplía rápidamente. La fuerza de un cristal verdadero es menos que un cristal ideal porque la presión de bulto no tiene que ser suficiente para romper todos los enlaces de unión inmediatamente, porque sólo los enlaces sobre la grieta se rompen en cualquier instante. La presencia de muchos defectos cercanos reducirá el límite de resistencia a la tensión.

Una fractura de un cristal verdadero o real sucede bajo menos fuerza que un cristal ideal, y se separan en unas pocas partículas relativamente largas y unas partículas finas con relativamente pocas partículas de tamaño intermedio; esto parece afirmar que el tamaño de las partículas largas es relacionado con el proceso de reducción de tamaño (pulverización) y que el tamaño de las partículas más finas es relacionado con la estructura interna del material.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 104) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2879)

2.3. Energía necesaria para la reducción de tamaño

La evaluación del rendimiento energético de equipos de fragmentación, es una preocupación fundamental de las industrias pesadas. Esta evaluación se basa en el cálculo de las cantidades de energía teóricamente necesaria para obtener una fragmentación determinada, en un material dado.

En todo equipo de fragmentación, la creación de nuevas superficies se realiza a base de la energía mecánica. Es fácil comprobar que la mayor parte de esta energía se transforma en calor, si se realiza un balance energético a partir de la potencia del motor, de la medida de la temperatura del material a la entrada y a la salida del aparato y del equivalente mecánico de la caloría. El rendimiento energético de estos equipos es bajo, probablemente inferior a 5%. (JEANNIN, 1986, Pág. 418)

En la industria farmacéutica relativamente pequeñas cantidades de materiales son molidos y el grado de reducción de tamaño es determinado por el realce de la eficacia clínica, características del producto, y por la facilitación de producción; y es poco sensible a las consideraciones de rendimiento energético (gasto de energía), dado que la fragmentación es poco utilizada y sólo se refiere a cantidades relativamente reducidas de productos caros y por lo general, fáciles de fragmentar. (JEANNIN, 1986, Pág. 418) (LANCHMAN, 1986, Pág. 35)

Aunque sea imposible estimar exactamente que la cantidad de energía requerida a fin de efectuar una reducción de tamaño de un material dado, varias leyes empíricas han sido propuestas. (RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

La energía requerida para reducir el tamaño de la partícula es inversamente proporcional al tamaño producido por el mismo poder

Esto puede ser expresado matemáticamente como lo siguiente:

$$\frac{dE}{dD} = \frac{C}{D^n} \dots [1]$$

Donde dE es la cantidad de energía requerida para producir un cambio en el tamaño, dD, de la unidad de masa de material y donde C y n son constantes

(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)

Ha sido argumentado que todas estas expresiones son interpretaciones de una ecuación general:

$$\frac{dE}{dD} = cD^n \dots [2]$$

E es la energía consumida, D, tamaño de partícula, c y n son constantes.

(ALDERBORN, 1996, Pág. 255)

Todas esas expresiones pueden deducirse partiendo del mismo principio básico, a saber: la energía necesaria para efectuar una cierta reducción de tamaño en una partícula sólida es función exponencial del tamaño inicial

$$\frac{dE}{dd} = -K \cdot d^n \dots [3]$$

(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

Estas leyes pueden ser obtenidas de la ecuación diferencial básica:

$$\frac{dE}{dL} = -CL^p \dots [4]$$

Declara que la energía dE requerida efectuar un cambio dL en el tamaño de la masa de unidad del material es una simple función de poder del tamaño.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

Establece que la energía requerida para la molienda en un material es inversamente proporcional al tamaño producido por el mismo poder.

$$\frac{dE}{dd} = -\frac{C}{d^n} \dots [5]$$

Donde dE es la cantidad de energía requerida para producir un cambio en el tamaño dd de una unidad de masa del material, y C y n son constantes.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 106)

Las ecuaciones expresan el mismo acercamiento para relacionar la reducción de tamaño con el tamaño de partícula actual a mano y para un proceso característico.

(ALDERBORN, 1996, Pág. 255)

En varias hipótesis relacionadas con la ecuación básica presentada, relacionan la energía de molienda aplicada a un proceso y la importancia de la reducción conseguida.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2280)

Las expresiones más conocidas son dos leyes desde fines del siglo antepasado, son las ecuaciones dadas por Karl Von Rittinger y Kick; tiempo después se ha presentado una tercera expresión propuesta por Bond, que pareciera suponer algún progreso sobre las anteriores.

(HELMAN, 1984, Pág. 1149)

2.3.1. Primera Ley Energética, Ley de Rittinger.

A pesar del gran uso que se hace de la maquinaria para trituración y molienda todos los intentos que se han efectuado para desarrollar una teoría de la molienda o para coordinar la maquinaria por medio de fórmulas matemáticas han fracasado

(BADGER, 1980, Pág. 683, 704)

La primera ley energética formulada por Karl Von Rittinger (1867), establece que:

“el trabajo de fragmentación es proporcional al incremento de superficie.”

(JEANNIN, 1986, Pág. 418)

“la energía necesaria es proporcional a la superficie cortada”

(BADGER, 1980, Pág. 683, 704)

“el trabajo aplicado para la reducción del tamaño de partículas es directamente proporcional a la nueva superficie producida.”

(GENNARO, 1998, Pág. 2247)

“la energía necesaria para efectuar una cierta reducción de tamaño es proporcional al incremento de superficie”

(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

“la energía requerida para la reducción de tamaño es directamente proporcional al aumento de superficie”

(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)

“la energía necesaria para la reducción de tamaño es directamente proporcional al incremento del área de superficie.”

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2280)(SWARBRICK, 1990, Pág. 106)

$$W = K(S_2 - S_1) \equiv E = k_1(S_2 - S_1) \equiv W = k(S_p - S_f)$$

Donde:

(W ó E) es la energía necesaria para realizar la molienda, S_1 ó S_f la suma de la superficie de los granos al final de la misma, S_2 ó S_p la suma de la superficie de los granos al iniciar la operación, (K , k ó k_1), una constante depende de la unidad empleada en la molienda y representa la energía consumida para alargar el área de superficie por una unidad coeficiente.

(JEANNIN, 1986, Pág. 418) (LANCHMAN, 1986, Pág. 31) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2280)

En términos de los diámetros de partícula Rittinger establece lo siguiente:
 Para n ó $p = -2$ en la ecuación, por Integración, resulta en la ley de Rittinger:

$E = k \cdot \left(\frac{1}{dp} - \frac{1}{df} \right) \dots [6]$	$E = C' \cdot \left(\frac{1}{D_2} - \frac{1}{D_1} \right) \dots [9]$	$E = C \left(\frac{1}{L_2} - \frac{1}{L_1} \right) \dots [11]$
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2280)	(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)	(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)
$E = C' \cdot \left(\frac{1}{d_2} - \frac{1}{d_1} \right) \dots [7]$	$E = K_r f_c \cdot \left(\frac{1}{D_2} - \frac{1}{D_1} \right) \dots [10]$	$E = K_R f_C \cdot \left(\frac{1}{L_2} - \frac{1}{L_1} \right) \dots [12]$
(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)	(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)	(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)
$E = K_r f_c \cdot \left(\frac{1}{d_2} - \frac{1}{d_1} \right) \dots [8]$		$E = K_R \cdot \left(\frac{1}{df} - \frac{1}{di} \right) \dots [13]$
(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)		(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

Tabla 1. Ecuaciones de Rittinger

Donde df y dp son los tamaños de partícula de alimentación y las partículas producidas, respectivamente. [6]
 (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2280)

Donde d_1 y d_2 son los diámetros antes y después de la molienda, respectivamente, el coeficiente $C' = K_r f_c$, donde f_c es la fuerza de trituración del material, y K_r es conocida como la constante de Rittinger. [7] [8]
 (SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

En la literatura la $C' = K_r f_c$, donde K_r es conocida como la constante de Rittinger
 La ecuación se aplica con precisión sólo bajo las condiciones que toda la energía es transferida a la energía de superficie, que la energía de pulverización requerida por unidad de superficie es independiente del tamaño de partícula. [9] [10]
 (LANCHMAN, 1986, Pág. 31)

Escribiendo $C = K_R f_C$, donde f_c es la fuerza aplastante del material, entonces la ley de Rittinger, primero postulada en 1867, es obtenida. Ya que la superficie de la masa de unidad del material es proporcional a $1/L$, la interpretación de esta ley es que la energía requerida para la reducción de tamaño es directamente proporcional al aumento de la superficie. [11] [12]
 (RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

Siendo K_R , constantes de Rittinger, valor experimental característico de cada sustancia df y di diámetros final e inicial medio del sólido. [13]
 (HELMAN, 1984, Pág. 1150)

Si $n = 2$ (porque la superficie es proporcional al cuadrado del diámetro), la solución de la ecuación diferencial general reconoce la ecuación de Rittinger la cual es aplicable de 10 a 1000 μm
 (LANCHMAN, 1986, Pág. 32) (SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

La ecuación de Rittinger es menos aplicable si la deformación apreciable ocurre
 Esto es lo más aplicable a materiales frágiles que sufren la molienda fina, en el que hay la deformación mínima y una producción rápida de superficies nuevas con la absorción concomitante superficie-energía y se verifica bastante bien para una fragmentación media.

La teoría ignora la deformación de partícula antes de la fractura aunque el trabajo sea el producto de fuerza y la distancia.
 (LANCHMAN, 1986, Pág. 31-32)

La hipótesis demuestra que ese consumo de energía por unidad de área de la nueva superficie produce un incremento más rápido que la proporción lineal de alimentación y las dimensiones de producto.
 (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

La proporcionalidad de entrada de energía y nueva superficie producir han sido confirmadas en algunas operaciones de molienda.
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

El hecho significativo, sin embargo, es que la relación de la energía consumida en función de la nueva superficie creada, no es lineal cuando la zona de energía consumida es amplia, lo que indica que la ley de Rittinger no es completamente aplicable.
(BADGER, 1980, Pág. 683, 706)

2.3.2. Segunda Ley Energética, Ley de Kick.

La proposición de Kick, fue desarrollada en un diagrama de tensión-torsión para cubos bajo compresión y representa la energía requerida para efectuar la deformación elástica antes de que la fractura ocurra; esta basada en asumir la deformación y que el material tiene fallas frágiles de cuerpos elásticos distribuidas en todas partes de su estructura interna independientemente del volumen de la partícula.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

La segunda ley energética promulgada por Kick (1885), establece que:

“la energía necesaria para triturar un material es proporcional al logaritmo del cociente entre los diámetros inicial y final”
(BADGER, 1980, Pág. 683, 705)

“el trabajo requerido para reducir el tamaño de una cantidad dada de material es constante para la misma relación de reducción, independiente del tamaño original del material inicial”
(GENNARO, 1998, Pág. 2247)

“la energía requerida para una cierta reducción de tamaño, es proporcional a la relación de reducción”
(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

“el trabajo necesario es proporcional a la reducción de volumen”
(JEANNIN, 1986, Pág. 419)

“la energía requerida está directamente relacionada con la proporción de reducción”
(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

“el requerimiento de energía para la reducción de tamaño es directamente relacionada con la reducción de la proporción (D_1 / D_2) donde D_1 y D_2 son los diámetros de la alimentación y el descargo del producto, respectivamente”
(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)

“el gasto de energía, E; para la molienda es directamente relacionada con la proporción de reducción d_1/d_2 ”
(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

“la energía requerida para producir cambios análogos de la configuración geométrica de cuerpos similares es proporcional a el peso o el volumen de esos cuerpos”

“los requisitos de energía son independientes del tamaño de partícula inicial y dependen solamente de la proporción de reducción de tamaño”
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

Estas proposiciones indican que la cantidad de energía necesaria será igual para reducir:

Un peso determinado de cubos de 25 mm a cubos de 12.5 mm, y cubos de 12.5 mm a 6.25 mm ó de 6,25 mm a 3,125 mm, y así sucesivamente.

Un material partícula del tamaño de 50 mm a un tamaño de 25 mm de 8 mm a 4 mm y que de 4 mm a 2 mm.

Un peso dado del material de 1000 a 500 micrones, y de 500 a 250 micrones.
(BADGER, 1980, Pág. 683, 705)(HELMAN, 1984, Pág. 1150) (RICHARDSON, 2002, Pág. 100) (LANCHMAN, 1986, Pág. 31) (SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

Si $n = 1$, la ecuación general diferencial reduce a la ecuación de Kick.

En términos de los diámetros de partícula Kick establece un coeficiente de 1 para la ecuación general diferencial.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)

Para n ó $p = -1$ en la ecuación, por Integración, resulta:

$E = K_K \cdot \ln \frac{d_i}{d_f} \dots$ [11]	$E = C \cdot \ln \frac{d_1}{d_2} \dots$ [13]	$E = C \ln \frac{L_1}{L_2} \dots$ [15]
(HELMAN, 1984, Pág. 1150)	(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)	escribiendo $C = K_K f_c$
$E = C \cdot \ln \left(\frac{D_1}{D_2} \right) \dots$ [12]	$E = K_K f_c \cdot \ln \frac{d_1}{d_2} \dots$ [14]	$E = K_K f_c \ln \frac{L_1}{L_2} \dots$ [16]
(LANCHMAN, 1986, Pág. 31)	(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)	(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

Tabla 2. Ecuaciones de Kick

Siendo K_K , constante de Kick, valor experimental característico de cada sustancia. [11]
(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

La constante C puede ser considerada como un coeficiente de eficacia recíproco

En la literatura de ingeniería la $C = K_K f_c$, donde f_c es la fuerza de trituración del material y K_K es conocida como la constante de Kick. [12] [13] [14] [15] [16]
(LANCHMAN, 1986, Pág. 31) (SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

Donde (d_i, D_1, d_1, L_1) y (d_f, D_2, d_2, L_2) son los tamaños de partícula de alimentación y las partículas producidas, respectivamente. [11] [12] [13] [14] [15] [16]

La ley de kick pronostica que la energía es más bajas que la relación que propone Rittinger. La teoría, sin embargo exige que la resistencia para triturar no cambie con el tamaño de partícula.

La conversión de la energía de molienda en energía de superficie son poco reconocidas en la ley de Kick, por lo que nunca ha sido eficazmente defendida; valores experimentales y teóricos se aplican mejor a la molienda gruesa o trituraciones burdas.
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281) (BADGER, 1980, Pág. 683, 705)(LANCHMAN, 1986, Pág. 31) (JEANNIN, 1986, Pág. 419) (SWARBRICK, 1990, Pág. 107) (HELMAN, 1984, Pág. 1150)

El papel de las fallas presentes en los materiales reales no son consideradas, con el resultado de la energía requerida para la trituración fina, cuando la aparente fuerza podría haber aumentado enormemente, es subestimado.
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

2.3.3. Tercera Ley Energética, Ley de Bond

Se ha formulado una tercera teoría sobre la molienda, está da resultados intermedios entre lo pronosticado por las leyes de Kick y Rittinger, la cual se basa en tres principios:

El primero dice que cualquier material dividido debe tener un registro de energía positivo, esto puede ser cero cuando el tamaño de partícula solamente llega a ser infinito.

La energía asociada con un polvo incrementa cuando el tamaño de partícula disminuye; la energía de entrada E, para cualquier proceso de reducción de tamaño es igual al registro de energía del producto menos el registro de energía de alimentación.

El segundo principio de esta teoría asigna a un valor de i , es decir "El trabajo total utilizado para en triturar, el cual ha sido aplicado a un peso de un material homogéneo es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro de las partículas de producto."

El tercer principio dice que el rompimiento del material esta determinado por la estructura de la estructura. Este aspecto de reducción de tamaño ha sido discutido.
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

La tercera ley energética promulgada por Bond (1952), establece que:

“el trabajo necesario para reducir el tamaño de partículas es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro de las partículas producidas”
(GENNARO, 1998, Pág. 2247)

“la energía registrada es inversamente proporcional al tamaño de partícula para un exponente n”
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2281)

“la potencia consumida es proporcional a la raíz cuadrada del tamaño del producto”
(BADGER, 1980, Pág. 707)

“la energía requerida para la reducción del tamaño es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del producto”
(LANCHMAN, 1986, Pág. 32)

“la energía requerida para la molienda es inversamente proporcional al cuadrado de la raíz del diámetro del material molido”
(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

Esto puede ser expresado matemáticamente:

$$W_t \propto 1/\sqrt{D_2}$$

Bond y colaboradores han presentado una solución intermedia, a la que llegaríamos tomando $n = -3/2$; $n = 1.5$; $p = -3/2$; de la solución de la ecuación diferencial general por integración produce la siguiente ecuación; la cual define la energía gastada en términos de la molienda como de un índice de trabajo W_i .

$E = 2K_b \left[\frac{1}{d_F} \right]^{1/2} \left[1 - \frac{1}{q^{1/2}} \right]$ <p>..... [17] (HELMAN, 1984, Pág. 1150)</p>	$E = 2C' \left(\frac{1}{\sqrt{D_2}} - \frac{1}{\sqrt{D_1}} \right)$	$E = 2C \left(\frac{1}{L_2^{1/2}} - \frac{1}{L_1^{1/2}} \right)$
$E = 2C' \left(\frac{1}{\sqrt{d_2}} - \frac{1}{\sqrt{d_1}} \right)$ <p>..... [18] (SWARBRICK, 1990, Pág. 107)</p>	$E = 2C' \sqrt{\frac{1}{D_1}} \left(1 - \frac{1}{\sqrt{D_1}/\sqrt{D_2}} \right)$ <p>..... [19] (LANCHMAN, 1986, Pág. 32)</p>	$E = 2C \sqrt{\left(\frac{1}{L_2} \right) \left(1 - \frac{1}{q^{1/2}} \right)}$ <p>..... [20] donde $q = \frac{L_1}{L_2}$ (RICHARDSON, 2002, Pág. 101)</p>

Tabla 3. Ecuaciones de Bond

Los términos (d_i , d_s , D_1 , L_1) y (d_f , d_2 , D_2 , L_2) son los tamaños de partícula de alimentación y las partículas producidas, respectivamente. [17] [18] [19] [20].

Siendo $q = d_i/d_f$ relación de reducción; E_i trabajo índice; K_b constante de Bond = $5 E_i$, E_i , trabajo índice se define como el trabajo necesario para reducir el tamaño de la partícula desde un tamaño infinito hasta el valor de 100 micrones ($q = \infty$ “infinito”). [21]

$$E = E_i \left[\frac{100}{d_F} \right]^{1/2} \left[1 - \frac{1}{q^{1/2}} \right] \dots \dots [21]$$

(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

Donde W_t es el trabajo total de molienda en kilowatt hora por tonelada corta del material molido y D_2 es el tamaño en micrones por el cual el 80 % por peso del producto molido pasará. [22]

En la forma de la ecuación W_t

$$W_t = 10W_i \left(\frac{1}{\sqrt{D_2}} - \frac{1}{\sqrt{D_1}} \right) \dots \dots [22]$$

Donde $10 W_i$ es igual a $2C'$

(LANCHMAN, 1986, Pág. 32)

Bond llama E_i el índice de trabajo, y lo expresa como la cantidad de energía requerida reducir la masa de unidad del material de un tamaño de partícula infinito a un tamaño L_2 de 100 μm , ($q = \infty$ infinito) el tamaño de material es tomado como el tamaño de la abertura cuadrada por el cual el 80 por ciento del material pasará. [23]

Escribiendo $C = 5E_i$ entonces:

$$E = E_i \sqrt{\left(\frac{100}{L_2}\right) \left(1 - \frac{1}{q^{1/2}}\right)} \dots \dots [23]$$

(RICHARDSON, 2002, Pág. 101)

Si W_t es llamado índice de trabajo, W_i , es requerido ser la entrada de trabajo para subdividir de un tamaño infinitamente grande a un tamaño de producto de 100 micrones, entonces por sustitución en la ecuación. [24]

$$W_i = W \left(\frac{\sqrt{D_1}}{\sqrt{D_1} - \sqrt{D_2}} \right) \sqrt{\frac{D_2}{100}} \dots \dots [24]$$

(LANCHMAN, 1986, Pág. 32)

El índice de trabajo es la cantidad de energía requerida para reducir una unidad de masa del material de un tamaño de partícula teóricamente infinito a un tamaño donde el 80% del material pase a través de una malla de 100 μm , donde W es el trabajo introducido. [25]

$$W_i = W \sqrt{\frac{d_2}{100}} \cdot \frac{\sqrt{\frac{d_1}{d_2}}}{\sqrt{\frac{d_1}{d_2}} - 1} \dots \dots [25]$$

(SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

Si las características de fractura de un material fueran constantes sobre todas las gamas de tamaño, y si la eficacia de todos los molinos fuera igual, entonces el índice de trabajo sería una constante verdadera, y la energía requerida para moler de cualquier tamaño de alimentación a cualquier tamaño de producto, fácilmente podría ser calculada de una prueba estableciendo el índice de trabajo.

De hecho, el índice de trabajo no es una constante verdadera, y su valor cambia con el cambio de la distribución de tamaño de partícula y con las propiedades estructurales del material.

El mejor empleo de un índice de trabajo ocurre cuando condiciones bajo las cuales el índice de trabajo es determinado aproximado ese a los de la aplicación final.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 32) (SWARBRICK, 1990, Pág. 107)

Eso está basado en un número muy grande de pruebas y parece que tiene bastante validez, aunque aún no se ha confirmado.

(BADGER, 1980, Pág. 707)

El índice de trabajo puede ser determinado por pruebas reales de molienda; en la molienda seca el índice de trabajo es por lo general 1.3 veces el valor de la molienda húmeda

(LANCHMAN, 1986, Pág. 32)

2.3.4. Estado actual de las teorías

Las teorías propuestas de pulverización son convenientes para usos específicos y son para brindar tendencias e información cualitativa sobre el proceso de molienda. El único medio confiable para determinar la reducción de tamaño proporcionada por un molino dado es en pruebas experimentales con el material real.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 35) (GENNARO, 1998, Pág. 2247)

Trabajos han puesto de manifiesto que ni la teoría de Rittinger ni la de Kick son generalmente válidas, ninguna de las cuales expresa exactamente el comportamiento de una máquina de molienda. La ley de Rittinger aparece como más satisfactoria en molienda fina, donde el incremento de superficie es importante.

Estos resultados están basados en la adsorción de gases por el material (una técnica de laboratorio muy difícil) en la cantidad de solución retenida por las superficies en la permeabilidad del material a los gases o líquidos. Prácticamente, los resultados no son válidos, principalmente porque la mayor parte de la superficie total está en la fracción más fina.

Proporciona la superficie medida para ciertos materiales y diferentes estados de finura; pero aun con estos datos, la validez de la ley de Rittinger es dudosa.

(HELMAN, 1984, Pág. 1150) (BADGER, 1980, Pág. 704-706)

La ley de Kick, esta más estrechamente está relacionado con la energía requerida efectuar la deformación elástica antes de que la fractura ocurra, y sea más exacta que la ley de Rittinger para rompimiento grueso donde la cantidad de superficie producida es bastante menos.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

En las ecuaciones, K_R y K_K son conocidos respectivamente como la constante de Kick y constante de Rittinger. Puede ser notado que ninguna de estas constantes es sin dimensiones y si ambas leyes aplicadas al mismo caso conducen a valores discordantes.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)(HELMAN, 1984, Pág. 1150)

Ninguna de estas dos leyes permite un cálculo exacto de las exigencias de energía. La ley de Rittinger es aplicable principalmente a aquella parte del proceso donde la nueva superficie está siendo creada y sostiene más exactamente para la molienda fina donde el aumento de la superficie por unidad de peso del material es grande.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 100)

La teoría de Bond da resultados más apegados a la realidad pero sigue siendo una aproximación. y tienen poco interés para la farmacia.

(JEANNIN, 1986, Pág. 419)

Por lo que no existe consenso general en una expresión que permita obtener ese valor de energía, el aumento de superficie en el sólido es proporcional a la energía aplicada, pero la eficiencia de la operación va a depender mucho del tipo de equipo utilizado, es por que se sugiere realizar una prueba sobre un mineral determinado en un triturador dado.

(HELMAN, 1984, Pág. 1149)(BADGER, 1980, Pág. 705)

Se han propuesto índices de molienda, la reducción de tamaño después de un tiempo determinado, en una molienda de laboratorio cuidadosamente definida.

Estos índices pueden tener éxito en la evaluación del comportamiento de distintos materiales en un molino determinado, pero no parece que sean de aplicación general.

(BADGER, 1980, Pág. 706)

2.3.5. La utilización de la energía

La reducción de tamaño es una de las operaciones unitarias menos eficientes desde el punto de vista energético.

Definiendo la eficiencia de la molienda como el cociente entre el aumento de energía superficial como resultado de la molienda y la energía recibida por el material, los valores calculados en tales experiencias oscilan entre un 0.1 a un 2%, lo que da idea clara de la pobre utilización de la energía consumida.

La eficiencia depende del tipo de molino y las características del material (alimentación) y una larga porción 10 hasta 50% de la energía expendida es calor.

En la eficiencia mecánica, la relación entre la energía liberada de los sólidos a la entrada de energía total a la máquina, está en el intervalo de 25 a 60%.

Se ha estimado que el 1% o menos de la energía mecánica total utilizada se asocia con superficie recién creada o con imperfecciones del cristal.

(HELMAN, 1984, Pág. 1149)(GENNARO, 1998, Pág. 2247)(LANCHMAN, 1986, Pág. 30) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1043) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 78) (PARROT, 1971, Pág. 38)

En la consideración de la utilización de energía, la reducción de tamaño es un proceso muy ineficaz y sólo entre 0.1 y el 2.0 por ciento de la energía suministrada a la máquina aparece como la energía superficial aumentada en los sólidos.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 97)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 78)

Una de las primeras investigaciones importantes en la distribución de la energía alimentada en una trituradora concluye que la energía es utilizada como a continuación se menciona:

- (a) En la producción de la deformación elástica de las partículas antes de que la fractura ocurra.
- (b) En la producción de la deformación inelástica que causa la reducción de tamaño.
- (c) En causar distorsión elástica del equipo.
- (d) En fricción entre partículas, y entre partículas y la máquina.
- (e) En ruido, calor y vibración en la planta.
- (f) En pérdidas de fricción en la planta misma.
- (g) Transporte del material dentro de la cámara de molienda

(RICHARDSON, 2002, Pág. 102)(HELMAN, 1984, Pág. 1149)(GENNARO, 1998, Pág. 2247) (LANCHMAN, 1986, Pág. 30)

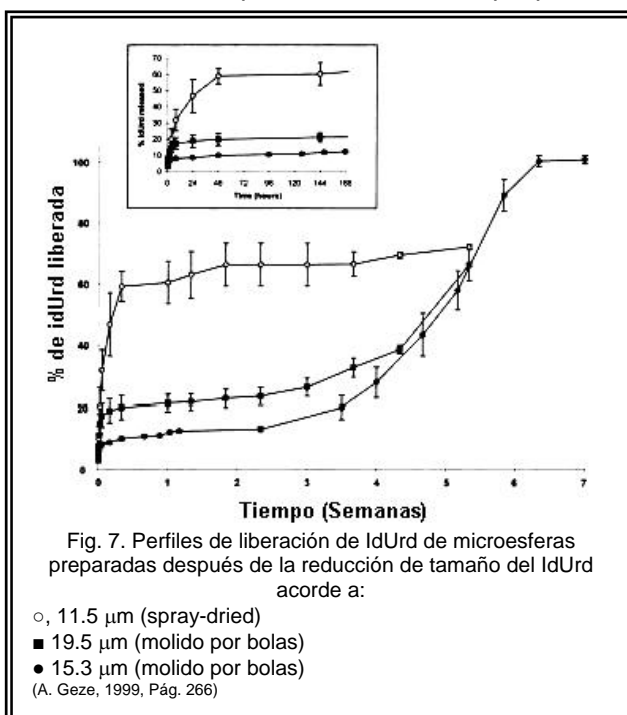
2.4. Aplicaciones de la molienda

El área de superficie por unidad de peso, es conocida como superficie específica, esta es aumentada por la reducción de tamaño.

Esto aumenta la superficie específica y afecta la eficacia terapéutica de los compuestos medicinales que poseen una solubilidad baja en fluidos corporales por aumentar el área de contacto entre el sólido y el fluido en el que se disuelve.

La influencia de tamaño de partícula de compuestos medicinales y su relación a la absorción y el Tamaño puede afectar la actividad, la textura, el gusto, y la reología de suspensiones orales además de la absorción.

La extracción y filtrado de glándulas de animal (el hígado y el páncreas), y de fármacos de vegetales crudos, son facilitados por la pulverización y el tiempo requerido para la extracción es acortado por el área aumentada de contacto entre el solvente y el sólido, la distancia reducida que el solvente tiene que penetrar en el material.



“La molienda por Spray-drying reduce enormemente el tamaño de las partículas, asociado con un cambio inicial de la forma cristalina.

La proporción de la disolución de las partículas por spray-drying para compuestos pobremente solubles es descrita como mucho más rápida.

La molienda es un proceso bien conocido para realizar reducción de tamaño, los parámetros como cantidad de fármaco, velocidad de molienda y tiempo son conocidos que influyen el tamaño de la partícula pero la interrelación de esos parámetros no es muy clara” (A. Geze, 1999, Pág. 257-268)

Asimismo el tiempo requerido para la disolución de sustancias químicas sólidas en la preparación de soluciones es acortado por el empleo de partículas más pequeñas.

El secado de masas húmedas puede ser facilitado por la molienda, que aumenta el área de la superficie y reduce la distancia que la humedad debe viajar desde dentro de la partícula para alcanzar la superficie externa.

La descomposición solvolítica de alimentos sólidos al principio Ocorre en irregularidades superficiales y es aumentada por la presencia de solvatos o la humedad; la micronización y el secado subsecuente aumentan la estabilidad porque el solvente ocluido es quitado.

En la manufactura de compresión de tabletas, la granulación de la masa húmeda resulta en un secado más rápido y uniforme.

Es secada la granulación para tabletas y es entonces molida a una distribución de tamaño de partícula la cual fluirá libremente y producirá tabletas de peso uniforme.

La habilidad de flujo de polvos y gránulos en equipos de llenado de alta velocidad y en compresión de tabletas afecta la uniformidad de producto, las Relaciones entre el índice de flujo y el tamaño de partícula han sido relatadas, el papel de reducción de tamaño de la fabricación de pastilla ha sido hablado.

La mezcla y la combinación de varios ingredientes sólidos farmacéuticos son más fáciles y más uniformes si los ingredientes son aproximadamente del mismo tamaño.

Esto proporciona una gran uniformidad a la dosis de productos farmacéuticos sólidos que artificialmente son coloreados y que a menudo son molidos para distribuir al agente colorante para asegurar que la mezcla no es moteada y es uniforme lote por lote, siempre el tamaño de partícula de un pigmento afecta su color.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 21-22)

La reducción del tamaño de las partículas también incrementa la reactividad de los sólidos; esto permite la separación por métodos mecánicos de ingredientes no deseados y reduce el tamaño de materiales fibrosos para su fácil tratamiento, así como para facilitar el depósito de desperdicios.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1027)

2.5. Técnicas de molienda

Además de los ajustes estándar del proceso de molienda (esto es: la velocidad, el tamaño de pantalla, el diseño de rotor, la carga), técnicas especiales de la molienda pueden ser útiles para favorecer la reducción de tamaño; trabajar con un proceso de molienda controlada permite incrementar la uniformidad de una mezcla de polvos, esto puede mejorar propiedades de flujo.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 43) (BYRN, 1999, Pág. 108)

2.5.1. Molienda continua y discontinua

Una operación de molienda puede ser conducida en forma continua o discontinua dependiendo ello de la capacidad requerida, es decir cuando la operación es continua se puede trabajar en circuito abierto o en circuito cerrado.

En el caso del circuito abierto el material a pasa por el equipo una sola vez, la salida está impedida y la cámara de molienda está llena del producto.

(HELMAN, 1984, Pág. 1167)

2.5.2. Molienda en circuito cerrado

Este término se emplea para indicar la conexión de un triturador o un molino con alguno de los dispositivos para efectuar una separación por tamaños.

Es decir, trabajando en circuito cerrado, el material es descargado libremente y sometido a medios de clasificación de forma que el producto total que sale de la máquina de moler va a parar a una unidad de separación por tamaños y las fracciones mayores que el tamaño requerido vuelven a la cámara de molienda.

La unidad de separación por tamaños puede concebirse como un separador de cualquiera de los tipos corrientes, pero estos separadores son menos efectivos, por consiguiente, la molienda en circuito cerrado se efectúa con frecuencia por una corriente de líquido que circula a través de la unidad de molido, combinando la unidad de molienda con cualquiera de los dispositivos de separación de tamaño en húmedo.

Una de las aplicaciones más comunes de este sistema es con los molinos de bolas o los molinos de tubo que trabajan en húmedo.

El producto que se obtiene es de una más uniforme distribución de tamaños que en el caso de circuito abierto.

(BADGER, 1980, Pág. 708)(HELMAN, 1984, Pág. 1167)

2.5.3. Molienda seca

La opción de molienda seca o mojada (húmeda) depende del empleo del producto y su tratamiento subsecuente, la molienda seca es llevada a bajos contenidos de humedad, el límite superior de humedad depende de la naturaleza del material.

Alrededor del 5% o mas de humedad puede ser permisible para fármacos vegetales, esto puede ser excesivo demostrado durante la molienda de un sólido tosco o impenetrable. (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2881)

Si el producto sufre el cambio físico o químico por el agua, se recomienda la molienda en seco. En la molienda en seco el límite de fineza es alcanzado en la región de 100 micrones cuando el material forma "cake" sobre la cámara molida.

La adición de una pequeña cantidad de artículos que ayudan a la molienda puede facilitar la reducción de tamaño; en la farmacia el empleo de estos artículos que ayudan a la molienda es limitado según las restricciones fisiológicas y toxicológicas en productos medicinales.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 45)

En ciertos casos. La adición de sales de amonio, estearato de aluminio, ácido arilalquilsulfónico, estearato de calcio, ácido oleico y sales trietanolamina han sido útiles.

Estos agentes de dispersión están especialmente útil en el molino giratorio ocurre cubriendo de las pelotas (bolas); la adición de menos de el 0.1 % de agente activo de superficie puede aumentar la proporción de producción de un molino de bola 20 al 40 % la molienda húmeda es beneficiosa en adición para reducir el tamaño, pero la floculación restringe el límite inferior a aproximadamente 10 micrones.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 45)

2.5.4. Molienda húmeda

Entre los límites de 5 -50 % de humedad, materiales presentan aglomeración "cake" y no fluyen, estos factores son opuestos a la efectividad de la molienda, este tipo de molienda es un procedimiento común cuando un fluido en suspensión es inestable y es secado lo cual puede proveer un significativo desventaja, la cual es innecesario.

La molienda en fase líquida se conoce como un procedimiento cómodo de preparación de suspensiones hasta 10 μm , a consecuencia de los límites impuestos por la floculación, es necesario que el cuerpo sea insoluble en el líquido; puede ser adoptada cuando la reducción de tamaño conseguido durante molienda en seco esta prematuramente ligada por la agregación.

Una excelente dispersión puede ser producida simultáneamente el la cual algunas operaciones proveen el objetivo primario, la reducción de tamaño es de una importancia secundaria, algunos agentes de dispersión útiles en la molienda húmeda son los silicatos y fosfatos; la principal desventaja a parte de la posible inclusión de una etapa de secado es el incremento del uso del medio de molienda.

Ciertas ventajas generales son aseguradas durante la molienda húmeda, incluida el incremento de la capacidad de fragmentación del molino y un bajo consumo de energía, la eliminación de peligro por la reducción de polvos y fácil manejo de los materiales. Esta técnica evita los fenómenos de compactación local o generalizada, que resultan de la aglomeración de los finos en un estado determinado de la molienda por vía seca (100 μm).

La molienda húmeda elimina peligros de polvo y por lo general es hecha en molinos de baja velocidad, que consumen menos poder.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2881)(LANCHMAN, 1986, Pág. 45)(JEANNIN, 1986, Pág. 421)

2.5.5. Atmósfera Especial

El material Higroscópico puede ser molido en un sistema cerrado suministrado de aire deshumidificado; materiales termolábiles, fácilmente oxidable, y combustibles deberían ser molidos en un sistema cerrado con una atmósfera inerte de dióxido de carbón o el nitrógeno.

2.5.6. Control de temperatura

Como sólo un pequeño porcentaje de la energía de la molienda es usada para formar la superficie nueva, la mayor parte de la energía es convertida en calor. Este calor puede levantar la temperatura del material muchos grados, y a no ser que el calor sea quitado, el material sólido se derretirá, descompondrá, o explotará. Para prevenir estos cambios del material y evitar pararse del molino, la cámara molida debería ser refrescada mediante una chaqueta de enfriamiento o un transformador de calor. Antibióticos y esteroides, deben ser de un tamaño muy fino de 1 – 5 micrones, la molienda puede ser llevada a bajas temperaturas para facilitar la fractura y aprobar las partículas.

"El tiempo de molienda depende de los resultados de tamaño de partícula de la acción de dos efectos opuestos: la dispersión y formación de agregados secundarios. La proporción relativa de esos dos efectos fue fuertemente declarada dependiente de la temperatura. Bajas temperaturas de molienda disminuye en el proceso la agregación y provee una alta eficiencia en este estudio el enfriamiento fue llevado a cabo por la adición de nitrógeno líquido en un molino de jarra después de la colocación del polvo. Fue observado esto este paso corto de enfriamiento tiene un importante efecto en la reducción de partícula con una estrecha distribución de tamaño de partícula."

(A. Geze, 1999, Pág. 257-268)

2.5.7. Pre-tratamiento

Para que un molino pueda funcionar satisfactoriamente, la alimentación del material debería ser del tamaño apropiado y entrar en una proporción limpiamente uniforme, si gránulos o partículas de tamaño-intermedio son deseadas con un mínimo de finos, el tamaño previo es vital. El pre-tratamiento de materiales fibrosos con rollos de alta presión o cortadores facilita la pulverización.

2.5.8. Tratamiento Subsecuente.

Si el control extremo de tamaño es requerido, puede ser necesario reciclar las partículas más grandes, o sea por simple protección de la descarga y devolviendo las partículas de sobre-tamaño para una segunda molienda, o sea por uso de un equipo de separación-aire en un circuito cerrado para devolver las partículas de gran tamaño automáticamente a la cámara molida. Con materiales para ser reducidos al tamaño de micra, una separación-aire integrada, el transportador, y el elemento de colección por lo general es requerido.

2.5.9. Proceso Dual

El proceso de molienda puede servir simultáneamente como un proceso de mezcla si los materiales de alimentación son heterogéneos. Si gas caliente es difundido completamente por el molino, el molino puede ser usado para pulverizar y secar sólidos húmedos simultáneamente. El molino de energía fluido ha sido sugerido como el medio simultáneo de reducción de tamaño y dispersión.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 43-44)(PARROT, 1977, Pág. 34)

“Las sulfonil-ureas muestran una pobre solubilidad en agua y propiedades de disolución, esto puede ser un riesgo por la baja y errática biodisponibilidad y pobre proporcionalidad de dosis, es necesario mejorar las propiedades de disolución de la glisentida (GLI). La molienda de fármacos pobremente solubles en agua, solos o en presencia de adyuvantes farmacéuticos apropiados es posible que pueda tener una aproximación a este objetivo.

La reducción del tamaño de partícula disminuye la cristalinidad hasta la amorfización o la modificación del estado polimórfico metaestable, estos son los posibles factores responsables para el aparente incremento de la proporción de disolución.

Adicionalmente el uso del estado de amorfización o un polimorfo meta-estable de un fármaco en formulaciones farmacéuticas da un riesgo a los problemas de estabilidad física y/o química porque el alto estado de energía de los fármacos puede ser revertido a la forma más estable termodinámicamente o descomponerse más rápidamente que la forma estable bajo las condiciones de procesamiento o de almacenamiento.

El propósito del siguiente estudio fue investigar la posibilidad de mejorar las propiedades de la glisentida, un fármaco anti-diabético poco soluble por molienda en un micro molino de alta energía, solo y en una mezcla con polivinil pirrolidona; en este trabajo el mejoramiento de las propiedades de disolución por la molienda bajo condiciones cuidadosamente controladas de frecuencia y tiempos de tratamiento mecánico.

La molienda de la glisentida con mezclas de glisentida y polivinil pirrolidona en varias proporciones en orden de examinar el efecto del polímero como ambos: como un agente estabilizador del estado-sólido del fármaco y como mejorador de la proporción de disolución.

Varios métodos como: DSC, MDSC, TGA, simultáneamente TGA/DSC, difracción de Rayos X en polvos, FT-IR, SEM, son empleadas para caracterizar el estado sólido del fármaco y el polímero para seguir la fase de transiciones inducidas por los tratamientos mecánicos, exposición a la humedad, calor y tiempo.

Las muestras puras de GLI (glisentida) fueron puestas en un molino de alta energía vibracional para diferentes tiempos (15 a 180 min.) y a dos diferentes frecuencias (15 y 30) el total de peso de cada muestra fue alrededor de 1g no fue observada descomposición por TLC de la muestra durante el tratamiento.

En los sistemas binarios con PVP, las mezclas físicas fueron preparadas por 15 min. en un mezclador rotatorio, 75-150 micrómetros de fracciones granulométricas en tamices de sus respectivos componentes de diferente fármaco-polímero (w/w) proporciones (1:1, 1:3, 3:1) estos sistemas fueron preparados por molienda para diferentes tiempos de 5 a 30 min no fue observada descomposición por TLC de la muestra durante el tratamiento.

Un representativo patrón de difracción de rayos X del polvo de glisentida fue obtenido de la muestras por molienda a los 15 minutos o 30 Hz para diferentes tiempos, el espectro de Rayos X del fármaco sin tratar presenta numerosas y afiladas reflexiones indicativas de su alto estado de cristalinidad.

La intensidad de los picos de la difracción de rayos X decrece con el incremento del tiempo de molienda y este efecto fue más marcado en la más alta frecuencia de molienda.

El aumento de tiempo de molienda causa un cambio progresivo del estado cristalino hacia un estado amorfo y aproximadamente un halo patrón fue obtenido después de 180 minutos de molienda a 15 Hz o a 120 minutos de molienda a 30 Hz.

La curva DSC del material amorfo molido GLI aparece sin cambio después de 4 meses sin cambio en un cuarto con temperatura en un contenedor de vidrio cerrado, indicando la estabilidad del estado cristalino, en el cual la estabilidad química fue confirmada por análisis TLC la cual no mostró ningún fenómeno de descomposición.

El espectro FT-IR de glisentida molida a 30 Hz por 120 minutos grabados ambos en el modo de transmisión en pellets de KBr y en el modo de reflexión en un soporte abierto de aluminio inerte donde fue comparado con el correspondiente obtenido de la muestra intacta para evaluar los posibles efectos del incremento de la energía interna incrementada de la muestra como consecuencia del tratamiento mecánico. No fueron observados cambios distintivos para las bandas del espectro principal de glisentida, indicando que no parecen tener transiciones polimórficas ocurridas.

El caso contrario, una reducción general de la intensidad de las bandas y una pequeña pérdida de la resolución del espectro fue observada, ambos efectos atribuibles al proceso de amorfización del fármaco.

En el caso de la glisentida molida aparecen como partículas de forma irregular caracterizadas por una superficie rugosa y porosa, así revelando su naturaleza amorfa.

El estudio fue llevado a cabo en el orden para investigar el efecto de la presencia de un excipiente amorfo como la polivinil pirrolidona K-30 en el proceso de la amorfización de la glisentida.

Los patrones de difracción de rayos X de muestras de mezclas físicas GLI-PVP y de co-molienda, los picos característicos de difracción de los cristales de la glisentida fueron claramente detectados en todas las mezclas físicas,

En comparación del halo patrón de la Polivinil pirrolidona amorfa, donde hay un considerable decremento en las correspondientes mezclas molidas. Este efecto fue mas marcado para combinaciones con una alto contenido de PVP.

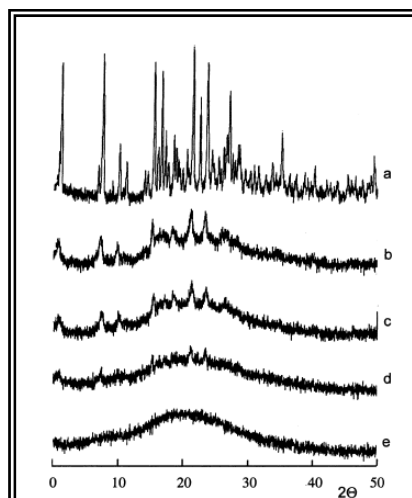


Fig. 8. Cambios en los patrones de difracción de GLI por molienda:

(a) fármaco intacto; (b) molido durante 30 min a 15 Hz; (c) molido durante 60 min a 15 Hz; (d) molido durante 60 min a 30 Hz; (e) molido durante 120 min a 30 Hz.

(P. Mura, 2002, Pág. 230)

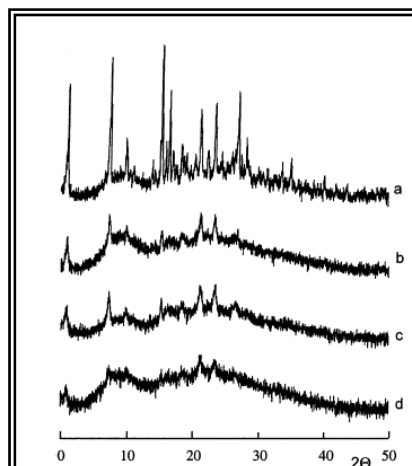
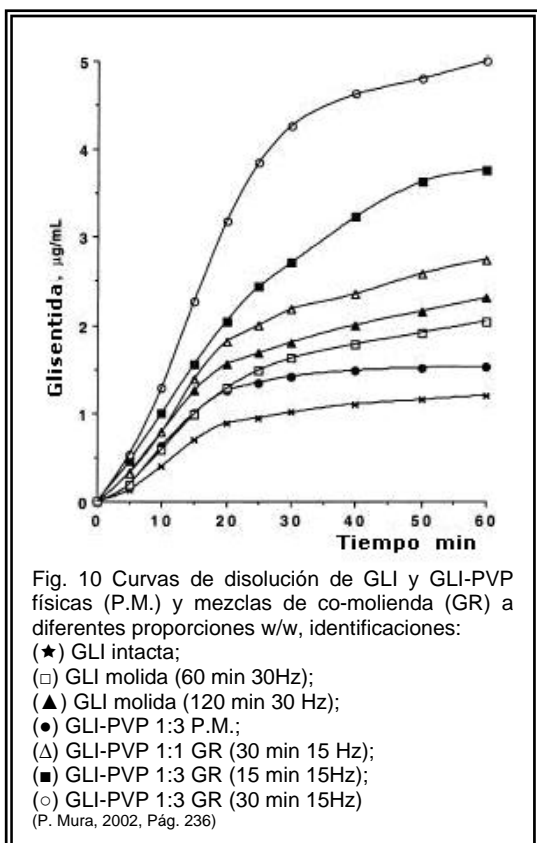


Fig. 9. Difracciones representativas de patrones de rayos X de polvo para mezclas GLI-PVP: (a) 1:1 (w/w) mezcla física; (b) 1:3 (w/w) mezcla co-molienda (5 min a 15 Hz); (c) 1:1 (w/w) mezcla de co-molienda (20 min a 15 Hz); (d) 1:3 (w/w) mezclas de co-molienda (20 min a 15 Hz).

(P. Mura, 2002, Pág. 235)

Las curvas de disolución de glisentida sin tratar y molida y algunos sistemas glisentida-Polivinil pirrolidona son mostrados en el perfil la figura, debe notarse que la molienda permite un significativo mejoramiento de las propiedades de disolución del fármaco y este efecto es más evidente con el incremento de de la intensidad del tratamiento mecánico (en términos de la frecuencia y duración de la molienda).



Adicionalmente el incremento de la proporción de la disolución fue obtenida por co-molienda del fármaco con PVP, el ligero mejoramiento del comportamiento de la disolución del fármaco observadas por la simple mezcla física debe ser atribuida a la mejoría en la habilidad de humedecerse del fármaco debido a la presencia del polímero hidrofílico, el cual puede reducir la tensión interfacial entre el fármaco poco soluble y el medio de disolución.

El evidente mejoramiento de la proporción de disolución del fármaco puede ser atribuido no solo a la más íntima dispersión de GLI en el acarreador, como resultado del tratamiento mecánico, pero solo el amorfo o cercano al estado amorfo de tales sistemas, este efecto fue más marcado cuando el contenido del acarreador era incrementado en la mezcla.

La molienda de glisentida en el molino de alta energía influencia positivamente las propiedades de disolución, como se muestra, el proceso de amorfización del fármaco mientras el proceso de molienda continua, el cual esta considerado como el principal factor del mejoramiento de la disolución.

Un incremento significativo de las propiedades de disolución fue obtenido por co-molienda con Polivinil pirrolidona. Esto fue relacionado directamente con la fracción de masa del polímero en la mezcla de en particular la relación 1:3 (w/w) GLI-PVP fue el que obtuvo un 100 % de disolución del fármaco en comparación de alrededor de un 67% que se obtuvo la molienda de GLI sola. Es importante remarcar que la co-molienda en presencia de PVP favorece claramente el proceso de amorfización del fármaco.”
 (P. Mura, 2002, Pág. 227-237)

2.6. Factores que afectan el desempeño de la molienda

2.6.1. Naturaleza del material

Muchas de las operaciones requieren del proceso de reducción de tamaño, la habilidad de resistencia de un material atribuida a su naturaleza física y/o propiedades pueden determinar el proceso de reducción de tamaño por lo cual es necesario conocer las propiedades físicas y químicas del fármaco, estas propiedades comprenden por ejemplo: abrasividad, dureza, rigidez, punto de fusión, estructura; el método de molienda tomado en cuenta para la opción del tipo equipo usado para la molienda y en un determinado momento las especificaciones del producto también influyen.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 42)(SWARBRICK, 1990, Pág. 118-119)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

Muchos compuestos medicinales ofrecen una pequeña resistencia a la molienda, la molienda de gomas y materiales cerosos depende de sus temperaturas de ablandamiento, materiales con una temperatura baja de ablandamiento o que son elásticos pueden ser molidos por enfriamiento con hielo seco, el cual produce eficazmente que el material sea más quebradizo, materiales abrasivos deben ser molidos en molino de bolas.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 118-119)

Materiales fibrosos no pueden ser triturados por impacto; estos deben ser cortados, materiales friables (dried filter cake, la sacarosa) tienden a fracturarse a lo largo de planos bien definidos y pueden ser molidos por atrición, impacto, o procesos de presión.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 42)

La opción de una máquina para una operación de molienda dada es bajo la influencia de la naturaleza del producto requerido, la cantidad y el tamaño del material para ser manejado, las propiedades más importantes aparte de la alimentación de tamaño son como a continuación se mencionan y funcionan como una guía en la elección del equipo a utilizar:

(HELMAN, 1984, Pág. 1152)(RICHARDSON, 2002, Pág. 105)

- a) Propiedades abrasivas.
- b) Resistencia a la ruptura
- c) Friabilidad.
- d) Estructura.
- e) Coeficiente de fricción.
- f) Contenido en humedad.
- g) Contenido en grasas y aceites.
- h) Tendencia en adherirse, empastarse.
- i) Inflamabilidad, toxicidad, carácter explosivo
- j) Posibilidad de deterioro y contaminación por oxidación o temperatura elevada.
- k) Propiedades corrosivas.

a) Propiedades abrasivas:

En un proceso de molienda cuando la fuerza suficiente es aplicada a un sólido, las grietas a causa de la tensión y la aplicación continua de la fuerza proporciona la tensión en la grieta inicial y causa la fragmentación; esto puede dar lugar a un fenómeno conocido como abrasión o el desgaste por la fricción, este es probablemente el factor más importante en la molienda.

Por ejemplo, la superficie de unas ciertas sustancias químicas puede desgastar el martillo y las pantallas de un molino de martillo tan fácilmente que resultaría no ser económico para ser usado; sin embargo, en un molino de rodillo, que es menos sensible a la abrasión, puede ser usado para proporcionar la reducción de tamaño conveniente.

(PARROT, 1971, Pág. 38)

Este desgaste está en relación directa a la dureza del material a procesar y el desgaste del equipo puede llevar a contaminar el producto, si en el equipo el desgaste es severo, en algunas instancias el extensivo proceso de molienda puede ser grave y llevar a productos altamente contaminados; esto es una parte sustancial del costo de una molienda.

(HELMAN, 1984, Pág. 1152) (PARROT, 1971, Pág. 38)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

La dureza del material a procesar es una característica importante a considerar, por lo general las sustancias duras deben ser sujetas a compresión, impacto y abrasión o trituración y para estimar la dureza de los cuerpos, se recurre con frecuencia a una clasificación arbitraria de los mineralogistas “la escala de Mohs” basada en la dureza de ciertos tipos de minerales escalonados.

Un material puede ser muy duro y esta es una propiedad característica de los cuerpos duros (números 6 a 10 en la escala de Mohs) que provoca el desgaste de las piezas de las máquinas, al mismo tiempo que produce una contaminación de los sólidos tratados lo que provoca una mayor dificultad del proceso de molienda y la necesidad de recubrir las partes móviles del equipo con materiales especialmente resistentes a la abrasión, pero si es frágil, su fragmentación no presentará ningún problema; La mayor parte de productos utilizados en farmacia, tienen durezas comprendidas entre 1 y 4 en la escala de Mohs.

(JEANNIN, 1986, Pág. 420)(HELMAN, 1984, Pág. 1153)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

1°	Talco	5°	Apatita	9°	Carborundum
2°	Yeso	6°	Feldespato	10°	Diamante
3°	Calcita	7°	Cuarzo		
4°	Fluorita	8°	Topacio		
1° al 3° : materiales blandos					
4° al 6° : materiales de dureza intermedia					
7° al 10° : materiales duros					

Tabla 4. Escala de Durezas de Mohs

La dureza del material afecta el consumo de poder y el uso de la máquina. Con materiales duros y abrasivos es necesario usar una máquina de baja velocidad y proteger la orientación de los polvos abrasivos que son producidos.

La lubricación de presión es recomendada. Los materiales son concertados por orden de la dureza creciente en la escala de Mohs en la cual los cuatro primeros artículos están como suaves y el resto como duro.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 105)

b) Resistencia a la ruptura

La resistencia de una sustancia a la fragmentación tiene una influencia preponderante en la cantidad de energía requerida para efectuarla como dureza, tenacidad y abrasividad, compacidad, resistencia a la compresión, flexión y choque.

Podemos decir que “A mayor resistencia, mayor potencia, necesaria para una cierta reducción de tamaño”. El poder requerido para aplastar un material es casi directamente proporcional a la fuerza aplastante del material.

Quienes emplean equipos de trituración y molienda están muy interesados en índices de molidurabilidad o índices energéticos

(JEANNIN, 1986, Pág. 420) (HELMAN, 1984, Pág. 1154)(RICHARDSON, 2002, Pág. 106)

Para molienda gruesa se prefieren métodos por impacto, que miden la reducción de tamaño lograda con el uso de una cierta cantidad “de energía, el problema en tales experiencias es medir con seguridad las pérdidas de energía.

Para molienda fina se recurre a la utilización de modelos a bolas o barras midiendo el número de revoluciones necesarias para obtener un producto de tamaño como el requerido.

La heterogeneidad de la materia y la complejidad de las variables que intervienen en una operación de este tipo, no permiten una solución matemática segura

(HELMAN, 1984, Pág. 1154)(JEANNIN, 1986, Pág. 421)

c) Friabilidad

La friabilidad es la tendencia de una partícula de romperse en tamaños más pequeños en el curso normal del manejo según determinados planos de clivaje, característicos de cada material. En general, un material cristalino se romperá a lo largo de planos bien definidos y el poder requerido para aplastarlo aumentará cuando el tamaño de partícula es reducido, la potencia necesaria aumentara con la disminución de tamaño. En la farmacia el friabilizador Roche ha sido sugerido como un aparato para expresar la friabilidad

(PARROT, 1971, Pág. 38) (HELMAN, 1984, Pág. 1154) (RICHARDSON, 2002, Pág. 106)

d) Estructura

La estructura de los materiales tiene una marcada influencia sobre su comportamiento que puede ser en diferentes formas:

- A.- puede influir en el tipo de molino utilizar
- B.- puede favorecer una interacción con el equipo
- C.- puede dar lugar a cambios de estructura en el material

Por ejemplo: con materiales fibrosos es sugerido emplear equipos con acción cortante o rasgadora, en tanto que para aquellos que son preponderantemente cristales, materiales granulares como carbón, minerales y rocas puede ser empleada con eficacia una fuerza aplastante, regularmente exigen equipos que efectúen su acción por impacto o compresión.

(HELMAN, 1984, Pág. 1154)(RICHARDSON, 2002, Pág. 105)

La forma de las partículas molidas también es importante, un molino de impacto produce partículas agudas, irregulares, que no pueden fluir fácilmente; si las especificaciones exigen un producto molido que fluya libremente, sería mejor usar un molino de atrición, que produce partículas esféricas de flujo libre.

La excesiva acción de esquivar de un molino coloidal puede dañar a agentes poliméricos de suspensión para que haya una menor viscosidad.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 43)

Los productos químicos pueden reaccionar con el molino, por ejemplo: el sulfato de cobre cristalino como el pentahidrato establece un efecto electrolítico y corroe partes del hierro; los bromuros y yodos desgastarán las superficies de hierro. Por suerte, acero inoxidable, que es el material estándar para el equipo farmacéutico, es resistente a la corrosión.

(PARROT, 1971, Pág. 41)

La molienda puede cambiar la estructura cristalina y causar cambios químicos de algunos materiales; a consecuencia del procedimiento de molienda usado durante la preparación de los materiales, también las características superficiales de las partículas pueden cambiarse; se ha sugerido que la fractura de un material sólido, cristalino puede causar desorden o amorfización del material sólido en las superficies de la partícula.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 43)(ALDERBORN, 1996, Pág. 272)

Varios ejemplos de cambios físicos de estructura durante la molienda muy fina han sido reportados; cambios en el cristal del carbonato de calcio después de la molienda en un molino de bolas; se relacionan la distorsión del enrejado de kaolinita, y formación de polimorfos de barbituratos.

Tales cambios de la estructura sólido-estado pueden causar una capacidad mejorada del material de crear atracciones interparticulares; a consecuencia del aumento de la habilidad de deformación (deformability) local o un incremento de la energía superficial. Cambios como estos también pueden afectar la solubilidad y otras características físicas, las cuales por turno, puede influenciar la formulación y el valor terapéutico.

De ahí, que las conclusiones descritas además también podrían ser explicadas por la dislocación en el material a consecuencia de la molienda; sin embargo, esto parece ser la razón también de que durante el almacenaje de materiales "activados", las regiones desordenadas cristalizarán a fin de reducir la energía de las superficies de partícula.

(ALDERBORN, 1996, Pág. 272)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)

e) Coeficiente de fricción.

Bajos coeficientes de fricción dificultan la molienda, ya que el material se comporta como si estuviera "lubricado" y resiste la aplicación de presiones al deslizarse según determinados planos por lo que el rompimiento aplastante puede ser más difícil.

(HELMAN, 1984, Pág. 1154) (RICHARDSON, 2002, Pág. 106)

f) Contenido de humedad.

Los sólidos expuestos a la atmósfera pueden adsorber vapor de agua en sus superficies, la cantidad de agua de higroscopicidad es una función de la humedad relativa, en una atmósfera con una alta humedad relativa y fármacos higroscópicos pueden adsorber un alto porcentaje de agua; si la humedad relativa decrece, menos agua es adsorbida, con una muy baja humedad

relativa el agua no será adsorbida hacia ninguna extensión significativa y un hidrato cristalino puede perder parte o toda su agua de hidratación.
(PARROT, 1977, Pág. 43)

El incremento de la humedad comúnmente marca un decremento en el rango de molienda, la humedad en materiales higroscópicos y el agua asociada a la cristalinidad con hidratos, cuando son liberados tienden a trabar el molino, en algunos materiales que son molidos llegan a ser pegajosos y se aglomeran bloqueando la malla.
(SWARBRICK, 1990, Pág. 119)

Otros factores que pueden influir en la cohesión de partícula incluyen la adsorción de humedad y la condensación capilar. En general, el agua puede desempeñar un papel de uno de dos modos. En niveles bajos de la adsorción (es decir, 1-2 capas moleculares), el agua adsorbida es generalmente considerada ser inmóvil y por lo tanto no actuara para formar un puente líquido.

Se concluye que aumentos de rugosidad superficial, el significado de hasta las disminuciones humedad adsorbidas en capa, con superficies muy ásperas, esto no desempeña ningún papel hasta que la condensación capilar ocurra. En general, entonces, esto sugeriría que en bajo para los niveles moderados de humedad, la condensación capilar no influye en la adherencia de partículas considerable para muchos materiales.
(BRITAIN, 1995, Pág. 285)

La molienda húmeda y la molienda seca, ambas tienen ventajas, los pigmentos de las pinturas, y las pulpas de celulosa sólo pueden ser molidas vía húmeda. Muchos geles deben ser secados a fondo y se hacen difíciles y abrasivos.

Ya que pueden parecer secos cuando son filtrados, pero pueden contener tanta humedad tanto como el 50 por ciento. Éstos son tratados por molienda fina y luego secados.
(PARROT, 1971, Pág. 39)

El contenido en agua de un producto tiene un efecto directo en sus propiedades mecánicas. Para conducir a una fragmentación conveniente en seco, es necesario que los materiales tengan un contenido de humedad inferior a 5%.

Los materiales granulares fluyen con gran dificultad y tienden a empastarse cuando el contenido de humedad está entre el 5 y un 50%. En estas condiciones el material tiende a formar cake en la forma de pelotas. En general, la molienda puede ser realizada satisfactoriamente fuera de estos límites.
(HELMAN, 1984, Pág. 1154)(RICHARDSON, 2002, Pág. 105)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

Fármacos antes de ser sometidos a la molienda (se introducen al horno a 40-45°C) para evitar licuefacción u aglomeración, los hidratos pueden liberar su agua durante el proceso, por lo que este requiere de enfriamiento e ir a una baja velocidad. Si es mayor la fragmentación se debe efectuar en medio líquido en equipos adaptados para este tipo de operación.
(JEANNIN, 1986, Pág. 421)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

g) Contenido de grasas y aceites

Ciertos materiales como el cacao, nueces, semillas oleaginosas, con un alto contenido en grasas o aceites exigen trabajar a temperaturas muy bajas que transforman el producto en uno altamente friable.
(HELMAN, 1984, Pág. 1154)

h) Tendencia a la adherencia

Algunos materiales presentan una tendencia natural de adherirse y formar aglomerados, y como consecuencia se tenderá a obstruir el equipo de molienda produciendo taponamientos, esto debería ser por lo tanto la razón para que una trampa pueda ser limpiada fácilmente; e influir en generar deterioro del material.
(HELMAN, 1984, Pág. 1154) (RICHARDSON, 2002, Pág. 106)

i) Inflamabilidad, carácter explosivo, toxicidad:

El carácter explosivo puede también aparecer de la naturaleza de muchos polvos; muchos compuestos comunes usados en productos farmacéuticos son combustibles, por ejemplo el almidón, el azúcar, y los polvos de sulfuro pueden quemarse con violencia explosiva por su

tendencia combustible, los oxidantes como nitratos y cloratos requieren el cuidado en la molienda.

El uso de materiales explosivos es la razón para la presencia de una atmósfera húmeda o inerte durante un proceso de molienda. Los materiales que sueltan polvos que son dañosos a la salud deben ser la razón para trabajar bajo condiciones en donde no se permita que el polvo se escape.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)(PARROT, 1971, Pág. 39)(HELMAN, 1984, Pág. 1154)
(RICHARDSON, 2002, Pág. 106)

Flamabilidad; El chispazo de la descarga de la electricidad estática debe ser prevenido. Todo el equipo debería ser cimentado. Por suerte, el acero inoxidable, que es usado casi universalmente en farmacia, chispa menos fácilmente que aceros ordinarios.
(PARROT, 1971, Pág. 40)

Toxicidad. Con operaciones de molienda de polvo es aconsejable para los trabajadores llevar puestas vestimenta y respiradores de polvo ya que los peligros se pueden agudizar. Con materiales extremadamente potentes se requiere de impermeabilizar las máquinas, con fármacos que son irritantes o tóxicos la promoción de la seguridad es vital.

Si se espera la producción de vapores tóxicos, se deberá instruir adecuadamente al personal en las técnicas de seguridad a adoptarse, los equipos deberán contar con sistemas de ciclones que impidan el escape a la atmósfera de tales polvos.

Los trabajadores deben ser periódicamente examinados y protegidos por medidas de seguridad como respiradores y anteojos. La molienda húmeda eliminará el polvo y reducirá riesgos. Las unidades selladas como el molino de bola envolverán materiales desagradables.
(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882) (HELMAN, 1984, Pág. 1154)(PARROT, 1971, Pág. 41)

j) Influencia de la temperatura:

Todo proceso de molienda en razón de su baja eficiencia energética, conduce a un apreciable desprendimiento de calor, debido a esta elevación de la temperatura esta presente y que puede influir en el comportamiento de los materiales sometidos al proceso.

Si el punto de fusión del material es superior a los 100°C no habrá problemas por la elevación de la temperatura; si por el contrario, aquel punto de fusión está por debajo de los 100°C podrán presentarse dos tipos de dificultades.
(HELMAN, 1984, Pág. 1155)

Primero; los materiales tienden a enlazarse y aglomerarse a temperaturas más altas, algunos materiales tienden a ablandarse o derretirse presentando superficies líquidas viscosas; gomas sintéticas, ceras y resinas se hacen suaves y plásticas.

Fármacos usados en medicina debido a sus puntos de fusión bajos cuando son mezclados íntimamente con otros fármacos, los bajos puntos de fusión de las mezclas llegan a ser menores que los cuartos de temperatura y la mezcla se funde, todo esto lleva a que el material podrá generar obturaciones en la salida del producto.

Algunos materiales que contienen un alto contenido del aceite o grasa requieren que la refrigeración prevenga la obstrucción del molino.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 43)(PARROT, 1971, Pág. 40-43) (HELMAN, 1984, Pág. 1155)

Segunda y más grave; siempre que el calor generado durante el proceso de molienda sea producido puede ser lo suficiente para causar la degradación de fármacos termolábiles o materiales termosensibles, por lo que este aumento de temperatura puede interferir con la operación de molienda.
(PARROT, 1971, Pág. 40)(LANCHMAN, 1986, Pág. 43)(HELMAN, 1984, Pág. 1155)

Los pigmentos pueden cambiar su matiz de color si la temperatura de molienda es excesiva, compuestos inestables y casi cualquier otro material finamente pulverizado puede encenderse y explotar si la temperatura es alta.

Por lo que es debido tener mucho cuidado durante la molienda de materiales sensibles a la temperatura y especialmente para un producto muy fino.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 43) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2881)

Aquellos equipos que utilizan fluidos a presión como agente moliente son ideales para trabajar con materiales termosensibles, ya que la violenta expansión que experimenta el fluido provoca un enfriamiento intenso.

El endurecimiento (caking) resulta si el punto de debilitamiento es excedido, los materiales pueden ser enfriados después de la molienda o estar provistos de una instalación para el enfriamiento del molino durante la molienda.

Para sólidos oleosos pueden ser molidos con hielo seco, las bajas temperaturas confieren características quebradizas al material, la degradación química puede ocurrir a una alta temperatura,

Las alteraciones químicas se deben al aumento de temperatura y se pueden evitar mediante el enfriamiento de los equipos de fragmentación y el empleo de atmósferas inertes como lo es con el nitrógeno para prevenir cambios oxidativos.

(JEANNIN, 1986, Pág. 423)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2881)

En temperaturas bajas los materiales elásticos tienden a hacerse frágiles y susceptibles a la abrasión. Las proteínas, metilcelulosa, y el metacrilato de metilo son enfriados con "hielo seco" o nitrógeno líquido para facilitar la fractura.

(PARROT, 1971, Pág. 40)

k) Procesos corrosivos

Muchos materiales pueden dar lugar a corrosiones, a veces por desarrollar efectos electrolíticos con el metal que constituye el molino con gran deterioro de éste y contaminaciones indeseables, un equipo debe tener sus partes vitales recubiertas con aleaciones especiales al manganeso, 11 a 13%; al cromo, 2%; al molibdeno 2%; con agregados de níquel y sometidas previamente a tratamientos térmicos.

(HELMAN, 1984, Pág. 1155)

2.6.2. Procesos secundarios

Durante la molienda otros procesos pueden ocurrir, el secado del material ocurre cuando las máquinas de molienda tienen a través de sí un flujo de aire grande, el flujo de aire y el aumento de la temperatura favorecen el secado.

El mezclado de materiales también ocurre durante la molienda, comúnmente en las máquinas de molienda en las cuales hay una acción de frotamiento se pueden cubrir partículas con otros constituyentes del material, y cambios químicos pueden ocurrir durante la molienda.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 119)

2.6.3. Actividad Eléctrica

La carga electrostática de polvos ocurre realmente durante los pasos de un proceso como molienda, micronización, flujo, y tableteado o llenado de cápsula; y es generalmente cuando un sólido es molido a un muy pequeño tamaño de partícula que las partículas con frecuencia adquieren una carga electrostática, las partículas tienden a adquirir cargas eléctricas superficiales también al ser agitadas, por fricción interparticular o contacto de materiales distintos. La carga se desarrolla en el último caso resultado de la diferencia en tamaño y masa de las partículas.

(BRITAIN, 1995, Pág. 285)(PARROT, 1971, Pág. 19)(HELMAN, 1984, Pág. 1169)

Las pequeñas partículas presentan una mayor superficie específica, que aumenta el número de sitios de reacción entre las moléculas que reaccionan entre sí y los efectos electrostáticos en interacciones de partícula-partícula, también, son difíciles de valorar exactamente.

(BRITAIN, 1995, Pág. 285)(PARROT, 1971, Pág. 19)

Para materiales farmacéuticos, que son insolubles esto puede ser debido a colisiones de la pared-partícula, colisiones de partícula-partícula o la fragmentación de la partícula.

Rumpf* concluye, sin embargo, que las fuerzas electrostáticas son dependientes de la densidad de carga del material, pero que deberían tener una influencia insignificante en virtud de la vinculación de partícula-partícula.

Harper concluye que esto es generalmente los dos últimos que son importantes a menos que un esfuerzo sea hecho para maximizar interacciones de la pared por la partícula.

(BRITAIN, 1995, Pág. 285)*

En este estado sólido, un cambio químico no es tan rápido como en el estado gaseoso o líquido. Si el tiempo requerido para una reacción sea acortado, en los sólidos es base moler a un tamaño de partícula pequeño; porque el tiempo requerido para que ocurra una reacción es bajo la influencia del tamaño de partícula de los reactivos.

Las partículas finas suspendidas en el aire pueden ser el explosivo si la concentración de partículas y la temperatura están en grado óptimo. Con una disminución en el tamaño de partícula y el aumento del área superficial, la flamabilidad aumentará.
(PARROT, 1971, Pág. 19)

Para remediarlo se suele recurrir a algunas de las siguientes técnicas: conexión a tierra de los equipos, trabajo en medio húmedo, modificar el tratamiento del material de manera de hacerlo más suave, elegir otros materiales de construcción, etc.
(HELMAN, 1984, Pág. 1169)

2.6.4. Densidad

Partículas muy densas tienden a permanecer separadas, no se adhieren a otras y así fluyen libremente. Por el contrario son más difíciles de fluidizar.
(HELMAN, 1984, Pág. 1169)

2.6.5. Área Superficial

Las propiedades de un material pueden ser bastante aumentadas en forma notable bajo la influencia del tamaño de partícula. Este incremento en el área superficial, supone una capacidad aumentada para la captación de gases por adsorción, para la fijación de humedad, la reactividad química de partículas finas es mayor que aquella de partículas, en la velocidad de disolución, en la atracción sobre partículas vecinas, en actividad electrostática, el color y el poder cubriente de un pigmento son afectados bastante por el tamaño de las partículas. Además, una mezcla mucho más íntima de sólidos puede ser conseguida si el tamaño de partícula es pequeño.

Y así tenderá a acelerar reacciones sólido-gas como son las oxidaciones y las desolvaciones, en ambas, la reducción de tamaño y el calor generado pueden contribuir a la degradación
(HELMAN, 1984, Pág. 1169)(RICHARDSON, 2002, Pág. 96)(BYRN, 1999, Pág. 108)

2.6.6. Tamaño del material y Capacidad de Introducción

Un proceso de molienda ideal sería de una sola operación en la cual el material podría ser alimentado en una máquina fácilmente limpiada de la cual el tamaño de partícula terminado deseado sería obtenido.
(PARROT, 1971, Pág. 39)

El tamaño del material alimentado en el molino puede presentar un problema si la capacidad de molino es baja y el último tamaño de partícula debe ser muy pequeño. La uniformidad de la capacidad de introducción del material produce partículas con una estrecha distribución de frecuencia, si el material es tosco y se encuentra en la zona de molienda por un tiempo mas largo se produce elevación de la temperatura y eso puede degradar químicamente el material o fusionar el material y trabar el molino.

En algunos casos es preferible que materiales aterronados o toscos deben ser sometidos a un molido previo, una molienda por etapas, que de una proporción uniforme de alimentación produce una más uniforme forma y una distribución de tamaño de partículas molidas junto con un tamaño de partícula mas pequeño antes de ser llevado a la maquina de molienda final, la máquina deberá operar eficazmente para moler a un tamaño de partícula deseado.
(SWARBRICK, 1990, Pág. 119)(PARROT, 1971, Pág. 39)

2.6.7. Impurezas

Las impurezas adicionadas a la pureza química de un compuesto, determinará para la mayor parte que disminuya el punto de fusión de esa sustancia.

El desgaste del material y los riesgos de contaminación son más grandes y además, la mayor parte de veces es necesario pasar por la fase de desecación (siempre costosa) para recuperar el sólido deseado; en circunstancias extremas un lubricante de silicona debería ser usado en vez de aceites combustibles y una atmósfera inerte puede ser empleada.
(PARROT, 1971, Pág. 40-43) (JEANNIN, 1986, Pág. 422)

2.7. Ventajas de la molienda

El uso de la reducción de tamaño y equipo de reducción de tamaño proporciona ventajas al desarrollo y producción de un producto:

1. Incrementa el área de superficie, lo cual favorece la velocidad de disolución de los fármacos y por lo tanto su biodisponibilidad, esta aplica para los compuestos de baja solubilidad.
2. Proporciona la uniformidad de contenido en virtud de que se incrementa el número de partículas por unidad de peso.
3. Favorece el flujo de materias primas que originalmente están en forma cristalina (agujas) e irregulares (que tienden a formar una estructura que no favorece su flujo y compresibilidad) al cambiar sus características finales.
4. Da homogeneidad del color y/o ingrediente activo en los excipientes de las tabletas.
5. Proporciona uniformidad de tamaño en granulaciones húmedas para promover un secado uniforme.
6. Controla el tamaño de partícula en una distribución de una granulación húmeda o mezcla para obtener un mejor flujo de las mezclas en una tableteadora.
7. Controla la distribución de tamaño de partícula para una granulación húmeda o mezcla húmeda para minimizar la segregación de ingredientes activos y/o finos mientras se están comprimiendo.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 80)

2.8. Desventajas de la Molienda

También se presentan desventajas en la reducción de tamaño, que puede tener una crítica desfavorable importante en la decisión de como sea que un componente de polvos(s) deben ser molido allí, y hasta que grado; estas desventajas incluyen:

1. Posible cambio polimorfo del ingrediente activo haciéndolo inactivo o inestable
2. Posible degradación o desnaturalización total o parcial del fármaco por el calentamiento por oxidación o adsorción de humedad durante el mezclado.
3. Disminución de la densidad y segregación de la mezcla, frecuentemente una granulación húmeda o seca es utilizada en lugar de la compresión directa puesto que la densidad es diferente entre los componentes de la fórmula, los cuales pueden causar problemas de flujo y segregación en la mezcla.
4. Creación de cargas estáticas ocasionando la aglomeración de las partículas más pequeñas.
5. El incremento del área de superficie puede promover la adsorción del aire y así la humedad del fármaco convirtiéndose en un factor que afecta el intervalo de disolución.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 80-81)

3. Equipos para molienda

3.1. Equipo farmacéutico para molienda.

Muchos diseños de máquinas de pulverización pueden ser clasificados en una variedad de sistemas arbitrarios, y de las múltiples máquinas trituradoras existentes no todos los molinos son apropiados para su uso en la farmacia; por lo que no hay ningún molino individual con el propósito u objetivo que tratará satisfactoriamente a todos los productos.

Regularmente los términos de pulverización y de molienda son sinónimamente usados para el proceso de la reducción de tamaño, la molienda es la operación mecánica para reducir el tamaño de partícula de un sólido.

(DARR, 1981, Pág. 28)(PARROT, 1971, Pág. 38)

Debido a que la reducción de tamaño generalmente deseada en farmacia es más pequeña que 1 mm, el equipo de pulverización puede ser clasificado convenientemente como molinos, porque un sólido cuando es estresado por un molino a su punto de fractura, este se rompe en fragmentos más pequeños.

La tensión generada puede causar la reducción de tamaño por atrición (la superficie aplicada por fricción con otras partículas), tensión (torcimiento), compresión, esfuerzo de rotación (torcimiento), doblamiento (flexibilidad), impacto, esquilar, corte, o una combinación de estos.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 109-110)

Es considerado que en la molienda de mezclas o molienda de cristales, sufren desgaste, e impacto los pequeños tamaños de partícula requeridos en productos farmacéuticos.

(PARROT, 1971, Pág. 38)

Cada dispositivo tiene una proporción de reducción: puede aceptar materiales de los tamaños en cierto rango y suministrará la partícula de un tamaño de conjunto. Es por lo tanto útil combinar un dispositivo de molienda, en el mismo equipo, junto con algún tipo de clasificador, como una pantalla, las partículas que tienen el tamaño óptimo salen de la cámara del molino. Esta clase de equipo puede ser muy conveniente para las sustancias delicadas o prevenir sobre-molienda y exceso de producción de finos.

La distribución de tamaño de partícula obtenida de un polvo debe ser lo mas posible para prevenir el trato adicional de partículas más grandes.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

3.2. Componentes de un molino

Todo el equipo de molienda está conformado básicamente por tres partes:

1.-Tolva de alimentación.- es una estructura la cual nos permite dar la alimentación del material hacia la cámara del molino.

2.-Una cámara de molienda.- en esta se encuentra el mecanismo a través del cual se da el proceso de reducción de tamaño de partícula de un material.

3.-Un colector.- la cámara tiene una salida hacia un colector en donde se almacena el producto que ha sido reducido de tamaño.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 37)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 81)

De manera general en los equipos la acción de recolección esta dada por medio de la acción de la gravedad y poseen una descarga libre situada en la base del aparato y provista de un tamiz.

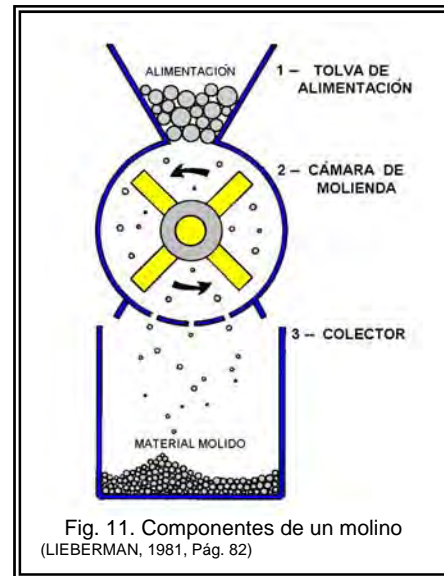


Fig. 11. Componentes de un molino
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 82)

En algunos diseños la clasificación del tamaño de las partículas es por medio de una fuerza centrífuga o ciclónica que actúa sobre material.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 38) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 81)(JEANNIN, 1986, Pág. 425)

Si la operación de molienda es realizada de modo que el material que es reducido al tamaño deseado pasándolo una vez por el molino, entonces el proceso es conocido como molienda en circuito abierto.

Un molino en circuito cerrado es en el cual la descarga de la cámara de molienda es pasada por un dispositivo para la separación de tamaño o un clasificador; más específicamente un tamiz por lo general, y las partículas con una mayor dimensión o que superan el tamaño requerido son devueltas a la cámara de molienda en forma continua para ser sometido nuevamente a la reducción de tamaño y aquellas que tienen el tamaño requerido salen del molino evitando así una molienda excesiva esto se debe a que el equipo esta diseñado para combinar los pasos de molienda y tamizado en una sola operación y una operación en circuito cerrado es más apreciada en la reducción de partículas hacia un tamaño fino y ultrafino.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 38) (RICHARDSON, 2002, Pág. 104) (GENNARO, 1998, Pág. 2448)

El principio de operación de los equipos depende de la presión directa, impacto de un golpe cortante, atrición, corte, etc. En la mayor parte los molinos, el efecto de molienda es una combinación de estas operaciones el más comúnmente usado en molinos para la fabricación de productos farmacéutica son el cortador rotatorio, martillo, rodillos, y molino de energía fluida.

La forma como se conduce la alimentación del equipo se refleja en la finura del producto obtenido. Si la proporción de alimentación es relativamente lenta, el producto es descargado fácilmente, y la cantidad de material de tamaño inferior o fino es reducido al mínimo; Si el molino está siendo alimentado en una proporción rápida, el material que está en la cámara de molienda un tiempo más largo, acarrea una disminución de la velocidad de descarga incluyendo que la salida puede estar impedida por la misma masa de material.

Esto proporciona una reducción mayor de tamaño de partícula, pero la capacidad del molino es reducida, y el consumo de electricidad es aumentado, el dispositivo de alimentación es usado cuando una pequeña cantidad de material esta siendo molido en una operación.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 37) (JEANNIN, 1986, Pág. 424)

El rango de descarga debería ser igual al de alimentación, en la cual esta que las partes del molino puedan funcionar con más eficacia

En las moliendas finas, una corriente de aire o gas inerte substituye la acción simple de la gravedad, especialmente en el caso de molinos de martillos y de chorro fluido, el polvo se recoge en filtros.

Para equipos proporcionados con cuchillas, estas van montadas sobre el rotor, aunque también pueden estar montadas sobre la parte fija o estator; en el fondo del aparato está provisto de un tamiz metálico, retiene el material justo hasta la finura deseada, sólo así se pueden obtener fragmentos burdos de materias blandas y fibrosas como raíces, cáscaras y órganos animales, antes de ser sometidos a la extracción.

En los molinos como los quebrantadores de mandíbula utilizan un movimiento alterno discontinuo, los equipos de acción continua agrupan los molinos de cilindros de dos rodillos de piedra o de metal, montados horizontalmente, que giran alrededor de un eje longitudinal.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 37)(JEANNIN, 1986, Pág. 425-426)

3.3. Características para el diseño de un Molino

En la práctica farmacéutica comúnmente la reducción del tamaño de una partícula por trituración de una sustancia es en un mortero con pistilo, así mismo pequeños molinos pueden ser empleados, ellos generalmente no están disponibles para la comunidad farmacéutica. (PARROT, 1977, Pág. 34)

Los molinos pueden llegar a ser enormemente ineficientes, si es llamado moler a un tamaño relativo para el cual no fueron diseñados.

Una limitada proporción de tamaño esta impuesto sobre una única operación, grandes proporciones comienzan a ser obtenidas por la adopción de varias etapas, y cada una emplea un aditamento del molino, el molino de energía fluida, el cual presenta una proporción de reducción de tamaño arriba de 400 es excepcional. (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2881)

Cuando se desea una distribución pareja del tamaño en su forma más simple para la separación se utiliza un tamiz para efectuar la separación las partículas que superan el tamaño requerido regresan al molino en forma continua y aquellas que tienen el tamaño requerido salen del molino evitando así una molienda excesiva (equipo diseñado para combinar los pasos de molienda y tamizado en una sola operación). (GENNARO, 1998, Pág. 2448)

Cuando de hace algún diseño para un molino se deben tener en cuenta algunas características como las que son mencionadas a continuación:

- i.* Debe evitar o decrecer el riesgo de contaminación o deterioro del material.
- ii.* Debe estar elaborado con materiales química y mecánicamente compatibles con la materia prima a procesar por lo general están fabricados en acero inoxidable.
- iii.* Debe desarmarse fácilmente para su limpieza y prevenir contaminaciones cruzadas.
- iv.* Debe tener un funcionamiento libre de polvo ambiental.
- v.* Debe tener durabilidad.
- vi.* Debe tener una construcción y funcionamiento simplificados.
- vii.* Debe tener capacidades de alimentación y salida apropiadas, Hay dos métodos distintos de alimentar el material a una trituradora:

El primer, conocido como libre rompimiento, implica alimentar el material en una proporción comparativamente bajo de modo que el producto pueda escaparse fácilmente. Su tiempo de residencia en la máquina es por lo tanto corto y la producción de cantidades apreciables del material demasiado pequeño es evitada.

El segundo método es conocido como la alimentación de obturador. En este caso, la máquina se conserva llena del material y la descarga del producto es impedida de modo que el material permanezca en la trituradora durante un período más largo. Si la planta es hecha funcionar, como en la alimentación de obturador, de modo que el material sea pasado sólo una vez por el equipo, el proceso es conocido como la molienda de circuito abierto.

- viii.* La operación puede ser continúa o no; esta operación es llevadas por tamizado para separar partículas toscas para molerlas nuevamente si es necesario.
- ix.* Todo el equipo debe estar instalado en un cuarto aislado del sonido.
- x.* Debe ser usado en un cuarto cerrado equipado con sistema de remoción de polvo. (GENNARO, 1998, Pág. 2448)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266-2267)(RICHARDSON, 2002, Pág. 103-104)

Los aparatos para molienda que han de utilizarse para cada objetivo en particular son dependientes de:

- a.* La masa del medicamento a triturar.
- b.* Las propiedades del medicamento a triturar.
- c.* El tamaño del material de partida.
- d.* El grado de trituración deseado en el producto final.

(DARR, 1981, Pág. 18)

3.4. Clasificación de la molienda

Los materiales son raramente encontrados en la variedad de tamaño requerida, y es a menudo necesario disminuir o aumentar el tamaño de la partícula.

En ocasiones la capacidad de un equipo determinado para realizar este procedimiento de reducción de tamaño es insuficiente o limitada para obtener los resultados deseados, por lo que suele ser necesario utilizar varios equipos operando en etapas sucesivas, de modo que el producto de una constituye la alimentación de la siguiente. Por ejemplo, si el material inicial es demasiado grueso, y posiblemente es en forma de rocas grandes, y el producto final tiene que ser un polvo fino, el tamaño de partícula tendrá que ser reducido por etapas.

En la industria farmacéutica es muy difícil encontrarse con un problema de trituración y lo normal es tener que encarar casos de molienda fina y ultrafina.

(JEANNIN, 1986, Pág. 419)(HELMAN, 1984, Pág. 1147)(RICHARDSON, 2002, Pág. 95)

Varios términos como: aplastar, desintegración, dispersión, molienda y pulverización, entre otros han sido usados sinónimamente con el de conminución según el producto, el equipo y el proceso empleados. Los términos utilizados para designar las operaciones de subdivisión mecánica de sólidos, se utilizan rara vez con un significado muy definido.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 21)(BADGER, 1980, Pág. 683)

	Definición	Autor
1	La mayor parte de farmacopeas califican el conjunto de las operaciones de reducción de sólidos con el nombre común de fragmentación.	(JEANNIN, 1986, Pág. 419)
2	La conminución es un término genérico para la reducción de tamaño.	(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
3	La molienda es el proceso mecánico para reducir el tamaño de partícula de sólidos.	(LANCHMAN, 1986, Pág. 21)
4	La molienda (milling) es el proceso mecánico que reduce sólidos a un tamaño fino o un polvo.	(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
5	La trituración (crushing) es la conminución de pedazos grandes a un tamaño considerablemente bastante más pequeño.	(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
6	La Trituración es dividir los sólidos en partículas hasta un tamaño de grano fino o muy fino por aplicación de fuerzas externas como presión, percusión, abrasión o aplastamiento.	(DARR, 1981, Pág. 18)

Tabla 5. Relación de definiciones para operaciones de división mecánica (diferentes autores)

Es preferible utilizar el término fragmentación en lugar de los términos cortado, trituración, machacado, molienda, pulverización, molturación, que tienen un sentido más restringido; se habla del término trituración, cuando es una reducción grosera de tamaño, es decir cuando se parte de un tamaño de alimentación cuya dimensión característica excede de 5 cm, llegándose a casos extremos con valores de 120 a 150 cm.

En una trituración primaria puede incluirse la granulación que se realiza en granuladores o gravilladoras que suministran fragmentos de 6.3 a 25 mm; la trituración para obtener fragmentos con un tamaño de 25 a 100 mm.

(HELMAN, 1984, Pág. 1147)(JEANNIN, 1986, Pág. 415, 419)

El término molienda parte de la toma de materiales con menores dimensiones y será media fina o ultrafina a medida que decrecen dichos valores. La molienda es usada para reducir el tamaño de las partículas por rompimiento y da granos de tamaño inferior a 500 μm .

Este último término es con frecuencia reemplazado por pulverización sobre todo en farmacia; éste es un término equívoco como lo piensa por lo que es preferible hablar de molturación.

(HELMAN, 1984, Pág. 1147)(BYRN, 1999, Pág. 108)(JEANNIN, 1986, Pág. 419)

Los términos trituración y molienda normalmente están asociados con el significado de subdividir en mayor o menor cuantía por rompimiento, *; La distinción entre trituración y molienda, reside en el tamaño de la alimentación que ingresa al equipo. **

Esto puede ser por la aplicación de fuerzas externas como presión, percusión, abrasión o aplastamiento, pero ninguno de los dos términos se utiliza sólo con un significado preciso, aunque, en general, moler significa realizar una mayor subdivisión del producto.

*(BADGER, 1980, Pág. 683) **(HELMAN, 1984, Pág. 1147)

3.5. Mecanismos de fragmentación

La obtención de un polvo de un material crudo de un fármaco de origen (animal, vegetal, mineral o químico sintético) se realiza por diferentes métodos de división. En estos procesos principales la división mecánica es la que reduce las masas del fármaco en fragmentos de diferentes tamaños (división tosca); para reducir el tamaño la conminación es usada.

La división de sólidos incluye varias operaciones: como es el corte de esquilar (cutting), corte (chopping), apretar (crushing), triturar (grinding), moler (milling), y micronización. Esto depende del tipo de equipo empleado, la naturaleza de los materiales a ser tratados (animal, vegetal, mineral) y el conveniente tamaño de partícula. (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2265-2266)

Más específicamente los diversos tipos de equipo de molienda de esta clase (intermedios y finos) suelen realizar tres acciones básicas o, con más frecuencia una combinación de ellas para reducir el tamaño de partícula.

3.5.1. Atrición, es la disgregación del material entre dos superficies mediante fricción. Este procedimiento tiene aplicación especial en la molienda de materiales fibrosos en la que se requiere una acción de desgarro para pulverizar las fibras.

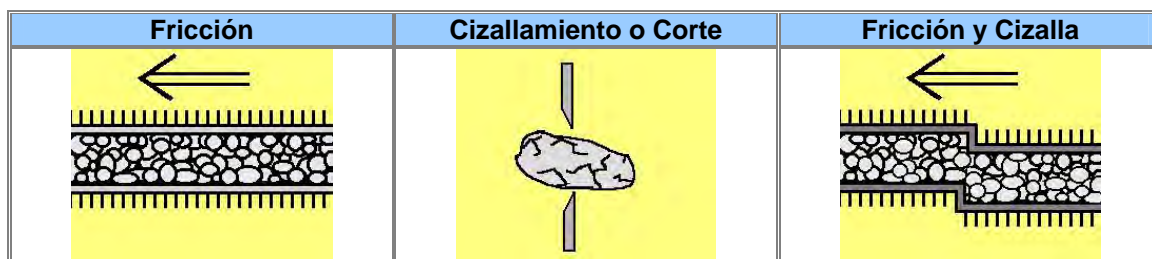


Fig. 12. Mecanismos de reducción de tamaño por atrición (JEANNIN, 1986, Pág. 425)

3.5.2. Arrollado aquí se utiliza un rodillo pesado para aplastar y pulverizar el material. En teoría sólo interviene una acción de arrollado y aplastamiento, e la práctica hay una cierta atrición ligera entre la superficie del rodillo y el lecho del molino.

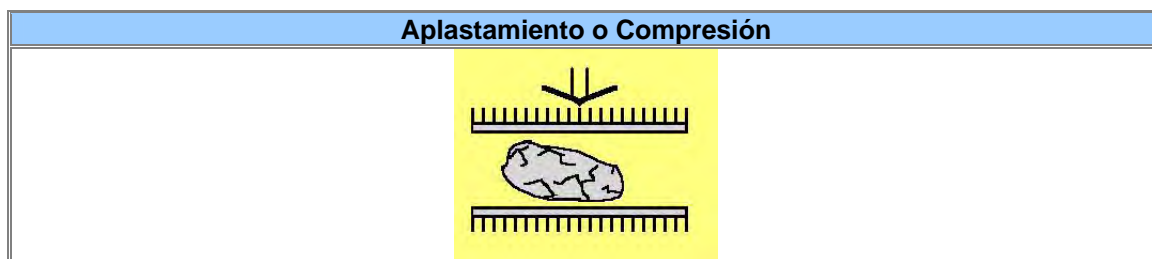


Fig. 13. Mecanismos de reducción de tamaño por arrollado (JEANNIN, 1986, Pág. 425)

3.5.3. Impacto implica percusión a gran velocidad de martillos (o barras) estos elementos golpean grumos de material y los lanzan unos contra otros o contra las paredes de la cámara. El impacto hace que las partículas grandes se rompan y esta acción prosigue hasta que se obtienen partículas del tamaño requerido.

Los equipos basados en este método de fragmentación operan por raspado mediante superficies generalmente provistas de puntas o aristas cortantes.



Fig. 14. Mecanismos de reducción de tamaño por impacto (JEANNIN, 1986, Pág. 425) (GENNARO, 1998, Pág. 2448)

Estos mecanismos están clasificados en grandes categorías según su mecanismo de acción; se distinguen seis grandes categorías* (E. Blanc), dejando de lado la explosión, estos diferentes métodos se reducen por último a cuatro principales: cizallamiento, aplastamiento, percusión (impacto) y frotamiento.

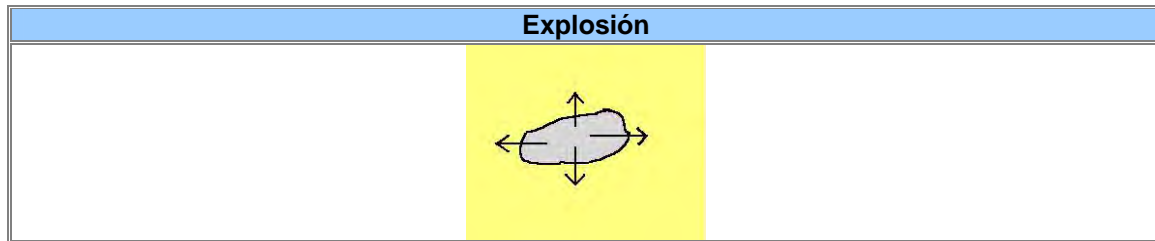


Fig. 15. Mecanismos de reducción de tamaño por explosión (JEANNIN, 1986, Pág. 425) (JEANNIN, 1986, Pág. 424)*

Otros autores también plantean mecanismos de fragmentación para las operaciones de reducción de tamaño:

Los principales medios que acompañan la reducción de tamaño son corte o esquilado, compresión, impacto y atrición; los diseños de los equipos están basados en estos cuatro principios.

Compresión es una fuerza de triturar, esquila es una fuerza de corte con cuchillas y la tensión es una fuerza para elongar hasta la separación en partes de la partícula. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 77-78)

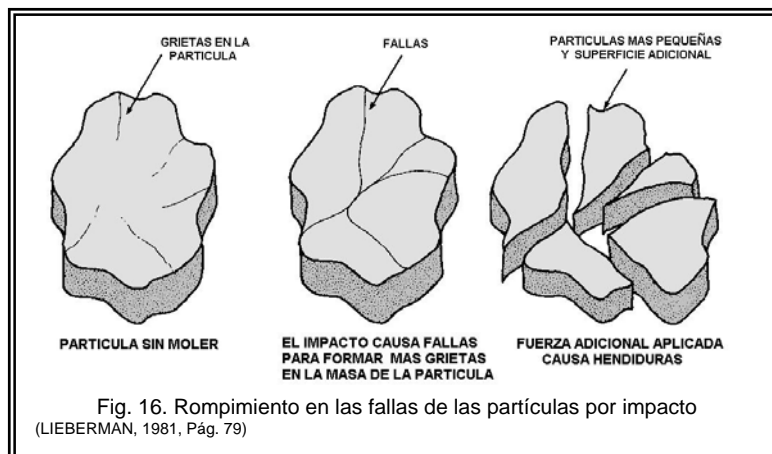
Los sólidos pueden romperse de diversas maneras, pero por lo común sólo se utilizan cuatro en los equipos de reducción de tamaño: 1.- compresión, 2.- impacto, 3.- frotación o rozamiento y 4.- corte. (Mc. CABE, 2003, Pág. 1027)

El método de aplicación de la fuerza a las partículas puede afectar el patrón de fractura. Prasher* sugiere que cuatro modelos básicos puedan ser identificados, aunque sea a veces difícil identificar el modo dominante en cualquier máquina dada.

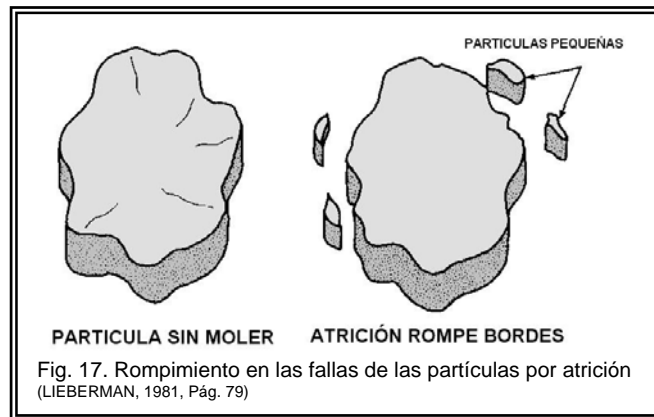
Cuatro patrones básicos son:

- (a) Impacto - conmoción de la partícula por una sola fuerza inflexible.
- (b) Compresión - desintegración de partícula por dos fuerzas rígidas.
- (c) Corte - producido por un fluido o por interacción de partícula-partícula.
- (d) Desgaste - proviniendo de partículas que crujen una contra otra o contra una superficie rígida.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 99)*



Debido a que en la mayor parte de los molinos, el efecto de molienda es una combinación de estas operaciones los molinos más comunes utilizados para la fabricación de productos farmacéuticos son el de energía fluida, martillo cortador rotatorio, rodillos. (REMYNGTON GENNARO, 1988, Pág. 2448)

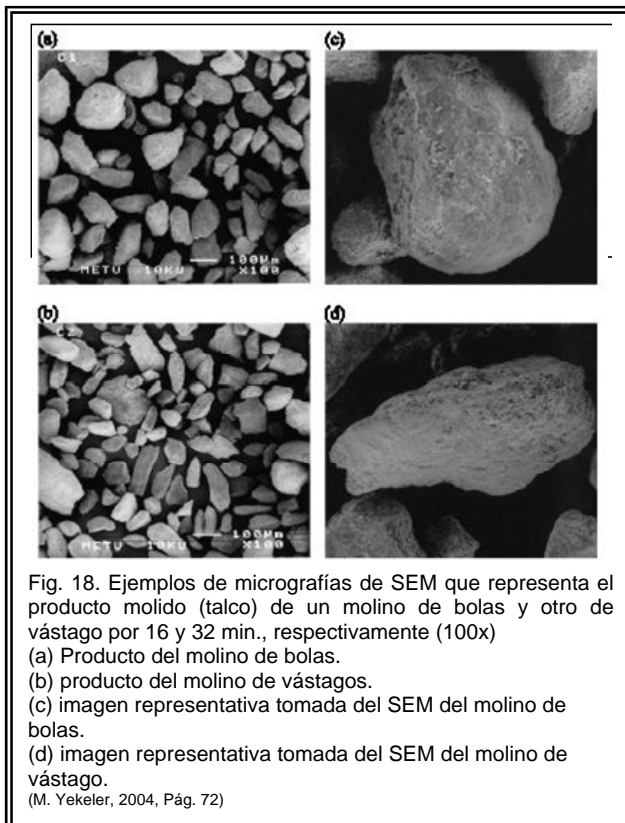


El método de aplicación de la fuerza a las partículas puede afectar el patrón de rompimiento, se sugieren cuatro patrones básicos de rompimiento, pueden ser identificados, y en algunas ocasiones para identificar alguno de estos en una máquina dada tendrá dificultad.

Se asume que una composición uniforme de partículas (puede o no puede tener una forma irregular) la cual es reducida a un tamaño, la partícula puede ser sujeta a una combinación de fuerzas; compresión, corte o tensión. (RICHARDSON, 2002, Pág. 99)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 77)

“La forma es una propiedad fundamental afecta en empaquetado la densidad de bulto, porosidad, permeabilidad, cohesión, habilidad de flujo, comportamiento de aglomeración "caking", atrición, interacción con fluidos y el poder de recubrimiento de pigmentos.

La estructura física de la superficie de un sólido, como por ejemplo la rugosidad y topografía general, afectará claramente la reactividad del sólido, la proporción de reacción interfacial puede ser mejorada por la gran área de superficie asociada con la superficie rugosa en la cual la presencia del rasgo de superficie generalmente tiende a incrementar la densidad de los sitios relativos de alta energía para una superficie plana de la misma sustancia. La estructura atómica de una capa puede tener un mayor efecto en las propiedades de superficie.



Las propiedades de superficie de los sólidos son notoriamente variables igual para muestras con una aparente idéntica composición y bajo las mismas condiciones

Muchas de esas variaciones pueden ser atribuidas a diferencias en los grados de desorden en la superficie (molienda, exposición química u otro tipo de ataque) es más importante en la determinación de propiedades que la actual composición química y mineralógica de los sólidos.

La caracterización de propiedades de la forma de talco mineral se llevó fuera utilizando la técnica de medición bidimensional (2D) con un Microscopio de Examinación Electrónica (SEM).

El producto del molino de vástagos tiene los más altos valores de elongación y planicidad, calidad de plano, donde el molino de bolas produce el valor más pequeño.

Sin embargo el molino de bolas produce la más alta redondez y el valor de amplitud relativa, el molino de vástagos produce los valores más bajos. En otras palabras, los productos de molino de bolas tienen más redondez mientras que los productos de molino vástagos tienen forma más larga como es mostrado en la Figura 18, (a) y (b). Estas conclusiones son apoyadas por la imagen que es representativa, fue tomada por el micrografo del SEM como se muestra en la figura (c) y (d).

Esto podría ser explicado por un factor, el molino de vástagos y molino de bolas tienen un mecanismo de ruptura diferente en acción durante la molienda. Mientras el valor más alto de rugosidad, se observó en el producto molido en el molino de bolas, el valor más bajo se vio en el producto molido en el molino de vástagos, esto fue de nuevo atribuido a los diferentes mecanismos de ruptura de los molinos empleados.

Puede concluirse, que como decrece la elongación y planicidad de las partículas, el grado de habilidad para humedecerse se incrementa. Mientras se incrementa la redondez y amplitud relativa de las partículas, el grado de habilidad para humedecerse también aumenta.” (M. Yekeler, 2004, Pág. 68-78)

A continuación, tablas de las diferentes operaciones para reducción de tamaño:

Operación	Definición	Dispositivo usado
Corte	Obtención de fragmentos toscos (Ej. fármacos vegetales)	Cuchillas
Trituración	División de fragmentos toscos	Mortero y pistilo (artículos de madera, porcelana, vidrio, hierro)
Atrición	Reducción por rompimiento de una sustancia por frotamiento entre dos superficies	Acero inoxidable

Tabla 6. Diferentes operaciones para división tosca (con definición y dispositivo utilizado) (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2266)

Operación	Dispositivo en escala de laboratorio	Dispositivo a escala industrial
Atrición	Mortero y pistilo Piedras de moler Molino de corte Tamices y pantallas	Dispositivo Mandíbula de aplastado (Crushing Jaw) Molinos (vertical u horizontal)
Arrollado	Molinos de rodillos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Molino de rodillos (cilindros de dientes de sierra y lisos) 2. Molino de atrición (1-2 mm Ø) 3. Molino de corte (mayor a 0.2 mm Ø) 4. Molino de martillo usado con nitrógeno líquido ó dióxido de carbono para reducir la temperatura 5. Molino de bolas (menor a 2 mm Ø) (vasija planetaria, molino JARR o molino vibratorio) 6. Micronizadores o molino de chorro (molinos de energía fluida) (1-10 µm Ø) 7. Pulverizador de impacto centrifugo (0.05-2 mm Ø)

Tabla 7. Diferentes operaciones de conminución con sus dispositivos (SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2267)

3.6. Clasificación del equipo para molienda

De manera generalizada los muchos diseños de máquinas de pulverización pueden ser clasificados en una variedad de sistemas arbitrarios, también tiene influencia la gran variedad de dispositivos utilizados por lo que es extremadamente difícil hacer una clasificación rígida de la maquinaria de trituración.

Y aunque no hay clasificación estricta para estos equipos de molienda, en gran escala se los suele dividir en amplias categorías según su forma de alimentación y el tamaño del producto que ha sido molido (otros autores consideran el tamaño de la alimentación y/o del producto final). Se habla así de molienda grosera o trituración, molienda intermedia, molienda fina y molienda superfina o ultrafina.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 109) (GENNARO, 1988, Pág. 2448) (HELMAN, 1984, Pág. 1156)
(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046)(BADGER, 1980, Pág. 683)(LANCHMAN, 1986, Pág. 21)

El término molino se utiliza para describir una gran variedad de máquinas de reducción de tamaño para generar un material de tamaño intermedio o ser reducido a polvo; pero el equipo de molienda puede ser clasificado convenientemente como molinos que son para molienda en términos generales.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)(SWARBRICK, 1990, Pág. 109)(LANCHMAN, 1986, Pág. 21)

El equipo también puede ser clasificado, hasta cierto punto, según la naturaleza de la fuerza que es aplicada aunque, cuando varias fuerzas están generalmente implicadas, esto es una base menos conveniente para ser empleada.

Un molino dado puede operar satisfactoriamente en más de una clase, por ejemplo: un molino de martillos puede ser usado para preparar una granulación de tamaño malla 16 y el molido de un material cristalino a un polvo de tamaño malla 120.

El tamaño de manera convencional es expresado en términos de la malla (el número de aperturas por pulgada lineal de un tamiz)

(RICHARDSON, 2002, Pág. 105) (LANCHMAN, 1986, Pág. 21)

Ejemplos de molinos comerciales son molinos de martillos e impactores, molinos de frotación, máquinas de rodadura-compresión y molinos de volteo.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)

3.6.1. Molienda gruesa

Para la molienda gruesa o se trata de un proceso que exige equipos robustos o toscos; este tipo de maquinaria se define como aquella que puede ser capaz de tomar una masa de material para alimentación tan grande como se desee; y poder realizar el trabajo pesado de romper las piezas grandes de materiales sólidos en pedazos mas pequeños y en una variedad de tamaños como a continuación se señala:

(HELMAN, 1984, Pág. 1156)(BADGER, 1980, Pág. 683)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046)

Material de entrada	Material de salida	Autor
Tamaño de 150 a 250 mm (6 a 10 in.)	Un triturador secundario reduce a partículas de tamaño de 6 mm (1/4 in.)	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046)
1500 – 40 mm	50 – 5 mm	(RICHARDSON, 2002, Pág. 104)
Tamaño de 1 ½ a 60“ entre 4 y 150 cm		(GENNARO, 1998, Pág. 2448)
	Son producidas partículas molidas más grandes que la malla 20 (840 µm)	(SWARBRICK, 1990, Pág. 101) (LANCHMAN, 1986, Pág. 21)
El tamaño del material es con dimensiones mayores o superiores a 10 cm y hasta 120/150 cm	Son producidos productos con reducciones de tamaño del orden de 3/1 cm hasta 10/1 cm	(HELMAN, 1984, Pág. 1156)

Tabla 8. Relación de tamaños para una molienda gruesa

Los ejemplos de este tipo de equipos para molienda intermedia tenemos como son los trituradores de mandíbula, giratorio, de rodillo, de percusión.

(GENNARO, 1998, Pág. 2448)

3.6.2. Molienda intermedia

Los trituradores intermedios son aquellas máquinas que ordinariamente no pueden tomar masas grandes como alimentación y es utilizada para materiales relativamente pequeños. El tamaño de producto es establecido en la tabla que a continuación describe: (BADGER, 1980, Pág. 683)(GENNARO, 1998, Pág. 2448)

Material de entrada	Material de salida	Autor
	Se generan productos que caen entre la malla 20 y 200	(GENNARO, 1998, Pág. 2448)
	El producto procedente de un molino intermedio puede pasar a través de un tamiz de malla 40	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046)
50 – 5 mm	5 – 0.1 mm	(RICHARDSON, 2002, Pág. 104)
	Produce partículas que van de la malla 200 a la 20 (74 a 840 micrones)	(LANCHMAN, 1986, Pág. 21)
	Las partículas de productos molidos están de la malla 200 a la malla 20	(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
	No producen un producto que pase por el tamiz de malla 200.	(BADGER, 1980, Pág. 683)
	La reducción de tamaño es importante, pudiendo llegar a valores de 30/1 cm	(HELMAN, 1984, Pág. 1157)

Tabla 9. Relación de tamaños para una molienda intermedia

Los modelos más difundidos son los molinos a martillos y en ocasiones (tortas de filtros, productos de centrifugados, aglomerados) se combina a la acción de molienda una operación de secado y/o mezclado; para las fracciones menores hay que atender a la posibilidad de deterioro por elevación de temperatura. De ser posible por el uso posterior del producto final, se puede recurrir a molienda por vía húmeda. (HELMAN, 1984, Pág. 1157)

Los ejemplos de este tipo de equipos para molienda intermedia tenemos como son los cortadores de disco rotatorio, de martillo, de rodillos y cinceladores (GENNARO, 1998, Pág. 2448)

3.6.3. Molienda fina

Las máquinas para molienda fina operan en general en el régimen discontinuo para materiales no muy abrasivos y pueden trabajar en vía húmeda y en ocasiones se utilizan para preparar dispersiones de tipo coloidal. (HELMAN, 1984, Pág. 1157)

Material de entrada	Material de salida	Autor
	La mayor parte del producto de un molino fino pasará a través de un tamiz de malla 200 con una abertura de 74 μm	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046)
5 – 2 mm	0.1 mm	(RICHARDSON, 2002, Pág. 104)
	La molienda fina produce partículas más pequeñas que la malla 200.	(LANCHMAN, 1986, Pág. 21) (SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
	Los molinos de finos se definen como aquellas máquinas que pueden dar un producto que pase por el tamiz de malla 200.	(BADGER, 1980, Pág. 683)
	producen partículas que en su mayor parte producen partículas que en su mayoría pasan por el tamiz de malla 200	(GENNARO, 1998, Pág. 2248)
	Suministran productos que llegan a pasar por malla 325 (44 micrones) y para algunos materiales más blandos puede llegar hasta tamaños de 1 a 4 micrones.	(HELMAN, 1984, Pág. 1157)

Tabla 10. Relación de tamaños para una molienda fina

Para este tipo de molienda ya son necesarios los equipos que trabajan con altas velocidades periféricas, y a menudo el tamaño de las partículas de los molinos finos es del orden de los micrones. Los ejemplos de este tipo de equipos para molienda fina tenemos como son los molinos de bolas, barras, martillo, coloidal y energía fluida; pantalla mecánica y clasificador centrífugo.

(HELMAN, 1984, Pág. 1157)(GENNARO, 1998, Pág. 2448)

3.6.4. Molienda ultrafina o coloidal

Muchos polvos comerciales contienen partículas de un tamaño promedio de 1 a 20 μm , los molinos que reducen sólidos hasta partículas tan finas reciben el nombre de molinos de ultrafinos. La molienda ultrafina de polvos secos se realiza en molinos agitados tales como molinos de martillos de alta velocidad, provistos de un sistema de clasificación interna o externa, y con molinos de chorro en donde la fuerza de gravedad es reemplazada por un fluido acarreador, una corriente de vapor, aire, o gas inerte quita el producto del borde o que utilizan la energía de un fluido.

El tamaño máximo de las partículas del producto varía modificando la velocidad del rotor o el tamaño y número de aspas del separador.

Los molinos de este tipo reducen hasta un tamaño promedio de partículas de 1 a 20 μm . Las cortadoras producen partículas de tamaño y forma definidos, de 2 a 10 mm de longitud.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046, 1055)(LANCHMAN, 1986, Pág. 38)

Material de entrada	Material de salida	Autor
	Se refiere a partículas reducidas a tamaños cercanos a 1 μm .	(SWARBRICK, 1990, Pág. 101)
Acepta como alimentación partículas no mayores de 6 mm (1/4 in.)	El tamaño del producto generado es típicamente de 1 a 50 μm .	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1046)
	Las partículas pasan por un tamiz estándar de 325 mallas que tiene aberturas de 44 μm de ancho.	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1055)
0.2 mm	Inferior a 0.01 μm	(RICHARDSON, 2002, Pág. 104)

Tabla 11. Relación de tamaños para una molienda ultrafina

3.7. Tipos de molino

3.7.1. Molino de energía fluida

Otra clase de equipo comprende aquellos para pulverizar en grado más elevado que los que precisan los procesos metalúrgicos ordinarios, por lo que hay una gran tendencia a tratar la maquinaria de trituración y molienda desde el punto de vista de la preparación de minerales.

Estos equipos, raramente pueden tratar grandes tonelajes, pero su comportamiento puede ser muy importante.

(BADGER, 1980, Pág. 703)

Los Micronizadores o molinos de energía fluida, producen tamaños de partícula por debajo del límite de la mayoría de los molinos mecánicos, es decir, debajo de la malla 250, ya que se presentan casos en que se debe moler, no hasta malla 200, sino hasta 5 micrones o menos.

(PARROT, 1971, Pág. 45)(BADGER, 1980, Pág. 703)

Este molino es usualmente utilizado para reducir a un tamaño de partícula deseado algunas formas farmacéuticas como son las suspensiones inyectables y oftálmicas; partículas de ingredientes activos que requieren un tamaño de partícula muy pequeño como penicilina, procaína, cortisona, y las sulfonamidas para asegurar la uniformidad de dosis en tabletas particularmente en granulaciones secas, haber un máximo de superficie para la solubilización y biodisponibilidad.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 89)(PARROT, 1971, Pág. 45)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 90)

La molienda ultrafina es la más eficiente si el material inicial es molido en una etapa y no excede los 150 μm antes de ser introducido en el molino de energía fluida, la pre-reducción del tamaño de la partícula es por lo general realizada por un molino de martillo. Algunos autores plantean lo siguiente:

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 86)(SWARBRICK, 1990, Pág. 117)

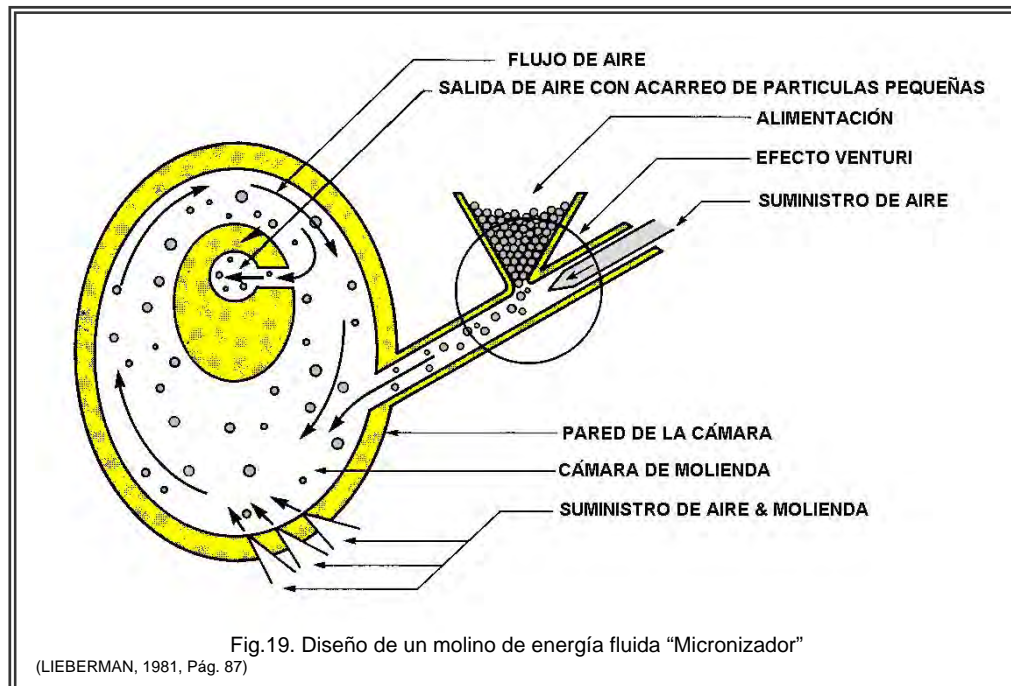
Tamaño de alimentación	Tamaño de salida	Autor
Acepta partículas de 12 mm (1/2 in)		(Mc. CABE, 2003, Pág. 1057)
Partículas menores a 0.5 cm	Se puede alcanzar un tamaño de 2 a 5 micrones	(HELMAN, 1984, Pág. 1164)
partículas de malla 20 y hasta malla 100 para facilitarla	Puede alcanzar tamaños de 1 y hasta 20 micrones	(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)
	Puede reducir polvos hasta 30 μm	(LIEBERMAN, 1981, Pág. 82)
Acepta partículas de diámetro promedio de 1/2 a 10 μm		(Mc. CABE, 2003, Pág. 1057)

Tabla 12. Especificaciones de tamaño de entrada y salida para partículas.

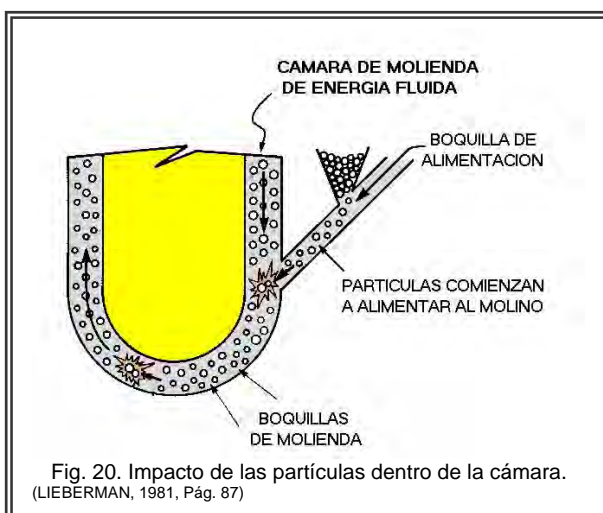
Este tipo de molino no posee partes móviles, consiste en una cámara de molienda cilíndrica, vertical y poco profunda, se construye en diferentes tamaños con diámetros de la cámara de trituración de 50 a 900 mm en la cual una carga circulante del material es alimentado cerca del molino, y es introducido a la cámara de molienda usualmente a través de un anillo de alimentación y conducido por un inyector venturi colocado en la periferia (Fig. 19), cerca del fondo del lazo oval.

3.7.1.1. Funcionamiento:

El material es sometido a corrientes de alta velocidad (sónica o supersónica); puede llegar a sobrepasar 300 m/seg generando una extrema turbulencia, esta corriente también es conocida como "chorro de fluido comprimido o chorro fluido", este chorro fluido soporta a las partículas discontinuas en una columna siendo por lo general aire comprimido, chorros de vapor de agua sobrecalentado a altas presiones o un gas inerte que puede ser utilizado para minimizar o eliminar la oxidación de compuestos que puede ocurrir con la utilización de aire comprimido de acuerdo con el problema específico que pudiese presentarse.



El fluido es inyectado a través de orificios inyectoros (boquillas). En el diseño original de dos chorros el material es dirigido hacia la cámara donde dos flujos son impactados diametralmente, en algunos otros diseños el gas fluye en una trayectoria circular o elíptica; el vértice puede ser formado dirigiendo el chorro tangencial del fluido de varios orificios espaciados alrededor de la periferia de la cámara cilíndrica y estos orificios están dispuestos tangencialmente, son utilizados para incrementar la velocidad de la partícula, en otros hay turbinas opuestas entre sí o agitan vigorosamente un lecho fluidizado; esto resultando en una alta energía de impacto que proporciona el chorro de fluido comprimido siendo la energía cinética necesaria para mover las partículas creando un régimen turbulento intenso en la parte inferior del circuito donde chocan violentamente las partículas.



Las partículas son llevadas a alta velocidad en el flujo del fluido (vehículo) turbulento; la presión del fluido de molienda controla el tamaño de partícula obtenido, por lo que las partículas aerotransportadas pueden alcanzar velocidades correspondientes a su tamaño con lo cual la molienda es lograda por una serie secuencial o sucesiva de impactos cuando el material es lanzado, obteniendo que la mayoría de la reducción de tamaño tiene lugar en el impacto de las partículas unas con otras que provoca la fractura entre ellas primordialmente, también las partículas grandes son llevadas por la fuerza centrífuga que las propulsa radialmente hacia la periferia y por fricción al chocar contra las paredes

de la cámara de molienda y siguen nuevamente el proceso de molienda dentro de la cámara; la molienda aparece dependiendo del número de colisiones de partículas y esto ocurre hasta que las partículas del tamaño deseado sean formadas.

(BADGER, 1980, Pág. 703)(GENNARO, 1998, Pág. 2250)(HELMAN, 1984, Pág. 1164) (JEANNIN, 1986, Pág. 441) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1056)(PARROT, 1971, Pág. 45-46)(SWARBRICK, 1990, Pág. 116-117) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 86,89)(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)

El diseño del molino de energía fluida proporciona una clasificación interna, es decir, que las partículas más pesadas de gran tamaño, bajo el efecto de fuerza centrífuga, sean retenidas y permanezcan en la zona de molienda hallándose arrastradas hacia afuera chocando contra la pared exterior, en tanto que las restantes que son reducidas al tamaño deseado salen por el centro; siendo acarreadas por el fluido exhausto.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)(JEANNIN, 1986, Pág. 441)(PARROT, 1971, Pág. 45)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1056)

Este fluido permite a las partículas más finas y ligeras (partículas menores que $5 \mu\text{m}^*$) que son reducidas al tamaño adecuado ser descargadas; son conducidas en espiral hacia abajo, adyacente a la pared y alcanza al fondo; el aire entonces se mueve hacia arriba en una espiral más pequeña concéntrica con la primera espiral y salen con el aire exhausto a través de una salida central hacia el colector.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)(SWARBRICK, 1990, Pág. 117*)(PARROT, 1971, Pág. 45)

3.7.1.2. Descarga:

La abertura de descarga se sitúa en la pared interior; en este punto se conduce hasta un separador ciclónico o filtro de bolsa, consiste en un cilindro vertical con un fondo cónico, una entrada tangencial cerca de la cumbre, y una salida para el polvo que retira las partículas del tamaño deseado y un colector de bolsa para el producto.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1056)(PARROT, 1971, Pág. 45-46)(LANCHMAN, 1986, Pág. 38)

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 86,87) GENNARO, 1998, Pág. 2250)

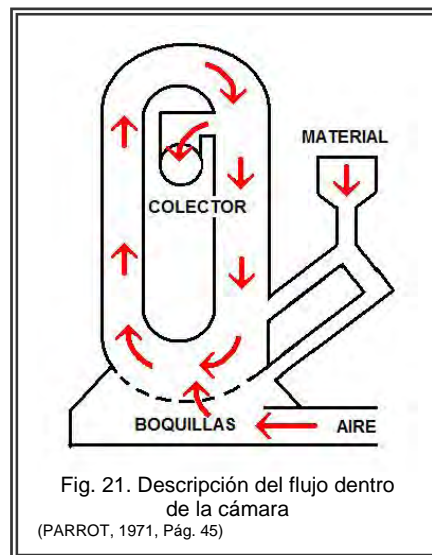
3.7.1.3. Clasificador:

El clasificador que está incorporado en el equipo permite obtener un promedio y una distribución de frecuencia del tamaño de partículas relativamente estrecha y la clasificación granulométrica uniforme del producto terminado. Esto parece depender no sólo del tamaño, distribución, dureza y propiedades elásticas del límite de alimentación, también se tienen que tomar en cuenta la configuración del molino, lugar de las boquillas, diseño del clasificador y la energía de entrada al molino. Pueden ser producidas partículas en extremo pequeñas de muchos materiales. Un tamaño fino se obtiene usando altas presiones y baja proporción de alimentación del material

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 82.,86,88)(JEANNIN, 1986, Pág. 443)

(GENNARO, 1998, Pág. 2250) (SWARBRICK, 1990, Pág. 117)

(PARROT, 1971, Pág. 46)



Los equipos usados en farmacia son construidos en acero inoxidable generalmente, las fábricas los construyen de forma que las superficies de contacto sean empleadas simplemente como forros, los cuales pueden ser retirados y reemplazados si son excesivamente erosionados después del uso; estas superficies del molino que tienen contacto con el producto puede ser hechas de una variedad de materiales incluido el acero inoxidable antes mencionado, para tratar para tratar antibióticos, vitaminas, sulfamidas, ceras, gomas, glucocorticoides, etc. Y este uso de materiales se extiende a las cerámicas duras que se emplean en estos equipos cuando se usan para materiales abrasivos como amobarbital y sulfato de bario.

(JEANNIN, 1986, Pág. 443)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 89)

Estos molinos permiten obtener productos molidos muy finos. El nombre "micronizador" que se emplea con frecuencia para designarlos es una marca registrada para un tipo dado de molino de chorro fluido, en un primer tipo de equipos de nombran Micronizer,* Aéroplex,* etc.

En otro diseño, el tipo "Jet o Mizer", la materia a moler se inyecta en la base del equipo por un conducto pulverizador en la cámara de trituración, el flujo de alta velocidad del fluido gaseoso es admitido en un ángulo por una parte de la periferia de la cámara de molienda y clasificación y produce un vértice en el cual las partículas tienen velocidades diferentes y oportunidades para colisionar este tipo de diseño de molinos también se utilizan como molinos secadores o como simples secadores, estos equipos pueden funcionar en circuito abierto o cerrado.

(PARROT, 1971, Pág. 45-46)(SWARBRICK, 1990, Pág. 116)(JEANNIN, 1986, Pág. 440-443)

3.7.1.4. Ventajas:

Las ventajas de este tipo molino es que el fluido ejerce un efecto refrigerante al expandirse en la cámara de molienda, lo que compensa el moderado calor de fragmentación generado en la molienda, ya que se da la utilización en este molino de sustancias o productos que son termosensibles, termolábiles, que tienen un punto de fusión bajo o que tiene un peligro de degradación termal

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 89)(GENNARO, 1998, Pág. 2250)(JEANNIN, 1986, Pág. 442)(HELMAN, 1984, Pág. 1164)
(SWARBRICK, 1990, Pág. 117) (LANCHMAN, 1986, Pág. 41)

Debido a que la fragmentación se realiza por fricción interparticular, los fenómenos de desgaste del aparato se reducen al igual que la contaminación del material. También se puede emplear un gas inerte para la fragmentación de sustancias oxidables o explosivas, materiales abrasivos pueden ser reducidos en un molino de energía fluida

Otra gran ventaja es el espectro bastante estrecho de tamaños de partículas producidas, esto cuando es importante controlar con precisión el tamaño de las partículas, el molino de energía fluida es útil porque produce partículas muy uniformes con un esfuerzo mínimo.

El micronizador tiene la ventaja que la molienda y la clasificación ocurren en una misma unidad y estos equipos producen partículas mucho más pequeñas que los demás.

(JEANNIN, 1986, Pág. 442)(SWARBRICK, 1990, Pág. 117)(GENNARO, 1998, Pág. 2250)

3.7.1.5. Desventajas:

Las desventajas que presentan estos equipos es que son muy costosos y consumen gran des cantidades de fluidos comprimidos o vapor sobrecalentado.

(JEANNIN, 1986, Pág. 443)

Hay que controlar la alimentación de la materia prima gruesa en el chorro; esto se debe a que rápidamente se puede alimentar al molino, la efectividad de la molienda depende de un límite extenso de alcance en la medida de la partícula libre en la vía (la distancia que una partícula viaja después de colisionar con otra) y la energía ganada por la colisión en una larga trayectoria libre y puede reducir la efectividad y eficiencia de la molienda

Muchas veces el dispositivo de alimentación se tapa al atascarse un grumo de material y hay que construir dispositivos de suministro especiales para permitir una alimentación de velocidad uniforme, materiales fibrosos o cerosos no son convenientes para la molienda en el molino de energía fluida

(GENNARO, 1998, Pág. 2250)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 86)(SWARBRICK, 1990, Pág. 117)

3.7.2. Molinos de martillos

El molino de martillo es uno de los pulverizadores más versátiles, son probablemente los más difundidos, populares y empleados dentro de la industria farmacéutica, se ofrecen en modelos muy variados, puede ser usado para casi cualquier tipo de reducción de tamaño, pulverizan casi cualquier producto; es usado en la farmacia para procesos de material seco, la molienda de ungüentos y suspensiones, molienda y mezcla de masas húmedas, filter-cakes, granulaciones y pulverización de sólidos secos, materiales quebradizos y cristalinos, tiene también ampliadas otras aplicaciones como es la molienda de sólidos fibrosos duros como corteza de un árbol o piel, virutas de acero, pastas húmedas blandas, arcilla viscosa y roca dura.

(PARROT, 1971, Pág. 43)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)(LANCHMAN, 1986, Pág. 38) (HELMAN, 1984, Pág. 1159) (SWARBRICK, 1990, Pág. 112)

Estos equipos cubren desde la molienda grosera (impactor) hasta la fina:

Molienda intermedia	Molienda fina	Autor
Generan una reducción, forman un producto de tamaño intermedio con un tamaño de partículas de 25 mm (1 in.) a la malla 20.	Para una molienda fina, reducen de 0.1 a 15 ton/h a tamaños más finos que la malla 200.	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)
Se puede obtener molienda intermedia (malla 10 a 100)	la fina es de malla 100 a menor de malla 3325.	(LIEBERMAN, 1981, Pág. 96)
	Para la producción de partículas finas (1-20 μm) en un molino de martillo.	(SWARBRICK, 1990, Pág. 113)

Tabla 13. Especificaciones de tamaño de entrada y salida para partículas.

Este tipo de molinos poseen una alta capacidad de reducción, puede producir partículas del orden de micrones, las partículas son de tamaño de 20 a 40 micrones; pero la forma de las partículas suele ser más aguzada e irregular que la obtenida con métodos de compresión. Sin embargo, un molino de martillo debe ser manejado con la clasificación interna o externa para producir partículas ultrafinas.

(GENNARO, 1998, Pág. 2249)(LANCHMAN, 1986, Pág. 39)(LANCHMAN, 1986, Pág. 39)

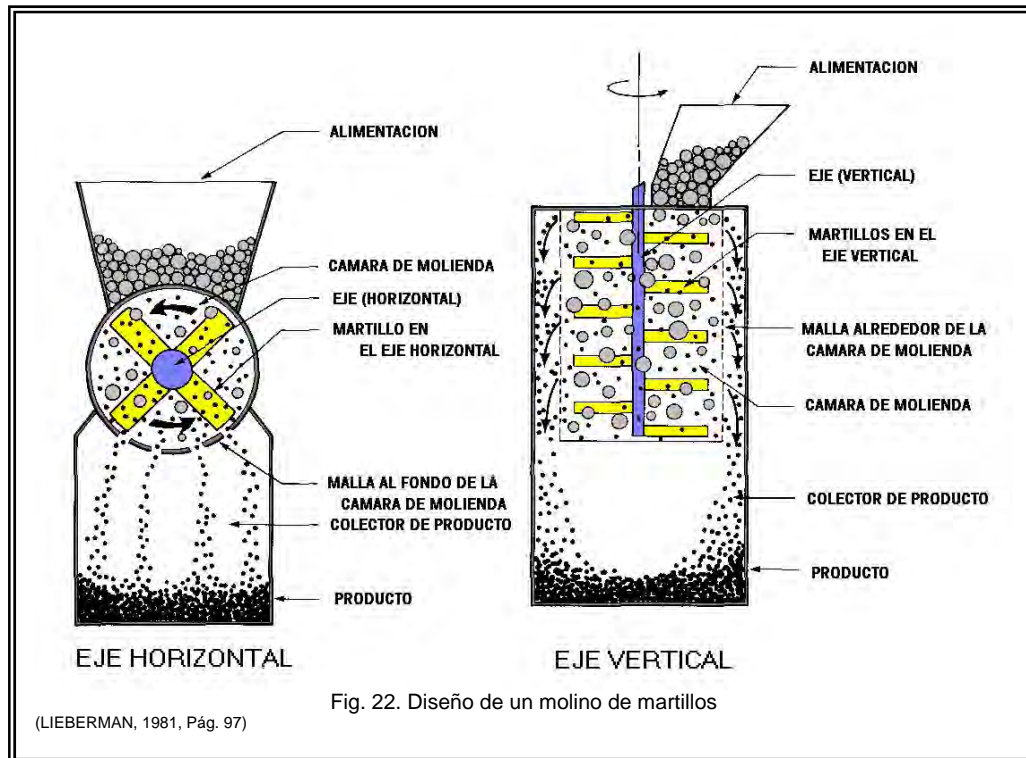
El molino de martillo es un molino de impacto, usa un rotor de alta velocidad (hasta 10,000 rpm) el cual balancea martillos que están fijos, puede usarse para dispersiones ordinarias y hasta mezclas de polvos. El tamaño de partícula de un material molido es inversamente proporcional a la velocidad del molino (la cual puede variar de 1000 a 20,000 ft min⁻¹) dependiendo de la longitud del martillo, la velocidad de los martillos (acompañado por una variable de velocidad conducida o por un cambio manual en el martillo), tamaños de pantallas, grados de alimentación y la proporción de la polea del motor (LANCHMAN, 1986, Pág. 38)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 96,103)

La evaluación de este tipo de molinos en la industria es muy limitado porque la información es usualmente del propietario, algunos datos están disponibles de los fabricantes de molinos acerca de los tipos de material molido, condiciones de molienda y resultados en términos de los análisis de mallas y Porcentaje de rendimientos.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 96)

Consiste de un rotor estacionario o eje rotatorio que puede estar en posición vertical u horizontal, (por lo general es empleado en la forma horizontal) en el eje lleva una serie de martillos, que pueden ser rígidos, oscilantes, colgantes o percutores; con frecuencia son montados sobre el mismo eje de cuatro a ocho martillos.

Sobre el cual giran los martillos, también pueden estar montados en una cubierta, esto puede ser alineado con platos quebrantadores, la abertura entre los platos quebrantadores y martillos delimita el tamaño de partícula obtenido, a medida que entra el material y los martillos que giran con rapidez lo golpean, es por impacto que sucede la fragmentación de los materiales principalmente, pero también se da por atrición y corte.



Los molinos de martillo giran a velocidades periféricas de hasta 21,000 pies por minuto en el interior de una coraza cilíndrica con una alimentación controlada que entra por la parte superior de la coraza. El material es descargado por una pantalla usualmente curva, que es intercambiable la cual retiene las partículas más largas durante la operación.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 96)(SWARBRICK, 1990, Pág. 112-113)(GENNARO, 1998, Pág. 2249)
(PARROT, 1971, Pág. 42) (HELMAN, 1984, Pág. 1159)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)(PARROT, 1977, Pág. 34)

3.7.2.1. Funcionamiento

Una vez que el material es alimentado en lo alto, al centro o es introducido por un tornillo alimentador e introducido a la cámara de molienda, por impacto entre rápidos movimientos de los martillos montados en un rotor esta el principio de operación de este molino; las partículas son golpeadas por tales martillos y se rompen en pedazos, estos son lanzados hacia afuera centrífugamente, al fondo contra alrededor de la periferia de la cubierta, al ser proyectados contra la pared fija situada dentro de la coraza, está actúa como carcasa rompedora rompiéndose todavía en fragmentos más pequeños.

El espacio entre el revestimiento interno y el martillo aporta la reducción de tamaño estos fragmentos son lanzados además contra el tamiz en donde se les aplica una fuerza de percusión adicional o hacia el interior de la cámara, a través del cual debe pasar el material cuando tiene el tamaño de partícula requerido.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)(HELMAN, 1984, Pág. 1159) (LANCHMAN, 1986, Pág. 38)(GENNARO, 1998, Pág. 2249)
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 97)

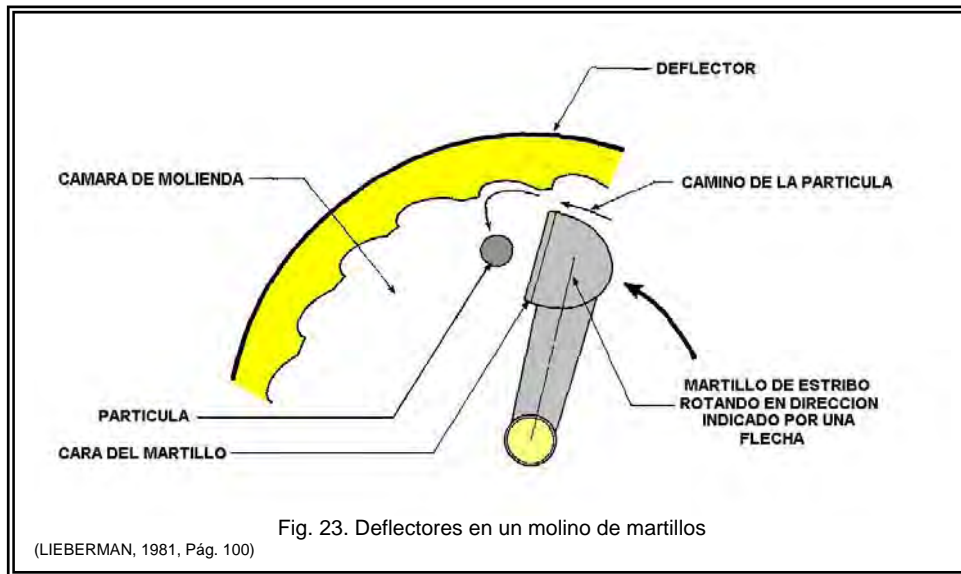
El aire que lleva a las partículas es conducido hacia las ruedas clasificadoras que tienen espacios muy estrechos en su periferia en donde las partículas son sujetas a la fuerza centrífuga opuesta y al arrastre aerodinámico, que para las partículas más grandes, la fuerza centrífuga excede el arrastre aerodinámico y las partículas son devueltas a la zona de la molienda.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 114)

3.7.2.2. Deflectores

Un molino puede estar equipado con deflectores, colocados especialmente alrededor de la periferia interior del molino, estos modifican el camino que siguen las partículas desviándolas hacia atrás en la dirección de los martillos y una gran velocidad de diferencia entre las partículas y los martillos es lograda por el uso de estos deflectores resultando en un incremento de la efectividad de la molienda y para que los deflectores trabajen adecuadamente, esto aparentemente crítico es un espacio libre entre los martillos y los

deflectores, si el espacio libre es grande las partículas no deflectan y si el espacio libre es muy pequeño, el calor puede ser desarrollado considerablemente durante la molienda. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 97)



3.7.2.3. Descarga

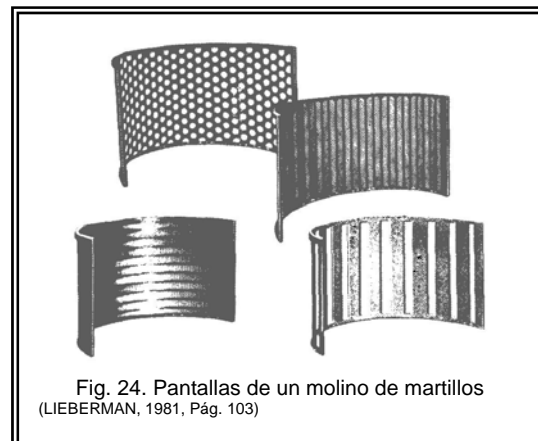
El material permanece siendo reducido por los martillos dentro de la cámara de molienda y cuando el alcanza el tamaño deseado es impulsado a través de la cámara hasta la abertura de descarga.

Aquí las partículas son descargadas casi tan rápido como son formadas a través de un enrejado, pantalla o un tamiz que constituye el piso o la parte inferior de la cubierta de la cámara que contiene el rotor y puede ser de hasta 360° alrededor del molino (molino de eje vertical) el tamaño de la descarga puede ser controlado modificando la abertura del enrejado, o bien la longitud de los martillos con lo que se varía el espacio entre éstos y la pared.

(HELMAN, 1984, Pág. 1159) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1050) (LANCHMAN, 1986, Pág. 38)
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 101)

3.7.2.4. Pantallas

La pantalla es parte integral del molino de martillo en la industria farmacéutica, porque debido a las fuerzas a las que son sometidas no son de alambre, una fuerte pantalla se requiere para los molinos de martillos y es obtenida por la utilización de hojas de metal grueso con perforaciones o ranuras. Estas pantallas sirven para retener a las partículas más largas o más grandes en la cámara de molienda hasta que por la reducción de tamaño las partículas solo se reducen a cierto tamaño (más pequeño) para pasar del molino a la zona donde se encuentra el colector, la pantalla no actúa como un tamiz. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 101)



Las pantallas están disponibles en varias formas y tamaños y las perforaciones y ranuras pueden ser de diversos patrones de tamaño y forma. Los usados habitualmente son espina (herringbone) y configuración de ranura cruzada (cross-slot), circular (round) y cuadrada (square).

Una pantalla circular perforada es la más fuerte y la menos gustada para obstruir y es usada para la molienda de materiales fibrosos. El diseño de espina (herringbone) consiste en serie de ranuras perforadas y repetidos a través de la superficie de la pantalla en un ángulo de 45° a lo largo de la pantalla; un diseño de espina (herringbone) es preferido para la molienda del material cristalino para operación continua, un diseño de espina con la anchura de la ranura

igual al diámetro de un agujero redondo muele más toscamente que el agujero redondo un diseño de espina no debería ser usado para el material fibroso, como esto es posible para las fibras para alinearse a lo largo de las ranuras y el pase por con la reducción de tamaño inadecuada.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 39)(SWARBRICK, 1990, Pág. 113)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 101)

Una ranura cruzada (cross-slot) tiene perforaciones en ángulos rectos al camino de los martillos no es usada para molienda fina, se obstaculiza fácilmente cuando es empleada para moler suspensiones.

El grosor de la pantalla afecta el tamaño de partícula; cuando la apertura de pantalla y la velocidad son constantes, el uso de una pantalla más gruesa producirá una partícula más pequeña. Si una pantalla más pesada debe ser usada para la fuerza, pero ninguna disminución en el tamaño de partícula es deseada, es necesario usar una pantalla con aperturas más grandes.

(PARROT, 1971, Pág. 42)

Para las partículas más pequeñas, el arrastre aerodinámico excede la fuerza centrífuga y las partículas pequeñas atraviesan las propelas de la rueda clasificadora hacia el ventilador y a través de un filtro se toman de la corriente o con el colector ciclónico.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 113-114)

Forma de perforación	Uso recomendado	Comentarios
circular (round)	Material fibroso	Se obstruye más rápidamente; el tamaño de agujero más bajo limitado debido a la fuerza estructural
espiga (herringbone)	Material amorfo y cristalino	Molienda ligeramente más tosca que el círculo del diámetro equivalente perforado
ranura cruzada (cross-slot),	Material amorfo y cristalino	Muele al mismo tamaño como la tamaño del círculo equivalente de perforado; el tamaño de la ranura más fina alcanzable que el círculo perforado

Tabla 14. Aplicaciones de varias configuraciones de pantallas para molinos (LIEBERMAN, 1981, Pág. 106)

3.7.2.5. Materiales de los martillos

Por lo general los martillos están elaborados de acero inoxidable endurecido o un acero templado con superficies de impacto hecho de un material sumamente resistente a lo abrasivo como la "hayestellite" o "carbaloy", en la mayoría del trabajo farmacéutico no requiere los martillos de aleación sólida, y en la mayor parte de los casos acero inoxidable será suficiente.

Los martillos pueden tomar diversas formas, dos formas básicas de martillos son estribo y de barra rectas que se usan extensivamente en la granulación de tabletas los martillos están provistos de salientes de variadas formas que constituyen los órganos de choque y que pueden ser con forma de agujas, espigas, láminas, cuchillas, martillos articulados o no, pueden ser pivotantes sobre un eje.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 101-102) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1050)(HELMAN, 1984, Pág. 1159)

(JEANNIN, 1986, Pág. 429)

Las láminas de borde natural o los bordes de impacto son usados para pulverizar y emulsionar, los bordes parecidos a un cuchillo son usados para cortar y granularse cuando los finos son indeseables o fibras y tejidos deben ser molidos; en la máquina de molienda Fitzpatrick hay un borde de impacto en un lado del martillo y un borde de cuchillo al otro lado.

(PARROT, 1971, Pág. 43)

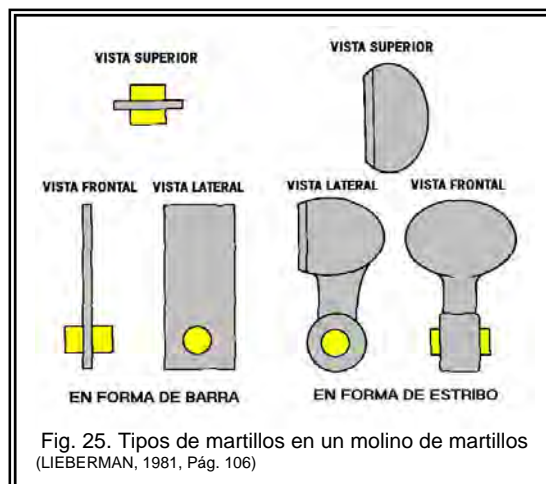


Fig. 25. Tipos de martillos en un molino de martillos (LIEBERMAN, 1981, Pág. 106)

3.7.2.6. Otros Equipos

1. Microatomizador: Variante del molino a martillos, sobre un mismo eje horizontal lleva los brazos o martillos en forma de T, ruedas clasificadoras y ruedas ventiladoras. La corriente de aire que crean las ruedas ventiladoras tiende a arrastrar los sólidos (arrastré aerodinámico) a través del anillo o rueda clasificadora, en tanto la acción centrífuga tiende a devolverlos a la zona de molienda. Se ejerce así, de continuo, una acción clasificadora, los finos son arrastrados por la corriente de aire y dejan el molino para depositarse en ciclones colectores en tanto los gruesos vuelven a caer bajo la acción de los martillos)
 2. Molinos de mazas de percusión rotatorios en eje horizontal o vertical; la materia a fragmentar es proyectada contra placas de choque, regulables.
También se les llama desintegradores y estos equipos son poco utilizados en farmacia.
 3. Molinos de percutores rotatorios: tiene un plato fijo por lo general solidario de una puerta, en cuyo centro esta la entrada del sólido a fragmentar.
- (HELMAN, 1984, Pág. 1165)(JEANNIN, 1986, Pág. 429)

3.7.2.7. Distribución de tamaño

Así, un molino de martillo tiende a producir una distribución de frecuencia-tamaño relativamente estrecha y un mínimo de finos en un proceso de granulación, partículas de tamaño malla 200 a malla 325 son fácilmente obtenidas por molinos de martillo, pero las partículas son agudas y tienen bordes irregulares.

Para la producción de partículas finas (1-20 μm) en un molino de martillo de alta velocidad, se requiere de un calificador interno de aire, pero las pantallas, usan un ventilador para remover el material con una tamaño de partícula aceptable de la cámara de molienda (SWARBRICK, 1990, Pág. 113)(LANCHMAN, 1986, Pág. 40)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 103)(PARROT, 1971, Pág. 42)

3.7.2.8. Factores que influyen en el tamaño de partículas.

- a. Cuando los martillos giran a la amplitud completa del rotor, se produce un máximo de finos.
- b. Si los martillos son parecidos a un cuchillo o las hojas de corte son usadas en una fracción de la anchura, los finos son minimizados.
- c. las aperturas en la pantalla tienen menos efecto en el tamaño de partícula que la velocidad de los martillos.
- d. La velocidad y el tipo de martillos afectan el tamaño de partícula. En general, cuando la velocidad de los martillos es aumentada, el tamaño de partícula es disminuido.
- e. Invertiendo el rotor con sus martillos, el borde más favorable es puesto a disposición.
- f. Pueden reducir partículas hasta 100 μm , para un molino dado, el tamaño de la partícula es controlado por la velocidad del rotor, el tamaño de las propelas en la rueda separadora y diámetro de la rueda ventiladora, tamaño de la pantalla y el grado de introducción del material a la cámara.
- g. con un alto grado de introducción el tiempo de retención en el molino es grande y las partículas son sujetas a atrición lo cual produce más finos de una forma esférica.
- h. para materiales quebradizos y cristalinos son reducidos mejor por impacto de un martillo tosco, material fibroso es mejor mente molido por borde cortante de un martillo.

(PARROT, 1971, Pág. 42-43) (SWARBRICK, 1990, Pág. 113-114)

3.7.2.9. Ventajas

- I. Su acción es rápida y son capaces de moler diversos materiales.
- II. Es un equipo apto para materiales no muy abrasivos, por el gran desgaste que pueden sufrir sus partes
- III. La alimentación puede ser directa (el tipo de alimentación puede ser manejado) o forzada por tornillo sin fin
- IV. Este tipo de molino se limpia fácilmente,
- V. Estos equipos son de simple instalación y funcionamiento
- VI. Fáciles de mantener.
- VII. Tiene variaciones de la velocidad del rotor
- VIII. Necesita pequeños requerimientos de espacio

- IX. Tiene variaciones del tipo de accesorio montado (martillos, cuchillas, etc.), la versatilidad máxima del molino es obtenida utilizando un martillo con una cuchilla de corte en el filo de la barra, con una simple manipulación mecánica el filo de corte está disponible para su uso en el molino. Admiten materiales fibrosos si se utilizan martillos con bordes cortantes.
- X. La pantalla puede ser cambiada rápidamente. La abertura y forma de los tamices permiten controlar la granulometría del producto trabajado.
- XI. Permite realizar el trabajo en circuito cerrado, por lo que la fabricación es continua y no hay movimientos de una superficie metálica contra otra
- XII. No hay riesgos de contaminación por el metal.
- XIII. reduce los riesgos de intoxicación y de explosión.
- XIV. Presenta mínimos problemas escalables con el mismo tipo de molino es usado
- XV. Una ventaja de este tipo de molino es la habilidad para procesar suspensiones que contienen de un 40 a 80% de sólidos y presentando una tenacidad y resistencia al flujo que por otra parte tapa la salida en la pantalla normal
(LANCHMAN, 1986, Pág. 40) (HELMAN, 1984, Pág. 1159)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 103)(JEANNIN, 1986, Pág. 431) (SWARBRICK, 1990, Pág. 113)

3.7.2.10. Desventajas

- I. El régimen de alimentación debe ser controlado cuidadosamente para evitar los atascamientos que disminuyen el rendimiento.
- II. La falta de una proporción uniforme de introducción produce una distribución amplia de tamaño-partícula.
- III. La presencia de cuerpos extraños duros (piedras, trozos de metal) en la alimentación, puede acarrear averías debidas a la velocidad de arrastre del rotor, sobre todo en el caso de los molinos equipados de mazos rígidos (desintegradores).
- IV. El calentamiento producido por las grandes velocidades de rotación es perjudicial para los cuerpos termosensibles, resinas, gomas y materias grasas, ya que es posible una degradación de producto.
- V. El aparato debe ser enfriado y deben evitarse los productos pegajosos que pueden obturar las cribas, cuando son utilizadas.
- VI. No se puede hacer uso de molino y pantallas con materiales abrasivos, ya que esta limitado a los materiales más blandos.
- VII. El molino de martillo simple no es capaz de producir partículas lo suficientemente finas para inyecciones.
- VIII. Materiales con una sensibilidad al calor por parte del material; se usa para la molienda de materiales no sensibles al calor pero no es comúnmente usado en la preparación de tabletas
- IX. No puede trabajarse con materiales con tendencia a adherirse o empastarse, ya que es un riesgo potencial de estorbo de las pantallas.
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 103-105)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1050) (SWARBRICK, 1990, Pág. 113) (HELMAN, 1984, Pág. 1159) (JEANNIN, 1986, Pág. 431)

3.7.3. Molino de bolas

El molino de bola es una de las unidades de molienda más comunes y versátiles en la farmacia es operado generalmente por lotes y además es un equipo excelente para molienda intermedia y fina. Por el largo tiempo de funcionamiento que precisa el molino de bolas sea utilizable en la farmacia sólo en determinadas ocasiones si bien desarrolla un gran papel en la industria. Las versiones más grandes se denominan “molinos de tambor”. La molienda puede realizarse con sólidos secos, pero por lo común la alimentación es una suspensión de las partículas en agua, lo cual incrementa la capacidad y la eficiencia del molino.

También interviene para la molienda de una amplia variedad de materiales, que incluyen carbón, pigmentos, y silicato mineral para la cerámica y a este equipo se le puede incluir con la alimentación de materiales de hasta aproximadamente 50 mm en el tamaño.

El molino de bola también puede ser sellado de modo que en el polvo, la evaporación, y la contaminación sean controladas. En suspensiones parenterales y en ungüentos oftálmicos, donde se requiere un muy pequeño tamaño de partícula, el molino de bola a menudo es usado en la farmacia.

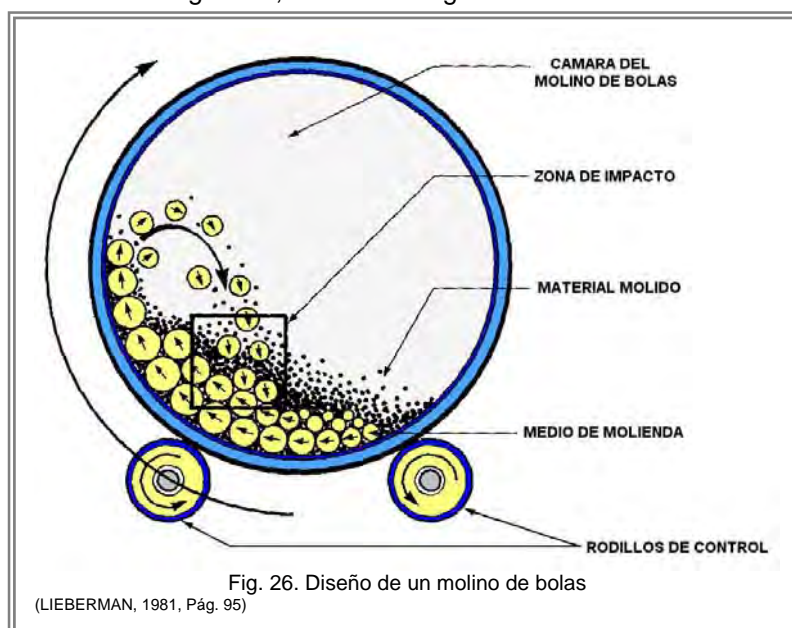
Este equipo es utilizado para obtener partículas en extremo pequeñas pero no es usado en el proceso de elaboración de tabletas, es muy utilizado para expresar las “características dinámicas” en términos matemáticos.

(PARROT, 1971, Pág. 41) (DARR, 1981, Pág. 28-29)(RICHARDSON, 2002, Pág. 126)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 90) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1054)

Consta básicamente de una cámara o una vasija hueca de forma cilíndrica o cónica con la longitud ligeramente más grande que su diámetro la cual no se excede en 1.5 veces.

Los típicos materiales de elaboración de estos equipos incluyen metal o cerámica, aleaciones cromo-manganeso y porcelana ambos de densidades estándar y altas o una sustancia dura o similar.

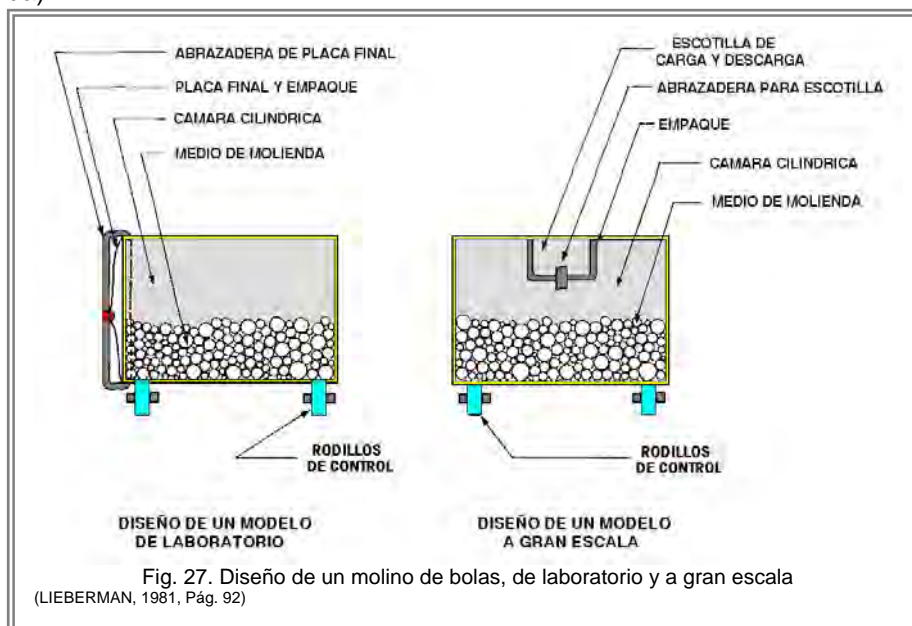
El revestimiento de la cubierta de los molinos de bolas puede ser simplemente en forma de revestimiento tubular liso o de revestimiento con escalones, con un material resistente a la abrasión como acero-manganeso, cerámica de gres o caucho.



Realiza un movimiento de rotación sobre un eje horizontal, en un pequeño ángulo al horizontal, por medio de un motor controla los rodillos de goma sobre los cuales descansa, siendo el manejo por medio de un engranaje principal el cual sigue la circunferencia de la salida del contenedor.

Existen equipos que están diseñados generalmente para trabajos por lotes, tiene placas en ambos extremos cerrados al final o a los lados cubiertas para régimen de trabajo discontinuo o abiertos para régimen continuo de alimentación, también pueden operar en régimen húmedo o seco, el principio operativo es el mismo dependiendo del tamaño de la instalación.

En estas cubiertas el medio de molienda y el material sin moler puede ser cargado y descargado cuando la operación de molienda está completada, la salida de descarga es una cubierta que funciona como pantalla, es gruesa para prevenir la pérdida de las pelotas (medios de molienda).



Está parcialmente lleno cerca o alrededor de la mitad del volumen de los medios de molienda ocupa usualmente de un 30 a no más del 50 % del volumen de la cámara de molienda, la cantidad de medio de molienda en la proporción más eficiente es alrededor del 50% del tamaño del volumen de la cámara del molino.

La carga del material es usualmente llenar los intersticios, hendiduras del medio de molienda con exceso para solo cubrir la parte superior de la cama del medio de molienda, si el material excede el 25% del volumen total los medios de molienda no harán un contacto efectivo unos con otros. La cantidad de medios de molienda y carga de material en el m molino son factores muy importantes con relación a la eficiencia de la molienda y la fineza del producto.

Estos medios de molienda pueden variar en tamaño los cuales van de:

Tamaños de medios de molienda	Autor
desde 1.27 a 5.08 cm.	(SWARBRICK, 1990, Pág. 111)
las bolas de acero son de 25 a 125 mm (1 a 5 in.) de diámetro; los guijarros en un molino de guijarros son de 50 a 175 mm (2 a 7 in) las barras de molienda son de acero y van desde 25 a 125 mm (1 a 5 in.) de diámetro.	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1054)
el diámetro de pelota esta entre 12 mm y 125 mm.	(RICHARDSON, 2002, Pág. 126)
de 1/4 pulgada o más pequeño que 3 pulgadas de diámetro	(LIEBERMAN, 1981, Pág. 91)

Tabla 15. Especificaciones de tamaño para los medios de molienda de un molino de bolas

El diámetro óptimo es aproximadamente proporcional a la raíz cuadrada del tamaño de la alimentación, con la proporcionalidad constante siendo una función de la naturaleza del material.

También los medios de molienda presentan formas variadas, las cuales pueden ser bolas, cilindros, cubos, cantos, bastones o inclusive barras que a su vez los cuales pueden estar elaborados en materiales lo más densa y duramente posible y al mismo tiempo, suficientemente resistente al choque como para evitar que las bolas se descamen o rompan están elaborados en materiales como el pedernal (sílex), porcelana, acero inoxidable o acero común, estos giran en sentido horizontal sobre su eje mayor, unos sobre otros y contra los costados del cilindro. Las formas de los medios de molienda están diseñadas para ascender por la cámara de molienda.

Las pelotas acero inoxidable son las más preferidas por que no son reactivas, son fáciles de sanitizar y esterilizar en la producción de productos oftálmicos y parenterales, como hay menos frotamiento (atrición) debido a que tienen una alta densidad que facilita la molienda, por ende la subsecuente menor contaminación de las partículas del material.

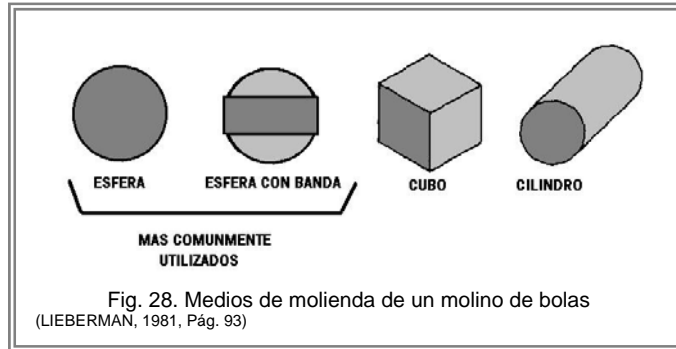


Fig. 28. Medios de molienda de un molino de bolas (LIEBERMAN, 1981, Pág. 93)

(DARR, 1981, Pág. 28-29) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 91-96) (PARROT, 1971, Pág. 41-42)(BADGER, 1980, Pág. 702) (GENNARO, 1998, Pág. 2450)(LANCHMAN, 1986, Pág. 40-41)(HELMAN, 1984, Pág. 1162-1163) (RICHARDSON, 2002, Pág. 126)(JEANNIN, 1986, Pág. 433-434)(SWARBRICK, 1990, Pág. 111-112) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1054)

3.7.3.1. Funcionamiento

En términos generales la molienda toma lugar cuando la cámara cónica o cilíndrica esta llena y comienza a girar, los medios de molienda son elevados al lado de la carcasa desde donde caen sobre los demás medios de molienda y el material a fragmentar situados debajo y como resultado de la caída desde su posición en la parte superior de la cámara del medio de molienda resulta en el medio primario de fractura.

Siendo una combinación de impacto y atrición por el que la molienda es realizada. En este punto, la caída del medio no es más largo al fondo del molino solamente es sujetado en la pared de la cámara que se encuentra girando.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1054-1055)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 93-94)(LANCHMAN, 1986, Pág. 40) (SWARBRICK, 1990, Pág. 111)(HELMAN, 1984, Pág. 1163)

Un molino de bola que gira a una velocidad lenta, las bolas de molienda caen como cascada unas sobre otras proporcionando una acción de desgaste (atrición) y si la velocidad es aumentada, las bolas son llevadas encima, a los lados del molino y la caída es libre sobre el material con una acción de impacto, que es responsable de la mayor parte reducción de tamaño.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 40)(HELMAN, 1984, Pág. 1163)

3.7.3.2. Molienda continua

El diseño de molienda continua es generalmente una vasija cónica con el medio de molienda en iguales o variados tamaños, la materia prima entra a través de un hueco a un final del molino y la salida del material molido es a través de una reja o puertos pequeños en el extremo opuesto del final de la cámara.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 92)

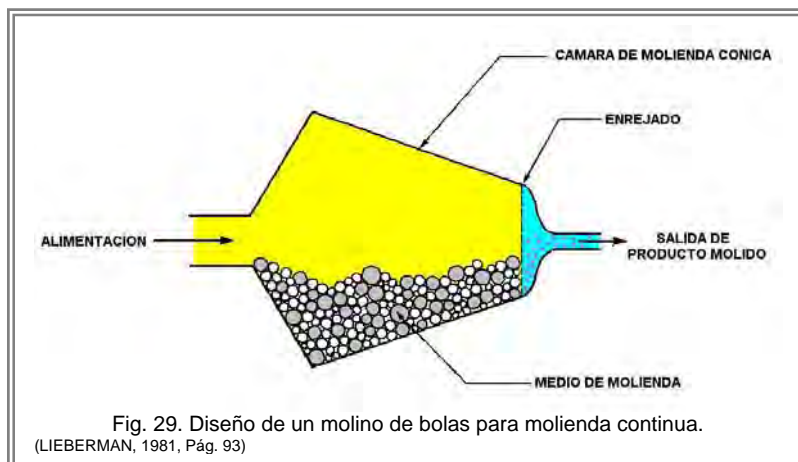


Fig. 29. Diseño de un molino de bolas para molienda continua. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 93)

3.7.3.3. Molienda húmeda

Los molinos de bolas se pueden utilizar, para la molienda en seco (menos de 5% de humedad) y en la molienda húmeda la carga debería ser alrededor del nivel del medio de molienda, pero esto no debería ocupar más del 60 por ciento del volumen total del tarro; y en fase líquida de 35 a 85% de agua. En todos estos molinos rotatorios, que pueden operar en régimen húmedo o seco, el principio operativo es el mismo.

La molienda húmeda utiliza un líquido en el cual el material que llega a ser pulverizado es insoluble, si es necesario este líquido puede contener aditivos, agentes húmedos, surfactantes, que pueden prevenir la floculación, cuando se encuentra que la molienda seca causa caking en el material; también pueden aumentar la eficacia de molienda y la estabilidad física del producto por la nulificación de fuerzas electrostáticas producidas y reducir la agregación durante la molienda.

En la molienda húmeda el consumo de poder es generalmente aproximadamente inferior al 30% esto para la molienda seca y además, el retiro continuo del producto es facilitado cuando es formado.

Las propiedades reológicas de la mezcla son importantes y la interpretación tiende a mejorar como los aumentos de viscosidad aparentes.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)(RICHARDSON, 2002, Pág. 127)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 96)
(BADGER, 1980, Pág. 702)(JEANNIN, 1986, Pág. 433)(PARROT, 1971, Pág. 41)(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

3.7.3.4. Factores que influyen en el tamaño del producto

a) Proporción de alimentación. Con proporciones altas de alimentación, menos reducción de tamaño es efectuada ya que el material está en el molino durante un tiempo más corto.
(HELMAN, 1984, Pág. 1163)(RICHARDSON, 2002, Pág. 128)(DARR, 1981, Pág. 28)

b) Propiedades del material de alimentación. La grande la alimentación el grande es el producto bajo condiciones de funcionamiento dadas. Una reducción de tamaño más pequeña es obtenida con un material duro.

c) Peso de las pelotas. El grado óptimo de molienda en determinadas condiciones es por lo general obtenido cuando el volumen de bulto de las pelotas es igual al 50 % del volumen de la cámara del molino.

El aumento del peso total de las pelotas de un tamaño dado produce un producto mas fino, el peso de la carga de pelotas puede ser aumentado por aumento del número de pelotas o por el uso de pelotas compuestas de un material con una densidad más alta. Así, pelotas de acero muelen más rápido que pelotas de porcelana, que son tres veces más densas.
(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)(RICHARDSON, 2002, Pág. 128)(HELMAN, 1984, Pág. 1163)

d) El diámetro de los medios de molienda. Las pequeñas pelotas facilitan la producción del material fino aunque ellos no traten tan con eficacia con las partículas largas en la alimentación. La reducción de tamaño restrictiva obtenida con un tamaño dado de pelotas es conocida como el límite de molienda libre. Para la operación más económica, las pelotas más pequeñas posiblemente deban ser usadas.
(RICHARDSON, 2002, Pág. 128)(DARR, 1981, Pág. 28)

e) Inclinación del molino. Un aumento de la pendiente del molino aumenta la capacidad de la planta porque el tiempo de retención es reducido, aunque un producto tosco sea obtenido.
(HELMAN, 1984, Pág. 1163)(RICHARDSON, 2002, Pág. 128)

f) Libertad de descarga. El aumento de la libertad de descarga del producto tiene el mismo efecto que el aumento de la pendiente. En algunos molinos, el producto es descargado por aperturas en el forro.
(HELMAN, 1984, Pág. 1163)(RICHARDSON, 2002, Pág. 128)

g) Velocidad de rotación del molino. En velocidades bajas de la rotación, las pelotas simplemente se abaten una sobre otra y una poca acción aplastante es conseguida.

En velocidades ligeramente más altas, las pelotas son proyectadas distancias cortas a través del molino y en velocidades todavía más altas ellas son lanzadas a mayores distancias y ocurre el uso considerable del forro interior del molino. En muy altas velocidades, las pelotas son llevadas a la ronda derecha en el contacto con los lados del molino y muy poco movimiento relativo a la molienda ocurre otra vez.

La velocidad mínima a la cual las pelotas son llevadas, es llamada velocidad crítica del molino y que es aquella velocidad máxima en la cual la cámara es llevada sin centrifugar el medio de molienda en estas condiciones, no habrá ninguna fuerza consiguiente que actúa en la pelota cuando está situado en el contacto con el forro del molino en la posición más alta, que

es la fuerza centrífuga será exactamente igual al peso de la pelota si el molino gira en la velocidad angular crítica ω_c entonces:

$$r\omega_c^2 = g \quad \text{ó} \quad \omega_c = \sqrt{\frac{g}{r}}$$

ω_c es la velocidad crítica

r es el radio del molino

g es constante de aceleración de la gravedad

Esta velocidad depende del tamaño de la cámara, tamaño del medio de molienda, distribución del tamaño del material, forma, densidad y la cantidad del material usado en el molino. La velocidad de operación debe ser menor que la velocidad crítica, esta velocidad óptima puede ser:

Velocidad optima	Autor
60 - 80%	(LIEBERMAN, 1981, Pág. 95)
65 - 80%	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1055)
50 - 65%	(HELMAN, 1984, Pág. 1163)
50 - 75%	(SWARBRICK, 1990, Pág. 111)

Tabla 16. Velocidad optima de trabajo para un molino de bolas

Del valor que comprende la velocidad crítica; con el uso de valores más bajos para molienda húmeda en suspensiones viscosas.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 128)(LANCHMAN, 1986, Pág. 40)(SWARBRICK, 1990, Pág. 111)

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 94-95)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1055)(DARR, 1981, Pág. 28)

h) Nivel de material en el molino. El consumo de poder es reducido manteniendo un nivel bajo del material en el molino y esto puede ser controlado más satisfactoriamente ajustando una abertura conveniente para la descarga del producto.

Si el nivel de material es incrementado, la acción que amortigua es aumentada y el consumo de poder es gastado por la producción de una cantidad excesiva del material demasiado pequeño.

La eficacia de un molino de bola es aumentada, como la cantidad de material es aumentada hasta el espacio vacío en el volumen del cuerpo de la carga de bolas que están preparadas; entonces, la eficacia de molienda es disminuida por la remota adición de material, es decir; la cantidad de material para ser molida en un molino de bola puede ser expresada como una proporción material-vacío (la proporción del volumen del material del vacío en carga de pelotas).

(LANCHMAN, 1986, Pág. 41)(RICHARDSON, 2002, Pág. 129)(DARR, 1981, Pág. 28)

3.7.3.5. Tipos de molinos de bolas

Otro tipo del molino de bola que se está acostumbrando en forma creciente, es en el cual el molino es hecho vibrar en vez de ser hecho girar y la proporción de paso del material es controlado por la pendiente del molino.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 126)

3.7.3.5.1. Molinos de volteo.

Una carcasa cilíndrica que gira muy lento alrededor de un eje horizontal y está llena aproximadamente hasta la mitad de su volumen con un medio sólido de molienda, la carcasa es por lo general de acero, con un recubrimiento de una lámina placa de acero al alto carbono, porcelana, roca de sílice o caucho.

El medio de molienda consiste en barras metálicas en un molino de barras, tramos de cadenas o bolas de metal, caucho o madera en un molino de bolas, esferas de circonia o porcelana o guijarros en un molino de guijarros. Los molinos de volteo resultan inadecuados para la reducción intermedia y fina de materiales abrasivos. A diferencia de los molinos estudiados previamente, que requieren alimentación de forma continua, los molinos de volteo pueden ser tanto de forma continua o discontinua.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1053)

3.7.3.5.2. Molinos a bolas metálicas: el elemento moliente lo constituyen bolas de acero u otro material metálico pesado; la cámara, por lo general, está recubierta internamente por materiales especiales, resistentes a la abrasión, con superficies irregulares.
(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

3.7.3.5.3. Molinos a guijarros o piedras: utilizan piedras, guijarros o bolas cerámicas, para evitar la contaminación del material con metales provenientes del desgaste de las bolas.

La cámara puede revestirse con materiales cerámicos o gomas duras, los molinos de guijarros o de bolas funcionan según el mismo principio, aun que no puede excluirse completamente la acción de la fricción.

La fragmentación obtenida con estos aparatos es por lo general bastante burda (0.5 a 5 mm). Los molinos de guijarros y de bolas no se utilizan en farmacia.
(JEANNIN, 1986, Pág. 426-427)(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

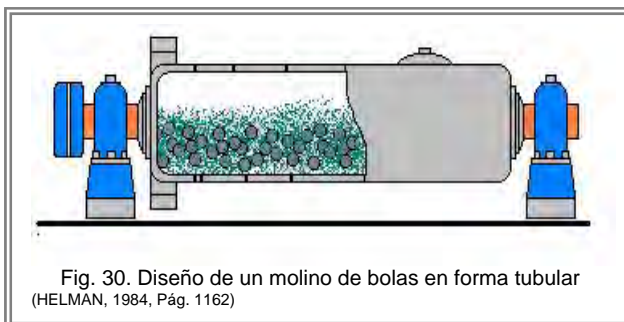


Fig. 30. Diseño de un molino de bolas en forma tubular
(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

3.7.3.5.4. Molinos tubulares: Estos molinos operan en la misma forma que un molino de bolas, diferenciándose de éstos en que su longitud es normalmente mucho mayor que su diámetro, pueden utilizar bolas metálicas o de cerámica. También se diferencian en que se cargan con guijarros de pedernales en lugar de con bolas metálicas y en que el tamaño medio de las bolas es menor que en los molinos de éstas.

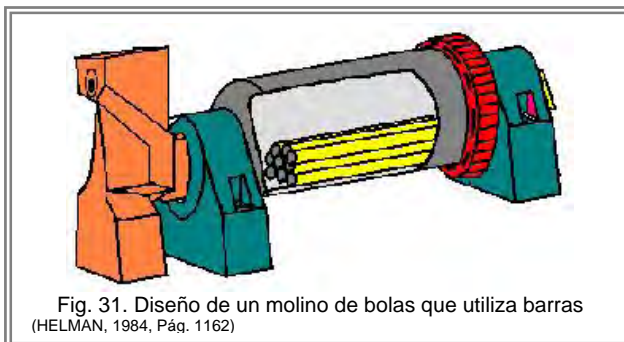


Fig. 31. Diseño de un molino de bolas que utiliza barras
(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

Una modificación del molino de tubo es el molino de barras, en el que los agentes que efectúan la molienda, en lugar de ser bolas o guijarros, son barras paralelas al eje de molino de apenas 5 a 10 cm. mas cortas que el cuerpo del molino, ocupando alrededor del 50% del espacio del molino.

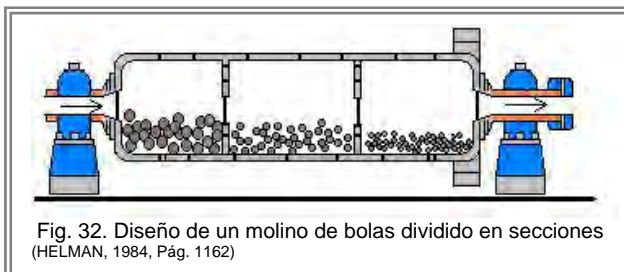


Fig. 32. Diseño de un molino de bolas dividido en secciones
(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

En ocasiones dicha cámara puede estar dividida en compartimientos o secciones y en cada sección las bolas contenidas tienen tamaños distintos.
(BADGER, 1980, Pág. 702)(HELMAN, 1984, Pág. 1162)

3.7.3.6. Ventajas

Las ventajas de este molino incluyen:

- I. Estos aparatos pueden suministrar productos molidos con una finura determinada o que están destinados a la preparación de suspensiones finamente.
- II. El molino puede ser usado en molienda húmeda o seca aunque la molienda húmeda facilite el retiro del producto.
- III. Los gastos de instalación y poder son bajos.
- IV. El molino de bolas puede ser usado con una atmósfera inerte y por lo tanto puede ser usado para la molienda de materiales explosivos.
- V. El medio de molienda es barato.
- VI. El molino es conveniente para materiales de todos los grados de dureza y de características diferentes.
- VII. Puede ser usado para operación continua lote a lote.
- VIII. Admite el acoplamiento de un sistema de clasificación granulométrica en funcionamiento continuo que permite recuperar la fracción del tamaño deseado y recircular el resto en el molino.

IX. Puede ser usado para la molienda de circuito abierto o cerrado.

X. El molino de bola tiene la ventaja que la unidad puede ser cargada y esterilizada.
(RICHARDSON, 2002, Pág. 130)(PARROT, 1971, Pág. 42)(JEANNIN, 1986, Pág. 435)

3.7.3.7. Desventajas

Las desventajas de este molino incluyen:

- I. Dificultad para limpiar.
- II. Largos periodos de molienda.
- III. Altos requerimientos de energía (alta energía es expendida por el movimiento y el levantamiento del medio de molienda en la cámara durante la molienda).
- IV. Son máquinas ruidosas (sobre todo los de tambor metálico); el empleo de caucho reduce este inconveniente.
- V. El desgaste de las bolas y en menor grado, del tambor, proveen una contaminación del producto molido; esta contaminación puede alcanzar 0.03% de impurezas en el caso de los materiales duros, lo que no siempre es tolerable, sobre todo si las impurezas son metálicas.
- VI. Los materiales blandos o pegajosos se pueden adherir a las paredes del aparato o formar agregados con las bolas como consecuencia de cargas electrostáticas o de la adhesión.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 96)(JEANNIN, 1986, Pág. 436)(DARR, 1981, Pág. 28-29)

3.7.4. Molino coloidal

En farmacia, el molino coloidal es un equipo usado ampliamente para la elaboración de suspensiones y emulsiones coloidales y en ocasiones para tratar materiales blandos; este molino no es usado para procesos de materiales secos. Los materiales sólidos premolidos son mezclados con el vehículo líquido antes de la introducción en el molino coloidal.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 42)(HELMAN, 1984, Pág. 1165)

3.7.4.1. Funcionamiento

Un molino coloidal consiste en dos discos paralelos, uno como rotor de alta velocidad (3000 a 20,000 rpm) y el otro como un estator con superficies cónicas de molienda; debido a esta velocidad es sugerido que el material para ser ingresado debiera ser premolido tan fino como sea posible a fin de prevenir un posible daño al molino; los espacios libres entre los discos son ajustables por debajo de $25 \mu\text{m}$.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 42)(PARROT, 1971, Pág. 44)

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1057)

Puede alcanzar valores de salida de las partículas tan pequeñas como 0.0001 cm.^* y en general menor de $5 \mu\text{m}^{**}$, se puede operar con un sistema de refrigeración en la zona de molienda y de ser necesario en condiciones estériles.

*(HELMAN, 1984, Pág. 1165)**(Mc. CABE, 2003, Pág. 1057)

3.7.4.2. Forma de los cuerpos de molienda

Los rotores y estatores de este molino pueden ser una superficie-lisa o superficie-rugosa; con un rotor y estator de superficie-lisa, hay una película delgada (fina), uniforme de material entre ellos, y esto es sujeto a la cantidad máxima de esquila del molino.

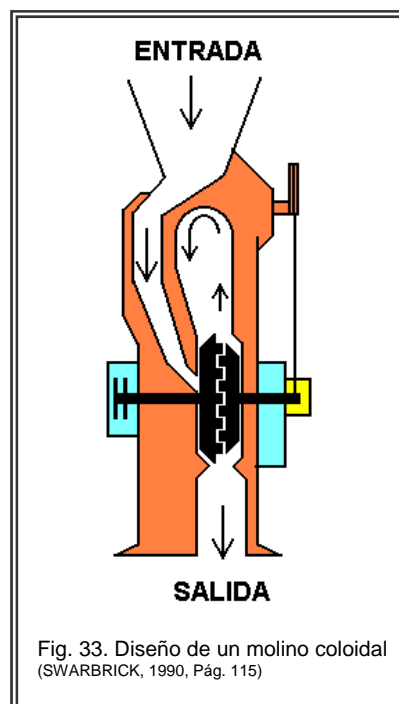
Con discos de superficie-rugosa se agregan corrientes de remolino intensas, la turbulencia, y la impacción de las partículas a la acción de esquila. Los molinos con discos de superficie-rugosa son útiles con materiales fibrosos porque las fibras tienden a entrelazar y obstruir molinos que tienen discos de superficie-lisa.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 42)

3.7.4.3. Tamaño de partícula

Debido a que la abertura entre los dos discos es ajustable y regula el tamaño de partícula, el material es alimentado en un punto central y la descarga está dirigida hacia la periferia. En este tipo de molino se utiliza el corte del fluido intenso en una corriente a alta velocidad para dispersar las partículas o gotitas de líquido a fin de formar una suspensión estable o emulsión. Con frecuencia hay una pequeña reducción del tamaño real en el molino; la acción principal es la disrupción de racimos de partículas unidas o aglomerados.

(PARROT, 1971, Pág. 44)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1057)



3.7.5. Molino de cuchillas

Esta probablemente es la maquina de molienda mas antigua que se ha usado en la farmacia, el molino de corte aplica la fuerza en un área del material, el filo fino de las cuchillas de corte penetra el material por deformación plástica y produce una depresión bastante estrecha, puede ser colocada una pantalla esto controla el máximo tamaño para el producto molino.

Es usado para materiales fibrosos debido a que la acción de corte es más efectiva que la de compresión impacto o atrición.

También el uso de este molino en la elaboración de tabletas es principalmente para la dispersión de las mezclas de polvo, la molienda de granulaciones húmedas y secas, y la reducción de tamaño de lotes de tabletas que requieren reproceso por una u otra razón.

3.7.5.1. Funcionamiento

Este molino consta de un rotor horizontal que tiene montado una serie de cuchillas u hojas con filo, pueden ser dos y hasta 12 cuchillas espaciadas uniformemente sobre su periferia girando de 200 a 900 rpm, el rotor gira dentro de una cubierta cilíndrica con un lecho de cuchillas fijas, en el fondo hay un tamiz, pantalla o lámina perforada que controla el tamaño y a través de la cual se descarga el producto terminado.

Este equipo es similar al molino de martillo porque las cuchillas son generalmente sobre el borde final de la barra martillos. En algunos casos, los martillos pueden ser fácilmente cambiados con cuchilla, usando el mismo eje y la cámara de molienda.

Las cuchillas son usadas con ambos tipos de pantallas, tejida y perforada y en algunos casos, como con granulaciones blandas húmedas y secas, la reducción de tamaño o la dispersión de polvo puede o no requerir de una pantalla.

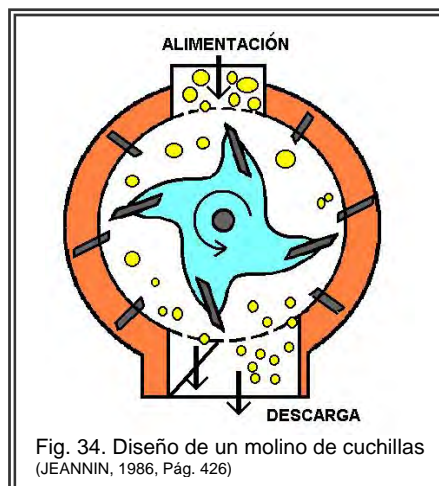


Fig. 34. Diseño de un molino de cuchillas (JEANNIN, 1986, Pág. 426)

3.7.5.2. Distribución de tamaño y forma

Aunque la reducción de tamaño es principalmente el resultado de la acción cortar, las mismas diferencias se encuentran con el molino de martillo, debe ser considerado cuando se utiliza un molino de cuchillas por ejemplo: tamaño y distribución de tamaño de la materia prima de alimentación, la velocidad de corte, el tamaño de la pantalla y proporción de alimentación.

El tamaño y la forma de las partículas dependen de la lámina o tamiz que se encuentra en el fondo, de la luz que hay entre el rotor y las cuchillas del lecho y de la magnitud de las aberturas. Los molinos de corte son usados para materiales duros, fibrosos y proporcionan un corte sucesivo o acción de esquila mas bien que atrición o impacto.

La naturaleza del material determina el grado relativo de deformación plástica y la abrasión. La abertura de salida debe ser filtrada con una pantalla con el tamaño máximo de salida del producto molido, de una malla 20 a posiblemente a una malla 80 un colector neumático es requerido; y este tipo de molino produce mas o menos partículas cúbicas.

3.7.5.3. Proporción de la alimentación

El tamaño de alimentación debe ser menor que 1 pulgada de espesor y no debe exceder la longitud de la cuchilla de corte, para tamaños menores que la malla 20, un sistema neumático colector de producto es requerido bajo las mejores condiciones de funcionamiento, el límite de tamaño de un cortador rotatorio es malla 80.

(SWARBRICK, 1990, Pág. 110)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 105-106)(GENNARO, 1998, Pág. 2249)
(LANCHMAN, 1986, Pág. 41-42)

3.7.6. Molinos de aspas

Estos molinos de aspas son adecuados exclusivamente para medicamentos secos. Para fármacos pueden utilizarse sólo en casos excepcionales; la trituración a alcanzar es dependiente además del tiempo de molido, del tipo de sustancia (dureza cristalina) y del grado de llenado. La limpieza de estos aparatos debe realizarse en seco si es posible (por medio de paños o pinceles).

(DARR, 1981, Pág. 32)

3.7.7. Molino de alfileres

Este es un molino de alta velocidad que puede producir partículas de aproximadamente $50\ \mu\text{m}$ en una distribución de tamaño relativamente estrecha consta de dos discos, los cuales tienen alfileres que están ordenados en hileras concéntricas. Un disco puede ser estacionario o ambos, pueden rotar en direcciones opuestas. Los alfileres en el rotor hacen la molienda principal que es complementada por los alfileres en la cubierta.

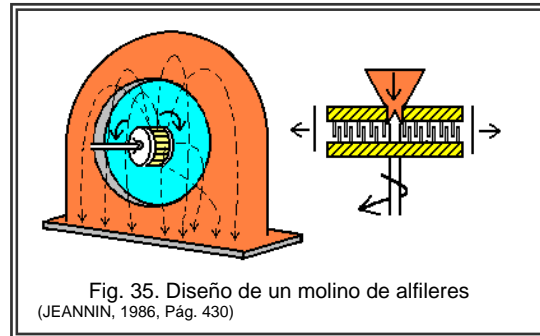


Fig. 35. Diseño de un molino de alfileres (JEANNIN, 1986, Pág. 430)

El largo del volumen de entrada de aire tiende a alejar el material enfriado durante la molienda. En un tipo de molino el material es introducido en un rotor vertical y es lanzado por fuerza centrífuga para impactar en el aro de salida. (SWARBRICK, 1990, Pág. 114)

3.7.8. Molino de rodillos

En este tipo de molino los sólidos son captados y triturados entre rodillos cilíndricos y un anillo de yunque fijo. Los trozos de sólidos son desplazados desde el fondo del molino y llevados entre el anillo y los rodillos, donde tiene lugar la molienda. El producto es barrido fuera del molino por una corriente de aire hasta un separador-clasificador, desde el cual las partículas grandes retornan al molino para su reducción posterior. (Mc. CABE, 2003, Pág. 1051)

3.7.8.1. Funcionamiento

Consisten básicamente de dos rodillos horizontales que giran en la misma dirección a distinta velocidad, pueden encontrarse modelos con un rodillo horizontal, y hasta cinco rodillos, en principio la reducción de las partículas es efectuada por una combinación de acciones de compresión (aplastamiento) y corte (esquila). Los rodillos giran a velocidades diferentes o en sentidos opuestos en una trayectoria circular, y la abertura entre ellos puede ser regulable. Cuando se utiliza clasificación, el producto puede ser tan fino como que el 99% pase a través de un tamiz de malla 200.



Fig. 36. Diseño de un molino de rodillos (Mc. CABE, 2003, Pág. 1049)

3.7.8.2. Materiales de los rodillos

Los rodillos son generalmente metálicos, pero a veces están elaborados de porcelana; la superficie de los rodillos como de costumbre, está recubierta de aleaciones altamente resistentes para materiales con una naturaleza abrasiva. También los rodillos que tienen estos equipos pueden ser lisos o corrugados, estriados o en dientes de sierra para acción cortante.

Los modelos a un solo rodillo se utilizan para molienda grosera primaria y en ellos la superficie del rodillo es corrugada o bien con dientes curvos o piramidales.

3.7.8.3. Tamaño y forma de las partículas

El tamaño y la forma de las partículas molidas dependen de la relación de las arrugas en los rodillos. Las partículas que son reducidas al tamaño deseado son constantemente retiradas. Farmacéuticamente estos molinos tienen su mayor uso en la preparación de ungüentos, en el refinamiento de pomadas, para la fragmentación de los granos en pastas y todas las dispersiones plásticas en general.

(GENNARO, 1998, Pág. 2448)(HELMAN, 1984, Pág. 1158)(LANCHMAN, 1986, Pág. 42)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1051)(PARROT, 1971, Pág. 42)(JEANNIN, 1986, Pág. 428,432)

3.7.9. Molino de disco

Un molino de atrición consiste de dos planos de molienda los cuales giran en direcciones opuestas o una gira contra un plano estacionario o fijo, estos dos planos de atrición están hechos de piedra o acero una o ambas, giran para producir la molienda, son adecuados para materiales friables o de dureza mediana que fluyen con libertad. (PARROT, 1977, Pág. 34)(GENNARO, 1998, Pág. 2249)

Los molinos de atrición pueden generar productos que pasan a través de un tamiz de malla 200. La energía requerida depende en gran medida de la naturaleza de la alimentación y del grado de reducción alcanzado.

3.7.9.1. Funcionamiento

Un molino de disco puede utilizarse para grandes cantidades de sustancias, trituración de fármacos, etc. La masa se tritura entre los discos fundamentalmente por una acción de rozamiento del material entre dos discos; posee un eje de rotación horizontal; en el cual un disco gira con gran velocidad, mientras que el otro permanece inmóvil, también ambos pueden girar. Aumentando o disminuyendo la distancia entre los dos discos se puede regular el tamaño del granulo obtenido.

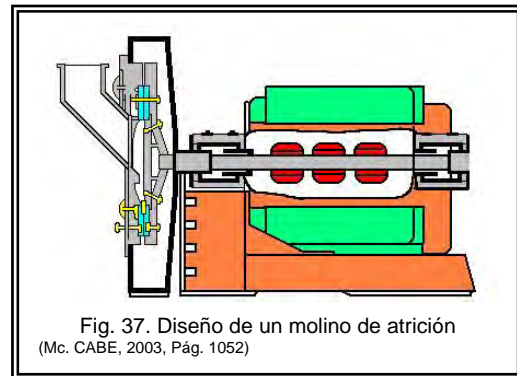


Fig. 37. Diseño de un molino de atrición (Mc. CABE, 2003, Pág. 1052)

3.7.9.2. Alimentación

La alimentación entra a través de una abertura situada en el centro de uno de los discos o planos de molienda, pasa hacia fuera a través de la separación entre los discos y descarga por la periferia en una carcasa estacionaria; las partículas del material sólido blando son frotadas entre las caras planas o estriadas de los discos circulares rotatorios.

3.7.9.3. Tipos de discos

Existen en el mercado diseños con discos con surcos, ranuras, estrías, superficies corrugadas o dientes que incrementan el efecto de molido. Son equipos aptos para productos friables, blandos (típico molino de cereales en los molinos harineros) y variando el tipo de rugosidad o estriado de los discos se puede obtener toda una gama de tamaños, formas y acciones en materiales diversos, con sistemas de clasificación a base de circulación de aire a través del equipo se puede realizar una gran reducción de tamaño, dando productos uniformes, hasta 20 micrones.

Los molinos están provistos de diferentes tipos de estrías, rugosidades o dientes que están sobre los discos que permiten una gran variedad de operaciones incluyendo molienda, fraccionado, granulación, desmenuzamiento y, algunas veces, mezclado.

Los molinos contienen discos de piedra esmerilada o roca de esmeril para sólidos como yeso y talco, o bien discos metálicos para sólidos tales como madera, almidón, polvos de insecticidas y cera de carnauba; los discos metálicos por lo general son de acero ordinario, aunque en ocasiones es necesario utilizar discos de acero inoxidable para materiales corrosivos.

(DARR, 1981, Pág. 32-33)(HELMAN, 1984, Pág. 1159-1160) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1051-1053)

3.7.10. Molinos seguidores:

Están conformados por dos grandes piedras de granito montadas en forma vertical como ruedas y conectadas por un eje horizontal corto, que giran o se siguen mutuamente sobre una base de granito rodeada de un borde, la rotación genera una corriente ascendente de aire, que arrastra las partículas más livianas, que caen fuera del borde y son recolectadas como polvo fino.

(GENNARO, 1998, Pág. 2250)

3.7.11. Molino Vibratorio

Consisten de un cilindro, de eje horizontal o vertical, que vibra llevando una carga moliente que ocupa casi el 80% de su espacio interior, constituida por pequeñas bolitas, cilindros o cubitos de metales como aceros, o bien alúmina o zirconio sinterizados.

La superficie interior del cilindro está recubierta de gomas duras o de aceros especiales, posee un sistema de alimentación que puede ser continua o discontinua con sistemas de clasificación que asegura el retomo de las partículas gruesas, la acción se la por el rozamiento, transmitido a través del moliente (HELMAN, 1984, Pág. 1165-1166)

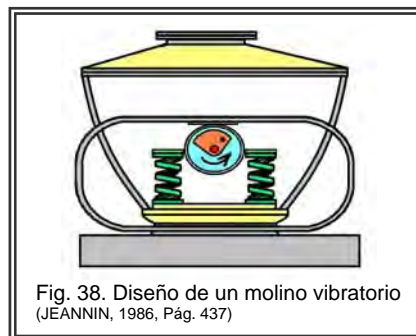


Fig. 38. Diseño de un molino vibratorio (JEANNIN, 1986, Pág. 437)

3.7.12. Extrusor (Extruder)

El extrusor solo es considerado, porque es uno de los medios utilizados en la obtención de un tamaño uniforme en una granulación húmeda, por lo que es usado principalmente para las granulaciones húmedas continuas.

En seco el polvo es premezclado y la solución granular son medidos en el equipo y los dos componentes son mezclados, como resultado la masa es forzada a salir de una serie orificios pequeños; Esto produce una masa en forma de espagueti y esta es fácilmente disuelta para poder ser secada en bandejas, en cama de secado de fluido, en un secador de región continuo, o en un secador tipo tambor. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 110)

3.7.13. Granulador oscilante

El granulador oscilante es usado en la industria farmacéutica casi exclusivamente para la reducción de tamaño de granulaciones húmedas, secas y hacer algunas extensiones para reducir y compactar tabletas que deben ser recomprimadas.

3.7.13.1. Funcionamiento

Este equipo consiste de una barra oscilante que contacta una pantalla de alambre tejido, un recipiente encima del granulador y la pantalla suministra un recipiente para la alimentación de la materia prima, la cual es forzada pasar a través de la pantalla por el movimiento oscilante de la barra. La reducción de tamaño es principalmente por el cizallamiento, con un poco de desgaste (atrición).

3.7.13.2. Descarga

La colección del producto puede ser directamente en bandejas en el caso de granulaciones húmedas, o en tambores por una funda de un colector especialmente entallado al túnel que minimiza polvo durante el procesamiento de una granulación vía seca.

La velocidad de oscilador es constante, mientras que las pantallas son fácilmente intercambiables, el alcance en el tamaño es de la malla 4 a 20.

3.7.13.3. Ventajas

La característica sobresaliente del granulador oscilante es la estrecha proporción de tamaño y la cantidad mínima de finos obtenidos durante la reducción de tamaño de una granulación seca, y el tamaño muy uniforme de una granulación húmeda, que promocioa un secado igualmente uniforme.

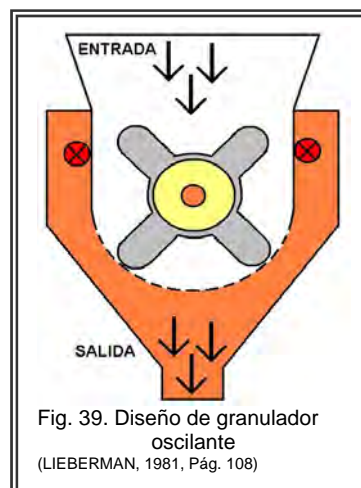


Fig. 39. Diseño de granulador oscilante (LIEBERMAN, 1981, Pág. 108)

3.7.13.4. Desventajas

Las desventajas de este equipo es la baja proporción de material que se produce y el desgaste sobre las pantallas, la posibilidad de la contaminación de producto por partículas del metal despostillado de la pantalla por el oscilador, y el hecho de que esa reducción de tamaño de partículas grandes o gránulos (malla 4 o más grande) deber ser hecho en un solo paso; Es decir el pasó sucesivo a través de pantallas más pequeñas hasta obtener el tamaño de gránulo deseado.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 107)

3.7.14. Pantallas manuales (Hand Screens)

Las pantallas manuales, son precursoras del granulador oscilante, son usadas en la elaboración de tabletas principalmente para el análisis de polvo de materias primas o granulaciones. También son usadas en el desarrollo de productos para los que la reducción de tamaño de gránulos húmedos y secos es en una escala pequeña y en el mezclado de pequeñas cantidades de ingredientes en polvo.

Debe ser notado que las pantallas también son usadas en la fabricación de una granulación, no deben ser usadas para el trabajo de análisis de mallas, porque la fuerza del material que pasa a través de una pantalla modifica el espaciado del alambre tejido. Esto lleva a la no uniformidad en el tamaño al abrir la superficie de la pantalla, lo cual acarrea que los resultados del análisis de pantalla sean inexactos.

Las pantallas de mano están hechas de metal, preferentemente de acero inoxidable; constan de una tela tejida de alambre estirado en un marco circular o rectangular, la parte superior del marco esta construida lo suficientemente alto y por encima de la tela de alambre para contener la masa de polvo seco o húmedo concentrado en la pantalla.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 111-112)

3.8. Factores que intervienen en la selección de un molino

En general, los materiales usados en productos farmacéuticos pueden ser reducidos a un tamaño de partícula menor que la malla 40 por medio de molinos por ejemplo de: bolas, rodillo, martillo y energía fluida.

La elección del equipo de molienda es en función de los imperativos propios del objetivo buscado es importante para el farmacéutico. Esta elección se fundamenta en resultados basados en estudios técnicos y económicos. Los factores a considerar son numerosos y una parte de estos factores que son importantes es la abrasión o el desgaste del molino en la molienda de materiales duros, sobre todo con los equipos de alta velocidad y aberturas estrechas (Ej. molino de martillo).

En algunos casos, el molino se desgasta tanto que provoca una contaminación elevada de los productos y costos de mantenimiento excesivos que se tornan antieconómicos para el proceso de molienda.

(JEANNIN, 1986, Pág. 444)(GENNARO, 1998, Pág. 2247) (LANCHMAN, 1986, Pág. 43)

También debe considerarse que cada modelo implica una serie de aditamentos adicionales que deben ser tomados en cuenta por ejemplo: tolvas alimentadoras, ventiladores, clasificadores, ciclones.

3.8.1. Preguntas a contestar

Para llevar a cabo la selección de diferentes posibles opciones es recomendable plantear y responder a varias interrogantes que deben generarse en las cuales pueden ser basados los criterios para seleccionar un molino; por ejemplo:

- I. ¿Cuál es el objetivo del proceso (producir máxima área superficial, obtener determinada distribución de tamaños, liberar principios para su extracción, etc.).
- II. ¿Cuál es el tamaño máximo de alimentación?
- III. ¿Cuáles son las características de la alimentación? ¿Constantes o pueden variar con el tiempo?
- IV. ¿se utiliza material corrosivo, abrasivo, pegajoso, explosivo, tóxico?
- V. ¿Cuál es el tamaño requerido en el producto?, limitaciones de tamaño (Por ejemplo 85% mayor que malla 200.)
- VI. ¿Cuál será la forma del producto requerido?
- VII. ¿Se podrá almacenar el producto o se le deberá utilizar?
- VIII. ¿Qué problemas de contaminación pueden presentarse? ¿Tipos de contaminantes y límites de tolerancia?
- IX. ¿Hay la necesidad de tener una atmósfera inerte? ¿Esterilización?
- X. ¿Es posible trabajar en régimen húmedo? ¿Qué fluidos se pueden utilizar?
- XI. ¿El material puede humedecerse? ¿Qué humedad máxima puede tomar?
- XII. ¿El material es termosensible? ¿Cuál es el límite de temperatura?
- XIII. ¿Cuáles el costo total aceptable de la operación?
- XIV. ¿Existe la necesidad de operaciones simultáneas? ¿Secado – mezclado – limpieza - concentración?

(HELMAN, 1984, Pág. 1167)

Las interrogantes planteadas anteriormente tienen relación con cuatro aspectos a considerar en un molino y que a continuación son mencionados.

3.8.2. Aspectos a considerar

La guía preferentemente en la selección es en el tamaño de la alimentación y la reducción que se pretenda lograr.

(HELMAN, 1984, Pág. 1167)

a) Material a tratar:

Se deben establecer normas tan precisas como sea posible de la materia a tratar: identidad, dureza, compacidad, abrasividad, masa específica, humedad, higroscopicidad, sensibilidad al calor y a la oxidación, poder de taponamiento, flexibilidad, elasticidad, material fibroso, punto de fusión, flamabilidad, procesos subsecuentes, tamaño, etc.

La granulometría del producto se establece de modo preciso así como ritmo y naturaleza de la alimentación: manual, automática, libre o forzada.

(JEANNIN, 1986, Pág. 444)(LANCHMAN, 1986, Pág. 45)

b) Producto final:

Se fija la granulometría deseada dando los límites superior e inferior de las fracciones granulométricas, la forma general de la curva granulométrica y porcentajes de granos de ciertas dimensiones.

Son generadas las especificaciones del tamaño específico del material molido (rango de tamaño, distribución de tamaño de partícula, forma, contenido de humedad, propiedades físicas y químicas del material),

También es necesario indicar la técnica de análisis granulométrico que se va a emplear para evitar conflictos.

(JEANNIN, 1986, Pág. 444)(LANCHMAN, 1986, Pág. 43, 45)

c) Producción:

La producción horaria se indica, estableciendo si es una producción media o máxima, capacidad del molino y exigencias de producción.

(JEANNIN, 1986, Pág. 444)(LANCHMAN, 1986, Pág. 43)

d) Instalación:

Considérense los elementos que permitan establecer el proyecto de instalación: naturaleza del suelo, colocación prevista, fuerza motriz, alimentación y factores dependientes del producto a moler; facilidad de limpieza, esterilización, dispositivos auxiliares (sistema de refrigeración, colectores de polvo, alimentación forzada, etapas de reducción); versatilidad de operación: molienda húmeda y seca, rápido cambio de velocidad y pantalla; seguridad: control de polvo (pérdida de fármacos costosos, peligros para la salud, contaminación de planta; seguridad y protección del personal y respeto de las buenas prácticas de manufactura; si es operación continua o por lote y factores económicos (costo, consumo de poder, espacio ocupado, costo operación).

(JEANNIN, 1986, Pág. 444)(LANCHMAN, 1986, Pág. 43, 45)

Tablas con características generales para equipos de molienda (varios autores)

Tipo de molino	Acción	Tamaño de producto	Usado para	No usado para
Corte (cutter)	Corte	Malla 20 a 80	Material fibroso, fármacos de origen animal y vegetal	material friable
Giratorio (revolving)	Atrición e impacto	Malla 20 a 200	Molienda fina de materiales abrasivos	Material blando
Martillo	Impacto	Malla 4 a 325	Casi todos los fármacos	materiales abrasivos
Rodillos (roller)	Presión	Malla 20 a 200	Material blando	materiales abrasivos
Atrición	Atrición	Malla 20 a 200	Material blando y fibroso	materiales abrasivos
Energía fluida	Atrición e impacto	1 to 30 μm	Material moderadamente duro y friable	Material blando y pegajoso

Tabla 17. Características generales de varios tipos de molinos

(LANCHMAN, 1986, Pág. 37)

Máquina de molienda	Mecanismo primario	Límite más bajo de tamaño anticipado, μm	Desventajas
Bolas	Atrición e Impacto	75	Sensible a la humedad, no apto para materiales pegajosos
Cuchillas	Corte	250	Relativamente tamaño tosco para fibras y materiales elásticos
Disco	Esquilas	75	
Energía fluida	Atrición e Impacto	1	No apto para materiales fibrosos y cerosos
Martillo	Impacto	40	Debe operar con un clasificador de aire interno para hacer un tamaño ultrafino
Alfiler (pin)	Impacto	40	No apto para materiales cerosos y pegajosos
Vibración	Impacto	1	No apto para materiales duros y sensibles al calor

Tabla 18. Características de algunas máquinas de molienda

(SWARBRICK, 1990, Pág. 120)

Tabla 19. A continuación se presenta de forma generalizada la caracterización de equipo de molienda comúnmente utilizado para tableteado en la práctica farmacéutica.

Acción del molino y sistema	uso	Tipo y tamaño de alimentación	Resultado esperado	Material no recomendado
1 molino de energía fluida : atrición e impacto (gas comprimido 80-150psig)	Molienda ultrafina	Malla 20-200, materiales moderadamente duros	30-5 µm o menos con rango de tamaño estrecho	Fibroso, blando, pegajoso
2 molino de bolas o rodillo : atrición e impacto				
a húmedo	Molienda fina en sistema cerrado.	Malla 4-400, moderadamente duros, materiales abrasivos.	100-5 µm o menos	Fibroso, blando, pegajoso
b seco	Molienda fina en sistema cerrado.	Malla 4-400, moderadamente duros, materiales abrasivos.	200-10 µm o menos	Fibroso, blando, pegajoso
3 Molino de martillos: impacto, algunos por atrición				
a Alta velocidad: velocidad periférica a 20 000 ft min -1. 1 Pantalla pequeña	Molienda fina dependiendo del tamaño de la pantalla	Malla 2-20 no abrasivo a moderadamente abrasivo, frágil, material seco.	Malla 100-325 dependiendo el material distribución de tamaño estrecha.	Material fibroso, pegajoso, bajo punto de fusión.
b Baja velocidad: velocidad periférica a 1500-300 ft min -1. 1 Pantalla pequeña	Molienda moderada	Malla 2-20 no abrasivo, blando, material seco.	Malla 40-100 dependiendo el material, distribución de tamaño amplia.	Material fibroso, pegajoso, bajo punto de fusión; material duro, abrasivo.
b 2 Pantalla larga 3 Sin pantalla	Dispersión de polvos secos y mezclados y alguna reducción de tamaño de gránulos blandos	Mezclado de polvos ordinarios menos que tamaño de pantalla usada malla 10 – 40	Dispersión de gránulos de polvos malla 80 -100	Pegajoso, material fibroso y materiales duros y abrasivos
b 2 Pantalla larga 3 Sin pantalla	Dispersión de polvos ordinarios mezclado y reducción de tamaño de granulaciones húmedas	Polvos ordinarios mezclados malla 100 y granulaciones húmedas	Dispersiones de polvos malla 10 a 40 gránulos húmedas	Pegajoso, material fibroso y materiales duros y abrasivos

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 81-84)

Acción del molino y sistema	uso	Tipo y tamaño de alimentación	Resultado esperado	Material no recomendado
4 Molino de corte o cuchillas y algunos por atrición				
a Alta velocidad: velocidad periférica a 20 000 ft min ⁻¹ . 1 Pantalla pequeña 2 Pantalla larga 3 Sin pantalla	Usualmente no se usa a esas condiciones de molienda			
b Baja velocidad: velocidad periférica a 1500-3000 ftmin ⁻¹ . 1 Pantalla pequeña 2 Pantalla larga 3 Sin pantalla	Dispersión ordinaria de polvos y reducción de tamaño de granulación húmeda. Usualmente no se usa a esas condiciones de molienda	Polvos secos, material fibroso, granulación húmeda respectiva a compresión de tabletas	Dispersión de polvos secos, rajado de materiales fibrosos, y reducción de tamaño de gránulos húmedos	Materiales duros y abrasivos.
5 Granulador oscilante: atrición y cuchillas	Reducción de tamaño de gránulos grandes húmedos y secos	Tabletas de reproceso de granulación húmeda y seca, granulaciones	Malla 4 - 80	Materiales duros, abrasivos.
a Pantalla pequeña (malla 20)	Reducción de tamaño de granulación seca, reproceso de tabletas	Reproceso de tabletas y granulación secada	Malla 20 – 60	Granulación húmeda
b Pantalla larga (malla 4)	Paso –sabio Reducción de tamaño	Reproceso de tabletas, granulaciones húmedas y secas.	Malla 20 -40	
6 Extuder: cuchillas largas y pequeñas aberturas en la cabeza	Primordialmente para preparaciones continuas de granulaciones húmedas	Granulaciones húmedas formuladas para extrusión continua trabajo por lotes puede ser realizado	Gusta para gránulos y espaguetis húmedos	Material seco
7 Pantallas manuales: cuchillas y atrición	Dispersión y desamontonamiento de polvos, reducción tamaño en pequeña escala de granulaciones húmedas y secas	Material crudo, Pequeños lotes de granulaciones húmeda y seca	Dispersión y desamontonamiento de polvos, distribución de tamaño estrecha con ambas granulaciones, húmeda y seca	Materiales duros, abrasivos.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 81-84)

4. Caracterización y evaluación

4.1. Caracterización de polvos farmacéuticos

Un polvo puede ser físicamente descrito como un tipo especial de sistema disperso, esta masa sólida, posee muchas de las propiedades de un fluido, se diferencian de los líquidos y gases en varios aspectos; estos pueden clasificarse según diferentes puntos de vista, según la diferencia de su composición puede estar entre:

- Polvos simples o sin mezclar, que constan un solo componente.
- Polvos mixtos o mezclados, que contienen varios componentes.

Estas partículas sólidas son rodeadas por o dispersadas en aire. Sin embargo, las partículas están normalmente en contacto unas con otras, ya que las partículas se entrecruzan y adhieren por efecto de la presión y no pueden deslizarse unas sobre otras hasta que una fuerza aplicada alcanza una magnitud apreciable.

4.1.1. Definición del termino "partícula"

En orden para discutir la caracterización de polvos y sus partículas componentes, el término "Partícula" es definido en el alcance de este texto como a continuación es mencionado:

- a) Composición de ingredientes únicos o múltiples
La composición del polvo esta conformado por partículas de forma esférica o irregular de un simple tamaño, o de una distribuciones de tamaño el cual esta caracterizado por un numero de parámetros, incluyendo densidad, porosidad, área de superficie, forma y tamaño de partícula y distribución.
- b) Mezcla homogénea o heterogénea
- c) Partículas de sólidos homogéneos molidos tienen la misma densidad que el material de origen.
- d) Caracterizadas por su tamaño, forma y densidad
La caracterización de un polvo o un material granular, siendo el material molido o no, depende de la muestra obtenida del volumen, ya que debe ser representativa del lote o del total del material a evaluar.
- e) Estructura porosa o no porosa
- f) Comportamiento que depende de las propiedades de tales partículas
- g) El alcance de tamaño de partícula circunda una amplia variedad de tamaños, el aproximado es entre 2000 μm (malla 10) y 0.5 μm .
El tamaño de partícula (tamaño de grano) y con el la superficie son parámetros decisivos para una serie de propiedades de los medicamentos en polvo, el tamaño deducido depende de la connotación y tecnología usada para conocerlo.
- h) Un soluto disuelto en una solución puede mencionarse como partículas de soluto, que son moleculares o iónicas en el tamaño.

Cada partícula individual está caracterizada fundamentalmente por propiedades que puedan ser medidas, se piensa generalmente que el área superficial, dureza, rugosidad y fuerzas eléctricas presentes, porosidad, y la densidad de un material son de los parámetros relevantes farmacéuticamente hablando, pero en si la determinación del tamaño de partícula y la forma de los tamaños de la partícula representa el examen más importante para definir las propiedades de un polvo para determinadas aplicaciones.

El tamaño y la forma se especifican fácilmente para partículas regulares, tales como esferas y cubos, pero en el caso de partículas irregulares (como granos de arena o láminas de mica) los términos tamaño y forma no resultan tan claros y es preciso definirlos de manera arbitraria.

El área superficial de un material sólido es importante, por la información que proporciona de los espacios vacíos disponibles en las superficies de un sólido pulverizado. Además, la proporción de disolución de un sólido es parcialmente determinada por su área superficial

La agregación de partículas también indica la necesidad de la preparación de muestra cuidadosa ya que el tamaño (distinto) primario es inaccesible si los agregados están presentes y la medida de tamaño se hace incomoda. Por lo que este comportamiento sólo puede ser descubierto y remediado bajo el microscopio.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 112-114)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1019,1025-1026)(ALDERBORN, 1996, Pág. 245)
(HELMAN, 1984, Pág. 1168-1171) (BRITTAIN, 1995, Pág. 18)(DARR, 1981, Pág. 33,43)(WELLS, 1988, Pág. 198)
(RICHARDSON, 2002, Pág. 2)

4.1.2. Caracterizar una muestra de polvo

Es necesario tener el conocimiento de las características de las masas de los sólidos en forma de partículas para el diseño de procesos y del equipo que opera comúnmente y que están en contacto con tales sólidos.

Por esto es necesaria la evaluación de las características mecánicas de sólidos pulverizados, es sumamente importante para el procesamiento de estos materiales ya que también son empleados en la preparación de productos farmacéuticos estando significativamente relacionado por el tamaño de partículas.

Los efectos de la molienda son evaluados comparando las características del polvo antes y después de la molienda; averiguando las propiedades básicas de expresión de partículas en un sencillo y preciso término matemático, por lo que la caracterización de estas propiedades suele ser por separado y en ocasiones como entidades parciales.

En la tecnología coloidal las partículas en la consideración consisten en conjuntos de moléculas o iones y poseen un tamaño de 0.001 a 1 micrón (1μ equipara 10^{-4} cm).

Partículas de 1 a $10^3 \mu$ son importantes en estudios de caracterización fármacos y formas de dosificación hechas de fármacos pulverizados, este tamaño de partícula es usado para introducirse a la terminología comúnmente usada en todos los sistemas de partículas.

El primer paso en la caracterización de un polvo por forma y tamaño es una examinación de las unidades que hacen el polvo, en el caso de gránulos y partículas de polvo más grandes que la malla 40-60, una observación macroscópica revela la forma de las partículas.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1019)(BRITAIN, 1995, Pág. 21)(PARROT, 1971, Pág. 1) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 128)

4.1.3. Tamaño de partículas

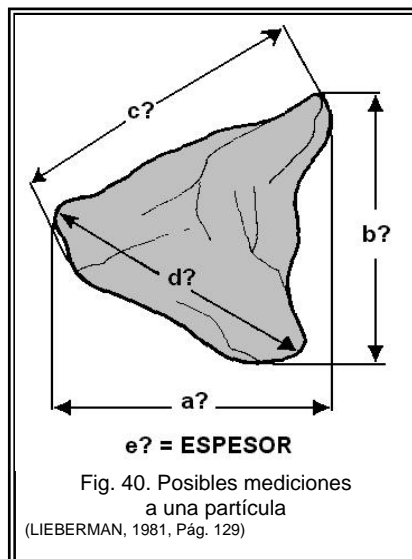
El tamaño de partícula de un fármaco, es un concepto simple y aún difícil a cuantificar, tiene un efecto fundamental en dos aspectos importantes en la formulación de dosis sólidas: Uno es en la uniformidad de dosis y segundo la proporción de la disolución de disolución.

Las pequeñas partículas en dosis bajas, son en particular importantes candidatos de alta potencia, ya que las poblaciones de partícula grandes son necesarias para asegurar la adecuada homogeneidad de la mezcla.

En general, es posible especificar "diámetros" para cualquier partícula equidimensional o isodimensional, es decir igual o equivalente dimensión; ya que se trata de partículas redondeadas y dicha dimensión o diámetro no ofrece dudas en su elección y significado. En la práctica, es factible describir partículas desde el mismo tamaño si ellas exponen el mismo diámetro de partícula definido del mismo modo, por ejemplo el diámetro de área proyectada.

Dos partículas definidas como el mismo tamaño pueden diferenciarse, con respecto a la magnitud relativa de sus dimensiones principales (es decir, longitud, anchura, y grosor) así como con respecto a su textura superficial, El término "forma geométrica" se refiere a las dimensiones principales de una partícula, y el término "geometría superficial" a la textura de la superficie.

Las partículas que no son equidimensionales o son muy irregulares, es decir, que son más largas en una dirección que en otras, algunas veces se caracterizan por la segunda dimensión de mayor longitud. Al tratar con este tipo de partículas el concepto de diámetro a aplicar exige suma prudencia en su utilización. Generalmente se recurre a un denominado "diámetro equivalente", o sea, el diámetro de una esfera que posea la misma relación de superficie/volumen que la partícula en cuestión.



Por convención, los tamaños de las partículas se expresan en diferentes unidades mediante elección de una dimensión característica de la misma dependiendo del intervalo de tamaños que intervienen, es decir:

1. Las partículas gruesas se miden en pulgadas o milímetros.
2. Las partículas finas se miden en función de la abertura del tamiz.
3. las partículas muy finas son medidas en micrómetros o nanómetros.
4. Las partículas ultrafinas la medición esta descrita a veces en función de su área de superficie por unidad de masa, por lo general en metros cuadrados por gramos.

Es generalmente asumido que un cambio de tamaño de partícula así como de la forma, no sólo afecta el área superficial externa de partículas sino también las propiedades mecánicas de las partículas, influye en el flujo del polvo y en la compactación.

Generalmente, una disminución en el tamaño de partícula aumenta su fuerza mecánica y los efectos de tamaño en las propiedades mecánicas de partículas indican que las características de reducción de volumen (es decir, la propensión de las partículas para fragmentar o deformar durante la compresión) también son afectadas por un cambio del tamaño de partícula.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 283)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1020)(HELMAN, 1984, Pág. 1168-1169)(WELLS, 1988, Pág. 196) (ALDERBORN, 1996, Pág. 252,268-270)

4.1.4. Análisis de forma de partículas

Además de los discernimientos que proveen las propiedades micromeríticas del sólido, la evaluación de la morfología de un sólido farmacéutico tiene importancia preponderantemente, ya que esta propiedad ejerce una influencia significativa en las propiedades de bulto de polvo del material; en sí la forma de una partícula es una característica compleja y su importancia en relación de las propiedades para con el polvo es por lo tanto difícil de evaluar.

La forma de las partículas juega un papel importante en el análisis de tamaño de partícula, partículas esféricas son ideales, no son solo para cálculos de superficie de área pero además para la medición de tamaño de partícula y distribución de tamaño.

En la naturaleza ocurre que sólidos determinados y sólidos molidos en la forma de partículas son irregulares y el tamaño de las partículas varía dentro de una gran gama de partículas grandes y pequeñas, por lo que la forma irregular es lo predominante.

4.1.4.1. Forma de los cristales

Un cristal es un sólido polihedral, enlazado por varias caras planas, puede ser incrementado por el aumento de las repeticiones de su componente básico fundamental, conocido como la unidad de celda, o unidad de célula;

Las moléculas en la forma sólida, generan un modelo básico tridimensional, conocido como enrejado espacial. Por la aplicación de la geometría simple, ha sido descubierto que sólo 14 clases diferentes de enrejados espaciales simples son posibles.

Todos los cristales tienen siete clases de unidades celulares: triclínico, monoclinico, ortorrómbico, tetragonal, hexagonal, rombohedral, y cúbico.

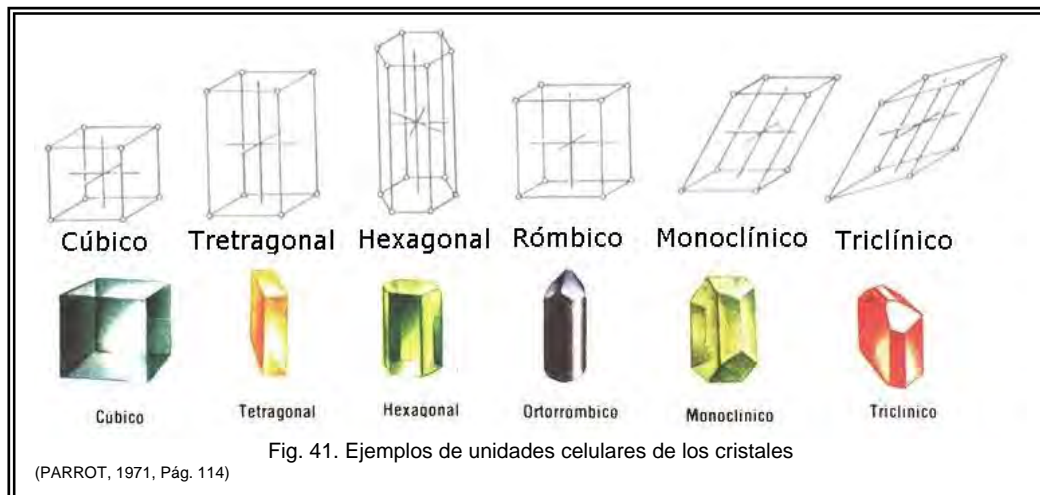


Fig. 41. Ejemplos de unidades celulares de los cristales

(PARROT, 1971, Pág. 114)

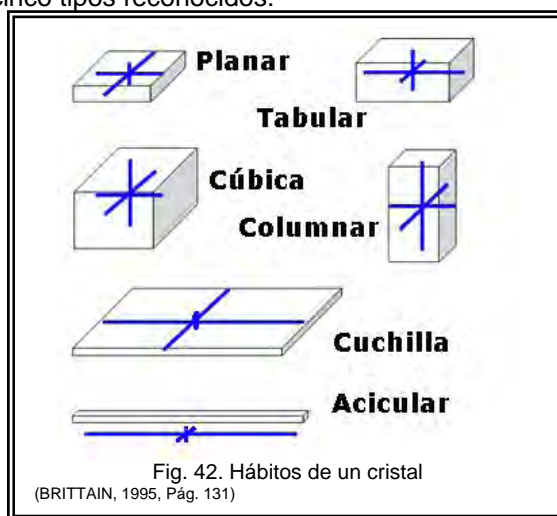
Una unidad celular puede ser propagada en diferentes maneras de orden para producir los cristales, con diferentes formas externas, pero con la misma estructura interna.

Tomando combinaciones de varios enrejados posibles para cada sistema cristalográfico, también puede ser determinado; todos los sólidos deben pertenecer a uno de los 230 grupos espaciales determinados, por lo que sistemas de cristales son caracterizados por la repetición de sus átomos constituyentes en una red o estructura regular tridimensional, que es ausente en cristales, algunos polímeros y los otros estados de la materia (líquidos y gases).

Hay sólo un número finito de arreglos simétricos posibles para un enrejado de un cristal y éstos pueden ser caracterizados por las relaciones que existen entre los ejes del cristal y ángulos entre éstos.

Sin cambios de la estructura interna, como ocurre con el polimorfismo, los cristales pueden adoptar estructuras externas diferentes. El arreglo de estas caras es llamado el hábito del cristal; y dependiendo las caras del cristal estas pueden ser identificadas usando los índices de Miller y encontramos cinco tipos reconocidos:

1. Tabular
2. Planar
3. Prismático
4. Acicular
5. Aplanado



Pueden ocurrir cambios con el uso de diferentes solventes de cristalización: cambios de punto de fusión y así la solubilidad, la existencia de pseudopolimorfismo, solvatos y cambios de morfología de cristal debido a diferencias en hábito y forma.

En un cristal como ya se expuso, posee una serie arbitraria de átomos constituyentes, entonces si el material es amorfo, este sólo puede ser discriminado de la forma cristalina por la aparición de un patrón más difuso usando el método de difracción de rayos X.

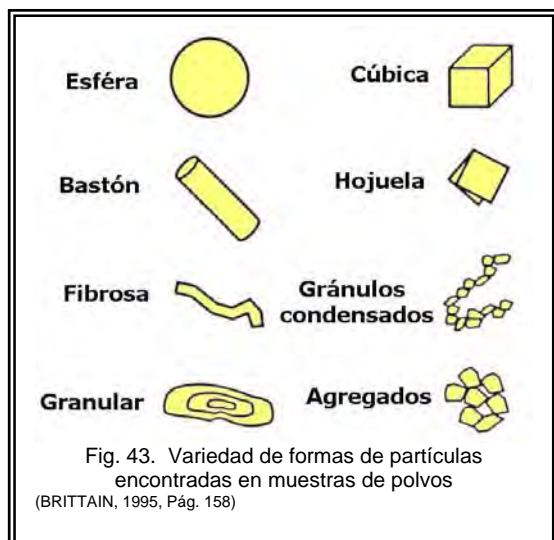
(ALDERBORN, 1996, Pág. 268)(BRITAIN, 1995, Pág. 128-129)(WELLS, 1988, Pág. 193-194)
(PARROT, 1971, Pág. 1)(BYRN, 1999, Pág. 47-50)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 128)(LANCHMAN, 1986, Pág. 22)

4.1.4.2. Forma de partículas irregulares

La sola dimensión del diámetro describe el tamaño de una esfera ampliamente, la cuál debe ser definida cuando la partícula es medida en un solo plano. Los materiales amorfos o irregulares pueden ser elaborados a partir de controlar las condiciones, por ejemplo; por secado en frío, por precipitación controlada debido a la influencia de un pH, etc.

Aunque sea posible producir formas amorfas de muchos fármacos, la oportunidad de explotar esta forma es limitada por una alta inestabilidad termodinámica que pueden presentar, debido a su alto estado de energía, que los hace atractivos, causa una rápida conversión a una forma cristalina más estable, sobre todo cuando está se encuentra en forma de suspensión.

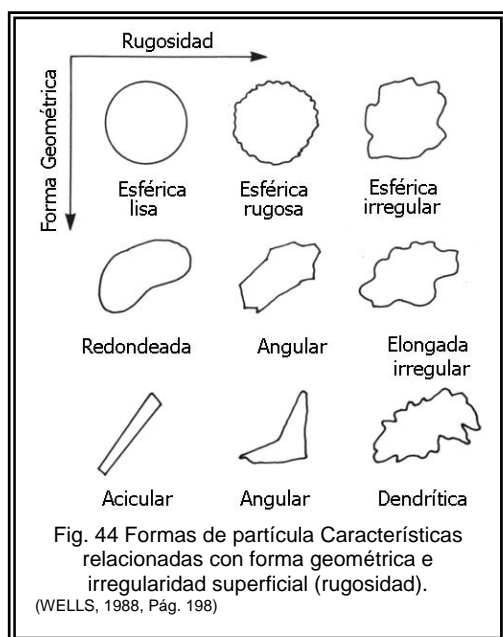
Partículas desconocidas a menudo puede ser identificadas únicamente sobre la base de sus características microscópicas, aunque sea útil obtener el apoyo confirmatorio a estas conclusiones, la morfología de partícula puede ser examinada con microscopía óptica para desarrollar estimaciones preliminares de la distribución de tamaño de la partícula, cuando las partículas se hacen cada vez más irregulares en la forma y rugosidad, realizar estimaciones más precisas de tamaño se hacen más difíciles.



Partículas muy densas tienden a permanecer separadas, no se adhieren a otras y así fluyen libremente y por el contrario son más difíciles de fluidizar.

Varias formas contribuyen al flujo en general, pertenecen a partículas de polvo más grandes que la malla 200 (74 μm) porque las características mas grandes de la superficie como carga estática y humedad adsorbida generalmente conciben la importancia de la forma de la partícula, efecto de las características de flujo del polvo antes a este tamaño.

Es también posible que durante el proceso de compresión, las partículas puedan someterse a un incremento gradual de la deformación debido a un aumento de irregularidad en la partícula, sobre todo en bordes y esquinas de las partículas. En este caso, el grado de deformación en tales sitios podría ser realizado adelante debido a la existencia de defectos del enrejado, principalmente dislocaciones, creadas durante la molienda del material.



La forma y tamaño de la partícula del fármaco sólido puede tener un importante efecto en la habilidad de flujo, filtrado, inyectado, conducta en el tableteado y densidad de bulto del fármaco; y ésta generalmente relacionado con la estructura interna del sólido, de esta manera las propiedades de bulto pueden ser dramáticamente influenciadas por la estructura interna entre otras áreas sobre las cuales tendría influencia.

(BYRN, 1999, Pág. 4-5)(WELLS, 1988, Pág. 195,200)
 (BRITTAİN, 1995, Pág. 128,130)
 (HELMAN, 1984, Pág. 1169)
 (LIEBERMAN, 1981, Pág. 128)
 (ALDERBORN, 1996, Pág. 268-270)

4.1.5. Diámetro de tamaño de partícula

Los diferentes diámetros, como el diámetro de Feret, el diámetro de Martin, el diámetro de área proyectada, el diámetro superficial específico, el diámetro Stokes y el diámetro de volumen son sólo varias de las medidas que han sido usadas para cuantificar el tamaño de partícula usando una variedad de métodos, pero en sí no hay ningún método conocido para definir una partícula en términos geométricos, los métodos estadísticos desarrollados sirven para expresar el tamaño de una partícula en términos de una sola dimensión referido a su diámetro y las varias definiciones dependen de la medida de una partícula en una orientación particular.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 283)(LANCHMAN, 1986, Pág. 22)(RICHARDSON, 2002, Pág. 2)

4.1.5.1. Diámetro medio de las partículas

En los sistemas monodispersos de partículas de tamaño regular como cubos o esferas perfectas se pueden describir por un solo parámetro: la longitud de un lado o el diámetro.

Pero cuando una sustancia es sujeta a un proceso como por ejemplo el de molienda, la partícula resultante es irregular, con un diferente número de caras y puede ser difícil o impracticable para determinar más que una simple dimensión. Si llegaran a ser más asimétricas, llega a aumentarse altamente la dificultad para asignar un diámetro significativo a la partícula, por ende se hace más difícil la expresión de tamaño en esos términos de un diámetro expresivo.

También cuando hay una distribución no uniforme de los tamaños o hay formas anisométricas cualquier parámetro aislado es incapaz de definir totalmente el polvo.

En una muestra de partículas de más de un tamaño, dos propiedades son importantes, estas son llamadas uno, la forma y el área de superficie de la partícula individual y dos rango de tamaño y número o peso de las partículas presentes y por consiguiente la área total de superficie. Por esta razón, una partícula sólida es a menudo considerada aproximada a una esfera, la cual es caracterizada por el establecimiento de un diámetro esférico equivalente. (GENNARO, 1998, Pág. 2452)(MARTIN, 1983, Pág. 494-495,506)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2267)

4.1.5.2. Diámetro medio o diámetro equivalente

El recurso de usar un diámetro esférico equivalente, tiene un papel con relación al tamaño de la partícula para con el diámetro de una esfera que tiene la misma área de superficie, volumen o diámetro; el diámetro equivalente se define como el “diámetro de una esfera de igual volumen”, ya que una esfera tiene la máxima área de superficie por unidad de volumen y así la partícula esférica está caracterizada completamente por su diámetro, es decir, que la forma mas simple de una partícula es una esfera, eso porque la simetría en cualquier problema de orientación no tiene que ser considerado, a partir de que se ve una partícula exactamente de la misma forma desde cualquier dirección.

Sin embargo, para materiales granulares finos resulta difícil determinar con exactitud el volumen y el área de la superficie de una partícula, por lo general se toma como el tamaño nominal basado en análisis por tamizado o en examen microscópico, por lo que el tamaño asignado depende mucho del método de medición empleado.

Una vez que se asigna un método para ser determinado, el valor promedio del diámetro, superficie, etc. podrá ser obtenido, el diámetro medio de las partículas es el valor aislado más importante, ya que a partir de este se pueden calcular otros parámetros de interés como: superficie específica, cantidad, peso medio de las partículas, etc.

Varios diámetros han sido definidos en términos de esferas; para utilizar estas definiciones con partículas no esféricas un factor de forma o corrección es introducido. Algunos de los tamaños importantes de esferas equivalentes son:

- a. La esfera del mismo volumen como partícula.
- b. La esfera de la misma área de superficie como la partícula.
- c. La esfera de la misma área de superficie por unidad de volumen como la partícula.
- d. La esfera de la misma área es la partícula cuando es proyectada en un plano perpendicular a su dirección de movimiento.
- e. La esfera de la misma área proyectada como la partícula, como la vista en un microscopio.
- f. La esfera la cual solo pasa el mismo tamaño a través de una apertura cuadrada como la partícula.
- g. La esfera con la misma velocidad de sedimentación como la partícula en un fluido específico.

(GENNARO, 1998, Pág. 2452)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1020)(MARTIN, 1983, Pág. 494-495,506)
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 128)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2267-2268)(RICHARDSON, 2002, Pág. 2)
(LANCHMAN, 1986, Pág. 22) (PARROT, 1971, Pág. 1)

Tipos de diámetros estadísticos

Formula	Tipo de media	Tamaño de parámetro	Frecuencia	Diámetro medio	Observaciones
$d_{avc} = \frac{\sum(nd)}{\sum n}$	Aritmética	Longitud	Número	Longitud-número d_{avc}	Satisfactorio si el rango de tamaño es estrecho y la distribución es normal. Estas condiciones son raramente encontradas en polvos farmacéuticos
$d_s = \frac{\sum nd^2}{\sum n}$	Aritmética	Superficie	Número	Superficie-número d_s	Referido a la partícula teniendo el promedio de área de superficie.
$d_v = \sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}}$	Aritmética	Volumen	Número	Volumen-número d_v	Referido a la partícula teniendo el peso promedio y es relacionado inversamente a N, el número de partículas por gramo del material.
$d_{sl} = \frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	Aritmética	Longitud	Longitud	Superficie-número ó Volumen-número	No tiene significado práctico
$d_{vs} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	Aritmética	Longitud	Superficie	Volumen-superficie ó Superficie- Peso promedio	Importante farmacéuticamente porque está inversamente relacionado con la superficie específica, también es conocido como diámetro medio Sauter
$d_{vm} = \frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	Aritmética	Longitud	Peso	Peso-momento ó Volumen-Peso promedio	Limitado significado farmacéutico

Cuando se utilizan datos agrupados n es el número de partículas en un intervalo de tamaño caracterizado por un diámetro d

Tabla 20. Tipos de diámetros estadísticos

4.1.5.3. Factor de forma

Al analizar una muestra de polvo o partículas en términos de los diversos diámetros que han sido definidos en términos de esferas; al emplear estas definiciones con las partículas, se ha convenido en utilizar un llamado “factor de forma”, o corrección el cual es introducido y es independiente del tamaño de la partícula, este factor se ha definido de tal manera que para cubos, esferas y cilindros de longitud igual al diámetro este valor sea de uno; pero para poder expresar la forma de una partícula irregular este factor de forma tiene un valor y es específico para el diámetro relacionado, puede estar definido dentro de las ecuaciones con el término “ α y λ ”.

(HELMAN, 1984, Pág. 1168)(PARROT, 1971, Pág. 1,3)

4.1.5.4. Diámetro aritmético (d_{avc})

Por “valor medio” de cualquier conjunto de datos entendemos a un valor que puede representarlos a todos, de tal manera que multiplicando dicho valor medio por el número de ejemplares del conjunto obtengamos el valor total de dicha propiedad.

$$d_{avc} = \frac{\sum(nd)}{\sum n}$$

Donde:

d_{avc} es el diámetro promedio aritmético

n es el número de partículas o datos individuales

d es el diámetro asignado a las partículas.

Para el conteo de partículas por observación microscópica, microproyección o microfotografías, dos enfoques para dimensionar la forma de partículas irregulares son usados, son conocidos como el diámetro de Feret y diámetro de Martin, el uso de estos diámetros radica en que fija la dirección en la cual la partícula es medida a pesar de su orientación

4.1.5.5. Diámetro de Martin

Esta definido como la longitud media de líneas paralelas en dirección de la partícula proyectada en la medición, esto divide en dos y determina los límites de la partícula.

4.1.5.6. Diámetro de Feret

Está definido como la longitud media de dos líneas o dos tangentes paralelas en dirección del perímetro de la partícula proyectada en medición, esto determina las dos líneas tangentes a los límites más exteriores de la partícula.

- A. Diámetro de área proyectado (corresponde al círculo)
- C. Línea horizontal máxima (o intercepto)
- F. Diámetro de Feret
- M. Diámetro de Martin
($F \geq C \geq M$)

Las diferentes dimensiones reconocidas son mostradas en la Fig. 45

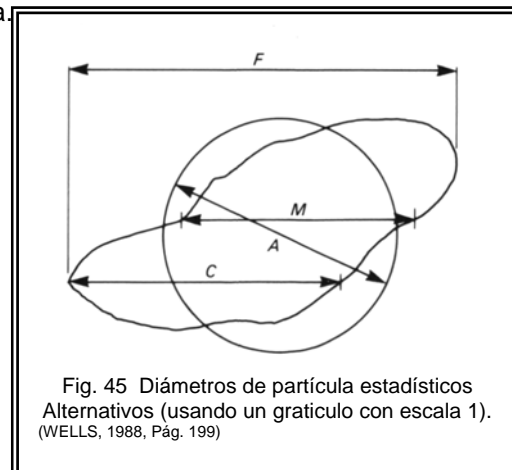


Fig. 45 Diámetros de partícula estadísticos Alternativos (usando un graticulo con escala 1). (WELLS, 1988, Pág. 199)

El diámetro de Feret mide las dimensiones externas gruesas, mientras que el diámetro de Martin parte el área de partícula. Claramente, según la orientación de partícula, ellos pueden ser iguales, pero por término medio ($d_{Feret} > d_{Martin}$)

A menos que las partículas sean absolutamente esféricas, no hay ninguna dimensión y la evaluación de tamaño será subjetiva e inexacta a menos que una muestra grande sea medida y cada medición se conforma a una convención aceptada.

El problema de asignar un parámetro de tamaño solo es ejemplificado en la Fig. 45.

La escala lineal, que es más fácil para usar, simplemente permite la medida directa de las dimensiones de la partícula. Ya que la mayor parte de las partículas son irregulares, el parámetro de tamaño adoptado debe ser definido, incluso el método, ya que muchas medidas no son absolutas, pero relativas.

Es posible generar más de una esfera que es equivalente para una partícula irregular de una forma dada. Es útil valorar el diámetro estadístico de Feret o de Martin, el cual depende en ambos casos de la orientación como la forma de la partícula.

Otro parámetro asigna la dimensión máxima de partícula en el eje horizontal: la línea horizontal máxima y da valores entre diámetro de Feret y el diámetro de Martin y es la más fácil para asignar la utilización del graticulo lineal.

A fin de medir una población lo suficientemente grande, el Estándar británico requiere de una población mínima de 625 partículas, donde la mayor parte de análisis se acerca a la media verdadera. Suponiendo que nosotros conocimos una examinación microscópica de una muestra de polvo y anota un número de partículas se tiene el riesgo de mentir con varios rangos de tamaño

(HELMAN, 1984, Pág. 1182)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 129-130)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2267)
(MARTIN, 1983, Pág. 495)(WELLS, 1988, Pág. 199-200)(LANCHMAN, 1986, Pág. 24)

4.1.5.7. Diámetro superficie (d_s)

Puede ser también llamado diámetro de área proyectada de un círculo equivalente o área superficial media. Las partículas de una muestra de polvo proyectada sobre una superficie de trabajo de color blanco y es fotografiada y/o ampliada.

El área es medida con un planímetro y el diámetro de un círculo equivalente es calculado; es una simple manera de obtener el área de superficie de una esfera de una partícula, se determina el área superficial S , por partícula de un grupo partículas esféricas con un diámetro medio d , por medio de la siguiente expresión:

$$S = \pi d^2 = \alpha_s \frac{\sum n d^2}{\sum n}$$

Donde:

S es el área de superficie

d es el diámetro de la partícula,

π es el factor de forma superficial para la esfera, una ecuación general puede ser escrita:

$$S = \alpha_s d^2$$

Donde el factor de forma superficial α_s , representa un factor de proporcionalidad para la proporción S/d , del igual modo, El diámetro superficial medio, d_s , es

$$d_s = \sqrt{\frac{\sum n d^2}{\sum n}}$$

En orden para obtener y estimar la superficie de una partícula (o colección de partículas) de las cuales la forma no es esférica, sin embargo uno debe escoger el diámetro y esa es una característica de la partícula y esta relaciona con el área de superficie a través de un factor de corrección, es un valor tal que elevado al factor de forma y por el número de partículas nos informa del área total de la muestra.

Es empleado en procesos que supongan el pasaje de fluidos a través de lechos porosos, en trituración y molienda, en absorción en torres rellenas, en adsorción de gases, en difusión de luz a través de suspensiones, etc.

Este método consume tiempo sobre todo cuando se estiman cientos de muestras, pero es el principio sobre el cual equipos como flujo de exploración, obstrucción de luz, conteo electrónico de partícula están basados

El área de superficie de una partícula esférica es por lo tanto proporcional al cuadrado de su diámetro.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 129)(PARROT, 1971, Pág. 1, 10)(MARTIN, 1983, Pág. 506)(HELMAN, 1984, Pág. 1182)

4.1.5.8. Diámetro volumen (d_v)

El volumen de esfera equivalente: el volumen de la partícula esta determinado por el desplazamiento de un líquido y el diámetro de una esfera equivalente es calculado:

Diámetro de una partícula regular	Diámetro de una partícula irregular
$d = \sqrt[3]{\frac{6V}{n}}$	$d = \sqrt{\frac{6V}{\pi}}$

Es una simple manera de obtener el volumen de una esfera de una partícula. En orden para obtener y estimar del volumen de una partícula (o colección de partículas) de las cuales la forma no es esférica, sin embargo uno debe escoger el diámetro y esa es una característica de la partícula y esta relacionarla con el volumen a través de un factor de corrección La ecuación general para el volumen medio, V , por partícula es:

$$V = \frac{\pi d^3}{6} = \alpha_v \frac{\sum n d^3}{\sum n} = \alpha_v d_v^3$$

V es el volumen

d es el diámetro de la partícula,

π es el factor de forma superficial para la esfera, una ecuación general puede ser escrita:

$$V = \alpha_v d_v^3$$

Donde el factor de forma de volumen α_v , representa un factor de proporcionalidad para la proporción V/d . Para partículas esféricas el factor de forma de volumen es $\pi / 6$ y el diámetro medio de volumen, el d_v es definido como

$$d_v = \sqrt[3]{\frac{\sum n d^3}{\sum n}}$$

Tiene la aplicación en procesos de secado en spray, rociadores, en toda operación donde interesa conocer la distribución de una masa en un rocío.

El diámetro es eficaz para partículas basadas en su proporción de sedimentación, el tiempo requerido para que la partícula se coloca entre dos puntos fijos en un líquido conveniente es experimentalmente determinado y permite la evaluación de la medida de sedimentación, comúnmente es usado en la farmacia.

El tamaño debe ser expresado como el diámetro de stokes d_{ST} el cual describe a una esfera equivalente por medio de la sedimentación como la proporción de la muestra es la partícula asimétrica; invariablemente el tipo de diámetro empleado refleja el método empleado para obtener el diámetro.

Este método no puede ser usado pero es el principio en el cual el flujo de exploración el contador de resistencia eléctrica está basada. El volumen de una partícula esférica es por lo tanto proporcional al cubo de su diámetro.

(PARROT, 1971, Pág. 1-2)(MARTIN, 1983, Pág. 495,506)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 129)(LANCHMAN, 1986, Pág. 22)
(HELMAN, 1984, Pág. 1182)

4.1.5.9. Superficie específica

La superficie específica es el área de superficie por unidad de volumen (S_v) o por unidad de peso (S_w) y puede provenir de una ecuación. Suponiendo que las partículas fueron vistas microscópicamente y por lo que se decide calcular el área de superficie y volumen del diámetro proyectado d_p de la partícula, tenemos.

El cuadrado y cubo de la dimensión elegida (en este caso d_p) es proporcional al área de superficie y volumen respectivamente.

Por medio de la constante de proporcionalidad nosotros podemos entonces escribir:

$$\text{Área de superficie} = \alpha_s d_p^2 = \pi d_s^2$$

En la cual α es el factor de área de superficie y d_s es el diámetro equivalente de superficie.

Para el volumen escribimos:

$$\text{Volumen} = \alpha_v d_p^3 = \frac{\pi d_v^3}{6}$$

En el cual α es el factor de volumen y d_v es el diámetro de volumen equivalente.

El área de superficie y volumen “factores de forma” son en realidad la proporción de un diámetro en otro. Así para una esfera el factor de forma para la superficie y volumen respectivamente son:

Factor de forma para superficie	Factor de forma para volumen
$\alpha_s = \frac{\pi d_s^2}{d_p^2}$	$\alpha_v = \frac{\pi d_v^3}{6 d_p^3}$

(MARTIN, 1983, Pág. 506)

Tomando de forma general para partículas asimétricas donde la dimensión característica no está todavía definida, un grupo de partículas esféricas la superficie específica, S_v , por unidad de volumen son iguales al área superficial total de las partículas divididas en el volumen total:

$$S_v = \frac{\text{Área de superficie de las partículas}}{\text{Volumen de las Partículas}} \quad S_v = \frac{\sum n \pi d^2}{\sum n \frac{\pi}{6} d^3} = \frac{6}{d}$$

Donde:

d es el diámetro medio de las partículas esféricas

$\sum n$ es el número de partículas,

$\pi / (\pi / 6)$ es la proporción α_s / α_v

Por lo que:
$$S_v = \frac{n \alpha_s d^2}{n \alpha_v d^3} = \frac{\alpha_s}{\alpha_v d}$$

Donde:

n es el número de partículas.

El área de superficie por unidad de volumen es entonces:

$$S_w = \frac{S_v}{\rho}$$

En la cual ρ es la densidad verdadera de las partículas o del material, la relación entre las dos superficies específicas es:

$$S_v = \rho S_w$$

La substitución del término S_v se ejemplifica para la ecuación general:

$$S_w = \frac{\alpha_s}{\alpha_v} \cdot \frac{1}{\rho d_{vs}} \quad \text{ó igualmente} \quad S_w = \frac{\alpha_s}{\rho d_{vs} \alpha_v}$$

Sustituyendo en las ecuaciones anteriores, en la cual la dimensiones es ahora definida como d_{vs} , el diámetro volumen-superficie característico del área de superficie, cuando la partícula es una esfera la ecuación puede reducirse a:

$$S_w = \frac{6}{\rho d_{vs}} \quad \text{y} \quad S_v = \frac{6}{d_{vs}}$$

Para las superficies específicas es inversamente proporcional al diámetro de las partículas esféricas según las ecuaciones:

Donde la relación α_s/α_v es una expresión de la medida de la forma de la partícula. La experimentación debe demostrar que esta proporción es:

6 para una esfera

6.1 para partículas redondeadas,

6.4 para partículas no redondeadas o desgastadas.

Valores de 7.0 a 7.7 es para partículas agudas y angulares, respectivamente.

El conocimiento de la forma y área de superficie de una partícula es deseable. Los aspectos que forman el flujo y propiedades de empaque de un polvo como bien es teniendo alguna influencia en el área de superficie.

El área de superficie por unidad de peso o volumen es una importante característica de un polvo, y un factor de forma específico deben ser considerados en estudios de disolución, de adsorción en superficie y proporción de la disolución de partículas sólidas en un solvente, en el flujo de partículas de materiales secos.

(PARROT, 1971, Pág. 1-3)(MARTIN, 1983, Pág. 506)(GENNARO, 1998, Pág. 2452) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1020)

4.1.5.10. Diámetro Volumen-superficie (d_{vs})

El diámetro de volumen superficial medio, el d_{vs} es usado para expresar el tamaño de partícula en términos de área superficial por unidad de volumen. Una unidad de volumen de partículas mono clasificadas con un diámetro d_{vs} tendrá un área superficial total idéntica con la superficie de una unidad de volumen de la muestra actual que tiene un diámetro de volumen superficial medio d_{vs} . Así el diámetro de superficie d_{vs} es el diámetro de una esfera teniendo la misma área de superficie, como la partícula en cuestión.

El d_{vs} puede ser expresado en la forma:

$$d_{vs} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$$

Donde:

n es la frecuencia o el número de partículas

d es el diámetro.

La importancia de esta ecuación es que el factor de forma no tiene que ser evaluado.

El diámetro de volumen superficial medio es usado para expresar el tamaño de partículas en fenómenos farmacéuticos, por ejemplo: adsorción, recubrimiento y degradación superficial en suspensiones, o procesos que están relacionados con la superficie por unidad de volumen o unidad de peso.

El diámetro de una esfera teniendo el mismo volumen como el de la partícula es el diámetro volumen d_{vs} en el cual el diámetro proyectado d_v es el diámetro de una esfera teniendo la misma área observada como la partícula cuando es vista normal para su plano más estable.

(MARTIN, 1983, Pág. 495)(PARROT, 1971, Pág. 1-2)(LANCHMAN, 1986, Pág. 24)

4.1.6. Numero de partículas

El número de partículas puede obtenerse partiendo de la ecuación, considerando si hay N partículas de un peso w y una densidad ρ , basándose en la definición de densidad, el volumen de una partícula individual es:

$$V = \frac{w}{\rho N}$$

(PARROT, 1971, Pág. 3)

Método de conteo	Tamaño aproximado de límite cubierto	Resultado promedio de tamaño de partícula
Microscopio óptico	0.5 — 100 μm (malla 140) 0.4 — 150 μm 0.2 — 100 μm	Promedio por número \bar{X}_a Promedio por superficie \bar{X}_s^a Promedio por volumen \bar{X}_v^a
Microscopio electrónico	0.2 a 0.001 mm	
Tamizado	44 μm (malla 325)— 4700 μm (malla 2)	Promedio por peso \bar{X}_w
Sedimentación	1 — 200 μm (malla 70)	Promedio por peso \bar{X}_w
Sedimentación por centrifuga	5 — 10 μm (malla 70)	Promedio por peso \bar{X}_w
Permeación de Aire	0.05-150 μm (malla 100)	Promedio por superficie y volumen \bar{X}_{vs}
Zona de sensibilidad electrónica	1—300 μm (malla 50)	Promedio por volumen \bar{X}_v (volumen de una esfera equivalente)
Obstrucción de luz	2—300 μm (malla 50)	Promedio por volumen \bar{X}_v , es calculado de un área de sección de cruce de una esfera equivalente.

Tabla 21. Métodos comunes de conteo de partículas y resultado promedio de tamaño de partícula.

4.2. Distribución de tamaño de partícula

En la definición más simple del diámetro de tamaño de partícula está basada en una esfera, que tiene un diámetro único. Pero en la realidad, muchas partículas no son perfectamente representadas por este modelo.

Con el aumento de partículas, se crea la tendencia a tener una forma irregular que complica el análisis estadístico; la teoría estadística está basada en la observación de medidas múltiples que son distribuidas sobre la media caracterizada por una curva con forma de campana; la forma de partícula tiene un papel importante en la determinación de tamaño de partícula.

La determinación y el control del tamaño de partícula son a menudo una necesidad en análisis farmacéutico y la formulación; la variedad de tamaños y la distribución de partículas en un producto dado pueden influir en su seguridad, eficacia, estabilidad, viabilidad de la forma, de la dosis y en los procesos industriales; ningún parámetro aislado del tamaño de partículas es suficiente para permitir la predicción de las numerosas propiedades de interés farmacéutico, como: la fluidez, densidad de compactación, compresibilidad y tendencia a la segregación.

Por esto el verdadero interés en casos muy particulares de formas de dosis sólidas, donde se conoce que el tamaño de partícula de fármacos pobremente solubles, el agua influye en el comportamiento de disolución y la biodisponibilidad.

Del mismo modo en casos de fabricación con fármacos muy potentes a dosis bajas puede verse afectada la uniformidad de contenido, por la distribución de tamaño de partícula; también el tamaño de partícula de ingredientes activos así como excipientes puede afectar características de tableta como la porosidad y habilidad de flujo.

(WELLS, 1988, Pág. 202)(BRITAIN, 1995, Pág. 158)(GENNARO, 1998, Pág. 2452)

En ciertos casos, el diámetro medido es una función de la técnica de medición y las comparaciones directas de datos obtenidos usando métodos de determinación diferentes, no siempre pueden ser significativas por ejemplo, tamaños determinados por un contador Coulter, que son expresados como puede no ser comparable con aquellos obtenidos con un microscopio, que tienen diferentes definiciones específicas a este instrumento; por lo que al realizar la medición es importante elegir el parámetro que se relaciona con el uso final de producto y el método para determinarlo.

4.2.1. Análisis acumulativo

Una forma de presentar la información es mediante un análisis acumulativo, que se obtiene sumando de forma consecutiva, los incrementos individuales, comenzando con el que tiene las partículas más pequeñas y posteriormente se tabulan los datos en función del tamaño, en un análisis acumulativo los datos se pueden representarse de manera adecuada mediante una curva continua.

4.2.2. Análisis diferencial

A partir de la información obtenida, en este análisis los tamaños de partícula se tabulan expresando la fracción de número o de masa en cada aumento de tamaño en función del tamaño promedio de las partículas (o del intervalo de tamaño) en el incremento. Un análisis tabulado en esta forma recibe el nombre de análisis diferencial.

4.2.3. Análisis diferencial & análisis acumulativo

En principio, los métodos basados en el análisis acumulativo son más precisos que los basados en el análisis diferencial, ya que cuando se utiliza el análisis acumulativo no es preciso suponer que todas las partículas de una sola fracción son de igual tamaño.

Sin embargo, la exactitud de las mediciones de tamaño de las partículas rara vez es suficientemente grande como para justificar el uso del análisis acumulativo, y los cálculos casi siempre se basan en un análisis diferencial.

Los cálculos del tamaño promedio de las partículas, del área de superficie específica o de una cantidad de partículas de una mezcla se basan, ya sea en el análisis diferencial o en el acumulativo.

4.2.4. Histograma

La forma más precisa de presentación de datos es la forma tabular, porque los resultados se pueden exhibir gráficamente en forma de un histograma o diagrama de barras de frecuencias, los tamaños de partícula se llevan como variable independiente sobre un eje de abscisas y el porcentaje de cada componente como variable dependiente sobre el eje de las ordenadas.

Otra manera es graficando las sumas acumulativas en función del diámetro máximo de las partículas en el aumento de tamaño.

Si se utilizara una línea de trazos para unir los centros de los lados superiores de las barras en el gráfico unas con otras se forma una curva continua; con esto puede ser construida la curva de distribución de frecuencias.

De esta puede leerse directamente el porcentaje de partículas de un determinado tamaño de partículas.

4.2.5. La curva ideal

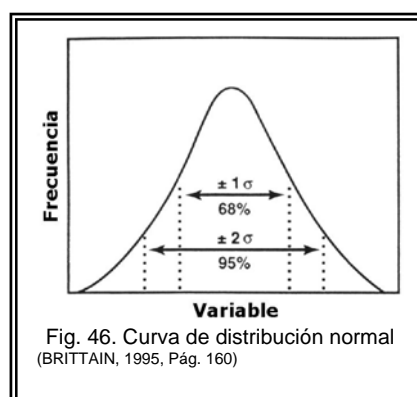
Las distribuciones de tamaño que siguen la ley de probabilidad se mencionan como distribuciones normales o Gaussianas

La curva ideal que resulta es una curva de distribución "normal", o Gaussiana con una desviación estándar que mide la media alrededor de la distribución.

En una distribución normal la media aritmética divide la curva en dos áreas iguales.

Si la distribución fuera simétrica, la moda, media, y mediana de la curva de frecuencia de tamaño tendrían el mismo valor.

La lectura debe ser familiar con el concepto de distribución normal su nombre implica que la distribución es simétrica alrededor de la media la cual es la moda.

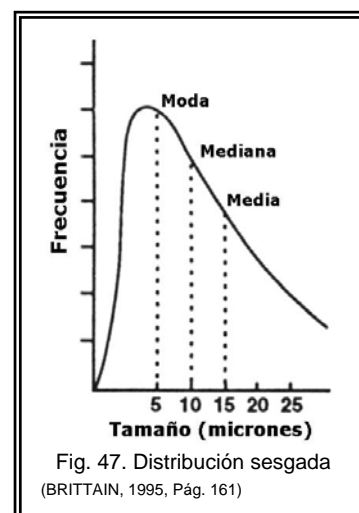


Cuando los gráficos son hechos sobre la una cuadrícula de probabilidad, las distribuciones deben estar asintóticas sobre ambos extremos

4.2.6. Distribución sesgada

Sin embargo una distribución normal no es comúnmente encontrada en la mayoría de polvos farmacéuticos los cuales son frecuentemente sometidos a procesos como molienda o precipitación por medios químicos, tienen como consecuencia dar distribuciones no simétricas o sesgadas. Esta no es simétrica ya que el valor medio se ve afectado por los valores de tamaño muy pequeños.

En la práctica, puede ser que la partícula más grande y la más pequeña en la muestra de material sean medidas; por lo tanto, la distribución no es asintótica, y los gráficos de probabilidad a menudo se desvían de la linealidad en los extremos.



4.2.7. Distribución sesgada normalizada

Debido a que el tipo de distribución suele ser comúnmente asimétrica o sesgada, se puede convertir en simétrica o puede ser normalizada y seguirá la ley de probabilidad normal, se calculan los logaritmos de los tamaños y graficando la frecuencia contra el logaritmo del tamaño de la partícula, una distribución de tamaño que se conforma con este tratamiento se refiere como una distribución logaritmo-normal o una curva de distribución logarítmica normal.

Los datos de una distribución tamaño comúnmente son presentados gráficamente porque un gráfico es más conciso y permite a la visualización fácil de la medida y el sesgo de la distribución.

Los datos de frecuencia-tamaño son convenientemente trazados sobre papel aritmético-probabilidad o logaritmo-probabilidad, según convenga, es decir, si la distribución tiene un rango de tamaño relativamente estrecho los datos son graficados sobre papel aritmético-probabilidad y una línea recta puede generalmente ser trazada.

Pero si la distribución tiene un intervalo amplio de tamaño, los datos deben ser graficados en papel logaritmo probabilidad, el cual principalmente se endereza hacia fuera, una curva en forma de S es obtenida si se emplea el papel aritmético-probabilidad.

Datos empíricos de numerosos estudios de molienda muestran ese material de molienda queda bien en una distribución Logaritmo-Normal como la regla antes que una distribución normal.

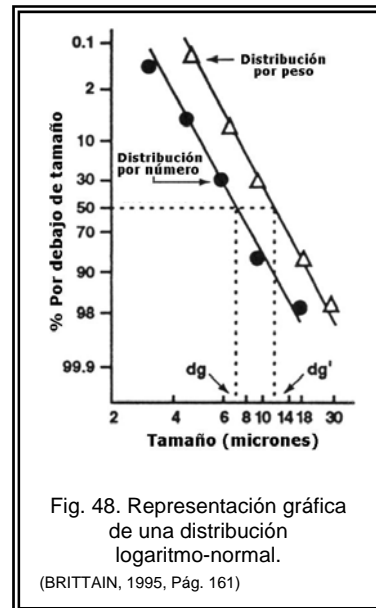


Fig. 48. Representación gráfica de una distribución logaritmo-normal.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 161)

4.2.8. Varias distribuciones en una muestra

Para materiales que se obtienen naturalmente la curva tendrá generalmente una sola cima, pero para mezclas de partículas, puede haber tantos picos como componentes en la mezcla. Si las partículas son formadas por partículas más grandes fragmentadas, la curva puede tener dos picos, uno es la característica atribuida al material y la otra característica sería al equipo utilizado.

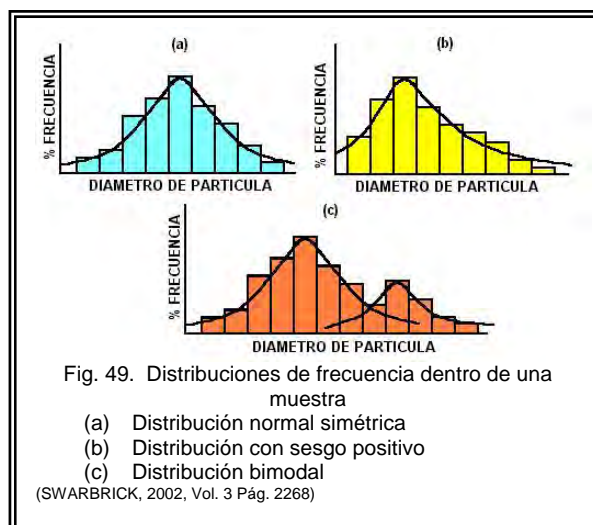


Fig. 49. Distribuciones de frecuencia dentro de una muestra

- (a) Distribución normal simétrica
- (b) Distribución con sesgo positivo
- (c) Distribución bimodal

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2268)

Como la molienda continua, la distribución de frecuencia-tamaño de partícula tiene una gama más estrecha y un tamaño más fino medido, un material al principio con una distribución de tamaño monomodal desarrolla una distribución de tamaño de bimodal; como la molienda prosigue, ocurre que el componente primario gradualmente disminuye en peso, y el componente secundario aumenta en peso

Esta reducción de peso es acompañada por una disminución en el tamaño modal del componente primario y es causada por la fractura preferencial de las partículas más grandes y el tamaño modal de los componentes secundarios, restos esencialmente constantes

4.2.9. Datos obtenidos del gráfico

Se pueden obtener con facilidad del gráfico algunos parámetros estadísticos:

4.2.9.1. Media

La media es la suma de todos los diámetros divididos en el número total de partículas. Es sensible a valores extremos y así no es a menudo útil en particular.

4.2.9.2. Mediana – diámetro mediano – diámetro medio geométrico

En este método, la mediana es el logaritmo del tamaño de partícula equivalente al 50 % de la distribución de tamaño de partícula, es definido como el diámetro medio geométrico, d_g , que es también igual al diámetro mediano.

Es menos influenciado por valores extremos y es preferible a la media como una medida sola del tamaño de partícula.

Entonces el diámetro medio geométrico, d_{geo} es determinado de los logaritmos de tamaño y es definido como:

$$\log d_{geo} = \frac{\sum (n \log d)}{n}$$

4.2.9.3. Moda

La moda es el máximo valor numérico en la curva de frecuencia-tamaño, representa el tamaño que sobresale con más frecuencia; es usado con menos frecuencia que la media o la mediana. En una distribución absolutamente simétrica los valores de la media, mediana, y la moda son el mismo.

4.2.9.4. Desviación estándar

La desviación estándar (desviación estándar geométrica σ_g) es la pendiente de la curva en la línea resultante una vez normalizada, Es igual a la proporción del 84.13 % partículas por debajo del tamaño dividido entre el 50 %, o la proporción de tamaño del 50 % dividido entre el 15.87 % de partículas por debajo del tamaño.

La desviación estándar σ da una indicación de la uniformidad del tamaño de partícula dentro de una muestra. En la información de la figura 46 hay una probabilidad del 68 % de que una partícula en la muestra se encuentre dentro de $\pm 1 \sigma$. y una posibilidad del 95 % que este dentro de $\pm 2 \sigma$.

La desviación estándar σ Es una indicación de que la distribución alrededor de la media y es casi idéntica para una distribución por peso y por números.

Entonces la desviación estándar geométrica σ_{geo} es determinada de los logaritmos del tamaño y es definida como:

$$\log \sigma_{geo} = \sqrt{\frac{\sum [n(\log d - \log d_{geo})^2]}{\sum n}}$$

4.2.10. Conversión de distribuciones

Especificando si los datos representados son una distribución por número (obtenido por una técnica de conteo como la microscopia) o como una distribución por peso (obtenido por métodos como el de tamizado) los resultados no serán los mismos.

Basado en distribuciones de frecuencia de tamaño trazadas en un gráfico de logaritmo-probabilidad Hatch y Choate han desarrollado ecuaciones que relacionan varios tipos de diámetros por el uso del diámetro medio geométrico y desviación estándar para convertir un tipo del diámetro a otro ya sea de una distribución por peso a una distribución por número y viceversa; el significado de las diferencias en las dos distribuciones es aparente, sin embargo ellos se relacionan con la muestra

Las ecuaciones para la conversión relacionadas entre ellas son descritas posteriormente; pero deben ser utilizadas con precaución, si las distribuciones no se ajustan estrechamente al modelo logaritmo-normal, es preciso proceder con cautela y dejar bien determinado al referirse a aquellas propiedades, definiciones y métodos que han sido adoptados y seguidos para obtener los valores indicados. La frecuencia o el porcentaje de partículas totales dependen del método de expresión

4.2.11. Moderaciones a la conversión de diámetros

La conversión de una distribución de número a superficie o distribución de volumen es una aproximación si las partículas no son esféricas, esta estimación debe ser usada sólo para comparación, es el mismo material molido, porque es esta partícula dependiente de la forma.

Esta distribución es la más usada frecuentemente para describir sistemas farmacéuticos, aunque otras funciones de distribución también han sido desarrolladas

Aunque el diámetro por peso y por número, tengan poco significado práctico, su importancia engaña en la observación de que las distribuciones por número y por peso cuando una vez normalizadas son paralelas. En otras palabras, la desviación estándar (σ_g) en ambas es la misma.

Este es intuitivamente esperado, desde entonces, como enfatizado antes eligiendo un parámetro de tamaño, mientras que la longitud medida, el área o el volumen de la partícula pueden diferenciarse proporcionalmente, la distribución no puede ya que es fundamentalmente independiente de cualquier tamaño aplicado a las partículas constituyentes y es sin dimensiones.

Para un análisis de tamaño de partícula significativo, las muestras analizadas deben ser representativas del volumen de polvo.

La obtención de esta muestra representativa no siempre es fácil, dada la tendencia que tienen las partículas a la segregación de tamaño; según la homogeneidad del polvo pueden ser empleadas, diferentes formas de muestreo.

Una variedad infinita de curvas de frecuencia de tamaño tienen un promedio dado; por lo tanto, un tamaño medio no suficientemente para caracterizar cualquier muestra de partículas. En contraste, una curva de distribución de frecuencia de tamaño es suficiente describe una muestra de partículas porque esto expresa las frecuencias de por ciento de las partículas de un grupo de tamaño particular.

(BRITAIN, 1995, Pág. 158-161)(PARROT, 1971, Pág. 3-9)(GENNARO, 1998, Pág. 2452) (DARR, 1981, Pág. 48)
(WELLS, 1988, Pág. 202-204)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1020-21)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2268)
(LANCHMAN, 1986, Pág. 24-25)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 131-137)(MARTIN, 1983, Pág. 497-501)
(HELMAN, 1984, Pág. 1150-1152, 1171)(RICHARDSON, 2002, Pág. 9-11)

Diámetro	Distribución por número	Distribución por peso
Media geométrica $d_{geo} = \frac{\sum(n \log d)}{\sum n}$		$\log d_{geo} = \log d_{geo}' - 6.9078 \log^2 \sigma_{geo}'$
Media aritmética $d_{avc} = \frac{\sum(nd)}{\sum n}$	$\log d_{avc} = \log d_{geo} + 1.151 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_{avc} = \log d_{geo}' - 5.756 \log^2 \sigma_{geo}'$
Media de superficie $d_s = \frac{\sum nd^2}{\sum n}$	$\log d_s = \log d_{geo} + 2.3026 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_s = \log d_{geo}' - 4.6052 \log^2 \sigma_{geo}'$
Media de volumen $d_v = \sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}}$	$\log d_v = \log d_{geo} + 3.4539 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_v = \log d_{geo}' - 6.9078 \log^2 \sigma_{geo}'$
Media de volumen-superficie $d_{vs} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	$\log d_{vs} = \log d_{geo} + 5.7565 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_{vs} = \log d_{geo}' - 1.1513 \log^2 \sigma_{geo}'$
Media de Peso-momento $d_{wm} = \frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	$\log d_{wm} = \log d_{geo} + 8.059 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_{wm} = \log d_{geo}' + 1.151 \log^2 \sigma_{geo}'$

Tabla 22. Definiciones de diámetros estadísticos de sistemas de partículas no-uniformes en términos de parámetros de curvas de distribución de tamaño por número y por peso planteadas por Hatch-Choate

4.3. Métodos de análisis para determinación de tamaño de partícula

Con frecuencia el tamaño de las partículas se mide junto con la separación del polvo en fracciones según su tamaño. Los procesos básicos para medir para medir y clasificar son técnicas directas e indirectas:

Directas.- miden dimensiones reales de partículas promedio de una escala de calibración, como es la microscopía y el tamizado.

Indirectas.- aprovechan alguna característica de la partícula que se pueda relacionar con su tamaño, como la velocidad de sedimentación, permeabilidad o propiedades ópticas.

Hay numerosos métodos de medición que están disponibles para la determinación del tamaño de partícula pero sólo algunos de estos son utilizados ampliamente en la práctica farmacéutica, los más comunes, como la microscopia, tamizado, sedimentación determinación del volumen de partícula y rastreo de corriente, son los empleados y ninguna de las mediciones de los métodos son verdaderamente directas.

Las técnicas en uso para tal fin utilizan el tamizado para las partículas mayores y el distinto comportamiento en la sedimentación para las más finas. Otros métodos, como pueden ser, medidas de porosidades de lechos estáticos, absorción de luz por suspensiones, adsorción de gases en las superficies sólidas, velocidad de disolución en determinados solventes, observación directa al microscopio, etc., que dan valores más seguros cuando se aplican a las fracciones más finas, pero que presentan el inconveniente de ser de tediosa aplicación y requerir aparatos especiales.

En resumen la microscopía es un método principal importante y utilizado en la medición de partículas, estas con un tamaño menor a la malla 60 (250 μm) es necesario preparar una pequeña dispersión de pequeñas cantidades de una muestra de polvo en aceite mineral u otro medio líquido en el cual las partículas puedan fácilmente humedecerse y no solubilizarse para observar la forma de la partícula a través de un microscopio.

El microscopio óptico y la sedimentación por gravedad se utilizan con partículas de tamaño de 1 a 100 μm de diámetro, aunque el microscopio permite la observación de la partícula el resultado obtenido es probablemente el menos directo que los resultados de los otros métodos y sólo dos de las tres dimensiones de la partícula son vistas normalmente.

La microscopia óptica es limitada en la variedad de aumentos convenientes para el trabajo rutinario, teniendo un límite superior aproximado de 600x, además este límite de aumento no impide la investigación de la mayoría de los materiales farmacéuticos, sin embargo este es el método más simple, pero lamentablemente es el más aburrido. La microscopia de luz puede ser usada para conferir la información en las propiedades internas de pequeñas partículas, fibras, y películas.

Tanto la microscopia óptica como de electrones ha encontrado el uso apropiado para la caracterización de sólidos farmacéuticos.

El trabajo de microscopia de electrones puede ser realizado en niveles de aumento extraordinariamente altos (hasta 90,000X en la mayor parte de unidades), y las imágenes que pueden ser obtenidas contienen un grado considerable de la información tridimensional.

El método de sedimentación indica un tamaño de partícula relativamente a la proporción en la cual la partícula desciende a través de un medio de suspensión. Como la sedimentación es una característica importante de las suspensiones, el tamaño de los sólidos suspendidos debería ser expresado como el diámetro de Stokes.

La medición del volumen de la partícula usando un aparato Counter Coulter permite a uno calcular un diámetro volumen equivalente, es un método de conductividad, basado en el desplazamiento de volúmenes de electrolito de partículas muestreadas, mide los cambios en la resistividad de este electrolito, a medida que éste lleva las partículas una por una, a través de un pequeño orificio, pero la técnica no provee ninguna información sobre la forma.

La dispersión de luz-láser, usa el principio de la extinción del área de partícula entre una fuente de luz láser y un detector, son extensamente usados para análisis de volumen rutinario e investigación.

Las técnicas de dispersión de luz, sedimentación en centrifugas o ultracentrifugas, espectroscopia de correlación de fotones y microscopía electrónica son útiles con partículas aún más finas. Y así en todos los casos el tamaño puede o no compararse con lo obtenido por el microscopio o por otros métodos, el tamaño es más directamente aplicable al análisis para el cual está interpretado.

No se consideran aquellas operaciones industriales como flotación, concentración, sedimentación gravitatoria o centrifugada, separaciones magnéticas o electrostáticas, que buscan separar materiales granulares heterogéneos en sus constituyentes (minerales, carbón, etc.).

(MARTIN, 1983, Pág. 502)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1025)(LANCHMAN, 1986, Pág. 24)(BRITAIN, 1995, Pág. 128)
(WELLS, 1988, Pág. 198-199)(HELMAN, 1984, Pág. 1150, 1167)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 128)
(GENNARO, 1998, Pág. 2453)

4.3.1. Microscopía

En la farmacia ha de emplearse una determinación microscópica de tamaño de partícula sobre todo en sustancias que han de usarse en pomadas o suspensiones oftálmicas, o cuya resorción se inflencie inmediatamente por el tamaño de partícula.

A pesar de la aparición de otros métodos para medir el tamaño de partícula, se emplea el método de microscopía ya que se considera uno de los métodos directos más exactos para la medición de la distribución de tamaño, es un método sencillo y una herramienta muy eficaz, el tamaño se determina en modo directo e individual por comparación con una escala calibrada que está incorporada al microscopio, el tamaño se define por la medición del diámetro.

Se reporta que se emplea en una amplitud de tamaños como a continuación se describen:

Definición de tamaños de partícula medidos		Autor
1	se utiliza generalmente para tamaños de partícula de unos 1-100 μm .	(DARR, 1981, Pág. 44)
2	La variedad de tamaño eficaz para analizar partículas por la microscopía óptica es aproximadamente 0.25 a 100 μm	(BRITAIN, 1995, Pág. 162)
3	Es un procedimiento utilizado para partículas muy pequeñas, desde malla 200 (0.074 mm) hasta 0.2 μm .	(HELMAN, 1984, Pág. 1172)
4	Para la luz blanca, un microscopio ordinario es usado para medir partículas de 0.4 a 150 micras	(LANCHMAN, 1986, Pág. 26)
5	Es posible usar un microscopio ordinario para una medición de tamaño de partícula en el rango de 0.2 μm a 100 μm .	(MARTIN, 1983, Pág. 502)
6	El método microscópico es útil en la variedad de tamaño 0.5 a 100 μm .	(PARROT, 1971, Pág. 11)
7	Análisis microscópico (1-100 μm)	(RICHARDSON, 2002, Pág. 6)

Tabla 23. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de microscopía (diferentes autores)

Es evidente que el límite de aplicación de este método es determinado por el poder de acercamiento de la lente; una partícula no puede tener resolución si su tamaño está cerca de la longitud de onda de la fuente luminosa. Con lentes especiales y luz ultravioleta, el límite inferior puede ser ampliado a 0.1 micras; en el ultramicroscopio la resolución es mejorada por el empleo de una iluminación de campo oscuro, la gama de tamaño del ultramicroscopio llegan de 0.01 a 0.2 micrones

El procedimiento de microscopía puede proporcionar resultados muy precisos, detalles sobre forma, hábito de cristal, y posibilitan, una diferenciación entre partículas sencillas y aglomerados dentro de la muestra; puede utilizarse un microscopio óptico de luz normal para la determinación del tamaño.

El microscopio tiene dos aplicaciones principales en la práctica farmacéutica, el primero implica la cristalografía básica que está relacionada con: (a) estructura de cristal y hábito, (b) morfología, (c) el polimorfismo y solvatos; y en segundo término el análisis de tamaño de partícula.

En sí este método requiere una muy pequeña cantidad de la muestra, no necesita ninguna calibración por otros métodos, y el equipo es relativamente barato para adquirir y mantener.

Incluso cuando otras técnicas son usadas para medir el tamaño de partículas, los estudios de microscopía son en general recomendados por apoyar sus conclusiones

(DARR, 1981, Pág. 44)(WELLS, 1988, Pág. 192)(BRITAIN, 1995, Pág. 162) (LANCHMAN, 1986, Pág. 26) (GENNARO, 1998, Pág. 2453)

4.3.1.1. Equipo utilizado

El microscopio óptico presenta dos clases dependiendo cual de ellos se use, de luz reflejada o luz transmitida; los microscopios de luz reflejada refleja detalles de la superficie de pequeños, relativamente espesos, opacos objetos como son los cristales aglomerados, tabletas, cápsulas, materiales empacados, etc. Y esto tiene claramente un lugar en cualquier laboratorio relacionado con el procesamiento de fármacos, los microscopios de luz transmitida son usados especialmente cuando son equipados con accesorios polarizados para observaciones en una escala más pequeña.

(BYRN, 1999, Pág. 69)

4.3.1.2. El microscopio de luz

El microscopio compuesto es esencialmente una lupa de dos etapas, una lente (o la combinación de lentes), llamada objetivo, forma una verdadera imagen de un objeto iluminado y una segunda lente (o la combinación de lentes), denotada como el ocular, actúa como una lupa simple cuyo objeto es proyectar la verdadera imagen formada por el objetivo.

Una profundidad grande del foco es muy deseable, ya que esto permitirá al observador discernir varios estratos en el objeto sin reenfoque el sistema. La profundidad de foco varía aproximadamente como el cuadrado de la longitud focal, e inversamente con la abertura numérica.

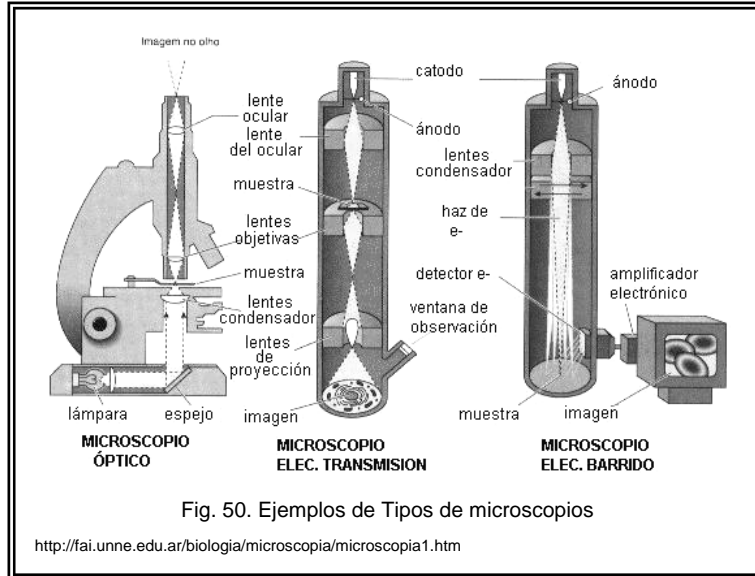


Fig. 50. Ejemplos de Tipos de microscopios

<http://fai.unne.edu.ar/biologia/microscopia/microscopia1.htm>

La utilización adecuada de un microscopio dependerá del poder de su resolución, magnificación y la profundidad de campo. La magnificación es el producto de los números del ocular y del objetivo, la magnificación máxima es 1000 veces la abertura numérica. La profundidad del campo también está relacionada con la abertura, disminuyéndose cuando esta última se incrementa. Una profundidad grande del campo es útil cuando se evalúan partículas de muchos diferentes materiales (BRITTAİN, 1995, Pág. 131-134,163)

4.3.1.3. Método de microscopia

El método microscópico es el más común para contar y medir partículas, en el grado de tamaño subtamizado, la muestra que es representativa acorde al método de microscopio, se somete a una preparación, se realiza una mezcla de varios miligramos de polvo de la sustancia a examinar en un medio líquido de dispersión en el cual la muestra sea insoluble, preparando una emulsión o suspensión; para muchas sustancias resulta apropiado el uso de parafina líquida, la preparación de la muestra es un factor clave.

De la muestra bien mezclada ya preparada se toman una o dos gotas, esta muestra es colocada en un portaobjetos limpio de un microscopio; siendo esto el proceso de "montado" el portaobjetos es colocado en una placa mecánica y usualmente la luz directa pasa a través de la muestra y una ampliación semejante es seleccionada.

En el ocular del microscopio óptico hay la adición de una escala calibrada, es un micrómetro óptico filar de cruce, produce una división de la imagen con la cual se mide en el ocular, este dispositivo colocado es un graticulo u ocular con tramas de círculos y cuadrados, son usados para comparar el área de cada partícula en el campo microscópico con uno del patrón numerado.

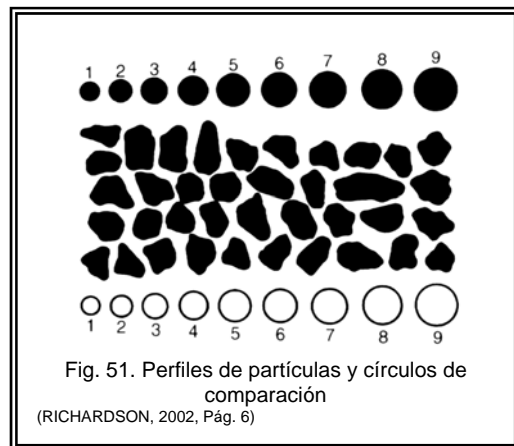


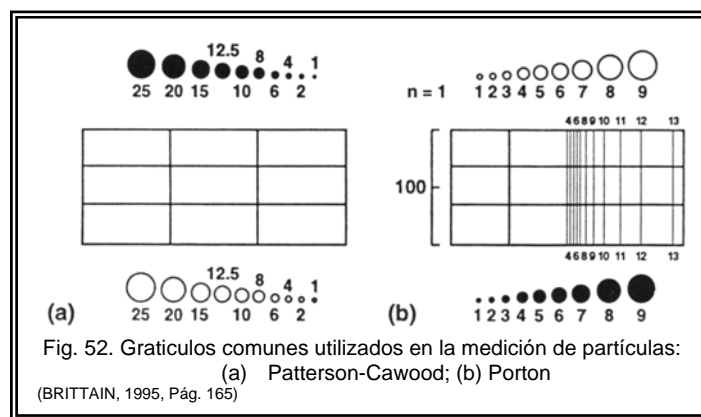
Fig. 51. Perfiles de partículas y círculos de comparación

(RICHARDSON, 2002, Pág. 6)

Este micrómetro filar es conducido por un tambor de micrómetro calibrado y el tambor de micrómetro es calibrado con un micrómetro de etapa de modo que las lecturas puedan ser expresadas en cualquier unidad deseada. Un micrómetro de etapa calibrado es necesario para calibrar el micrómetro óptico porque el aumento no es igual al producto del aumento nominal del objetivo y el ocular.

La trama movable se enfoca superponiéndose en cada partícula y el filamento de cruce es movido al borde de una partícula eligiendo una dirección de lectura, se mide la mayor dimensión de la partícula según la dirección elegida o también el número de partículas que mejor caben uno de los círculos numerados es registrado, el campo es cambiado y el procedimiento es repetido con otro círculo numerado según el graticulo empleado y la lectura del tambor del micrómetro es tomada.

Dos graticulos comunes son el graticulo Patterson-Cawood, que hace graduar discos en una serie aritmética, mientras el graticulo Porton son discos graduados en una serie basada en $\sqrt{2hr}$



Éste último es considerado el más extensamente aplicable, sobre todo por la medición de partículas irregulares, es decir, partículas no esféricas.

En contraste con el micrómetro de etapa, la medida de partículas con un graticulo da el área de partícula, de la cual el número superficial medio puede ser determinado, para medir partículas, los círculos del graticulo del área conocida en el graticulo son sobrepuestos hasta que sea encontrado el que mejor encaja en la partícula; el área superficial es usada entonces para estimar el tamaño de partícula; es muy usado para medir las dimensiones, y conocer los diámetros de las partículas medidas sobre la diapositiva el diámetro promedio de un sistema de partículas es obtenido midiendo campos de partículas de manera aleatoria a lo largo de una línea fija dada.

La distribución del tamaño de partículas en una muestra puede ser obtenida por mediciones de los campos, el número total de estos para ser contados depende del número de partículas por campo; en principio. Varios autores proponen la cantidad de partículas que deben ser medidas aplicadas a este método.

	Cantidad de partículas a medir	Autor
1	Para proporcionar datos según las estadísticas, un mínimo de 200 partículas deberían ser medidas.	(PARROT, 1971, Pág. 11)
2	Con respecto al número de partículas contadas, la sociedad americana de pruebas y materiales ha recomendado que el número de partículas medidas en una variedad de tamaño dada debiera ser al menos de 25.	(BRITTAİN, 1995, Pág. 166)
3	El número de partículas que deben ser contadas (alrededor de 300 a 500) en orden para obtener una buena estimación de la distribución hecha.	(MARTIN, 1983, Pág. 503)

4	La British Standard en un conteo microscópico recomienda al menos 625 partículas; si la distribución de tamaño de partícula es amplia, puede ser necesario contar más partículas; si la distribución de tamaño de partícula es estrecha, únicamente 200 partículas pueden ser suficientes.	(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)
5	Un análisis estadístico sobre la distribución de tamaño de partícula exige el que se abarque muchas partículas (300-1000).	(DARR, 1981, Pág. 45)

Tabla 24. Relación de partículas a contar en el método de microscopía (diferentes autores)

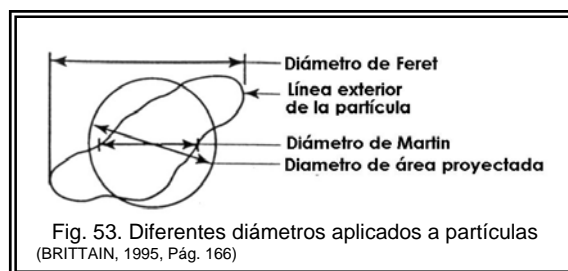
El campo puede ser proyectado en una pantalla en la cual las partículas son medidas más fácilmente o tomarse fotografías cuando el portaobjetos está preparado y proyectado, la medida de la partícula puede ser calculada de varias maneras.

Un diámetro de interés es el diámetro medio geométrico, d_{geo} ; este es en particular útil si se desea comparar el diámetro microscópico con uno que es estimado por el método de tamizado, d_{geo}' ; Para datos de microscopía, el d_{geo} puede ser obtenido usando la relación:

$$\log d_{geo} = \frac{\sum(n \log d)}{\sum n}$$

El diámetro medio geométrico puede ser encontrado por el antilogaritmo del logaritmo d_{geo} . Varios métodos son empleados para colocar la medida a partículas por microscopía óptica.

Para partículas esféricas, el diámetro basta, pero para partículas no esféricas, se emplean descripciones alternativas.



El diámetro de Feret (dF) es la distancia entre dos tangentes en lados opuestos de la partícula, perpendicular a la dirección fija de la exploración.

El diámetro de Martin (dM) es la longitud de uno, paralela a una dirección fija, bisecando la imagen de partícula.

El diámetro de área proyectado (dA) representa el diámetro de un círculo cuya área iguala el área proyectada de la partícula y discrepa entre dM y dF . El diámetro proyectado da la mejor estimación del área seccional de cruce de la partícula. Este parámetro, sin embargo, no es en particular útil en caso de partículas irregulares como agujas o fibras.

Se muestra que todos estos diámetros son de dos dimensiones y no incluyen un factor de forma por lo que una variedad de formas de partícula pueden estar presentes. Por esta razón recientemente, se han propuesto diferentes descriptores de forma de partícula para la caracterización de sustancias farmacéuticas.

4.3.1.4. Representación de datos

El reporte de datos del análisis microscópico de productos farmacéuticos deberá incluir la variedad de tamaño (en micrones), ordenándose los diámetros de partículas calculados en diferentes clases de tamaños de partículas (por ejemplo 1-10 μm , 10-20 μm , 20-30 μm , etc).

El diámetro medio de partícula (d), el diámetro obtenido por esta técnica es del interés sólo estadístico, es llamado diámetro estadístico o diámetro equivalente (diámetro del círculo de superficie igual a la de la proyección) calculado a partir de dos dimensiones, la diferencia entre las dos lecturas es el diámetro de la partícula, por lo que un factor de forma no puede ser calculado; ese valor se considera como diámetro de la partícula y luego se promedian todos los valores anotados en la muestra.

Los diámetros más útiles para estudiar sistemas farmacéuticos son aquellos relacionados con peso, superficie, o volumen de las partículas.

El número de partículas en el rango (n), la exactitud de la medición dependerá de haber tomado una muestra representativa y de medir un número de partículas lo bastante grande para que los resultados no cambien al medir un número más grande a manera de estar seguros estadísticamente y de haber eliminado los errores inherentes al método.

El porcentaje de partículas en la proporción y el por ciento acumulativo de partículas en la proporción. Se gráfica una curva de distribución tamaño frecuencia para la determinación de sus diámetros estadísticos de la distribución.

Nunca la examinación microscópica de una muestra debe ser complicada siempre y cuando otros métodos de análisis de partícula estén siendo usados y la presencia de aglomerados y partículas de componentes puedan ser detectados a menudo.

Algunos aparatos automáticos de conteo y medida posibilitan el abarcar rápidamente un gran número de partículas.

(DARR, 1981, Pág. 44-45)(HELMAN, 1984, Pág. 1172)(MARTIN, 1983, Pág. 502-503) (BYRN, 1999, Pág. 73)
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 138-140) (LANCHMAN, 1986, Pág. 26-27)(BRITTAİN, 1995, Pág. 162-169)
(RICHARDSON, 2002, Pág. 6)(PARROT, 1971, Pág. 11)

4.3.1.5. Recomendaciones en el método de microscopía

1. Para la observación de la muestra bajo el microscopio basta generalmente un aumento de 100 veces, si las sustancias son especialmente finas se precisa uno mayor.
2. Todas las partículas son medidas a lo largo de una línea arbitraria fija.
3. Una variedad de fluidos que se montan con viscosidades diferentes e índices refractivos están disponibles; se prefiere un fluido más viscoso para minimizar el movimiento Browniano de las partículas.
4. Se recomienda que las partículas no sean mezcladas usando barras de cristal o espátulas metálicas, con esto puede conducir a la fractura; un pequeño cepillo de pelo de camello es preferible.
5. Se debe tener precaución de que los índices refractivos de la muestra y el fluido no coincidan, esto hará que las partículas sean invisibles.
6. La selección del medio de montaje apropiado dependerá de la solubilidad del analito.
7. La obtención de campos de vista representativos también es importante, porque por el tamaño puede ocurrir la segregación durante la preparación de muestra.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 168-169)(LANCHMAN, 1986, Pág. 26)(DARR, 1981, Pág. 44)

4.3.1.6. Métodos modernos de análisis microscópico

En la práctica moderna han sido desarrollados el uso de microfotografías, proyecciones y escaneos electrónicos automáticos; toda esta instrumentación de reconocimiento de imagen y métodos automatizados, son usados para la determinación de la distribución de tamaño, son métodos rápidos, son más convenientes y permiten un mejor tratamiento estadístico porque se logra un conteo mucho más largo; con el uso de estas tecnologías, se puede disminuir el cansancio del operador y utilizarse para remover las limitaciones en la necesidad de la medición de los diámetros medidos por un microscopio en el conteo de las partículas realizado por observación visual.

Todos estos métodos requieren asumir ciertas suposiciones, acerca del tamaño de partícula y aglomeraciones, se aconseja la utilización del microscopio en combinación con cualquier otro de estos métodos. Por ejemplo, el uso del microscopio de electrones se puede reducir el límite inferior de tamaño alrededor de 0.001 μm .

4.3.1.6.1 Microscopía con analizador de imagen (IA)

La microscopía con analizador de imagen (IA) ofrece una alternativa muy utilizada en los métodos de conteo de partículas dinámicos, este método depende del uso de software especializado para medir y analizar una imagen de video, muchos trabajos se han hecho en software para analizar tamaños de partícula y esos métodos siguen desarrollándose con el mejoramiento de la tecnología en computadoras.

El análisis de imagen (IA) describe un sistema asistido por ordenador que trata y analiza imágenes digitalizadas. El interior del scanner contiene una tira de la película fotosensible en el frente y un filamento de flujo de electrones enfocado en el reverso. Cuando la luz golpea la película, un aumento de carga que es proporcional a la intensidad de la imagen, la carga viaja a la reverso de la película, donde es explorado por el flujo de electrones. Cuando el flujo es explorado, los pulsos eléctricos son emitidos y convertidos entonces a series de valores digitales.

Cada valor digital en una serie se menciona como un elemento de imágenes o píxeles y en cada píxel es asignado un valor numérico relacionado con su resplandor, conocido como su nivel gris. El píxel también es asignado, coordenadas relacionadas con su posición dentro de la imagen (es decir, coordenadas x, y) y es almacenada para el procesamiento.

Para analizar un objeto particular, se pone primero un nivel gris "el umbral" se define el fondo, la resolución espacial del sistema, el análisis de imagen es definida por el número de píxeles dentro de la imagen digital.

La resolución más grande, la más estrecha imagen digitalizada igual a la imagen en tiempo real. Antes del procesamiento, pueden ser aplicados varios filtros matemáticos para realzar el detalle de imagen y la deformación de sombreado correcta.

Una ventaja poderosa del analizado de imagen (IA) es el gran realce de la imagen del microscopio óptico, con el ojo humano, la respuesta a la luz entrante es logarítmica y está directamente relacionada con la proporción del resplandor menos el resplandor de fondo dividido por el resplandor, se refirió como contraste de imagen.

El análisis de imagen puede ser usado para determinar una variedad de parámetros morfométricos, incluso área, diámetro de Feret, diámetro de Martin, proporción de aspecto (la proporción de mínimo al máximo diámetro de Feret), perímetro, longitud, anchura y factor de forma [la proporción de área / (perímetro)²], que puede estar relacionado con formas de partícula específicas, Además han sido desarrollados métodos cuantitativos para medir la forma de partícula.

Los diferentes acercamientos estadísticos también han sido aplicados a la prueba para ayudar a mejorar la fiabilidad minimizando el número total de medidas. Con respecto al tamaño de partícula, las medidas son comúnmente expresadas en términos de diámetro máximo de Feret usando los algoritmos de medición de líneas que se cruzan o rodean coordenadas; un tipo adicional de la medida implica resumir todos los píxeles dentro de la imagen digitalizada para obtener el área, que puede ser convertida entonces a su diámetro circular equivalente.

Este método es considerado más preciso que los demás, pero no puede ser aplicado a todas las formas de partícula. El aumento de microscopio debe ser optimizado usando estándares del diámetro conocido para asegurar la exactitud; un aumento más amplio no garantiza la mejor exactitud. La preparación de muestra es también importante; es decir, las muestras deberían ser bien dispersadas para minimizar la aglomeración, y el contraste de imagen debería ser tan alto como sea posible.

Finalmente, habría que ser consciente que el análisis de imagen mide el tamaño a algoritmos que pueden generar errores cuando es aplicado a partículas irregulares. Las pequeñas partículas tienden a correr hacia los bordes del fluido en el que se monta y entonces los campos en esta área deberían ser examinados junto con aquellos en el centro; y cada partícula a ser medida debe ser puesta con cuidado y enfocada para determinar exactamente sus límites externos.

La fotomicrografía es con frecuencia empleada, se debe fotografiar el campo de vista y medir las partículas en una impresión ampliada, se puede mejorar el contraste entre partículas y su fondo, así como proporcionar un registro permanente de la muestra; los resultados son útiles, sin embargo, requieren el enfoque cuidadoso del objeto, la opción de la película apropiada, y la optimización del tiempo de exposición.

(BRITAIN, 1995, Pág. 166-169)(BYRN, 1999, Pág. 73-74)(MARTIN, 1983, Pág. 503)(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)
(RICHARDSON, 2002, Pág. 6)

4.3.1.7. Usos de la microscopía

Puede ser aplicada a cada lote de sustancia química que se examina con microscopio, las microfotografías son útiles como una indicación aproximada del tamaño de las partículas, también para determinar la consistencia del tamaño de las partículas y las características de los cristales y ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas y de las propiedades de las características de los cristales en diferentes partidas; en las etapas tempranas de síntesis químicas; en el comportamiento si se modifica un paso en la síntesis orientan en el estudio sobre los efectos que el cambio puede haber producido sobre las características de los cristales.

Hay que tener en cuenta que la microfotografía solo ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de partículas, la mayoría de los polvos farmacéuticos tienen componentes en la variedad 0.5-300 μm en el diámetro.

Sin embargo, las distribuciones son a menudo más pequeñas, típicamente 0.5-50 μm para asegurar la homogeneidad de mezcla y la disolución rápida.

(GENNARO, 1998, Pág. 2221-2222)(WELLS, 1988, Pág. 192)

Microscopio	Intervalo de tamaño operacional (μm)
Transmisión de electrones	0.001-1
Exploración de electrones	0.1-10
Mono-objetivo	1.0-100
Estereo binocular	10-1000

Tabla 25. Tipos de microscopio y su intervalo de tamaño

4.3.1.8. Ventajas del método de microscopía

El método de microscopía presenta algunas ventajas entre las que se encuentran

- a. Proporciona una representación visual directa de las partículas medidas.
- b. Tiene un bajo costo del equipo con buena precisión.
- c. Permite obtener información acerca de la forma.
- d. Permite obtener información acerca de la longitud y la anchura.
- e. Permite obtener información relativa acerca de la dimensión.
- f. Permite un registro permanente mediante fotografías.

(GENNARO, 1998, Pág. 2453)(BRITAIN, 1995, Pág. 162)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 138-139)(DARR, 1981, Pág. 44)

4.3.1.9. Desventajas del método de microscopía

El método de microscopía presenta algunas desventajas entre las que se encuentran

- a. El largo tiempo requerido para medir la muestra de polvo.
- b. Requiere de mucha mano de obra.
- c. Es bastante aburrido y tedioso.
- d. Se requiere de más habilidad que otras técnicas.
- e. Requiere de técnicas para preparar los portaobjetos.
- f. La resolución máxima es la que fija los límites inferiores de las partículas que se pueden medir.
- g. El diámetro obtenido es de sólo dos dimensiones de la partícula, largo y ancho.
- h. No hay estimación de la profundidad (grosor) de la partícula.
- i. Hay una variación considerable entre operadores, ya que es sujeto a la interpretación humana.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 27) (DARR, 1981, Pág. 44)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 139)(MARTIN, 1983, Pág. 503)
(GENNARO, 1998, Pág. 2453)(BRITAIN, 1995, Pág. 162)

4.3.2. Análisis de mallas, (Tamizado o cribado)

El análisis de mallas o tamizado probablemente sea uno de los métodos más antiguos, sencillo y quizá el más ampliamente utilizado en la caracterización de la proporción de gránulos presentes en un polvo, calcular cuantitativamente los componentes de un polvo por sus diferentes tamaños de partícula y aún se utiliza para establecer una distribución de tamaño de partícula de los polvos.

(GENNARO, 1998, Pág. 2224, 2455) (SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2000) (LIEBERMAN, 1981, Pág. 150) (PARROT, 1971, Pág. 11) (DARR, 1981, Pág. 45)

Algunas de las propiedades de las partículas pueden ser usadas para clasificar polvos, solo dos son importantes, la primera, esta basada en la habilidad para que la partícula pase a través de una abertura; esto es propiamente tamizado o también cribado.

La segunda emplea las fuerzas de arrastre sobre una partícula en movimiento a través de un fluido, el término clasificación es en algunas ocasiones restringido a este método de separación, pero aquí los términos usados son elutriación y sedimentación.

En general el tamizado, es aplicado a la separación de partículas toscas y la sedimentación para partículas finas, tamices y pantallas son ampliamente empleadas para la clasificación de materiales relativamente toscos.

Para partículas muy grandes (mayores a 0.5 pulgadas) se utiliza un plato robusto con perforaciones. Para aplicaciones farmacéuticas los tamices son para partículas mucho más pequeñas y entonces los tamices empleados son en forma de mallas tejidas.

(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)

Varios autores plantean los diferentes tamaños de partícula que son abarcados en la utilización de tamices.

Definición de tamaños de partícula		Autor
1	el límite inferior de aplicación generalmente, se considera ser de 50 micrones.	(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)
2	“dentro del tamaño de malla 325 (44 μm) y más.”	(GENNARO, 1998, Pág. 2224)
3	el límite inferior usado en una malla tejida con malla 200/in. (70-80 μm micrómetros)	(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)
4	El límite para el uso de tamices en la medición del tamaño de partícula es de 44 μm .	(PARROT, 1971, Pág. 11)
5	Para medir el tamaño (y la distribución de tamaños) de las partículas en el intervalo de tamaños comprendidos entre 3 y 0.00 15 in. (76 mm y 38 μm)	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1023)
6	El tamizado en seco es útil para la medida de partículas con diámetros superiores a 44 μm (malla 325).	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1025)
7	es aplicable a los materiales más diversos con tamaños entre 8 y 10 cm y malla 400 (37 micrones).	(HELMAN, 1984, Pág. 1172)
8	si se tiene extremo cuidado, puede ser empleado para tamizar materiales tan finos como 44 micrómetros.	(MARTIN, 1983, Pág. 503)

Tabla 26. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de tamizado (diferentes autores)

Esta técnica permite obtener datos para el análisis de tamaño en condiciones controladas que generalmente sirven como una guía aproximada para la evaluación de materias primas y determinar la necesidad de molerlos y también puede juzgarse la acción de molido de las máquinas trituradoras.

(GENNARO, 1998, Pág. 2224, 2455-2456)(DARR, 1981, Pág. 45)

La eficacia del tamizado es definida como la proporción de la masa de material que pasa el tamiz al que es capaz del pasar, esto se diferenciará según el tamaño del material. Puede asumirse que la proporción de paso de partículas de un tamaño dado por la pantalla es proporcional al número o masa de partículas de aquel tamaño en la pantalla en cualquier instante.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 5)

4.3.2.1. ¿Que es un tamiz?

Un tamiz consiste básicamente de una cacerola con un fondo tejido de alambre con aberturas cuadradas, las superficies de tamizado se deben tener en cuenta, ya que uno de los factores a considerar en ellos es el tamaño y la forma de la abertura, cuya selección se determina por el tamaño de las partículas que se van a separar, los tamices de ensayo también están elaborados con telas tejidas con alambres metálicos, tela de cedazo, barras separadas por espacios estrechos y láminas perforadas, los mayormente empleados son los de alambre tejido para pruebas farmacéuticas.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1023)(GENNARO, 1998, Pág. 2456)

Un tamiz solo puede ser usado para separar partículas más grandes que un tamaño especificado de aquellos que son más pequeños, proporcionan barreras mecánicas que permiten a la separación de partículas sobre la base del tamaño debajo de $38\ \mu\text{m}$ (malla 400); el material subtamizado desciende en la variedad de aproximadamente 1 a $38\ \mu\text{m}$. Los tamices utilizados poseen diámetro y espaciado cuidadosamente especificados, es decir las dimensiones están cuidadosamente estandarizadas.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 169-170)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1023)(HELMAN, 1984, Pág. 1173)

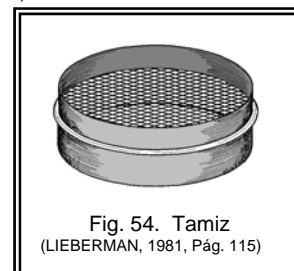


Fig. 54. Tamiz
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 115)

También hay tamices producidos por técnicas como fotograbado y electroformado que están disponibles con aberturas desde $90\ \mu\text{m}$ hacia abajo tanto como $5\ \mu\text{m}$, otros disponibles son los tamices de micromalla pueden ampliar el límite inferior a 10 micrones.

(MARTIN, 1983, Pág. 503)(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)(GENNARO, 1998, Pág. 2455-2456)

4.3.2.2. Aberturas de un tamiz

En la práctica farmacéutica comúnmente se utilizan tamices para cerciorarse que el tamaño de partícula ha sido propiamente reducido, el término "malla" es empleado para denotar las aberturas de la malla metálica en el tamiz y cada tamiz se identifica con esto, debido a que convencionalmente, los tamices tienen aberturas cuadradas, el tamaño de estas se determina indicando la longitud del lado del cuadrado para los tamices grandes o bien el número de aberturas por unidad de longitud (cm. o pulgada) para los tamices más finos, es decir el número de aberturas por pulgada o centímetro lineal, el tamaño de las aberturas varía con el diámetro del alambre compuesto en el entrelazado.

Por lo tanto los tamices son tamices estándar y deben estar calibrados, ya que son elaborados con la tela metálica que tiene un tamaño apertura conocida, sin embargo, las aberturas reales son menores que las correspondientes al número de mallas, debido al espesor de los alambres.

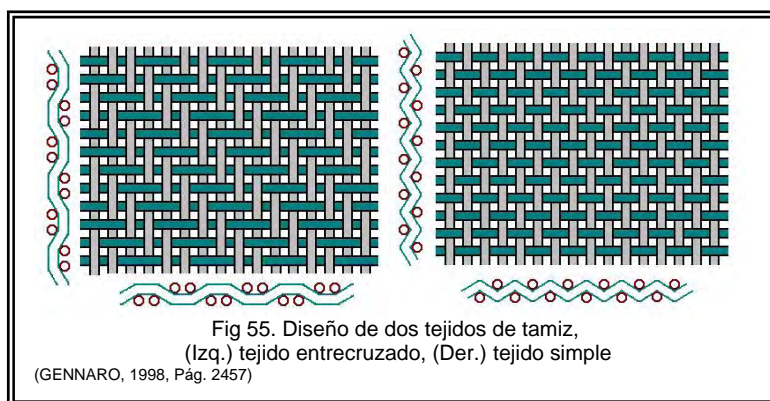


Fig 55. Diseño de dos tejidos de tamiz,
(Izq.) tejido entrecruzado, (Der.) tejido simple
(GENNARO, 1998, Pág. 2457)

Se piensa que el límite práctico para la disposición de tamiz es de $38\ \mu\text{m}$, (el límite inferior práctico de los tamices de alambre tejido es de unos $43\ \mu\text{m}$ (malla 325), GENARO) aunque el progreso haya sido hecho en tamices de malla pequeña en vías de desarrollo y pantallas de electro depósito para analizar partículas debajo de este tamaño.

El tamizado es más generalmente aplicable a partículas más grandes, es decir, encima de $75\ \mu\text{m}$, donde la caracterización microscópica se hace cada vez más difícil.

Sin tener en cuenta el método de agitación, los tamices usados deberían encontrar estándares aplicables y ser calibrados.

La calibración puede ser hecha con referencias de cuentas de cristal, o por la observación microscópica directa de las aperturas. Los tamices deben examinarse con regularidad mediante pruebas de uso y sujetos a la limpieza rigurosa antes de que se introduzca una nueva muestra.

(HELMAN, 1984, Pág. 1173)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1023-1024)(PARROT, 1971, Pág. 11)(PARROT, 1977, Pág. 19)
(BRITTAİN, 1995, Pág. 170,172) (MARTIN, 1983, Pág. 503)(GENNARO, 1998, Pág. 2455-2456)

4.3.2.3. Prueba de tamizado

En la práctica al realizar una determinación a menudo se utiliza un conjunto o una serie, "o una proporción", de tamices estándares calibrados, acoplados uno sobre otro, de modo que el tamiz más pequeño quede en el fondo y el más grande en la parte superior, es decir en orden decreciente de tamaño de malla, por los cuales debe pasar el material o en un único tamaño si así es requerido.

Para un análisis de tamizado se desea que el tamiz pueda ser acomodado en la base con cinco tamices y el tamiz más amplio en la parte superior, siendo al menos 5 ó 6 los tamices empleados; se determina una distribución del tamaño de partícula, que consiste en una clasificación por tamaños a partir de las clasificaciones de los tamices utilizados, los cuales son estandarizados.

La muestra es cuidadosamente pesada y posteriormente se coloca en el tamiz superior, entonces implicaría posteriormente el proceso de cernir el polvo, el conjunto se somete a agitación por medio de sacudidas mecánicas, que hacen vibrar los tamices, siendo la adecuada facilita la caída del sólido por gravedad a través de los orificios de las mallas en la serie de tamices para que el material baje.

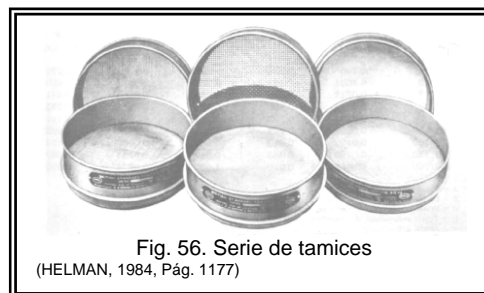


Fig. 56. Serie de tamices
(HELMAN, 1984, Pág. 1177)

Las partículas pasan las aberturas siendo acomodadas en tamaños sucesivos, colocándose el material hasta alcanzar un tamiz, lo suficientemente pequeño, para retener a las partículas, aquellas que logran pasar a través de todos los tamices terminan en un plato sólido que es la base que sostiene a los tamices, y después de que los tamices son sacudidos por un predeterminado periodo de tiempo, se pesa la cantidad de muestra retenida que es conservada sobre cada uno de los tamices.

Los resultados son reportados en base a las fracciones acumuladas, cada fracción se considera formada por partículas de igual dimensión y precisamente la media entre la abertura del tamiz que dejó pasar y la de aquel en que quedó retenido; permitiendo conocer el porcentaje de material retenido en cada uno de los tamices y así el material es determinado en una variedad de tamaños dada obteniéndose una distribución de tamaño de peso del material.
(BRITTAİN, 1995, Pág. 170-171)(BYRN, 1999, Pág. 104)(DARR, 1981, Pág. 45-46) (Mc. CABE, 2003, Pág. 1024)
(GENNARO, 1998, Pág. 2455-2456)(MARTIN, 1983, Pág. 503)(PARROT, 1971, Pág. 12)(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)
(HELMAN, 1984, Pág. 1172, 1177)

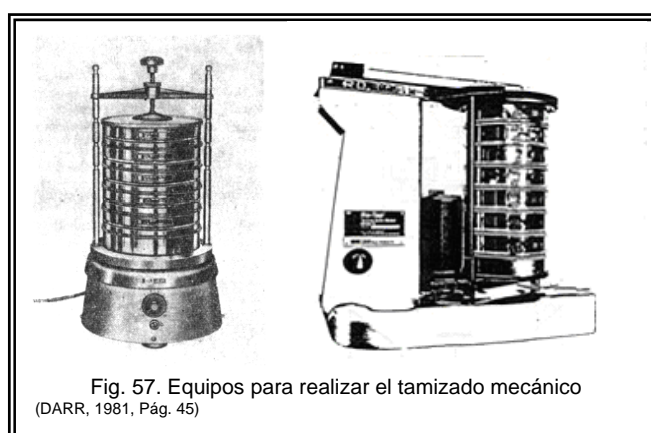
4.3.2.4. Tipo de movimiento

El tipo de movimiento influye en el tamizado, la agitación que se hace a mano facilita el pasaje a través de los orificios, pero es mejor colocando la pila de tamices encima de una plataforma apoyada sobre elásticos para un movimiento mecánico, el sacudimiento mecánico proporciona valores menos dispersos por lo tanto más reproducibles que el tamizado manual, autores proponen:

(DARR, 1981, Pág. 46)(HELMAN, 1984, Pág. 1177)

Descripción del tipo de movimiento		Autor
1	el movimiento vibratorio es lo más eficiente, seguido sucesivamente por movimiento de golpe lateral, movimiento de golpe de asentar, el movimiento rotatorio y circular.	(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)
2	El movimiento del tamiz durante la agitación mecánica suele ser: 1.- horizontal, tiende a aflojar las aglomeraciones de partículas que están en contacto con su superficie y que permite que la más pequeñas lo atraviesen. 2.- vertical, sirve para agitar y mezclar las partículas para que lleguen las más pequeñas a la superficie del tamiz y lo atraviesen.	(GENNARO, 1998, Pág. 2455)
3	La plataforma apoyada es sacudida por medio de un movimiento excéntrico.	(HELMAN, 1984, Pág. 1177)

Tabla 27. Descripción de los tipos de movimiento aplicado a un ensayo de tamizado (diferentes autores)



4.3.2.5. Tiempo de duración

El tiempo es un factor importante en el tamizado, la carga o el grosor de polvo por unidad, el área de tamiz influye en tiempo de tamizado; para un juego dado de tamices, el tiempo requerido para tamizar un material dado es aproximadamente proporcional a la carga colocada sobre el tamiz, autores proponen: (LANCHMAN, 1986, Pág. 27)

Tiempo de duración		Autor
1	“durante un tiempo determinado, de unos 20 minutos.”	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1024)
2	“durante un tiempo prudencial o hasta constancia de peso (15 a 20 min).”	(HELMAN, 1984, Pág. 1177)
3	“Es sacudido a continuación por un determinado tiempo (en general 5-10 min).”	(DARR, 1981, Pág. 46)
4	“después de sacudir una cantidad conocida de la muestra durante un tiempo especificado”	(BRITAIN, 1995, Pág. 171)
5	“El polvo es agitado por un periodo de tiempo definido”	(MARTIN, 1983, Pág. 503)

Tabla 28. Relación de tiempos reportados para realizar un ensayo de tamizado (diferentes autores)

4.3.2.6. Factores que influyen en el tamizado

El tamizado es un medio rápido, conveniente de poner tamaño a partículas más grandes como gránulos o excipientes gruesos en el estado seco. Pero mientras el tamizado es relativamente simple de utilizar, varias consideraciones deberían ser tenidas presentes evaluando o comparando resultados.

Estos factores incluyen características de la muestra: la cantidad, la forma de partícula, por ejemplo, partículas alargadas de forma acicular requieren más tiempo para que cambie su orientación y pasen las aberturas de malla rectangulares porque caen verticalmente, el contenido de humedad y la atracción electrostática pueden influir en la capacidad de las partículas de pasar por aberturas de malla, también influyen el tipo de movimiento, el tiempo de tamizado y la carga, chorros de aire, inversión periódica súbita del movimiento del tamiz y ciclos continuos, es recomendable estandarizarlos.

Las partículas finas, es decir, aquellas debajo de 38 μm pueden ser en particular problemáticas cuando ellas tienden a acumularse o aglomerarse; ningún método en especial es usado para prevenir atascamiento y la agregación de polvo, esta tendencia puede ser reducida disminuyendo la cantidad de muestra cargada.

(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)(GENNARO, 1998, Pág. 2455-2456)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)
(DARR, 1981, Pág. 46)(BRITAIN, 1995, Pág. 172)

Es importante que cualquier agitación no sea tan vigorosa porque la reducción de tamaño ocurre, además las pantallas son por lo general bastante frágiles y fácilmente dañadas por un tratamiento áspero. En general, si el sólido es grande y más abrasivo, es más resistente la pantalla o tamiz requerido.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 6)

4.3.2.7. Tamizado manual o mecánico

El uso de más de un operador a menudo contribuye a la variación en resultados. Como tamizar a mano es intrínsecamente muy difícil de estandarizar, el uso de un agitador mecánico de tamices puede ser preferible.

Nótese que la Farmacopea estadounidense (USP) especifica tiempos de agitación, así como pesos de muestra según el aspecto de partícula (es decir, gruesa contra fino). Las recomendaciones adicionales en cuanto a tamices de prueba, tamaño de muestra, tamizando el procedimiento, y la determinación del tiempo de punto final han sido propuestas para tamizar productos farmacéuticos.

(BRITAIN, 1995, Pág. 172)

4.3.2.8. Tamizado por chorro de aire (Air-jet)

En los tamices oscilantes no se deben excluir se los fenómenos de abrasión que conducen a una modificación del tamaño de partícula, esto puede evitarse mediante, ya que en ocasiones como una alternativa a la sacudida mecánica de tamices es utilizado el tamizado por chorro de aire (air-jet). De acuerdo con los tamaños de tamiz fijados no pueden recogerse partículas con un tamaño por debajo de 50 μm mediante un análisis por tamiz.

En este proceso, los flujos de aire son usados para controlar el movimiento de partícula por las aberturas de malla, el éxito de esta técnica, sin embargo, depende de la capacidad de las partículas para ser bien dispersadas en la corriente de aire, que es difícil si las partículas tienden a acumularse.

(BRITAIN, 1995, Pág. 172)(DARR, 1981, Pág. 46)

4.3.2.9. Tamizado húmedo

El tamizado puede ser realizado con el material húmedo o seco, generalmente se realiza en seco. Autores proponen tamaños de partículas que han llegado a clasificarse por esta técnica:

Definición de tamaños de partícula		Autor
1	Se han clasificado partículas de 6 – 150 μm utilizando tamices electroformados.	(GENNARO, 1998, Pág. 2456)
2	el análisis de tamizado húmedo se utiliza para diámetros inferiores a 10 μm .	(Mc. CABE, 2003, Pág. 1025)

Tabla 29. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de tamizado húmedo (diferentes autores)

En el tamizado húmedo, el material es lavado regularmente sobre el tamiz o la pantalla y la obstrucción es prevenida con un solvente líquido adecuado que generalmente es agua y que también en ocasiones se emplea el agua para disolver fijadores indeseables puede hacerse rociando la superficie del tamiz y el material a medida que se lo envía al tamiz o directamente cargando éste con una pasta líquida del material.

Alternativamente el tamizado en húmedo se utiliza en casos como:

1	Polvos que por su finura o características propias, tiendan a flocular obteniendo resultados poco confiables.
2	Polvos que faciliten la formación de aglomerados y la retención de polvos por adherencia sobre la superficie de las partículas mayores.
3	Algunas sustancias hidrófobas que resisten la humectación, con agua pueden tamizarse húmedas agregando líquido orgánicos como éter de petróleo, acetona o alcohol.
4	Eliminar contaminación superficial, para partículas que tienden a aglomerarse.
5	Partículas que tienden a reaccionar con el oxígeno o la humedad.
6	Partículas imposibles de tamizar en seco.

Tabla 30. Relación de casos en los que se puede utilizar el método de tamizado húmedo

Este tiene la desventaja obvia, sin embargo, que puede ser necesario secar el material después. Con el tamizado en seco, el material es a veces cepillado ligeramente sobre la pantalla para formar una hoja delgada (fino).

(BRITAIN, 1995, Pág. 172)(HELMAN, 1984, Pág. 1172)(RICHARDSON, 2002, Pág. 6) (GENNARO, 1998, Pág. 2456)

4.3.2.10. Ventajas del método de análisis de mallas (tamizado)

- 1 El tamizado es el método más extensamente usado para la medición de la distribución de tamaño de partícula.
- 2 Es un método barato, simple, y rápido.
- 3 Puede ser completado en un corto tiempo.
- 4 La eficiencia del tamizado aumenta mucho cuando se recurre a técnicas de tamizado por vía húmeda.
- 5 No involucra ninguna destreza especial por parte del operador.
- 6 Presenta una pequeña variación entre operadores.
- 7 Si las condiciones de tamizado son correctamente controladas, este método tiene aplicaciones útiles en el desarrollo de formas de dosis sólidas.

(HELMAN, 1984, Pág. 1178)(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)(PARROT, 1977, Pág. 20)(GENNARO, 1998, Pág. 2224)
(BRITAIN, 1995, Pág. 173)

4.3.2.11. Desventajas del método de análisis de mallas (tamizado)

También en el método de análisis por tamizado hay desventajas, esta situación contribuye a la variabilidad comparando fuentes de datos de diferentes tamices.

- 1 En el gran tamaño de muestra requerida y/o sobrecarga de los tamices.
- 2 A la tendencia a la obstrucción de los tamices debido a la carga estática que hacen adherirse a las partículas entre sí.
- 3 La dificultad de la determinación del punto en el cual la fracción procesada esta completa (duración)
- 4 La intensidad de la agitación.
- 5 Tamaño muy pequeño de las partículas.
- 6 A la obstrucción mecánica por atascamiento de partículas más grandes o irregulares al pasar de un tamiz a otro..
- 7 Cierta grado de humedad que facilita la formación de agregados.
- 8 Características de adherencia de ciertos materiales pegajosos.
- 9 Alta proporción de partículas con tamaño casi idéntico al de abertura del tamiz, provocan amontonamiento de partículas en el tamiz.
- 10 Éstos son partículas gruesas que son cercanas en el tamaño a una apertura de malla; ellos pueden o realmente poder no pasar por las aperturas durante el procedimiento de tamizado.
- 11 Tamices finos son extremadamente frágiles y deben ser empleadas con gran cuidado
- 12 Una dificultad importante de este método es la producción de tamices de aberturas uniformes, en particular cuando la malla es muy fina.
- 13 Sólo es posible una exacta clasificación de los componentes de un polvo de acuerdo con la anchura de malla cuando las partículas tengan una forma aproximadamente esférica.

(DARR, 1981, Pág. 46)(MARTIN, 1983, Pág. 503)(BRITAIN, 1995, Pág. 172)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)
(GENNARO, 1998, Pág. 2224, 2455-2456)(HELMAN, 1984, Pág. 1178)(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2000)

4.3.2.12. Representación de resultados

Para hacer un informe de datos de tamaño de partícula farmacéuticos, las recomendaciones deben ser tomadas en cuenta, ya que realmente el material varía en el tamaño y ninguna de las expresiones indica el tamaño medio verdadero del materia, es decir, la media aritmética o geométrica de las aberturas de malla no indica el verdadero tamaño media del material y las partículas de un tamaño dado pueden ser encontradas en varios tamices.

Sin embargo, usando un procedimiento uniforme y el tratamiento de datos adecuado puede ser realizado y los datos que se pueden emplear son:

- (1) tamaño de tamiz
- (2) masa coleccionada en cada tamiz
- (3) porcentaje de la muestra coleccionada en cada tamiz
- (4) porcentaje acumulativo de la muestra retenida en cada tamiz
- (5) porcentaje de la muestra que pasa cada tamiz

Para poder obtener una curva de de distribución válida.

(PARROT, 1971, Pág. 12)(BRITAIN, 1995, Pág. 171) (PARROT, 1977, Pág. 19)

Puesto que las partículas en un tamiz han pasado a través del tamiz situado inmediatamente encima de él, se necesitan dos números para especificar el intervalo de tamaños de un incremento, uno para el tamiz a través del cual pasa la fracción y otro para el tamiz sobre el que es retenida. Así, la notación 100/150 o bien 100-150 significa que se trata de la fracción de partículas que pasó a través del tamiz 100 y quedó retenido por el tamiz 150; o también; 100/150 quiere decir, a través de la malla 100 y sobre la malla 150.

(HELMAN, 1984, Pág. 1177)(Mc. CABE, 2003, Pág. 1024)

Cuando el material pasa a través de dos tamices este material es clasificado cuando habiendo pasado por un tamiz y retenido en el tamiz más fino adyacente con la abertura más pequeña, el diámetro de las partículas puede ser considerado como el tamaño de la apertura en el tamiz más grande y el más fino; sería el tamaño promedio aritmético o geométrico de las aperturas de los dos tamices o de las dos mallas, ejemplo: $(0.42 \text{ mm} + 0.25 \text{ mm})^{1/2}$ o 0.324 mm.

En cualquier caso el tamaño elegido debería ser declarado y usado en todas partes del estudio, y así las partículas son clasificadas en subgrupos con un rango de tamaño limitado.

(PARROT, 1971, Pág. 11-12)(PARROT, 1977, Pág. 19-20)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 150)

Cuando las partículas retenidas sobre cada tamiz se retiran y son pesadas, las masas de los incrementos individuales sobre cada tamiz se convierten en fracciones de masa o en porcentajes y puede calcularse fácilmente la composición porcentual de masa del polvo de la muestra total en tamaños.

Los resultados se tabulan para mostrar la fracción de masa de cada incremento sobre el tamiz en función del intervalo del incremento del tamaño de las mallas (clase de tamaño de partícula o intervalo de clase), el cual es restringido para la selección de tamaños de tamices disponibles en el análisis por tamizado, las fracciones y el porcentaje acumulado se presentan a veces comenzando por el tamiz superior y se expresan como la fracción mayor que un tamaño proporcionado.

Ya que una partícula que presenta su dimensión más pequeña puede pasar por el tamiz, las partículas clasificadas por tamices tendrán una algo amplia distribución de tamaños.

(Mc. CABE, 2003, Pág. 1024-1025)(DARR, 1981, Pág. 46) (PARROT, 1971, Pág. 11)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 150)

Para visualizar la distribución de tamaños en la muestra original, los valores obtenidos se grafican y con tal objeto se han propuesto algunos tipos de representación gráfica; complejas y variadas medidas han sido empleadas para obtener curvas frecuencia de tamaño, un método simple empleado utiliza tamices estandarizados para obtener una curva de distribución peso-tamaño y que permite calcular el promedio del tamaño de partícula.

(HELMAN, 1984, Pág. 1178)(PARROT, 1977, Pág. 19)

En general una distribución de tamaño de partícula de una preparación homogénea seguirá una curva normal de frecuencia o curva Gaussiana, la cual se caracteriza por una media y una desviación estándar, las desviaciones en el proceso de un sólido indica un sesgo de la distribución.

Asumiendo una distribución logaritmo-normal, un gráfico del tamaño de partícula contra el porcentaje acumulado de las partículas demasiado pequeñas por debajo del tamaño puede ser usado para determinar el diámetro de peso medio geométrico d_{geo} , es decir, el tamaño correspondiente al valor del 50 %.

En los gráficos acumulativos se representan en abscisas las aberturas de malla y en ordenadas las fracciones en peso, del total, que pasan a través del tamiz. Esta última representación es para hacerla también para los retenidos en vez de para el material que ha pasado

Asumiendo una distribución logaritmo normal el porcentaje acumulativo por el peso del polvo retenido en el tamiz es graficado en una escala de probabilidad contra el logaritmo de la media aritmética de tamaño de abertura de dos tamices adyacentes, el diámetro medio geométrico del peso d_{geo} y la desviación estándar geométrica pueden ser gráficamente estimados directamente de la línea pendiente del gráfico.

Los gráficos son específicos cada serie de tamices y en las representaciones de tipo acumulativo, son independientes del juego de tamices utilizado, para lograr una mejora en el gráfico obtenido, dispersando los puntos representativos en la zona de los finos, se recurre a la utilización de escalas logarítmicas.

Los resultados que se obtienen por tamizado para partículas muy finas, debajo de malla 200 no son seguros en razón de las desventajas que se presentan.

Si la distribución de peso obtenida por el tamizado sigue una distribución logaritmo-probabilidad o probabilidad normal, las ecuaciones de Hatch-Choate permiten la conversión de una distribución por peso a una distribución por número.

(MARTIN, 1983, Pág. 501-503) (PARROT, 1971, Pág. 13)(BRITAIN, 1995, Pág. 161,171) (BYRN, 1999, Pág. 104) (PARROT, 1977, Pág. 19)(HELMAN, 1984, Pág. 1178-1181)(LANCHMAN, 1986, Pág. 26-27)

Un ejemplo típico del tratamiento de datos produce una línea recta, el material puede ser considerado una distribución Gaussiana logaritmo-normal. Una línea curva o múltiples segmentos en el gráfico trazado, sin embargo, indican una distribución polimodal

El valor de σ_{geo} está relacionado para probar la dispersidad, y dentro de un sistema monodisperso este posee el valor de la unidad (~1), mientras valores mayores que uno guarda una correlación con la polidispersidad de la muestra.

Un valor aproximado a la unidad es por lo general deseable cuando la molienda o micronización de polvos farmacéuticos para conservar la homogeneidad de producto, por ejemplo la examinación de una curva puede determinar si un componente farmacéutico como una suspensión inyectable ha sido propiamente reducida a un estado de subdivisión requerido. Así es posible adjudicar al sólido diversas dimensiones medias, de acuerdo a la aplicación consecutiva de ellas, o bien, calcular la superficie específica o el área total de las partículas e inclusive llegar a un valor aceptable para el número total de partículas

(BRITAIN, 1995, Pág. 171-172)(PARROT, 1971, Pág. 11)(PARROT, 1977, Pág. 19)(HELMAN, 1984, Pág. 1181)

Son tamices estándares aquellos que han sido calibrados de modo que ellos puedan ser usados para la determinación de tamaño, hay varias series de tamices, que son descritos a continuación.

British fine mesh (B.S.S. 410)			I.M.M.			U.S. Tyler			U.S. A.S.T.M.		
Tamiz no.	Apertura nominal		Tamiz no.	Apertura nominal		Tamiz no.	Apertura nominal		Tamiz no.	Apertura nominal	
	in.	µm		in.	µm		in.	µm		in.	µm
						325	0.0017	43	325	0.0017	44
						270	0.0021	53	270	0.0021	53
300	0.0021	53				250	0.0024	61	230	0.0024	61
240	0.0026	66	200	0.0025	63	200	0.0029	74	200	0.0029	74
200	0.0030	76							170	0.0034	88
170	0.0035	89	150	0.0033	84	170	0.0035	89			
150	0.0041	104				150	0.0041	104	140	0.0041	104
120	0.0049	124	120	0.0042	107	115	0.0049	125	120	0.0049	125
100	0.0060	152	100	0.0050	127	100	0.0058	147	100	0.0059	150
			90	0.0055	139	80	0.0069	175	80	0.0070	177
85	0.0070	178	80	0.0062	157	65	0.0082	208	70	0.0083	210
			70	0.0071	180				60	0.0098	250
72	0.0083	211	60	0.0083	211	60	0.0097	246	50	0.0117	297
60	0.0099	251							45	0.0138	350
52	0.0116	295	50	0.0100	254	48	0.0116	295	40	0.0165	420
			40	0.0125	347	42	0.0133	351	35	0.0197	500
44	0.0139	353				35	0.0164	417	30	0.0232	590
36	0.0166	422	30	0.0166	422	32	0.0195	495			
30	0.0197	500				28	0.0232	589			
25	0.0236	600									
22	0.0275	699	20	0.0250	635	24	0.0276	701	25	0.0280	710
18	0.0336	853	16	0.0312	792	20	0.0328	833	20	0.0331	840
16	0.0395	1003				16	0.0390	991	18	0.0394	1000
14	0.0474	1204	12	0.0416	1056	14	0.0460	1168	16	0.0469	1190
12	0.0553	1405	10	0.0500	1270	12	0.0550	1397			
10	0.0660	1676	8	0.0620	1574	10	0.0650	1651	14	0.0555	1410
8	0.0810	2057				9	0.0780	1981	12	0.0661	1680
7	0.0949	2411				8	0.0930	2362	10	0.0787	2000
6	0.1107	2812	5	0.1000	2540	7	0.1100	2794	8	0.0937	2380
5	0.1320	3353				6	0.1310	3327			
						5	0.1560	3962	7	0.1110	2839
						4	0.1850	4699			
									6	0.1320	3360
									5	0.1570	4000
									4	0.1870	4760

Tabla 31. Tamaños para series de tamices estándar

(RICHARDSON, 2002, Pág. 5)

4.3.3. Sedimentación

El método de sedimentación es basado en la dependencia del grado de sedimentación de las partículas relacionado con su tamaño, una distribución por peso de una muestra de polvo en un rango de subtamizado puede ser determinada por uso de uno de varios métodos de sedimentación, los cuales pueden ser en un medio gaseoso o en un medio líquido; la velocidad de caída puede estar determinada con un plato de balance o por monitoreo de la sedimentación de las partículas con ayuda de un haz de luz o rayos X.

Los tamaños de partícula que abarca este método esta descrito a continuación:

	Definición de tamaños de partícula medidos	Autor
1	Los métodos de Sedimentación pueden ser usados sobre una clasificación de tamaño de 1 a 200 micrones	(LANCHMAN, 1986, Pág. 27)
2	La sedimentación y métodos de elutriación (> 1 μm)	(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)

Tabla 32. Relación de tamaños de partículas abarcados por el método de sedimentación (diferentes autores)

El tamaño de partícula obtenido por el método de sedimentación es expresado por la ecuación de Stokes, que demuestra la relación entre el tiempo de sedimentación de la partícula en proporción al tamaño de partícula, y se puede obtener una curva de distribución de peso-tamaño que permite el cálculo del tamaño promedio de las partículas.

La Ecuación de Stokes:

$$v = \frac{x}{t} = \frac{d^2(\rho - \rho_0)g}{18\eta} \quad \text{ó} \quad d_{Stokes} = \sqrt{\frac{18\eta x}{(\rho - \rho_0)gt}}$$

La ecuación es aplicable exactamente sólo para esferas, que descienden libremente, sin obstáculos a una velocidad constante.

Donde d_{Stokes} es el diámetro de Stokes, también es expresado como: d_s , o d_{st} .

d es el diámetro de la partícula expresado en μm

v es la velocidad de sedimentación en cm•sec⁻¹.

η es la viscosidad del fluido de dispersión en poise.

x/t es la velocidad de sedimentación.

x es la distancia de descenso en cm.

t , es el tiempo en segundos.

g es la constante de la aceleración de la gravedad.

ρ es la densidad de la partícula de polvo en g•cm⁻³.

ρ_0 es la densidad del medio de dispersión para la sedimentación es expresado en g•cm⁻³.

Si se asume que todas las partículas son esféricas, este método puede evaluar el tamaño de partícula en términos de las esferas equivalentes, el cual tiene la misma velocidad de sedimentación, en condiciones de flujo laminar es la base de muchas técnicas usadas para la caracterizar partículas finas.

Al utilizar el método de sedimentación para medir el tamaño de partículas irregulares, habría que comprender que el diámetro obtenido es un tamaño relativo equivalente a aquel de una esfera que tiene la misma proporción de sedimentación; y esta ley sería aplicable a partículas con forma irregular de varios tamaños tan largos como el diámetro que se obtiene, es un relativo tamaño de partícula equivalente a esa esfera que desciende a la misma velocidad como el de la partícula que está bajo el estudio.

El factor de forma afectará la proporción de sedimentación; en general, la mayor irregularidad y la desviación de una forma esférica, será más lenta la velocidad de sedimentación.

Para la utilización de la ecuación de Stokes, se asume que las partículas para ser medidas son al principio uniformemente distribuidas y que descienden independientemente una de otra. Estos preceptos son válidos para suspensiones diluidas; sin embargo, si la concentración excede el 5 %, las partículas comienzan a interactuar con la posible coagulación.

Los métodos de sedimentación son dos tipos principales; el primero es conocido como el método de la pipeta Andreasen, y el segundo método implica medir paulatinamente mediante una balanza las porciones descendidas sobre un plato, es el método de balance y un tercero es llamado método del hidrómetro.

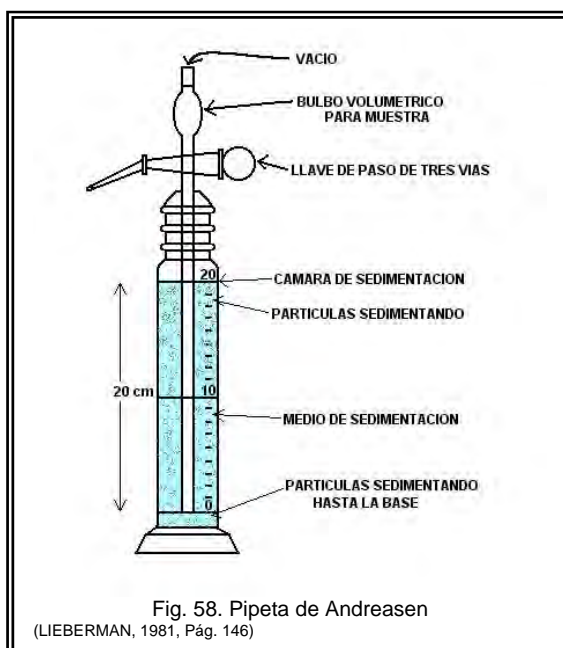
En los años recientes estos métodos de sedimentación han sido reemplazados en el laboratorio de polvos por los difractómetros, estos difractómetros tiene una ventaja de velocidad, pero los problemas ocurren en la interpretación de las señales difractadas de luz.

4.3.3.1 Método de la pipeta Andreasen

El método de la pipeta (Andreasen) es el método más simple y comúnmente usado del análisis de tamaño de partícula; este aparato está basado en la ecuación de Stokes, y además está diseñado para la sedimentación en un medio líquido en el cual la muestra no se disuelva, es decir no sea soluble, en algunos casos puede ser empleada el agua o algún otro solvente que pueda ser fácil y completamente evaporado por calor o por vacío.

La pipeta Andreasen consiste usualmente de un recipiente de 550 mL que contiene una pipeta de 10 mL asegurada, está cerrado por dentro hasta el fondo con un tapón de vidrio. El tapón del recipiente es agitado para distribuir las partículas uniformemente a través de la suspensión y mediante un baño la temperatura permanece constante.

En este aparato el líquido de sedimentación es llenado hasta la línea superior; es preparada una suspensión del 1 al 2 % de polvo de la muestra en el medio líquido que contiene el agente defloculante, la muestra es abstraída de la suspensión, es pesada y predispersada en una pequeña cantidad del medio de sedimentación y es colocada en la pipeta la parte superior de la columna a un nivel horizontal con el medio de sedimentación y el tiempo cero es tomado, fijando intervalos de tiempo.



En los intervalos prefijados de tiempo, las muestras son retiradas de una profundidad específica sin turbar la suspensión son constantes, estos pueden ser 5, 10, 20, mL, se limpia, se pre-tara en platos y el medio de sedimentación se evapora, el residuo de la muestra ya seco, se pesa y se determina la cantidad sedimentada.

Como los tamaños de las partículas no son uniformes, las partículas se hunden a diferentes velocidades la distribución de tamaño y la concentración de las partículas varían a lo largo de la longitud de la suspensión y como la sedimentación ocurre, las partículas más grandes se asentan a una velocidad más rápida y bajan a punta de pipeta más pronto que las partículas más pequeñas.

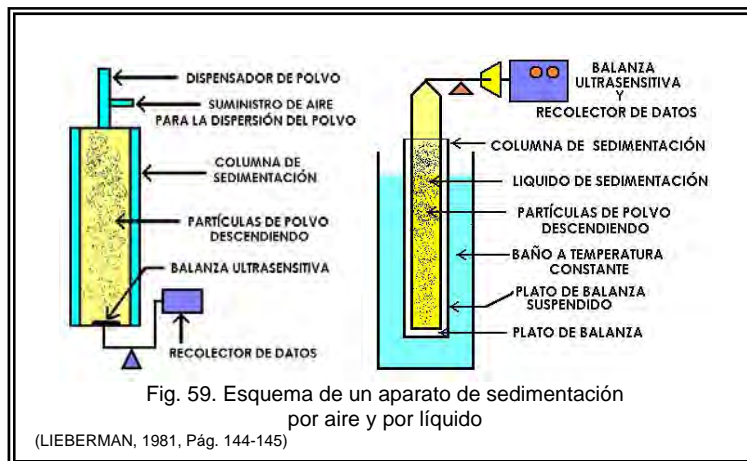
Mediante la ecuación de Stokes, el diámetro de partícula que corresponde a cada intervalo de tiempo, se calcula con x que es la altura del líquido encima del final inferior de la pipeta en el tiempo t cuando cada muestra es retirada. También pueden deducirse de la ecuación los tiempos de sedimentación para determinados tamaños de partícula y sus alturas de caída.

4.3.3.2. Método de sedimentación en plato

En el segundo método, que implica el uso del equilibrio de sedimentación, las partículas descienden en un plato de una balanza, en equilibrio, que es continuamente pesada, esto puede ser en aire o un líquido en el cual no sea soluble un medio, en estos métodos la distribución por peso es obtenida por dejar un polvo dispersado para sedimentar y pesando las partículas en cada intervalo de clase separadamente y/o acumulativamente en una balanza.

Un ejemplo es la “balanza de sedimentación Canh”; permite pesar directamente las partículas en determinados momentos a medida que caen en un sistema líquido; y otro ejemplo es el Micromerógrafo que es utilizado en la sedimentación por aire.

El peso es grabado acumulativamente contra el tiempo, el tiempo B, es solo una variable en la ecuación, creando el cambio en el diámetro (los otros componentes en la ecuación son constantes, como el diámetro cambia es dependiente en el cambio del tiempo).



4.3.3.3. Análisis de datos

A partir del peso de la muestra seca, se expresa como el peso o porcentaje del peso total del sedimento final; el porcentaje por el peso de la suspensión inicial se calcula para partículas que tienen tamaños más pequeños que el tamaño calculado por la ecuación de Stokes para ese tiempo establecido, el peso de cada residuo de la muestra es llamado “peso por debajo del tamaño” y la suma de los pesos sucesivos es conocido como el “peso acumulativo por debajo del tamaño”

Así se tiene la posibilidad de calcular la distribución de tamaños en la muestra original, el por ciento acumulativo por el peso “por debajo del tamaño” puede ser graficado en una escala de probabilidad contra el diámetro de la partícula en una escala logarítmica. Un gráfico del logaritmo del tamaño contra el por ciento acumulativo del peso “por debajo del tamaño” en una escala de probabilidad produce una línea directa que permite la evaluación de diámetro medio geométrico y la desviación estándar, el diámetro geométrico medio corresponde en el gráfico al 50 % y la desviación estándar al 84.13%.

Con estos dos valores, la distribución por peso obtenida de la sedimentación puede ser convertida en la distribución de número por el empleo de las ecuaciones de Hatch y Choate.

4.3.3.4. Precauciones que deben ser tomadas en el método de sedimentación

1. Varias precauciones deben ser observadas cuando se usa este método
2. Control de la temperatura del medio de sedimentación, el control de temperaturas cuidadoso (preferentemente a ± 0.1 °K) es necesario para suprimir corrientes de convección. El límite más bajo del tamaño de partícula es puesto por la importancia de un creciente del movimiento Browniano para partículas cada vez más pequeñas.
3. Es recomendable la examinación microscópica de la muestra predispersada.
4. Concentración de la partícula en el medio de sedimentación, Los análisis de sedimentación deben ser realizados en concentraciones que son suficientemente bajas para efectos interactivos entre partículas para ser insignificantes de modo que su velocidad terminal de caída pueda ser tomada como igual contra aquellos de partículas aisladas. Si la concentración de la suspensión no excede el 2 %, no hay ninguna interacción significativa entre las partículas y ellas se establecen independientemente una de otra.
5. Muchas veces se utilizan cámaras de sedimentación gravitacional para la separación en gran escala de partículas relativamente gruesas del orden de 100 μm .
6. Cuando el tamaño de partícula es muy pequeño, inferior a 0.05 micrones y hasta 0.01 micrones, la velocidad de sedimentación es excesivamente lenta. En tales casos se han propuesto métodos que utilizan dispositivos centrífugos para acelerar el proceso.

4.3.3.5. Ventajas del método de sedimentación

- a) El análisis por pipeta según Andreasen implica un pequeño gasto instrumental.
- b) La obtención de resultados relativamente precisos.

4.3.3.6. Desventajas del método de sedimentación

- a) En situaciones reales hay interferencia entre las partículas, falta de uniformidad y turbulencia lo cual genera patrones de uniformidad más complejos.
- b) El agente de defloculación debe ser encontrado para cada muestra, este hará que las partículas se encuentren libres y separadas para que descendan a través del medio.
- c) Las partículas no deben ser agregadas o amontonadas en la suspensión, tales grupos descenderían más rápidamente que las partículas individuales y se obtienen resultados erróneos.
- d) Las muestras son evaporadas y pesadas o analizadas por los medios apropiados corrigiendo para el agente defloculante que ha sido adicionado.

(DARR, 1981, Pág. 47)(GENNARO, 1998, Pág. 2457)(HELMAN, 1984, Pág. 1172)(MARTIN, 1983, Pág. 503-505)
(LANCHMAN, 1986, Pág. 27-28)(PARROT, 1971, Pág. 14)(PARROT, 1977, Pág. 20-21)(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)
(LIEBERMAN, 1981, Pág. 142-146)(SWARBRICK, 2002, Vol. 2 Pág. 2000-2003)

4.3.4. Método de elutriación

Este es un proceso en el las partículas están suspendidas en un fluido por lo general agua o aire que se mueve, la elutriación por aire suele producir un fraccionamiento más neto y en menos tiempo que en el que se utiliza agua, en este caso la fuerza de que es aplicada a las partículas no corresponde a la fuerza gravitacional.

El elutriador es utilizado para estudios de caracterización de tamaño y fraccionamiento de polvo fino, estos fraccionan las partículas de acuerdo a su tamaño manipulándolos en un fluido en movimiento, estas técnicas son aplicables a partículas comprendidas entre (74 micrones) y de 4 a 5 micrones.

4.3.4.1. Funcionamiento

El método de elutriación está basado en el hecho de que el aire es introducido en la parte inferior de una columna que contiene la muestra a ser medida, el aire entra en la columna a una velocidad conocida que mueve y transporta hacia arriba a las partículas; a esta cierta velocidad el aire es capaz de acarrear partículas solo de un cierto tamaño mas pequeñas y cuando la velocidad es aumentada, partículas más grandes son aerotransportadas siendo llevadas al final, de la parte superior de la columna donde hay un filtro para coleccionar el material y ser pesado posteriormente, este es el principio de la elutriación, la partícula de un tamaño de la cual la separación esta hecha siguiendo un rearrreglo para las condiciones en la cual la ley de Stoke´s es válida.

La velocidad de sedimentación de partículas pequeñas es una función de las densidades del fluido y de la partícula y del área proyectada de ésta. Por ello, para partículas de densidades uniformes la velocidad será sólo una función del área proyectada (tamaño), un análisis de tamaño completo puede ser obtenido usando velocidades fluidas sucesivamente más altas. La curva de frecuencia de tamaño es dibujada trazando el peso de partículas menos que un tamaño indicado contra el tamaño de partícula.

En todas las técnicas de elutriación en cada fracción aparecen partículas de tamaño demasiado pequeño y demasiado grande, por lo que si se desea un corte as nítido se requiere reciclado, separado en fracciones y determinando las cantidades en cada fracción, se calculan los límites de tamaño mediante la ecuación de Stoke´s o se les mide por microscopía.

Podemos decir que el método de elutriación es realmente un proceso de sedimentación inverso, porque las partículas son dispersadas en una corriente de flujo ascendente de fluido. Son de entre los primeros dispositivos usados para medir las distribuciones de tamaño de polvos por fraccionamiento en grupos de varios tamaños y pesarlos entre cada grupo.

4.3.4.2. Tipos de técnicas de elutriación

Hay dos tipos de técnicas de elutriación mencionadas a continuación:

- I. Elutriación vertical.- el fluido corre a una velocidad dada, en particular las partículas de un determinado tamaño ascienden con el fluido mientras que las más grandes sedimentan por influencia de la gravedad.
- II. Elutriación horizontal, las partículas están suspendidas en una corriente y pasan por una cámara de sedimentación y las que dejan la corriente y se acumulan en el fondo de la cámara.

(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2006)(GENNARO, 1998, Pág. 2458)(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)
(PARROT, 1971, Pág. 14)(HELMAN, 1984, Pág. 1172)(SWARBRICK, 2002, Vol. 3 Pág. 2882)

4.3.5. Técnicas de impacto e inerciales

Los dispositivos de impacto se basan en la dinámica del depósito de partículas finas en una corriente de aire que atraviesa obstáculos de forma geométrica definida o que es introducida con fuerza mediante un dispositivo de un chorro sobre un plano definido.

El impactador de cascada envía con gran fuerza aire cargado de partículas a una velocidad muy alta y uniforme, mediante una serie de chorros (cada uno más pequeño que el anterior) contra unos porta objetos de vidrio; el impacto tiene lugar en una serie de etapas, en consecuencia las partículas se clasifican por su impacto en los distintos portaobjetos, las más grandes lo hacen en los portaobjetos superiores y las más pequeñas en los inferiores; Se puede obtener análisis del tamaño directamente por procesos teóricos o por calibración previa del instrumento.

(GENNARO, 1998, Pág. 2454)

4.3.6. Método de centrifugación

El método de centrifugación es usado sólo para la determinación de tamaño de partículas muy finas o polímeros de alto peso molecular. Esencialmente, el diámetro puede ser calculado por la ecuación de Stokes, con la constante gravitacional sustituida por la aceleración centrífuga

$\omega^2 x$, donde ω es la velocidad angular en radianes por unidad de tiempo y x la distancia de la partícula del centro de rotación.

Usando los símbolos como antes definido, el diámetro es dado por:

$$d = \frac{6}{\omega} \sqrt{\frac{\eta \log[R_2/R_1]}{2t(\rho_l - \rho_s)}}$$

Donde R_2 es la distancia del eje de rotación al fondo del tubo de la centrifugadora y R_1 la distancia del eje de rotación al menisco de la suspensión.

(PARROT, 1971, Pág. 14-15)

4.3.7. Método de permeabilidad

Debido a que la instrumentación es simple y velocidad con la cual las determinaciones pueden ser hechas, los métodos de permeabilidad son ampliamente usados farmacéuticamente para la determinación de superficie específica especialmente cuando el objetivo está en controlar las variaciones lote a lote. De este método es posible obtener el diámetro de la esfera con la misma superficie específica que el polvo.

(MARTIN, 1983, Pág. 510)(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)

Estos métodos se basan en el hecho de que un gas o un líquido circule a través de un material en polvo, el umbral de la resistencia de un flujo de un fluido como el aire a través de un tapón de polvo compactado es una función de un factor como es la superficie específica del polvo (La gran área de superficie por unidad de gramo del polvo S_w)

Además depende del hecho de que en bajos índices de flujo, el flujo por una cama empaquetada es directamente proporcional a la diferencia de presión, siendo la proporcionalidad constante y proporcional al cuadrado de la superficie específica (superficie: proporción de volumen) del polvo.

Otros factores también deben ser considerados, como el área del lecho, el espacio de los poros, la caída de presión a través del lecho y la viscosidad del fluido.

La permeabilidad para una presión dada de paso al otro lado del tapón, es inversamente proporcional a la superficie específica; la medición provista anteriormente es un medio de estimación de este parámetro y de las ecuaciones es posible calcular d_{vs} .

$$S_w = \frac{\alpha_s}{\rho d_{vs} \alpha_v} \quad \text{ó} \quad S_w = \frac{6}{\rho d_{vs}}$$

(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)(GENNARO, 1998, Pág. 2454)(HELMAN, 1984, Pág. 1173)(MARTIN, 1983, Pág. 509)

La permeabilidad en lechos estáticos granulares está directamente relacionada con la superficie específica del material de relleno. Siendo que el tapón de polvo puede ser tratado como una serie de capilares en los cuales el diámetro está relacionado con el tamaño promedio de partícula. La superficie interna de los capilares es una función de la superficie del área de las partículas.

En la práctica la proporción del flujo a través del tapón o cama es afectado por:

1. el grado de compresión de las partículas y
2. la irregularidad de los capilares.

De la aplicación a intervalos de tamaño entre 50 y 0.1 micrones, da valores medios de tamaño para toda la muestra. Esto ha servido para que se propongan métodos basados en la medida de tal propiedad, utilizando aire como corriente de flujo que circula través de columnas rellenas con los materiales a controlar.

La fiabilidad del método es el dependiente sobre el cuidado por el cual la muestra de polvo es empaquetada, este método no aporta un análisis de la distribución de tamaños, es un recurso para estimar el tamaño en algunas operaciones industriales. A menudo los cálculos empleados en las técnicas de permeabilidad son complejos y sólo dan un tamaño medio de las partículas. Al medir el tamaño de partículas subtamizables puede haber desviaciones muy grandes.

(HELMAN, 1984, Pág. 1173)(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)(GENNARO, 1998, Pág. 2454)
(MARTIN, 1983, Pág. 509-510)

4.3.8. Método de análisis de área de superficie

En el estudio de polvos, el área de superficie de un polvo es un parámetro importante en su caracterización, el incremento de área superficial, con la consiguiente mayor energía superficial, hace que los polvos finos presenten una marcada tendencia a fijar una capa laminar de gases sobre la superficie, esta superficie específica puede ser convertida a un tamaño de partícula asumiendo la geometría de las partículas es regular, como se ejemplifica en la tabla.

Área específica de superficie	Esfera			Cubo		
	Diámetro	Área de Superficie	Volumen	Borde	Área de Superficie	Volumen
m ² g ⁻¹	µm	µm ²	µm ³	µm	µm ²	µm ³
3.8	1	3	1	1	6	1
0.38	10	310	520	10	600	1 000
0.10	38	4 500	29 000	38	8 700	55 000
0.038	100	31 000	520 000	100	60 000	1 000 000

Tabla 33. Relaciones entre área específica de superficie, área de superficie y tamaño de partícula

La determinación de área de superficie por unidad de peso (área de superficie específica) comprende el volumen de gas inerte en centímetros cúbicos adsorbido por gramo de muestra de polvo en función de la presión del gas a temperatura constante para formar una monocapa, trazando un gráfico apropiado, es conocido como isoterma de adsorción, se estima el punto en el que aparece la capa monomolecular del material adsorbido, por la discontinuidad que se presenta en la curva.

El procedimiento desarrollado por Brunauer, Emmett y Teller es comúnmente conocido como método de BET, se utiliza a menudo, emplea expresiones más complejas como la ecuación de Brunauer, Emmett y Teller (B.E.T.) para describir la superficie de adsorción de algunos materiales y determinar el volumen de gas necesario para producir una monocapa adsorbida.

$$\frac{p}{V(p_0 - p)} = \frac{1}{V_m b} + \frac{(b-1)p}{V_m b p_0}$$

El volumen del gas nitrógeno Vm en centímetros cúbicos a un gramo de polvo puede adsorber cuando la monocapa es completa y más precisa dada por el uso de la ecuación de BET. V es el volumen del gas en centímetros cúbicos adsorbidos por gramo de polvo a una presión p, p₀ es la saturación de presión de vapor del nitrógeno licuado a la temperatura del experimento y b es una constante que expresa la diferencia entre el calor de adsorción y el calor de licuefacción de adsorbato (nitrógeno). El área superficial obtenida es expresada en metros cuadrados de la superficie por gramo del material.

Cualquier gas condensable, inerte puede ser usado para la determinación en el método e B.E.T., pero los gases preferidos son el nitrógeno y el criptón. El nitrógeno es usado para la mayor parte de muestras que exponen áreas superficiales de 2 m²/g o mayor, pero los materiales con áreas superficiales más pequeñas deberían ser medidos usando el criptón.

El área de superficie puede ser calculada de los datos de distribución de tamaño de partícula asumiendo que la partícula es esférica, de esta manera los cálculos pueden ser hechos usando solo una dimensión, el diámetro de partícula. Porque el cálculo llega a aproximarse ahora la exactitud de la cuál depende de que estrechamente la forma de partícula se acerca a una esfera. Los problemas surgen cuando la partícula es algo irregular en vez de esférica.

Las mediciones de área-superficie no dan información acerca de la distribución de partícula, así la opción entre la medición del área-superficie y la distribución de partícula debe estar basada en una aplicación específica, lo concerniente acerca de la densidad de bulto debe ser relacionada con la distribución de tamaño de partícula.

Se han desarrollado métodos que determinan la cantidad de gas fijado (N₂) y en base a tal dato permite calcularlas y números de partículas

4.3.8.1. Ventajas

La ventaja de utilizar la medición de área de superficie es la exactitud con la cual la efectividad de la molienda puede ser medida, particularmente en la molienda de tamaño pequeño de partículas de materia prima.

4.3.8.2. Desventajas

Una gran desventaja en la evaluación de materia prima y granulaciones por la medición del área de superficie es el cuidado y el largo tiempo involucrado en la evaluación de cada muestra.

La capa adsorbida es monomolecular a bajas presiones y llega a ser multimolecular a altas presiones.

Varias obras han sido escritas describiendo la teoría y procedimientos para estudios de adsorción de gas, antes de 1977, se pensaba en ese problema básico con las estimaciones del área de superficie por la adsorción del gas eso eran las incertidumbres en los conocimientos de la área seccional de lo absorbido por las moléculas, se hicieron cálculos aproximados dependiendo del gas usado.

En los últimos años, los estudios de adsorción de gas de áreas de superficie han sido reinterpretados desde el punto de vista de la geometría fractal.

Es ahora reconocido como la área de superficie medida, usando un gas dado, depende de la accesibilidad de la superficie desigual a ser adsorbida por las moléculas.

En un estudio de series de incremento de tamaño de moléculas adsorbentes, han mostrado que el área de superficie calculada aproximada puede ser graficada contra el tamaño de molécula para obtener un gráfico de Richardson del cuál el fractal de la aspereza de la superficie del polvo puede ser deducida y un gráfico puede ser generado. La pendiente de estos datos puede ser usado para deducir una dimensión del fractal de la superficie desigual.

La descripción del fractal de la aspereza del polvo es un parámetro importante para la biodisponibilidad de un fármaco o la reactividad química de polvo. Neimark ha descrito un método para calcular el área de superficie y la aspereza de un polvo investigando la condensación capilar de un líquido en un polvo.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 124-128)(BYRN, 1999, Pág. 107)(GENNARO, 1998, Pág. 2454)(BRITTAIN, 1995, Pág. 18)
(HELMAN, 1984, Pág. 1173)(MARTIN, 1983, Pág. 507-508)(SWARBRICK, 2002, Vol. 2 Pág. 2008)

4.3.9. Método de flujo de exploración (Stream Scanning)

Este es esencialmente un método de exploración del flujo (stream scanning) con un amplio uso hoy en día, hay dos tipos métodos, los cuales son basados uno en la resistencia eléctrica y el otro en la obstrucción de luz.

Ambos métodos son electrónicos cuentan grandes cantidades de partículas (10,000 a 100,000) muy rápidamente y con resultados altamente reproducibles.

Porque las largas cuentas de partículas, son estadísticamente con un alto nivel de confianza en la distribución de la muestra

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 146)

4.3.9.1. Método tipo contador

El método tipo contador determina el número y tamaño de partículas suspendidas en un líquido conductor eléctrico en el cual la muestra no es soluble.

Esto es logrado por la fuerza dispersada en la suspensión de partículas a través de pequeños orificios en cualquiera de los dos lados de un electrodo, como cada partícula pasa a través de una abertura, esto cambia la resistencia entre el electrodo porque el volumen de la partícula desplaza un volumen equivalente de electrolito, esto en vez produce una corta duración de un pulso de voltaje de una magnitud proporcional al volumen de la partícula, estos pulsos son contados y medidos electrónicamente.

4.3.9.1.1. Precauciones

Algunas precauciones deben ser tomadas al utilizar estos equipos, la proporción del tamaño de la abertura para el conteo de muestra, ajuste de la concentración de las partículas, la prevención de un conteo coincidente (entre dos o más partículas al mismo tiempo)

4.3.9.1.2. Desventajas

La desventaja asociada con la resistencia eléctrica del conteo incluye el costo del equipo, posible bloqueo del sensor, la selección del electrolito en el cual el material a ser contado sea insoluble, la posibilidad de recoger, fondo eléctrico "ruido" el cual puede alojar resultados erróneos.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 147-148)

4.3.9.2 Método tipo obstrucción de luz

El método de obstrucción de luz consta de un líquido en el cual la muestra es dispersada fácilmente y no se disuelve y las partículas pasan a través de una ventana con una fuente de luz transversal.

En la fuente de luz por medio de sensores de un fotodetector es detectada la pérdida de luz transmitida continuamente en el medio de suspensión cuando una partícula interrumpe el flujo de luz. La cantidad de luz bloqueada por el detector por una partícula es proporcional al área de cruce de una sección de la partícula, esto crea un impulso eléctrico de corta duración el cual es medido y contado eléctricamente; los datos producen una distribución basada en una área de cruce de una sección de una esfera equivalente la cual es convertida fácilmente a una distribución por peso.

4.3.9.2.1. Precauciones

Con este equipo deben tomarse como la limpieza de las ventanas de sensibilidad, selección del sensor apropiado al tamaño de la partícula que va ser contada.

La adherencia de partículas en las concentraciones, para prevenir la realización de ciertos conteos coincidentes y siendo cuidadoso con la dispersión de partículas.

4.3.9.2.2. Desventaja

La desventaja que presenta este método es el costo del equipo y el posible bloqueo del sensor.

(LIEBERMAN, 1981, Pág. 149)

4.3.10. Métodos de zona de sensibilidad eléctrica

La detección de zona eléctrica es un método bien establecido para la medición de partículas, a veces referida como el principio Coulter, que es la base de la operación para instrumentos como el contador Coulter y el Elzone entre otros.

En tales sistemas, las partículas de la muestra son primero suspendidas en un medio que es un conductor eléctrico; La suspensión que contiene las partículas de interés fluye por un pequeño orificio o abertura con un electrodo sumergido a ambos lados. Los tamaños de abertura necesarios, atraviesan de 10 μm hasta más de 100 μm , las aberturas más grandes permiten que datos sean coleccionados más rápidamente, pero ellos contarán un número más pequeño de partículas porque la concentración de muestra debe ser reducida.

Para una condición eléctrica dada y tamaño de abertura, la respuesta de instrumento será lineal con el volumen de partícula proporcionado la partícula a la proporción de diámetro de abertura está entre 0.04 y 0.4.

La resistencia inferior a la corriente entre los electrodos es determinada por el tamaño de abertura y fuerza de electrolito. Cuando cada partícula de la muestra entra en la abertura, esta desplaza un volumen de la solución de electrolito igual a su propio volumen sumergido, momentáneamente cambia la resistencia y crea un pulso eléctrico; es decir, la partícula es "contada".

Usando una solución de electrolito de cloruro de sodio, el cambio de la resistencia está relacionado con el diámetro de partícula. Las soluciones de cloruro de sodio a menudo son usadas para suspender muestras conocidas tener la solubilidad pobre en el agua. Las partículas que tienen realmente la solubilidad apreciable en el agua pueden ser tratadas de varios modos.

La preparación de muestra para la detección de zona eléctrica implica suspender partículas de muestra en un electrolito conveniente, es decir, uno que tiene una resistencia en la variedad de 1 a 100 k (Ω).

(BRITAIN, 1995, Pág. 173-175)

4.3.10.1. Contadores de partículas electrónicos

Otro grupo de instrumentos de caracterización de tamaño es conocido como los contadores de secuencia, en los cuáles una suspensión de partículas en un electrolito es conducida por un pequeño orificio a ambos lados del cual es colocado un electrodo y la sucesión de partículas finas pasan a través de la zona de inspección, entonces las partículas entran en el orificio ellos desplazan un volumen equivalente del electrolito, así produciendo un cambio de la resistencia eléctrica del recorrido, la magnitud de que está relacionada con el volumen desplazado y cambian las propiedades físicas de la zona de inspección por la presencia de las partículas finas por lo que el tamaño de la partícula fina es derivado por este cambio en la medición de la resistencia entre los electrodos.

Un suministro de corriente eléctrica constante está relacionado con los electrodos y el electrolito dentro del orificio constituye el componente resistivo principal del recorrido.

El pulso de voltaje consiguiente a través de los electrodos es alimentado a un analizador de varios canales. La distribución de pulsos que provienen del paso de muchos miles de partículas es tratada entonces para proporcionar una distribución de tamaño de partícula (volumen).

(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2006)(RICHARDSON, 2002, Pág. 7)

4.3.10.2. Equipos

Contadores sensibles de Zona eléctrica como el contador Coulter (Coulter Electronics, Hialeah, Ha.) y el Elzone (Particle Data, Inc.) puede analizar partículas en la variedad de aproximadamente 1200 a 0.4 μm cubriendo esta diversidad, también esta el contador HIAC y el contador automático de partículas Gelman, ejemplos de equipos automáticos para contar partículas.

(BRITAIN, 1995, Pág. 173)(GENNARO, 1998, Pág. 2454-2455)

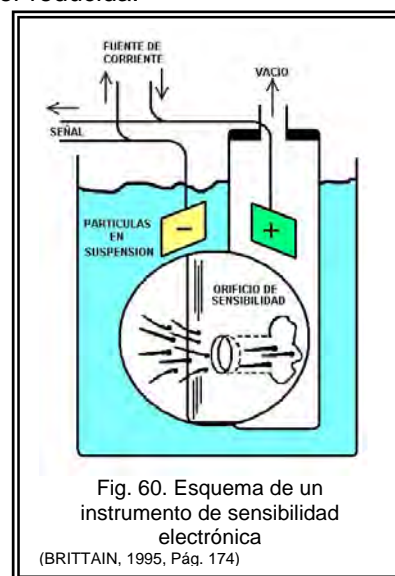


Fig. 60. Esquema de un instrumento de sensibilidad electrónica
(BRITAIN, 1995, Pág. 174)

4.3.10.3. Contador Coulter (Counter Coulter)

El método del Coulter es usado específicamente para materiales insolubles en agua, determina la distribución del volumen de las partículas de material, una partícula desplaza un volumen del líquido equivalente a su volumen; Es un método para partículas con un tamaño de los $0.4 \mu\text{m}$ a $1200 \mu\text{m}$.

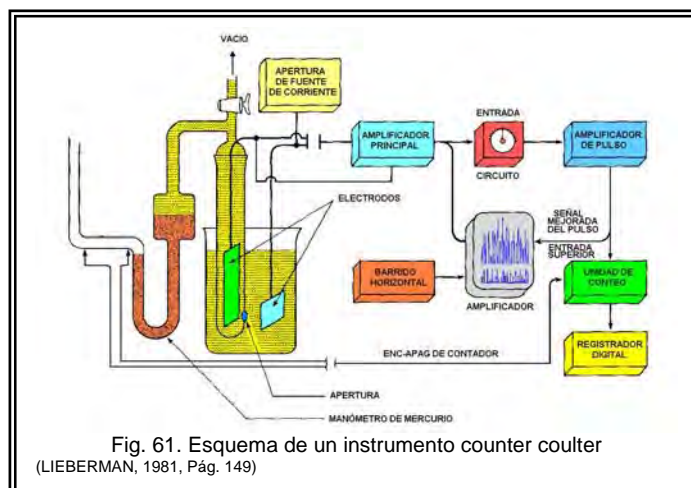
Este método involucra la suspensión de un polvo en un solvente conductor, las partículas del sólido a analizar se suspenden en una solución de electrolito, usualmente se trata de una solución salina; La solución ocupada necesita tener una conductividad similar a una solución de NaCl al 1%.

De la suspensión se aspiran muestras de volúmenes medidos exactamente y pasan las partículas a través de un estrecho orificio (tobera), para ser contadas las partículas pasan a través esencialmente una a la vez, en esta tobera existe un fuerte campo eléctrico y un constante voltaje es aplicado y al paso de una partícula a través del campo eléctrico produce el desplazamiento de un volumen de electrolito, este se modifica durante corto tiempo y entre los electrodos se produce una descarga cuando cruza la partícula y ocurre una resistencia eléctrica en la tobera.

Este cambio en la resistencia, que es proporcional al tamaño de la partícula, se transforma en un impulso de tensión, La amplitud del impulso es entonces una medida del volumen de la partícula correspondiente.

El instrumento graba electrónicamente todas esas partículas produciendo pulsos que están dentro de dos valores del umbral del analizador, y tras una amplificación adecuada los impulsos se representan oscilográficamente y se registran; por variación sistemática el ajuste del umbral y el conteo del número de partículas en un tamaño de muestra constante, es posible obtener una distribución de tamaño de partícula.

Se produce un error en el tamaño de grano cuando salen conjuntamente dos o más partículas a través de la tobera (coincidencia), que se valoran como una partícula mayor. Por tanto, la suspensión debe ser suficientemente diluida, de modo que las partículas pasen por la tobera de una en una, y se mantenga la probabilidad de una coincidencia lo más baja posible.



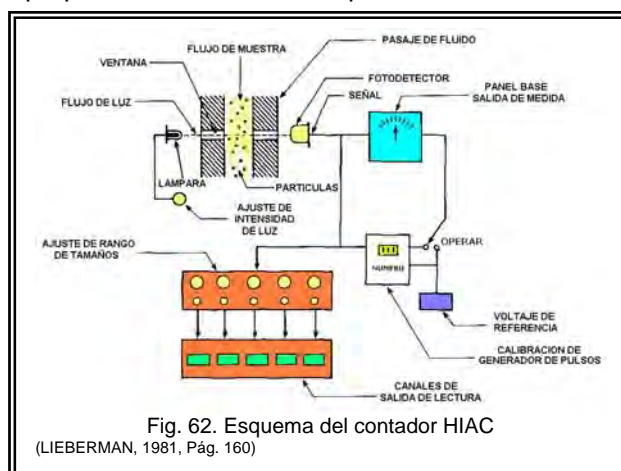
Una ventaja del procedimiento de impulsos consiste en que el tamaño de partícula, se recopila tridimensionalmente. Además debido al corto espacio de tiempo requerido para las medidas puede examinarse suficiente número de muestras como para poder realizar un estudio estadístico seguro en sólidos dispersos, sobre sus tamaños de grano y su reparto cuantitativo.

Este instrumento es capaz de contar partículas en una proporción de aproximadamente 4000 por segundo y además ambos, el conteo vasto y la distribución de tamaño de partículas son obtenidas en un relativamente corto periodo de tiempo y los datos pueden ser leídos y convertidos de una distribución de volumen a una distribución por peso.

(MARTIN, 1983, Pág. 505-506)(GENNARO, 1998, Pág. 2454-2455)(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2006)
(BYRN, 1999, Pág. 104)(DARR, 1981, Pág. 46-47)

4.3.10.4. Contador HIAC

El contador HIAC mide la distribución de tamaño de partículas suspendidas en líquidos y gases, pasan de una en una través de una ventana, y cada partícula según su tamaño interrumpe alguna porción del haz luminoso y ello provoca un caída instantánea del voltaje de un fotodetector lo cual es proporcional al tamaño de partícula.



4.3.10.5. Contador GELMAN

El contador automático de partículas GELMAN se basa en el principio de la dispersión de la luz para contar partículas de 0.5 μm y más que están en el aire.
(GENNARO, 1998, Pág. 2454-2455)

4.3.10.6. Factores que afectan la medición

- a) En general, estos instrumentos son mejor equipados para medir distribuciones estrechas de tamaños de partículas; las partículas que son demasiado grandes pueden bloquear la abertura, mientras las muy pequeñas partículas no serán detectadas.
- b) En el uso de esta técnica se pueden presentar amontonamientos, los pequeños cambios de frecuencia de las partículas dispersadas están relacionados con el movimiento Browniano de las partículas, es decir, difusión debido a colisiones con moléculas en el medio circundante.
- c) La forma de partícula también puede afectar resultados cuando las partículas se desvían considerablemente a la forma de una esfera, por ejemplo si las partículas son escamas (hojuelas), este método cuando es aplicado a partículas irregularmente formadas, errores significativos pueden resultar.
- d) Los mejores candidatos para el análisis de sensibilidad de zona eléctrica son aquellos polvos que pueden ser fácilmente dispersados en el electrolito y no acumularse fácilmente; así, la carga alta de partículas que en la dispersión debería ser evitada, ya que la presencia de un fenómeno de aglomeración a menudo puede conducir a resultados no reproducibles.
- e) Su solubilidad acuosa puede ser reducida añadiendo sales para promover un efecto de ión común, cambiando el pH de la solución, o usando un solvente no acuoso.
- f) Como la mayoría de los solventes no acuosos tienen resistencias eléctricas altas, la variedad de aberturas que pueden ser aplicadas es más limitada que con electrolitos acuosos, el límite más bajo en la determinación de tamaño de partícula es inferior a lo que puede ser conseguido con estos.
- g) Para compuestos con una solubilidad inferior, surfactantes como polisorbato 80 puede ser usado para realzar la dispersión.

- h) La técnica es conveniente para el análisis de partículas no-conductoras y para partículas conductoras cuando las dobles capas eléctricas confieren un grado conveniente del aislamiento eléctrico.
- i) El retiro previo de la suspensión de partículas de tamaños por encima aproximadamente del 60 por ciento del diámetro de orificio ayuda a prevenir problemas asociados con el bloqueo del orificio. El Contador de Coulter y el Analizador Elzone trabajan en este principio.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 174-175,177)(RICHARDSON, 2002, Pág. 8)

4.3.10.7. Ventajas

Las ventajas que presenta este método son a continuación mencionadas:

1. Permite el rápido cálculo de los tamaños de partícula así como su distribución cuantitativa.
2. Permite la medida del crecimiento de cristales de suspensiones que investigan la estabilidad de una emulsión y el conteo de partículas en formulaciones parenterales.
3. Con respecto a formas de dosis sólidas, la técnica ha sido usada para evaluar la molienda de polvos y cambios de excipientes durante procesos de tableteo, ya que implica la caracterización del comportamiento de disolución de fármacos.
4. Es usado en el estudio de crecimiento, disolución y el efecto de agentes antibacteriales en el crecimiento de los microorganismos.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 174-175)(DARR, 1981, Pág. 46)(MARTIN, 1983, Pág. 506)

4.3.10.8. Desventajas

Las desventajas que presenta este método son mencionadas a continuación

1. La desventaja principal del método es que el medio de suspensión debe ser altamente conductor tanto que su fuerza iónica sea tal que los aditivos activos superficiales pueden ser requeridos a fin de mantener estabilidad coloidal de suspensiones de partículas finas
2. Una limitación de este método es que los cambios de la distribución de tamaño de partícula deben ser bastante grandes, y sólo será útil para compuestos con la solubilidad acuosa encima de 5 ppm.
3. Este procedimiento requiere una gran inversión instrumental.
4. Partículas que son conductoras o porosas presentan problemas en especial porque ambas interfieren con la corriente del flujo a través de la celda.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 7-8) (DARR, 1981, Pág. 46)(BYRN, 1999, Pág. 104)

4.3.11. Espectroscopia infrarroja de sólidos (Infrared Spectroscopy – IR)

La espectroscopia infrarroja de sólidos es muy usada para análisis de sólidos porque puede ser utilizada sin la disolución de la muestra. Varias técnicas y métodos son empleados para el tratamiento de la muestra.

La espectroscopia infrarroja de reflectancia difusa involucra la molienda de la muestra y la medición de su espectro IR en uno de varios tipos de celdas de reflectancia disponibles. Los sólidos son medidos después de ser suspendida la muestra de polvos en Nujol, o molienda de la muestra con KBr y presionar esta mezcla en un Pellet.

El método de espectro infrarrojo es extremadamente sensitivo a la estructura, conformación y medio de un compuesto orgánico y así es un poderoso método para la caracterización e identificación de diferentes formas sólidas de fármacos.

En otras aplicaciones del método, una forma A y B de un compuesto tienen diferentes espectros infrarrojos, se han llevado a cabo estudios extensivos de polimorfos y se han mostrado numerosas diferencias entre el espectro infrarrojo de las diferentes formas de los cristales.

Desafortunadamente no siempre es claro si las diferencias del espectro son debido a diferentes en el empaque del cristal o en su conformación, también en algunos los espectros IR de polimorfos son muy similares.

Estructuras faltantes de enlaces de hidrógenos son probablemente las diferencias espectrales más marcadas entre polimorfos.
(BYRN, 1999, Pág. 111-112)

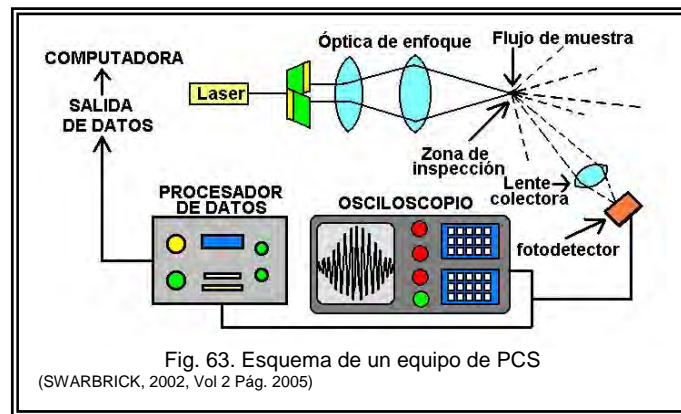
4.3.12. Espectroscopia correlación de fotón (PCS - Photon-Correlation Spectroscopy)

La espectroscopia de correlación de fotón es la que mejor satisface a distribuciones de partículas estrechas, aunque varios tratamientos matemáticos hayan sido desarrollados para analizar amplias distribuciones la espectroscopia de correlación de Fotón es aplicable para partículas en los límites de 5 μm y más bajo, hasta 0.001 μm , y esto ha sido usado extensamente para caracterizar varias muestras farmacéuticas, partículas de un tamaño menor a 2 μm , que son del interés particular en el proceso de ingeniería debido a su superficie específica grande y propiedades para emulsiones de coloides, de aerosoles y liposomas. Las velocidades difusivas de tales partículas son significativas en comparación con sus velocidades de sedimentar.

Otro instrumento, presente el cuál da las medidas físicas que no son inmediatamente obvias para el observador, es parte de un grupo de instrumentos referidos como correlación del fotón, dispersión de luz en partículas (particles scatter light), esparcimiento de luz dinámica (dynamic light scattering) o espectroscopio disperso de luz cuasielástica (quasielastic light scattering spectroscopes), referidas a menudo como PCS, DLS ó QUELS, pueden usarse para proporcionar la información sobre la difusión de partícula.
(RICHARDSON, 2002, Pág. 9)(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2005-2006)

En la técnica PCS, una suspensión de partículas estáticas se comporta como una serie de centros móviles que son dispersados sobre los cuales la conexión con un flujo incidente de luz de láser es conservada. Su base física es el monitorear el cambio de onda reflejado por el rayo láser creado causado por el movimiento Browniano de partículas finas submicrónicas.

La frecuencia de la intensidad de las fluctuaciones de luz en un punto fuera del camino de haz de luz incidente está relacionada con el tiempo requerido para que una partícula pueda difundir una distancia equivalente a la longitud de onda de la luz de incidente. La señal dinámica en tal punto es probada y correlacionada con sí en diferentes intervalos de tiempo usando un correlacionador digital y software asociado.



El análisis de las señales en ángulos diferentes que se dispersan permite obtener información más detallada sobre el tamaño de la distribución de este fino, y por lo general es problemático, al final del tamaño del espectro.

La técnica permite examinar partículas finas en un ambiente líquido de modo que las estimaciones puedan ser hechas de sus tamaños hidrodinámicos eficaces. Esto no es posible utilizando otras técnicas.

A condición de que el movimiento fluido sea uniforme en la región iluminada de la suspensión, la información entonces similar también puede ser extraída por el análisis de la luz de láser explorada de partículas que se someten al movimiento electroforético, que es el movimiento migratorio en un campo eléctrico, sobrepuesto en aquel movimiento.

En algunos casos, la técnica también puede ser aplicada para partículas de varios micrones de diámetro.

(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2005-2006)(RICHARDSON, 2002, Pág. 9-10)(BRITAIN, 1995, Pág. 177)

4.3.13. Analizadores de difracción de láser o difractómetros

Estos instrumentos explotan las funciones de distribución de luz radial que se dispersan de las partículas, el advenimiento del láser tiene la generación de patrones de difracción por una suspensión de partículas finas, es una tarea relativamente fácil.

Una suspensión de partículas es soportada, o más por lo general pasada a través, de la trayectoria de un flujo colimar de luz de láser, y la luz radialmente dispersada es coleccionada por una serie de fotodetectores colocados perpendicularmente al eje óptico.

La distribución de luz dispersada es muestreada y al mismo tiempo el rápido desarrollo del equipo de procesamiento computarizado usando los modelos apropiados de exploración y la especialización de foto-celdas ha hecho posible el procesar la información en grupos de patrones de difracción para proporcionar una distribución de tamaño de partícula de partículas finas en una suspensión.

El método es aplicable al análisis de una variedad de partículas diferentes en una variedad de medios, Los instrumentos están disponibles que proporcionan la información de tamaño de partícula sobre la variedad 0.1–600 μm la luz dispersada de partículas más pequeñas que 1 μm es fuertemente bajo la influencia de sus propiedades ópticas y el cuidado es requerido en procesamiento de datos e interpretación.

(RICHARDSON, 2002, Pág. 9)(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2003)

4.3.14. Exploración de luz láser (laser-light scattering)

Esta es una de las nuevas técnicas para análisis de tamaño de partícula, requiere que las partículas sean suspendidas y puede usarse cualquier solvente para suspender.

Está basada en el principio de que las partículas pasan a través del flujo luminoso del láser y la exploración sucede generando anillos concéntricos producidos por la difracción de Fraunhofer, el diámetro de un anillo depende del tamaño de la partícula que causa la difracción; La intensidad de un anillo es proporcional al número de partículas que causan esa difracción

Un lente transformador de Fourier enfoca el modelo de difracción en el detector, donde aparece como anillos concéntricos claros y oscuros.

El ángulo de difracción disminuye con el creciente tamaño de partícula, y la distribución de la luz difractada puede estar relacionada con la distribución de tamaños de partícula. Esto es hecho por lecturas repetidas de los patrones individuales con el detector de tiempo limite ("barridos"), y sumando los datos. La normalización del detector de toque con respecto a la total intensidad de la dispersión de luz, permite el cálculo del tamaño de partícula de distribución de volumen.

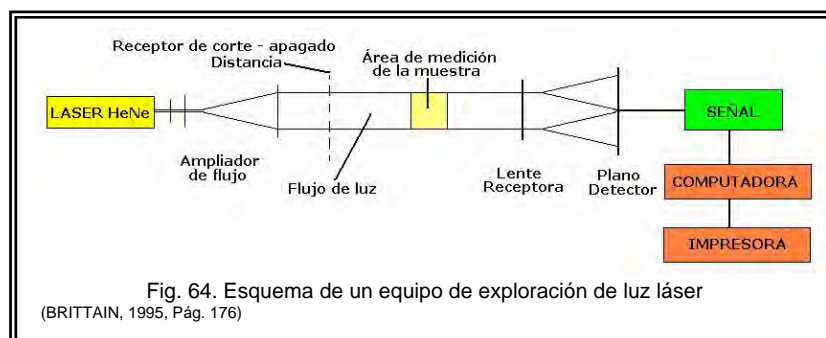
Este principio también es referido como luz estática que se dispersa (SLS) o bajo el ángulo en dirección de la luz de dispersión y esto se aplica a partículas con dimensiones más grandes que la longitud de onda de la luz entrante.

Los instrumentos basados en la difracción Fraunhofer son aplicables en la variedad de tamaño de partícula de 1.2 μm hasta 1800 μm. según la lente usada, aunque la variedad trabajada estándar para la mayor parte de instrumentos sea aproximadamente 2 a 300 μm.

Como mostrado en la Fig. 64, una luz de láser pasa por las partículas (o gotitas, en caso de una muestra líquida), difractando la intensidad en una distribución angular (Iw), matemáticamente, esto puede ser descrito por la ecuación Airy.

$$I(w) = E h^2 A^4 \left[\frac{J_1(kAw)}{kAw} \right]^2$$

Donde E es el FLUX flujo por unidad de área del flujo incidente, $K=2 \pi / \lambda$, A= es el radio de la partícula, $W = \text{seno } \Phi$, con Φ es el ángulo relativo a la dirección del flujo incidente, y J1 es la función de primer orden.



Con respecto a aplicaciones, el tipo común de instrumentos de dispersión de luz de forma comercial están basados en la teoría de la difracción Fraunhofer.

Las muestras en polvo pueden ser introducidas en el láser en la forma seca o, más comúnmente, en una suspensión. Es importante elegir un medio de suspensión donde la muestra tenga solubilidad baja y pueda dispersar suficientemente la muestra. La adición de surfactantes puede ser necesaria para facilitar la dispersión y prevenir floculación, mientras la sonicación es a menudo necesaria para reducir la agregación.

Al final alto de la variedad de tamaños, los resultados deberían ser interpretados con la precaución de ser comparados con aquellos obtenidos por otro método, como por ejemplo el tamizado.

4.3.14.1 Desventajas

Entre las limitaciones de la exploración de luz láser es la agregación de las muestras, esta puede ocurrir en el medio ya preparado.

Una numerosa cantidad de acercamientos han sido desarrollados para corregir las difracciones múltiples esto es una fuente de ruido que puede generar una fuente de error

Para partículas debajo de 5 μm que son cerradamente cercanas a la longitud de onda de la luz, otro tipo método de dispersión de luz puede ser más útil.

Otro tipo es conocido diversamente como espectroscopia de correlación de fotón (PCS), dispersión de luz dinámica, espectroscopia de doble luz, y está basado en una combinación de la difracción Fraunhofer con la compleja teoría Mie.

(BYRN, 1999, Pág. 104-105)(BRITTAIN, 1995, Pág. 175-177)

4.3.15. Tiempo de vuelo (Time of Flight)

Otro tipo de instrumento que se ha hecho posible por la disponibilidad del láser es conocido como el instrumento tiempo de vuelo "Time of Flight"

Aquí un haz estrecho de luz láser explora un área de una suspensión, y el tamaño de las partículas en esta suspensión es medida por el tiempo que tarda desde que toma para el haz del láser pasar a través del contorno de las partículas finas.

Dispositivos ópticos sofisticados de grabación y editores electrónicos son usados para generar los datos de distribución de tamaño de la información generada por el dispositivo.

(SWARBRICK, 2002, Vol 2 Pág. 2004)

4.3.16. Método de Turbidimetría

La disminución en la transmisión de luz a través de suspensiones estables, puede ser utilizada para estudiar distribución de tamaños, según procedimientos adecuadamente especificados.

(HELMAN, 1984, Pág. 1173)

4.3.17. Método de Rayos X o Foto- sedimentómetros (photo-sedimentometers)

Esta es una poderosa herramienta y es muy efectiva para la investigación de sólidos cristalinos, en el mas favorable de los casos permite hacer una distinción completa de la estructura de un sólido y la determinación del empaque del cristal, la relación entre moléculas individuales en el sólido.

Este método es experimentalmente simple y no requiere solo cristales largos, pero en cambio puede ser leída y aplicada a cualquier muestra de polvo, los datos obtenidos son acerca de solo relativamente pocos planos de una sustancia y solo de los planos más fuertes de difracción, no obstante esta información está adecuada para distinguir entre cualquiera fase sólida presente.

Los rayos X son esparcidos por la muestra de la misma manera en que la luz visible es esparcida, no hay lentes conocidas para la determinación de imágenes de un objeto, esto no es posible directamente.

El orden interno es una característica fundamental de los sólidos cristalinos y está manifestado en la forma externa de los cristales. Los cristales tienen bordes afilados y caras planas con ángulos bien definidos entre ellas.

Los patrones de radiación esparcidos, son únicos para cada estructura del cristal, y es llamado patrón de difracción, se muestra esa distribución de radiación esparcida, puede ser entendido considerando ese patrón de difracción de rayos X, que los rayos de luz se comportan como si ellos fueran reflejados de los planos pasando a través del cristal.

Cuando el material es amorfo es producida una incoherente radiación esparcida de la fracción amorfa de la muestra y se adiciona al fondo del patrón del polvo (un halo difuso en la película, una parábola ancha alta en el fondo esparcida en los trazos del difractómetro cuando en el patrón de la sustancia se encuentra que llega a ser más débil cuando el material es molido, esto es tomado como fuerte evidencia de que la estructura comienza a ser destruida por el proceso.

La atenuación de un flujo estrecho de radiación que pasa horizontalmente a través de una muestra de suspensión está relacionada con la masa del material sólido en la vía del flujo.

Esta técnica es limitada con el análisis de partículas cuyo comportamiento sigue la ley de Stokes y para condiciones donde cualquier movimiento difusivo de partículas es insignificante.

(BYRN, 1999, Pág. 47-50, 53, 59-63)(RICHARDSON, 2002, Pág. 9)

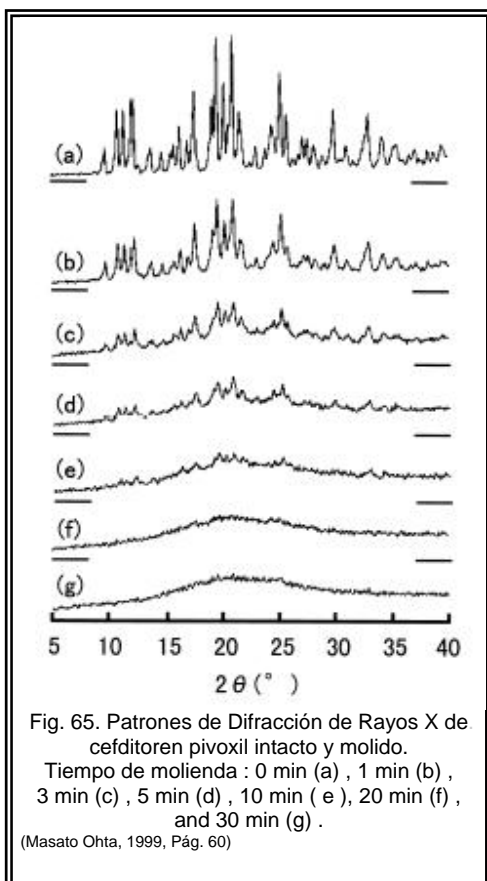
"En este estudio para predecir la aparente solubilidad de la forma amorfa de cefditoren pivoxil, en agua por el radio de interacción calculado de los parámetros de solubilidad, de este fármaco, un antibiótico cefalosporínico.

La predicción fue comparada con el comportamiento de la disolución actual observada, y el interés fue enfocado a clarificar el mejoramiento del mecanismo de disolución de la forma amorfa de cefditoren pivoxil.

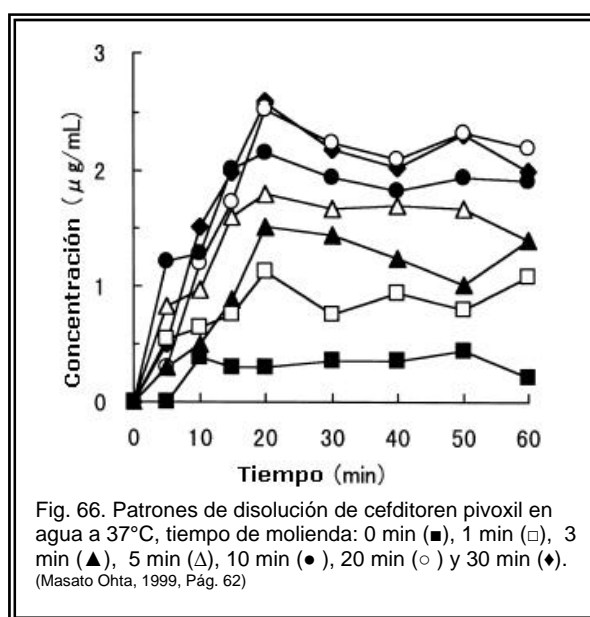
Tres gramos de cefditoren pivoxil fueron molidos por un molino de vibración de 1–30 min. La cavidad de molienda se hizo de óxido de aluminio.

Los patrones de difracción de rayos X del polvo fueron obtenidos en un difractómetro de rayos X. La cristalinidad de cefditoren pivoxil fue determinada al método de Ruland usando los patrones de difracción de rayos X del polvo.

Los patrones de difracción de cefditoren pivoxil intacto y molido son mostrados en la figura, la intensificación de de los picos del patrón de difracción de rayos X decrece con el tiempo de molienda y el patrón de difracción del polvo de cefditoren pivoxil molido fue reconocido como un halo patrón. Estos resultados demuestran que el cefditoren pivoxil es cambiado del estado cristalino al estado amorfo por la molienda.



Esto sugiere que el arreglo de las moléculas en el cristal fueron gradualmente desordenadas por la molienda y la polaridad en la superficie de cefditoren pivoxil llega a ser más alta con el decrecimiento de la cristalinidad.



Los valores de los radios de interacción entre el cefditoren pivoxil intacto y molido con el agua; el decrecimiento de la tendencia en el radio de la interacción fue reconocible con el tiempo de molienda, así mismo eso fue esperado, esa aparente solubilidad de cefditoren pivoxil en agua, la cual llega a incrementarse con el decrecimiento en la cristalinidad.

La concentración incrementada a los 20 minutos en agua con el decrecimiento del en el radio de interacción de cefditoren pivoxil en agua, de este resultado se puede decir que el radio de interacción puede reflejar la solubilidad del cefditoren pivoxil teniendo diferente cristalinidad. Consecuentemente sugiere que el mejoramiento de la disolución contribuye para el cambio de la energía de superficie la cual está relacionada con la polaridad de cefditoren pivoxil por molienda.

En conclusión, la predicción de la aparente solubilidad de cefditoren pivoxil con varias cristalinidades en agua usando el radio de interacción calculado de los parámetros de solubilidad corresponden al mejoramiento de la disolución actualmente observada. Un sólido amorfo, el nivel de solubilidad generalmente alto, que un sólido cristalino y como este resultado fue obtenido en este estudio, sugiere que el mejoramiento de la disolución está contribuida por el cambio de energía superficial la cual está relacionada con la polaridad del cefditoren pivoxil por molienda.”
(Masato Ohta, 1999, Pág. 59-64)

4.3.18. Métodos de análisis termal

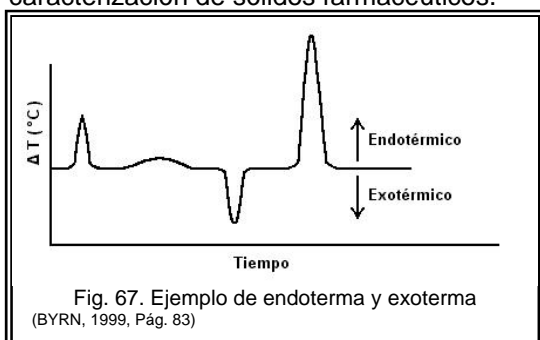
El análisis termal generalmente se refiere a cualquier método el cual involucra calentamiento de la muestra y medición del cambio de algunas de sus propiedades físicas.

El método termal mas importante para el estudio del estado sólidos es el análisis termogravimétrico (Thermogravimetric analysis -TGA), calorimetría diferencial de exploración (Differential Scanning Calorimetry - DSC) y la microscopia termal. (BYRN, 1999, Pág. 81)

4.3.19. El análisis termogravimétrico mide el cambio en la masa de la muestra cuando la temperatura es cambiada

4.3.19.1. Calorimetría diferencial de exploración (DSC) involucra la medición de la diferencia entre la temperatura de la muestra y el compuesto de referencia cuando la temperatura del sistema es cambiada, esto provee información de del cambio de entalpía de varios procesos en estado sólido.

Los métodos termal de análisis son importantes herramientas analíticas para la caracterización de sólidos farmacéuticos.



Los endotermas representan procesos en los cuales el calor es absorbido con la pérdida de solvente, fases de transición o fusión.

Los exotermas representan procesos como la cristalización o reacciones químicas donde el calor es involucrado, así este método con una apropiada calibración puede ser empleado para determinar las entalpías de varios procesos, este método puede ser empleado como una medida precisa del punto de fusión y pureza de una muestra.

Una ventaja del DSC es que la muestra puede ser sujeta a diferentes temperaturas. Los métodos térmicos son muy utilizados en el estudio de sólidos pero el poder de estos métodos esta grandemente mejorado cuando se combina con otras técnicas como son la difracción de rayos X, microscopía y HPLC. (BYRN, 1999, Pág. 81-87)

4.3.20. Método de Microcalorimetría

La microcalorimetría es una técnica muy sensible que determina el calor desprendido o tomado por varios procesos. Para sólidos farmacéuticos la microcalorimetría es usada por ejemplo; para medir calores de una solución y la proporción de degradación, desde cualquier transformación, química o física que ocurre con evolución o absorción de calor.

Este método tiene un potencial muy significativo para el estudio de las transformaciones, análisis de mezclas de polimorfos cristalinos y formas amorfas de un compuesto.

Las propiedades del estado sólido que pueden influenciar la proporción de disolución y biodisponibilidad de las sustancias farmacológicas o excipientes pueden ser: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación tamaño de partícula y área de superficie. (BYRN, 1999, Pág. 87-88, 99)

4.3.21. Método de Microscopía termal.

La microscopia óptica también puede ser usada para estudiar procesos de conversión de fases, siendo en particular útil en la caracterización de fundición o transiciones de fases glaciales y no solo en la caracterización de los sólidos.

Se convierte entonces en una microscopia termal por el uso de un importante anexo para el microscopio, que es una fase caliente, esta es montada la muestra en un dispositivo adaptado para cambiar la temperatura de una muestra por medios manuales o automáticos y cuya temperatura puede ser exactamente controlada y observada, y es generalmente llamada una etapa caliente o también puede ser una etapa fría según el tipo del control termal empleado.

4.3.21.1. Etapa fría y etapa caliente

La mayor parte de sistemas de etapa fría funcionan con temperatura de cuarto abajo a aproximadamente -50°C , mientras que el uso de una etapa o fase caliente en un microscopio, un cambio en el sólido puede ser relacionado con la temperatura por observación directa o registro de grabación, el seguimiento es microscópicamente observable para los tipos de conducta termal inducida, la mayor parte de sistemas de etapa caliente son funcionales entre la temperatura de cuarto y $300 - 350^{\circ}\text{C}$.

Hay etapas calientes especiales, estas han sido diseñadas para la operación en temperaturas más altas, pero trabajar en estas temperaturas más altas debe ser tomado un cuidado considerable para no afectar negativamente la calidad de los componentes ópticos del microscopio.

Indudablemente el uso más importante de la microscopia termal está en la determinación del punto de fusión o las variedades de los puntos de fusión. Siendo que las propiedades ópticas de cristal cambian drásticamente, con todas las propiedades axialmente dependientes del sólido sustituido por las propiedades análogas isotrópicas del material derretido.

Y puede ser calculado con una exactitud apropiada en el sistema que mide temperatura, los puntos de fusión deberían ser exactos a dentro de $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ya que el punto de fusión de un sólido es fuertemente afectado por la pureza del compuesto, tales medidas pueden ser usadas para deducir puntos relativos de diferentes partes de los mismos compuestos.

Estos procesos son mejor observados con eficacia si la muestra es sumergida en un aceite, ya que la evolución de gases normalmente acompaña a estas transformaciones. Estando con seguridad en la evidente generación de burbujas gaseosas de los sólidos en el estudio.

Que son de interés particular, para caracterizar completamente la conducta en estado sólido de una sustancia farmacológica. Además la deshidratación, desolvación, o la temperatura de descomposición de un compuesto también puede ser evaluada de una examinación de discontinuidades en las propiedades ópticas.

Esta técnica también puede ser empleada para generar una compilación de las propiedades termomicroscópicas de un conjunto extenso de compuestos del interés farmacéutico.

(BRITAIN, 1995, Pág. 137-139)(BYRN, 1999, Pág. 73)

4.3.22. Método de Microscopía de exploración de electrones (Scanning Electron Microscopy)

Sólo con el campo del microscopio óptico es a menudo la primera pista de un problema relacionado con las partículas, una herramienta mas poderosa que usa rayos de electrones enfocados en lugar de luz son disponibles cuando mas allá en la investigación dentro de las características de superficie de un sólido son requeridas.

La exploración de la microscopía de electrones comúnmente es usada para estudiar la morfología de partícula de materiales farmacéuticos, es un método muy familiar y generalmente disponible para dirigir preguntas acerca de las interacciones partícula-partícula, características de la superficie y otros detalles que abarcan por una proporción de tamaño debajo de lo óptico (sub óptico) a una proporción macromolecular.

Cuando el microscopio de exploración de electrones es usado junto con otras técnicas, sin embargo, esto se hace un instrumento de caracterización poderoso para materiales farmacéuticos.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 140)(BYRN, 1999, Pág. 77)

4.3.22.1. Partes del microscopio de exploración

Se puede pensar que un microscopio de exploración de electrones (SEM) convencional puede ser como un microscopio de luz invertido. Esto es que consiste en un cañón de electrones para la generación del flujo de electrones (iluminación), una columna con lentes para el enfoque del flujo, una cámara de muestra, y un detector.

El microscopio convencional de exploración de electrones expone una resolución de aproximadamente 100 Å (armstrong) y su gran profundidad de campo cede imágenes tridimensionales.

Las muestras pueden ser grandes y gruesas, pero las capas conductoras son requeridas para muestras no conductoras. El alto vacío es requerido para la fuente de electrones y cámara de muestra. El microscopio de exploración de electrones del ambiente (ESEM), por otra parte, proporciona imágenes de alta resolución sin capas conductoras y altos vacíos en la cámara de muestra.

4.3.22.2. Generación de flujo de Electrones y enfoque

El sistema de iluminación comienza con el cañón de electrones y sus partes son perfiladas. En comparación con un microscopio óptico, en este instrumento la fuente de la luz del es sustituida por un flujo de electrones, un cañón de emisión de electrones termiónico contiene un filamento, como el tungsteno, hexaborato de lantano (LaB6) o hexaborato de cerio (CeB6) que emite electrones cuando es calentado por una corriente eléctrica.

Para conseguir el máximo flujo de emisión, los electrones deberían ser expulsados en la punta del filamento en un camino estrecho llamado la transición.

Los electrones emitidos del filamento son conducidos abajo la columna de microscopio por una diferencia de voltaje en el alojamiento de cañón de electrones.

La diferencia de voltaje resulta de los potenciales en el alojamiento de cilindro Wehnelt que rodea el filamento (cátodo) y un plato de ánodo.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 141)

4.3.22.3. Funcionamiento del microscopio

Los electrones son atraídos a la carga positiva en el plato de ánodo y siguen debajo de la columna. La transición del flujo debe ocurrir delante del cátodo y debe ser alineada con el agujero en el ánodo para la intensidad de flujo óptima, El agujero en el plato de ánodo actúa como una abertura ordinaria para bloquear electrones periféricos.

Como el flujo viaja bajo la columna, varias lentes electromagnéticas son usadas para dirigir el flujo a la muestra. Las lentes de condensador son la parte del sistema de iluminación y son usadas para enviar electrones de la transición de cañón de electrones a la muestra. Las lentes de condensador determinan el flujo de alcance corriente de la muestra. El objetivo, o final, la lente determina el tamaño de punto final del flujo.

Un juego de cilindros de exploración está también presentes en la columna del instrumento para explorar el flujo en una trama patrón sobre un área de la muestra; En cada punto, los datos son coleccionados y los puntos son combinados para formar la imagen. Más detalle en la corrección de datos es dado en la sección de formación de imagen. Como el flujo pasa por el espécimen, los electrones son absorbidos o dispersados y pueden formar una imagen.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 142)

A fin de volver al estado inicial más estable, el átomo deja la energía permitiendo a un electrón de una cápsula externa pasar por la residencia vacante en la cápsula interior.

La energía liberada puede estar en la forma de rayos X y la cantidad de energía liberada está relacionada con la diferencia en la energía entre las dos cápsulas atómicas implicadas en la transición. Como las diferencias de energía entre las cáscaras de elementos diferentes son únicas, los rayos X descubiertos son indicativos de un elemento particular. (BRITTAİN, 1995, Pág. 149)

4.3.22.4. Aplicaciones

Uno de los usos más comunes del SEM es examinar la morfología de la partícula. La morfología de partícula de un material puede estar relacionada con cualquier número de parámetros, incluso propiedades de flujo, dispersión, y funcionalidad del excipiente (BRITTAİN, 1995, Pág. 149)

La morfología de excipientes desempeña un papel principal en la formulación de productos. Un estudio que relaciona la morfología y la funcionalidad de 14 excipientes de tableta para compresión directa y eficacia; utiliza la SEM para ilustrar este punto.

Un ejemplo es la naturaleza fibrosa del desintegrante croscarmelosa (Ac-Di-Sol), que permite formar un cordón intraparticular del agua en las matrices de las tabletas, rompiendo las fibras en longitudes cortas, el flujo mejorado y mezclando propiedades también fue conseguido.

Otro desintegrante, crospovidona (uniones cruzadas PVP), fue formado de pequeñas partículas fundidas en conjuntos porosos grandes.

El agua absorbida en la estructura porosa proporcionó el cordón del agua en la matriz, las características superficiales de los excipientes también han sido estudiadas y relacionadas con la dispersión y la disolución de los fármacos pobremente solubles.

Fue encontrado esto en excipientes con superficies ásperas (como Emcompress, con una superficie porosa) atrapan las partículas del fármaco en los desperfectos, que pueden ser bloqueados entonces por partículas finas de excipientes y disminución de la disolución.

Las superficies lisas (como cuentas de azúcar esféricas), sin embargo, produjeron la eficacia de una disolución alta de los fármacos con una mala solubilidad. La representación también ha sido usada para estudiar la morfología de bulto de fármacos.

Varias formas de cristal y las morfologías pueden ser obtenidas de cristalizaciones diferentes de procesos de fabricación y condiciones de almacenaje. En el estudio de un leucotrieno D antagonista de receptor, la SEM fue usada para comparar el material cristalino con el material liofilizado (amorfo).

También fue encontrado aquel vapor de agua adsorbida a la temperatura de cuarto convirtió la forma cristalina del material a una forma no cristalina que se parece al material en estado amorfo. Con la utilización de polarización de microscopía óptica fue determinado, basado sobre en los patrones de birrefringencia observados, que el material amorfo era una fase cristalina líquida.

La morfología de partícula de bulto de fármacos también puede ser un factor usando otras técnicas analíticas, los métodos de cuantificación (quantitation) del estado sólido, como difracción de polvo de rayo X y espectroscopía infrarroja, requiere estándares homogéneos midiendo las cantidades de diferentes formas de cristal presentes.

Durante el desarrollo de un método cuantitativo para la presencia de una forma de cristal dihidrato en el material de bulto de monohidrato, los problemas con la mezcla fueron atribuidos a las morfologías de partícula diferentes de las dos formas diferentes, el material dihidrato fue encontrado para existir como agujas largas, que no se mezclaron fácilmente con la estructura parecida a un plato irregular del material de monohidrato.

Una técnica de mezcla fue desarrollada para mezclar uniformemente las dos fases, y el SEM con fotomicrografo y reveló que ambas fases estaban presentes homogéneamente en las muestras cuando fueron preparadas por esta técnica.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 150)

La compresión de materiales farmacéuticos también han sido investigados con la exploración de la microscopía de electrones. Las mezclas en polvo simples han sido usadas para ilustrar los procesos que ocurren durante la compresión.

(BRITTAIN, 1995, Pág. 150)

Los excipientes elegidos exponen deformación plástica y elástica, así como fragilidad. Otras tabletas estudiadas después de la compactación (aspirina, calcio anhidro gluceptato, e hidrocloreuro metoclopramida) mostraron el crecimiento de cristal en la superficie de compresión 60 minutos después del comprimir; La aspirina mostró un aumento de tamaño y definición de los cristales con el tiempo. El examen diametralmente fracturado comprime la nueva cristalización expuesta en interfaces de cristal dentro del compacto también. Otras aplicaciones del SEM implican capas de película y morfología superficial de microcápsulas y cuentas.

En un estudio se ha usado esta representación para evaluar varios tipos de capas de películas aplicadas a tabletas usando tanto métodos acuosos como solventes orgánicos. La continuidad y las imperfecciones de la superficie de película fueron evaluadas, y los cortes transversales de las esferas también fueron examinados para determinar la presencia de un límite distinto entre la capa de película y el núcleo. Fueron encontradas que las propiedades fisicoquímicas de las películas pueden ser muy dependientes de las técnicas de procesamiento usadas.

Otro estudio realizado correlacionó el grosor de película y la disolución para cuentas de acetaminofen. Fue encontrado por la utilización de la SEM que a un nivel de capa por debajo del 4 % causó una película discontinua con agujeros visibles en las cuentas que proporcionan canales para liberación del fármaco. Los niveles de capa mas altos que el 16 % causaron una película continua, que tuvo la correlación con la liberación del fármaco controlada por la difusión del fármaco por la barrera de la película y con una cinética de orden cero.

Las medidas de tamaño también han sido compiladas para el grosor de película y tamaños de cuentas en el microscopio de electrones (SEM).

Un ejemplo es el estudio de la relación entre grosor de película y el tamaño y la masa de una cuenta en una unidad de lecho - fluidizado. El diámetro de la cuenta y el grosor de película fueron determinados por la SEM y la correlación de los datos de disolución se recopilaron. Fue encontrado que las cuentas más grandes recibieron capas más gruesas y expusieron una proporción de liberación más lenta que las cuentas más pequeñas.

La microscopía de exploración de electrones junto con el análisis elemental, como EDX, también puede ser un instrumento de solución de un problema grande. Recientemente, la correlación de EDX ha sido usada para juntar la información sobre la estructura interna microscópica y la distribución espacial del fármaco durante el proceso de liberación de éste.

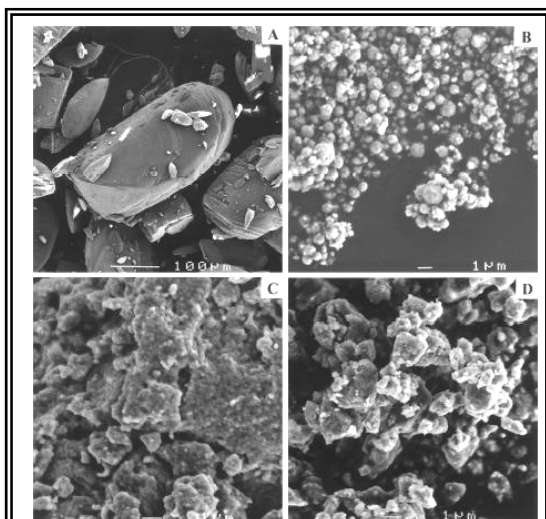


Fig. 68 Fotomicrografías tomadas por SEM de partículas de IdUrd:

- (A) partícula de fármaco sin moler,
- (B) 11.5 μm partícula de fármaco por spray-dried,
- (C) 19.5 μm partícula de fármaco por molino planetario de bolas
- (D) 15.3 μm partícula de fármaco por molino planetario de bolas.

(A. Geze, 1999, Pág. 259)

El estudio sugirió que las cuentas recubiertas de una película se comporten realmente como sistemas controlados por la difusión tradicional con una reducción gradual del fármaco de la matriz del núcleo.

La morfología de las partículas y tamaño fue realizada por SEM, La cristalinidad fue determinada por Difractómetro de polvos de Rayos X, la distribución fue realizada con un Mastersizer® se basa en el principio de exploración con luz

“La influencia de la velocidad depende de la cantidad de fármaco, revela una interacción entre la cantidad de fármaco y la velocidad del molino, este es un factor crítico para el diámetro medio de la partícula.

Las partículas molidas en el molino planetario se observo un bajo estallamiento fue mayormente relacionado a la cristalinidad del IdUrd con una baja proporción de la disolución comparado con las partículas obtenidas con el otro método.” (A. Geze, 1999, Pág. 257-268)

Otro ejemplo es la investigación de problemas de disolución de tableta. Las tabletas con la disolución aceptable e inaceptable fueron analizadas trazando un mapa del átomo de cloro en la sustancia de fármaco activa. Fue encontrado que las tabletas con una buena la disolución expusieron la dispersión del fármaco de la tableta, mientras que las tabletas con la pobre disolución mostraron grandes áreas concentradas del fármaco activo. El problema de disolución fue explicado por la dispersión del fármaco en la tableta, y las especificaciones de tamaño de la partícula más estrictas fueron establecidas para solucionar el problema.

Éstos son algunos de muchos ejemplos de los usos de explorar la microscopia de electrones. El uso de esta técnica con otros métodos de caracterización físicos resulta un eficaz instrumento farmacéutico.
(BRITTAİN, 1995, Pág. 152)

4.3.22.5. Ventajas

El microscopio de electrones que explora (SEM) también ofrece la ventaja de información sobre la topografía de las partículas.

Los microscopios de electrones tienen la considerablemente mejor resolución que el microscopio óptico y pueden conseguir un aumento mucho más alto, en el orden de 100,000 veces. Esto hace que el microscopio genere la opción para examinar partículas en la variedad de tamaños, (tamaños de partículas submicrónicas).

4.3.22.6. Desventajas

Su uso es algo limitado porque la información obtenida es visual y descriptiva, pero por lo general no cuantitativa.

Este equipo, sin embargo, es costoso y la preparación de la muestra para el análisis SEM es generalmente más compleja, por el tiempo consumido que en la preparación de una muestra para el microscopio óptico. Antes de realizar la medición de partículas en una muestra, la escala ocular del microscopio debe ser calibrada. Este es normalmente hecho con un micrómetro de etapa, que tiene una escala graduada lineal. El micrómetro es alineado con el ocular para determinar la longitud por división de escala ocular.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 140, 164)

4.3.23. Microscopia química

Probablemente el uso más extenso de morfología de partícula y microscopia ha estado en el área de la microscopia química. Con este acercamiento, los derivados de las especies del analito están listos, cristalizados, e identificados por las características morfológicas de estos derivados.

La mayor parte de estas aplicaciones han sido reemplazadas por métodos modernos de análisis, pero el método microscópico todavía puede ser usado por practicantes expertos para el estudio de cantidades de trazas del analito.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 139)

4.3.24. Microscopia de Polarización

El microscopio polarizable es esencialmente un microscopio de luz equipado con polarizador lineal localizado debajo del condensador y un polarizador adicional montado encima del ocular; es encontrada una etapa rotativa que es útil, también tiene la capacidad de añadir otros accesorios ópticos.

La polarización análisis óptico está basada en la acción del analito cristalino en las propiedades de la luz transmitida.

Este método se pueden conocer varios parámetros medidos directamente, como la cantidad y magnitud de alguna birrefringencia observada, el conocimiento de los índices refractivos asociados con cada dirección de cristal, los cuales son los ángulos del eje y las relaciones entre los ejes ópticos.

Para conducir un análisis de microscopio polarizable, la luz de la fuente es dada en línea recta polarizada por el polarizador inicial, un segundo polarizador montado encima de la muestra (el analizador) es orientado de tal manera que su eje de transmisión es ortogonal al polarizador inicial, en esta condición "de polarizadores cruzados," ninguna luz transmitida puede ser percibida por el observador.

(BRITTAİN, 1995, Pág. 134)

4.4. Caracterización de polvos, propiedades mecánicas

Muchas investigaciones han tratado con los efectos de las propiedades físicas y químicas de materiales en el procesamiento de polvos de interés farmacéutico.

Mientras las propiedades físicas claramente influyen en flujo en polvo y compactación, la investigación sistemática en los efectos de las propiedades mecánicas de materiales es limitada.

Por esto de la importancia de las propiedades físicas y mecánicas de estos materiales así como algunos principios básicos y metodologías que pueden ser usadas para investigar la influencia de estas propiedades en flujo en polvo y compactación a fin de obtener información útil.

Ha de asumirse que las propiedades físicas son considerablemente independientes de la energía y consideraciones de fuerza fundamentales que son por lo tanto limitadas con aquellas propiedades que son “perceptibles sobre todo por los sentidos” (es decir, propiedades como tamaño de partícula y forma).

En contraste, las propiedades mecánicas son aquellas que tratan con la energía y fuerzas que influyen en las propiedades de materiales, como pueden ser: elasticidad, plasticidad, viscoelasticidad, dureza, fragilidad, etc., que implican consideraciones de energía y las fuerzas fundamentales de la naturaleza.

A continuación se enlistan varios factores que pueden influir en flujo en polvo y su compactación; la lista incluye propiedades físicas y mecánicas así como efectos ambientales.

1	Pureza	14	Densidad verdadera
2	Cristalinidad	15	Densidad de bulto
3	Energía superficial	16	Contenido de humedad
4	Carga electrostática	17	Humedad
5	Propiedades de deformación elásticas	18	Aire adsorbido, agua, impurezas
6	Propiedades de deformación plásticas	19	Densidad de embalaje o empaquetado
7	Fragilidad	20	Carga de consolidación
8	Propiedades de Viscoelásticas	21	Tiempo de consolidación
9	Densidad de partícula	22	La dirección de esquila
10	Tamaño de partícula	23	La proporción de esquila
11	Distribución de tamaño de partícula	24	Dimensiones de contenedor de almacenaje
12	Área superficial	25	Interacciones de partícula/pared
13	Forma de partícula		

Tabla 34. Factores que Influyen en flujo de un polvo y compactación

Los cambios de energía superficiales y las propiedades de deformación elásticas, por ejemplo, influyen en la partícula individual las áreas verdaderas del contacto. La deformación plástica probablemente ocurre hasta cierto punto en camas en polvo según la carga aplicada, y casi seguramente esto ocurre durante la compactación de polvos en tabletas.

Ciertamente las asperezas, regiones locales de alta presión pueden llevar a localizar puntos frágiles. Las fuerzas electrostáticas también pueden desempeñar un papel en el flujo en polvo según las características de aislamiento de las condiciones materiales y ambientales. El tamaño de partícula, la forma, y la distribución de tamaño pueden influir en el flujo y la compactación también.

Varios factores ambientales como la humedad, impurezas adsorbidas (aire, agua, etc.), carga de consolidación y tiempo, dirección y cantidad de corte y las propiedades de almacenaje del contenedor son también importantes. Con tantas variables, no es sorprendente que una amplia variedad de métodos hayan sido desarrollados para caracterizar materiales.

(BRITAIN, 1995, Pág. 282-283)

4.4.1. Densidad

Un parámetro muy importante es el de la densidad del polvo, definida como la proporción de masa en relación al volumen. Tres tipos de la densidad son normalmente diferenciados, que se diferencian en su determinación del volumen ocupado por el polvo, densidad verdadera, densidad de bulto y porosidad. Por lo general la densidad es la proporción peso /volumen de una sustancia, puede ser expresado en g/cm^{-3} o $lb-ft^{-3}$,

4.4.1.1. Densidad absoluta o verdadera

Es la masa promedio por unidad de volumen o también se define como proporción peso/volumen de sólo la porción sólida de las partículas de polvo; exclusivo de todos los vacíos que no son una parte fundamental de los arreglos del empaque molecular la densidad verdadera está determinada por el vacío del aire de una muestra pesada con precisión de un polvo en un contenedor de volumen conocido y emitiendo un fluido y humectando, pero en el cual el polvo no se disuelve, en este caso los espacios vacíos alrededor de las partículas de polvo, particularmente partículas de forma irregular pueden ser medidos.

$$\rho_t = \frac{W}{V_C - V_{CS}}$$

- ρ_t - densidad verdadera
- W - peso de la muestra de polvo
- V_C - volumen del contenedor
- V_{CS} - volumen del contenedor menos el volumen de la muestra de polvo
- $V_C - V_{CS}$ - volumen de las partículas de polvo

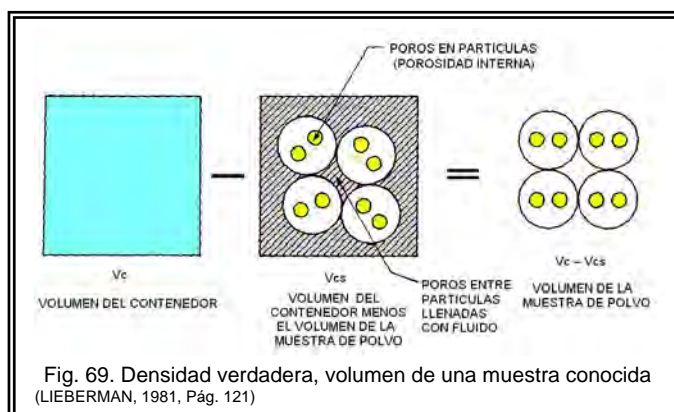


Fig. 69. Densidad verdadera, volumen de una muestra conocida (LIEBERMAN, 1981, Pág. 121)

Polvos farmacéuticos, principalmente partículas y gránulos tienen varios grados de porosidad interna, los cuales no pueden ser fácilmente medidas, y no es usada en la caracterización de partículas de polvo o gránulos en el control de calidad de éstos.

El método mas común de determinación precisa del volumen de los sólidos en una determinación de la densidad verdadera, es por el pesado del fluido ocupado en el espacio vacío alrededor de las partículas de polvo a una temperatura específica y calculando este volumen por la vía de la fórmula de la densidad.

$$\text{Volumen del fluido} = \frac{\text{peso del fluido}}{\text{densidad del fluido}}$$

Este parámetro de densidad es medido por el picnómetro de Helio, donde el volumen ocupado por una masa conocida de polvo es determinado midiendo el volumen de gas desplazado por el polvo. La densidad verdadera de un sólido es una propiedad intrínseca característica del analito, y es determinado por la composición de la unidad de la célula. (LIEBERMAN, 1981, Pág. 120-121)(BRITAIN, 1995, Pág. 20)

4.4.1.2. Densidad de bulto

Es el promedio del peso de un polvo con respecto al volumen que ocupa, es expresado en los mismos términos de la densidad verdadera.

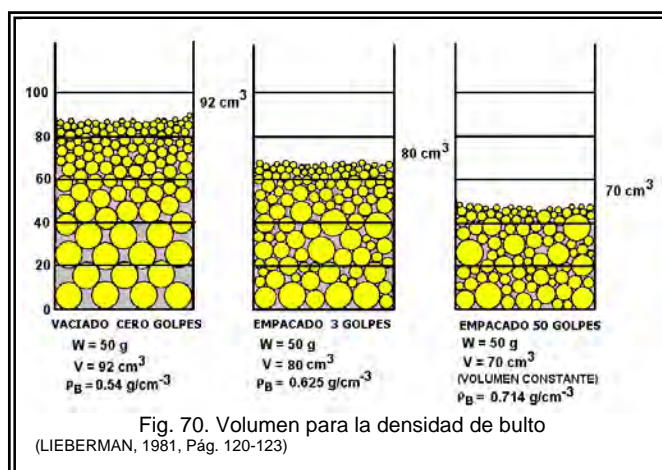
Este parámetro es obtenido midiendo el volumen de una masa conocida de la muestra en polvo (que ha sido pasado por una malla determinada) y es colocada en un aparato que mide volumen; un cilindro graduado es convenientemente utilizado para la medida, el volumen es determinado al mililitro más cercano.

La densidad de bulto es obtenida entonces dividiendo la masa de sólido entre el volumen aparente inestable (sin sedimentar).

$$Densidad\ de\ Bulto = \frac{Peso\ de\ la\ muestra}{Volumen\ de\ la\ muestra} = \rho_b = \frac{W}{V}$$

Una medida de la densidad dada a un golpe es normalmente obtenida al mismo tiempo, con el volumen del sólido medido después de sujetar el sistema a varios golpes controlados.

La tensión mecánica repetida hace que la cama en polvo haga empaquetado en un volumen más pequeño, y resulta que la densidad dada un toque siempre será más alta que la densidad de bulto.



Estos términos de densidad cuentan no solo para el volumen de la porción del sólido de las partículas (densidad verdadera) y los vacíos entre cada partícula (porosidad interna), pero sólo para los vacíos entre las partícula, porque de esta dependencia en el empaquetado de la partícula en la densidad de bulto debe ser reportada como una condición particular de empaclado.

La densidad de bulto es muy importante en la determinación del tamaño de recipientes necesarios para el manejo, envío, y almacenamiento de materia prima y granulación. También lo es en el ajuste del tamaño tolva y receptores para el equipo de molienda y para el ajuste del tamaño del equipo de mezclado en escala de planta piloto y para hacerlo a producción a nivel comercial.

4.4.1.3. Porosidad

La porosidad es la medida de espacios vacíos dentro de un polvo y puede ser calculada, manejando la densidad verdadera y la densidad de bulto; la porosidad puede ser reportada en por ciento del espacio vacío

$$\% \text{ de espacio vacío} = \frac{\frac{1}{\rho_b} - \frac{1}{\rho_t}}{\frac{1}{\rho_b}} \times 100 = \left(1 - \frac{\rho_b}{\rho_t} \right) \times 100$$

La porosidad de un polvo indica el tipo de empaquetado de un polvo bajo manipulación, por ejemplo cuando va a ser sujeto a vibración, cuando va a ser almacenado, cuando va a ser alimentado a una maquina de tableteado o cuando va a ser vaciado de tambores, depósitos o va a estar moviéndose constantemente.

En un polvo o una granulación con más espacios vacíos tendrán un gran cambio de flujo libre, que será un polvo densamente empaquetado, es un polvo con baja porosidad, la molienda puede afectar la densidad de un polvo en varias maneras:

- a. La densidad de bulto decrece: el tamaño de partícula de polvo ha sido reducido y mas aire es adsorbido en la superficie de cada partícula, generando una alta porosidad (pierde empaquetado), polvos con tamaños de partículas muy pequeñas, en virtud de su tamaño no puede fluir.
- b. La densidad de bulto se incrementa: la distribución de tamaño de partícula de polvo ha sido cambiada de tal modo que las partículas pequeñas se filtran a intersticios creados por la orientación de las partículas más grandes.
- c. La densidad verdadera se incrementa: esto puede ocurrir cuando la porosidad interna ha sido minimizada como resultado de reducir el tamaño de partícula del polvo.
- d. La densidad verdadera no cambia: las partículas de polvo, esencialmente falta la porosidad interna y la reducción de tamaño no tienen efecto en la densidad verdadera.

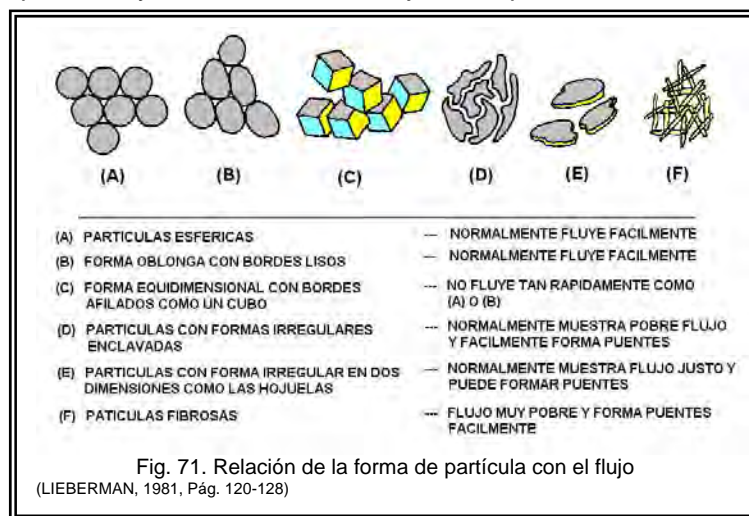
(BRITAIN, 1995, Pág. 20)(LIEBERMAN, 1981, Pág. 122-124)

4.4.2. Flujo de un polvo

La importancia primaria de las propiedades de flujo radica cuando se maniobra el polvo del fármaco y los excipientes durante las diferentes etapas y procesos en los que llegaran a estar involucrados, por esto de la evaluación de propiedades de flujo. Estos polvos pueden ser evaluados simplemente por determinaciones medidas como la densidad de bulto y el ángulo de reposo (θ).

La importancia del tamaño de partícula en la determinación del flujo en polvo ha sido por mucho tiempo reconocida. En general se observa que la proporción de flujo aumentaba con el decreciente tamaño de partícula (en contraste observaciones con el ángulo de de reposo) hasta que un máximo es alcanzado; seguido de una disminución relativamente rápida en flujo en tamaño de partícula aún más pequeño; la disminución de flujo para las partículas más pequeñas ha sido asignado al grado creciente de fuerzas de Van der Waals, fuerzas de tensión, electrostáticas, y superficiales mientras la disminución del flujo en tamaños de partícula más grandes es atribuible, al menos en parte, a limitaciones debido al tamaño de abertura que con relación a aquellas atribuibles a las partículas.

En la posible falta de un equipo que mida tamaño de partícula, la densidad de bulto y el ángulo de medidas de reposo son parámetros que obtenidos son muy útiles para evaluar el impacto de cambios de volumen de fármacos, cuando están disponibles para nuevos lotes. Los cambios de tamaño de partícula y forma (morfología de cristal) serán inmediatamente aparentes, por la importancia y su influencia en el flujo de un polvo.



Los aumentos del tamaño de cristal o una forma más uniforme conducirán a un más pequeño ángulo de reposo (θ) o índice de Carr.

La molienda, la cual solo será posible como la escala de síntesis se incremente, resultara en un flujo muy pobre como sucede con enlaces (puentes) internos y el incremento del ángulo de reposos (θ) y el Índice de Carr.
(WELLS, 1988, Pág. 209)

Neumann (1967) y Carr (1965) desarrollaron una prueba simple para evaluar la habilidad de flujo comparando volúmenes tanto para la densidad de bulto inicial (sin golpes) así como la densidad de bulto final (después de cierto numero de golpes) y la baja proporción de empaquetado.

Esta es una guía empírica útil para evaluar el flujo de polvos que es dada por el índice de compresibilidad de Carr.

$$\text{Compresibilidad \%} = \frac{\text{densidad final} - \text{densidad inicial}}{\text{densidad final}} \times 100$$

La compresibilidad es estrictamente un nombre inapropiado, desde compresión y no esta involucrada, y "consolidación" sería mejor; es simplemente un índice con una interpretación.

Indice de consolidación (Carr) (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21*	Regular, pasable
23-35*	Pobre
33-38	Muy pobre
Mayor a 40	Muy, muy pobre
*Adicionar lubricante puede mejorar el flujo	

Tabla 35. Interpretación del índice de Carr y el flujo de un polvo

$$\text{Densidad de bulto inicial } (\rho_b \text{ mínima}) = W / V_0 \text{ g mL}^{-1}$$

$$\text{Densidad de bulto final } (\rho_b \text{ máxima}) = W / V_{50} \text{ g mL}^{-1}$$

Un índice similar ha sido definido por Hausner (1967):

$$\text{Proporción de Hausner} = \rho_B \text{ máximo} / \rho_b \text{ mínimo}$$

Menor a 1.25 indica Buen flujo (=20 % de índice de Carr)

Mayor a 1.5 Indica Flujo pobre (=33 % de índice de Carr)

Valores entre 1.25 y 1.5 la adición de lubricante mejorará el flujo. El índice de Carr es una determinación de un punto y no refleja la facilidad o velocidad con la cual la consolidación ocurre.

En efecto algunos materiales tienen un índice alto que sugiere el flujo pobre, pero pueden consolidarse rápidamente, que es esencial para el llenado uniforme en máquinas de tableado.

(WELLS, 1988, Pág. 209-210)(BRITAIN, 1995, Pág. 283-284)

4.4.3. Ángulo de reposo (θ)

Es deseable que las partículas tengan un flujo libre en muchos procesos farmacéuticos y productos; en granulaciones para tabletas el polvo debe tener un flujo libre para llenar uniformemente la cavidad de una maquina de tableteado y producir tabletas con un peso constante, el lubricante en una tableta es adicionado facilitar y tener un mejor flujo.

En un montón estático de polvo, cuando sólo actúa la gravedad sobre el, este tenderá a formar un montículo cónico, la medida del ángulo de de reposo, demuestra que la disminución del tamaño de partícula causa un incremento en el ángulo de reposo, sugiriendo que el factor de fricción inter-partícula aumenta con el decreciente tamaño de partícula, polvos con una alta fricción inter-partícula no pueden ser llenados en contenedores por dispositivos de llenado automático

Si alguna partícula temporalmente está fuera de este ángulo restrictivo, esta se deslizará hacia abajo, la superficie adyacente bajo la influencia de la gravedad hasta que la gravitación sea equilibrada por la fricción causada por fuerzas Inter-particulares.

La habilidad de flujo de las partículas depende del número de puntos de contacto de las fuerzas entre las partículas con partículas rugosas e irregulares, la fuerza de fricción es incrementada y el polvo no fluye rápidamente, la habilidad de flujo esta en función del tamaño de partícula, la fuerza de fricción puede ser expresada en términos del ángulo de reposo.

El ángulo al horizontal no puede exceder un cierto valor, y este es conocido como el ángulo de reposo (θ); el ángulo de reposo es el máximo ángulo posible entre la superficie de un pila de polvo y un plano horizontal.

El polvo o granulado es colocado en el embudo centrado sobre un contenedor circular fijado como puede ser una caja petri de radio conocido, el polvo es descargado desde el embudo hasta la circunferencia del contenedor circular hasta que la pila del polvo es formada; en este punto se mide el punto máximo que es la altura h , la cima de la pila cónica de polvo y la superficie horizontal es medida, conociendo estos dos valores, el ángulo de reposo puede ser calculado.

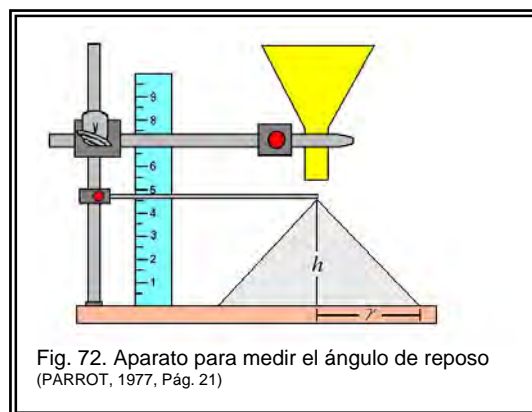


Fig. 72. Aparato para medir el ángulo de reposo (PARROT, 1977, Pág. 21)

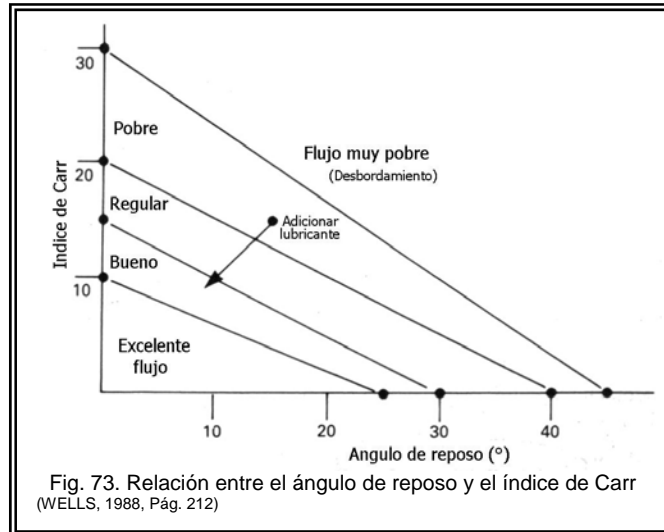
En consecuencia hay una relación implícita entre el ángulo de reposos (θ), el flujo y la forma de la partícula.

$$\text{Ángulo de reposo } \theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Ángulo de reposo (θ) (grados)	Flujo
Menor a 25	Excelente
25 - 30	Bueno
*30 - 40	Regular, pasable
Mayor a 40	Muy pobre

*Adicionar lubricante puede mejorar el flujo

Tabla 36. Relación entre el ángulo de reposo (θ) y el flujo de polvo

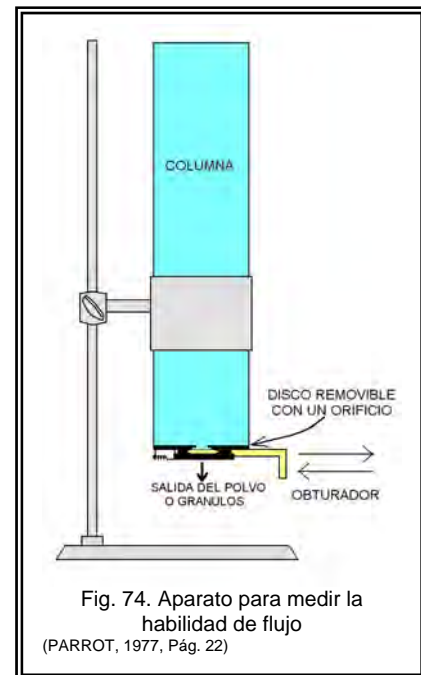


4.4.4. Habilidad de flujo

La habilidad de flujo de un polvo o una granulación puede ser expresado como la proporción de flujo, en procesos farmacéuticos, es referente con el movimiento actual de sistemas de partículas en equipo mecánico, la proporción de flujo es mas significativa que la propiedad estática caracterizada por el ángulo de reposo.

El medidor de flujo consiste en una columna de acero inoxidable con orificios circulares, que van desde 3/8" hasta 1/2" de diámetro.

Un obturador esta sujeto en posición de en la guía de paso por medio de un salto. cuando el obturador esta abierto, el material fluye del orificio a un contenedor tarado, el intervalo de tiempo que el obturador esta abierto es medido, el material que ha fluido en este intervalo es pesado, la proporción de flujo es expresada en g·seg-1 (PARROT, 1977, Pág. 21-22) (WELLS, 1988, Pág. 211-212)



5. Libro electrónico digital

5.1. Introducción

A lo largo de la historia la tecnología ha tenido un papel fundamental en la evolución de los materiales que el hombre ha utilizado como soporte a la escritura. Gracias al perfeccionamiento de sistemas informáticos ha sido posible transitar de la lectura impresa a la lectura en modernos aparatos o dispositivos especiales para este fin.

En la década de los sesenta diversos científicos se abocaron a crear nuevas formas de transmisión de información y de divulgación del conocimiento, apoyados en la tecnología. Con la aparición de las computadoras personales, también los textos se digitalizaron y con ello muchas obras literarias famosas. La pregunta obligada surgió: ¿en dónde leerlas? en primer lugar, la PC se convirtió en el vehículo ideal.

A principios de los noventa comenzaron a inventarse aparatos o dispositivos dedicados para la lectura; parecía una locura leer un libro en una pantalla; hoy es una realidad, existen varios modelos y aunque su comercialización es incipiente aún, no dejan de ser una gran novedad; a estos aparatos se les llama e-Book, igual que a los textos.

5.2. Libro electrónico

En 1971 se dieron los primeros pasos hacia lo que hoy en día conocemos como libro electrónico o libro digital, con Michael Hart al frente del Proyecto Gutenberg de la Universidad de Illinois, el cual consiste en una biblioteca digital gratuita en cuyo acervo se encuentran obras clásicas de autores como Shakespeare, Poe y Dante y otras del dominio público (no sujetas a derechos de autor), cuya colección alcanza la suma de 2,000 libros hasta abril del 2002.

Diez años después, en 1981, salió al mercado el primer libro electrónico con fines comerciales, pero la verdadera expansión del libro digital llegó en marzo del 2001, por la editora electrónica Simon&Schuster, lanzó en exclusiva a través de Internet una novela, teniendo altas ventas.

5.3. Definición

El libro electrónico es una publicación, también conocido como libro digital o eBook cuyo soporte no es el papel sino un archivo electrónico, su texto se presenta en formato digital y se almacena en diskette, CD-Rom o en Internet. El libro electrónico permite incorporar elementos multimedia como vídeo, audio, y en el caso de Internet, posibilita enlaces a otras páginas de libros digitales de la red.

De acuerdo a estudiosos del tema el término libro electrónico se refiere a una publicación digital no periódica, es decir que se complementa en un solo volumen o en un número

5.4. Formatos de archivos de eBook o libro electrónico

Entre los formatos comúnmente utilizados para los ebooks se encuentran: el DOC, el LIT y el PDF. Estos formatos, al no ser triviales, se visualizan mediante programas específicos. El formato más usado es el PDF (legible utilizando principalmente el programa propietario Adobe Reader). Entre sus ventajas se puede citar su portabilidad y su estandarización ISO.

5.5. Formato PDF.

PDF, es multiplataforma, es decir, puede ser presentado por los principales sistemas operativos (Windows, Unix/Linux o Mac), sin que se modifiquen ni el aspecto ni la estructura del documento original, que tiene varias ventajas.

1. Puede integrar cualquier combinación de texto, gráficos, imágenes e incluso música.
2. Es uno de los formatos más extendidos en Internet para el intercambio de documentos. Por ello es muy utilizado por empresas, gobiernos e instituciones educativas.
3. Es una especificación abierta, para la que se han generado herramientas de Software Libre que permiten crear, visualizar o modificar documentos en formato PDF. Un ejemplo es la suite ofimática OpenOffice.org.
4. Puede cifrarse para proteger su contenido e incluso firmarlo digitalmente.
5. El archivo PDF puede crearse desde varias aplicaciones exportando el archivo.
6. Es el estándar ISO (ISO 19005-1:2005) para ficheros contenedores de documentos electrónicos con vistas a su preservación de larga duración.

5.6. Ventajas de un libro electrónico

1. Se pueden buscar textos o palabras en todo el libro.
2. Posee un sistema de menús para marcar páginas, subrayar líneas y ajustar el tamaño de la letra o su presentación.
3. Se puede agregar notas.
4. Se puede intercambiar por los medios electrónicos de comunicación como lo es el internet libros electrónicos.
5. Debido a su tamaño es posible almacenar una gran cantidad de obras, dependiendo de la capacidad de almacenaje del dispositivo.
6. Se pueden borrar los libros que no se deseen conservar.
7. Se tiene un fácil desplazamiento de una página
8. Ayuda a la ecología.
9. Tiempo de adquisición.
10. Costo relativamente bajo para poder ser creado.

5.7. Desventajas de un libro electrónico

1. Se requiere de un medio para exponer el contenido de libro electrónico.
2. El posible medio para exponer el contenido de libro electrónico puede ser de mayor o menor peso que el libro en sí.
3. Debido a su tamaño es posible almacenar una gran cantidad de obras, dependiendo de la capacidad de almacenaje del dispositivo.
4. Se pueden borrar los libros que no se deseen conservar.
5. Se tiene un fácil desplazamiento de una página
6. Ayuda a la ecología.
7. Tiempo de adquisición.
8. Costo del medio para poder ver el libro electrónico.

X. Discusión de resultados

El proceso de desarrollo del libro electrónico del tema de molienda fue planeado en dos etapas de elaboración:

La primera consistió en el desarrollo del contenido del libro electrónico; mediante la recopilación de la información de diferentes fuentes de origen, como es bibliográfica, hemerográfica y electrónica, en este punto se realizó la selección de las fuentes basado en el contenido referido al tema de molienda, aquellas fuentes en las que la información no profundizaba en el tema, no era muy amplia o muy ambigua no fueron tomadas en cuenta.

El paso de la elaboración de fichas sobre el contenido de las fuentes de información seleccionadas, origino un índice de temas permitiendo estructurar el contenido, la conjunción es a partir de la información contenida en las fichas elaboradas, esto por medio de la clasificación, selección y entendimiento de la información en común, esto presento al interior de los temas diferenciación en el contenido debido a la presencia de términos "tropicalizados" no permitiendo una homologación de estos e integrarlos en el contenido de los varios temas; para corregir esto fue necesario formar los términos a partir de una interpretación referida a la acción descrita en el idioma de origen, o en su caso dejar el término sin alteración por no haber una traducción a nuestro idioma.

Toda la información se reviso; para la mejora de un tema, se agregaron y retiraron elementos de las diferentes fuentes durante su elaboración, re-escribiendo en ocasiones nuevamente parte del tema desarrollado, se abarco toda la información disponible expresando ampliamente los temas más comunes ya que hay más información y por ende estos son los más extensos, abarcan la mayor parte de la cantidad del contenido, se puede adentrar a los temas fácilmente por la estructuración del contenido siendo de fácil localización y logrando una interpretación sencilla de los temas.

Parte importante del contenido acerca de este trabajo fue conseguir que con la información de las diferentes fuentes de origen se lograra una uniformidad en la integración del tema y resultase ser más completo.

En el desarrollo del contenido de los temas se mejoro en varios aspectos debido a: la complementación de un tema por la conjunción de las ideas de varios autores, establecimiento de los aspectos teóricos relacionados, los mecanismos que pueden suceder al ser realizada esta operación y como puede influir en un producto o material directamente, también se explica como la operación unitaria de molienda es una operación relativamente sencilla, pero que si así se requiere puede ser llevada a un nivel mucho más alto de complejidad, se dan a conocer equipos que son empleados para realizar esta operación unitaria con algunas de sus características con las posibles ventajas y desventajas, se determinan criterios para seleccionar el uso de un tipo de molino, métodos que se emplean para conocer y/o evaluar la eficiencia, para conocer los métodos para realizar la evaluación del tamaño de partícula.

El tema de molienda es visto dentro de la carrera de químico farmacéutico biólogo y el contenido está dirigido a los estudiantes, también se incluye al personal docente ya que puede ser un material consulta y/o apoyo para reforzar lo aprendido en clase o se tenga una idea previa antes de ser visto, incluso una persona que tenga el interés de saber acerca de este tema pueda consultarlo y formarse una idea más extensa.

La segunda parte del trabajo consistió en la elaboración del libro electrónico, esta fue desarrollada también en dos partes; una parte "a" que consistió en conocer el manejo del software adobe acrobat y una parte "b" que consistió en la elaboración del libro electrónico.

La decisión para el uso de este programa de cómputo se debió a que es uno de los más conocidos y divulgados, es muy versátil, tiene una interfaz amigable, es compatible con los formatos que utilizan otros programas como el procesador de textos, hoja de cálculo, etc. y el internet explorer entre otros, presenta una buena calidad de resolución de imágenes e impresión, reduce el espacio que utiliza un archivo en comparación con otros programas, protege mediante características de seguridad al archivo y consecuentemente los derechos de autor.

Dentro del área que compete a la carrera de Q.F.B. el contacto con la tecnología se refiere comúnmente a la que se utiliza por medio de los avanzados equipos de análisis instrumental (HPLC, IR, UV-VIS, etc.) y en lo que pertenece a la generación de medios electrónicos para el manejo de algún software para creación o diseño, uso de lenguajes de computación, etc. es necesario tomar algún curso complementario; con el uso del software Adobe Acrobat 7.0 se logro desarrollar la parte "b", la elaboración del libro electrónico.

Seguramente no se tendrían suficientes bases para poder desarrollar el libro electrónico, pero al conocer el manejo de este software por la interfaz amigable el desarrollo del libro electrónico no fue complicado (desde un punto de vista trabajo) ya que al contrario de la primera parte en la cual la información se tiene que revisar de manera minuciosa, en esta etapa del trabajo fue todo más dinámica, el trabajo consistía en la importación de la información al libro electrónico utilizando el programa Adobe Acrobat, con la verificación de la implementación de las Hiperligas (Links), comprobar las funciones entre la información que se despliega y lo que se pide, condiciones para hacerlo; si es así como estaba previsto, búsqueda de integración de elementos y su compatibilidad de con los demás sistemas, todos los aspectos que comprenden su utilización y presentará una correcta funcionalidad en el momento de su utilización.

Si bien el conocimiento es obtenido a través del estudio este puede ser reforzado o complementado por medio de otros elementos ya que el conocimiento puede ser adquirido por el uso de los sentidos, siendo que esto es lo que se busca al crear este elemento (libro electrónico), que las personas lo utilicen para adquirir un conocimiento que tal vez no fue bien aprendido o que deba ser reforzado proveniente de un libro o una clase usando elementos, visuales como colores, diagramas, esquemas, fotografías, etc., incluso el interactuar con el libro, que busca el fin en la adquisición de un conocimiento.

La utilización de un libro electrónico permite el acceso a la información a través de algo que cada vez es más común y constante en la vida cotidiana como es la PC (Computadora personal) la información que en tiempos anteriores y actuales requeriría de libros, tomos de enciclopedias, revistas, folletos, etc. que abarcarían un espacio probablemente considerable, ahora es una desventaja a la utilización de los medios electrónicos favorece en la cantidad física de material en la cual la información está contenida y que podemos llevar, a cualquier lugar con mayor facilidad, permite que la búsqueda sea más rápida, selectiva y fluida, se permite tener a disposición la utilización de sonidos, películas y animaciones coloridas de alguna manera nos trasladan al hecho de que podemos presenciar cómo se llegan a realizar y comportar las acciones en el momento, sin contar que la reproducción a partir de un medio de origen digital como lo es el libro electrónico es mucho más fiel y precisa que la pudiera ser a lo mejor reproduciendo una hoja de algún libro en alguna máquina fotocopidora.

También se presentan limitaciones con estos tipos de medios de aprendizaje como es el hecho de que se tiene que poseer una PC para poder acceder a la información sin considerar que al hablar de éstos elementos multimedia se tiene que hacer hincapié en que no siempre pueden ser compatibles porque en las PC lo que se observa en pantalla obedece a instrucciones ejecutables por medio de comandos, que no son otra cosa que secuencias de instrucciones y que en ocasiones pueden ser instrucciones ejecutadas de distinta forma aunque se vea exactamente lo mismo y no sean compatibles de una computadora a otra; también se debe mencionar que hay programas pueden modificar estas instrucciones, lo cual requiere que nuestro libro electrónico sea compatible lo más posible con las diferentes computadoras en las que pueda llegar a utilizarse; también se debe poseer una instalación eléctrica para que pueda funcionar el PC.

XI. Conclusiones

- 🌈 Se logró la elaboración del libro electrónico acerca del tema de molienda considerando aspectos técnicos y científicos; está realizado a través de una revisión exhaustiva de las referencias disponibles en fuentes bibliográficas, hemerográficas y electrónicas, por lo que el contenido es muy completo, está clasificado, es explícito y tiene una fácil localización, está desarrollado a lo largo de 152 páginas, tiene 36 tablas y 74 figuras, consta de 5 capítulos, abarca aspectos introductorios, teóricos, equipos de molienda, evaluaciones al producto de la molienda y el último capítulo habla brevemente sobre el libro electrónico. Esta elaborado en formato PDF (Portable Document File), que ofrece una gran calidad de impresión en textos, imágenes y en uso de espacio y facilita el despliegue de la información por el uso de links.

XII. Bibliografía

1. AIACHE J. M., DEVISSAGUET J. Ph., GUYOT A. M. Hermann, **BIOFARMACIA**, El Manual moderno, 2da edición, México D.F. 1983, Pág. 130-135.
2. ALDERBORN Goran, NYSTROM Christer, **PHARMACEUTICAL POWDER COMPACTATION TECHNOLOGY** (Drugs and the Pharmaceutical Sciences V. 71), Marcel Dekker Inc., New York, New York, USA. 1996, Pág. 245-246,252-256,268-281.
3. BADGER & BANCHERO Walter L., **INTRODUCCIÓN A LA INGENIERÍA QUÍMICA**, Mc. Graw Hill, México 1980, Pág. 683, 702-709.
4. BYRN R. Stephen, PFEIFFER R. Ralph, STOWELL G. Joseph, **SOLID-STATE CHEMISTRY OF DRUGS**, SCCI Inc., Segunda edición, West Lafayette Indiana, USA. 1999, Pág. 1-340.
5. BRITAIN G. Harry, **PHYSICAL CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICAL SOLIDS**, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences V. 70), Marcel Dekker Inc., New York, New York, USA. 1995, Pág. 18-25, 120-154, 157-183, 281-289.
6. DARR Alfred, **TECNOLOGIA FARMACEUTICA** Texto para el ingeniero farmacéutico, ACRIBIA, Mallorca España 1981, Pág. 5-8, 18, 26-33, 43-50.
7. GENNARO R. Alfonso, **REMINGTON: FARMACIA** Tomo 2 (Remington: The science and practice of pharmacy), Medica Panamericana, Edición 19, Buenos Aires, Argentina 1998, Pág. 2221-2227, 2446-2458.
8. GEZE, M.C. Venier-Julienne, D. Mathieu, R. Filmon, R. Phan-Tan-Luu, J.P. Benoit, **Development of 5-iodo-2%-deoxyuridine milling process to reduce initial burst release from PLGA microparticles**, International Journal of Pharmaceutics, Año 1999, Vol. 178, Pág. 257-268.
9. HELMAN José, **FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA** Tomo IV, Compañía Editorial Continental, Cuarta Edición, México D.F., México. 1984, Pág. 1148-1185.
10. JEANNIN C., MANGEOT A., VERAÍN A., **INGENIERIA FARMACEUTICA**, El manual moderno, México D.F. 1986, Pág. 415-445.
11. LANCHMAN Leon & LIEBERMAN Herbert & KANING Joseph, **THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY**, LEA & FEBIGER, Tercera Edición, Philadelphia, USA. 1986, Pág. 21-45
12. LIEBERMAN A. Hebert & LANCHMAN Leon, **PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS** Vol. 2 Tablets, Marcel Dekker Inc., New York, New York, USA. 1981, Pág. 77-151.
13. MARTIN Alfred, SWARBRICK James, CAMMARATA Arthur, **PHYSICAL PHARMACY**, Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, LEA & FEBIGER, Tercera edición, Philadelphia, USA. 1983, Pág. 492-521.
14. Mc. CABE L. Warren, SMITH C. Julian, HARRIOT Peter, **OPERACIONES UNITARIAS EN INGENIERÍA QUÍMICA**, Editorial Mc. Graw Hill, Sexta Edición, México D.F. 2002, Pág. 1019-1027, 1041-1062.
15. MURA P., Cirr M., Faucci M.T., Ginés-Dorado J.M., Bettinetti G.P., **Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide**, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Año 2002, Vol. 30, Pág. 227-237.

16. MURPHY D., Rodríguez-Cintrón F., Langevin B., Kelly R.C., Rodríguez-Hornedo N., **Solution-mediated phase transformation of anhydrous to dihydrate carbamazepine and the effect of lattice disorder**, International Journal of Pharmaceutics, Año 2002, Vol. 246, Pág. 121-134.
17. OHTA Masato, Oguchi Toshio, Yamamoto Keiji, **Evaluation of solubility parameter to predict apparent solubility of amorphous and crystalline cefditoren pivoxil**, Pharmaceutica Acta Helvetiae, Año 1999, Vol. 74, Pág. 59-64.
18. PARROT L. Eugene, SASKI Wirold, **EXPERIMENTAL PHARMACEUTICS**, Burgess Publishing Company, Cuarta Edición, Mineapolis Minnesota, USA. 1977, Pág.17-23, 34-35, 42-45.
19. PARROT L. Eugene, **PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY**, Fundamentals Pharmaceutics, Burgess Publishing Company, Mineapolis Minnesota, USA. 1971, Pág. 1-19, 37-50, 58-59.
20. RICHARDSON F. J., HARPER H., BACKHURST R. J., **COULSON AND RICHARDSON'S CHEMICAL ENGINEERING**, Vol. 2 Particle technology and separations process, Butterworth & Heineman, Quinta Edición, Great Britain 2002, Pág. 2-17, 95-106, 126-130.
21. SWARBRICK James & BOYLAN C. James, **ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY**, Vol. 3 Clinical Supplies to dermal Diffusion and Delivery Principles, Marcel Dekker Inc. Décima Edición, New York, New York USA. 1990, Pág. 101-121.
22. SWARBRICK James & BOYLAN C. James, **ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY** Vol. 2, Tema: Particle Size Characterization, Marcel & Dekker Inc. Segunda Edición, New York, New York USA 2002, Pág. 1997-2011.
23. SWARBRICK James & BOYLAN C. James, **ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY** Vol. 3, Tema: Powders and Dosage Forms, Unit Processes in Pharmacy, Marcel & Dekker Inc., Segunda Edición, New York, New York USA 2002, Pág. 2265-2269, 2879-2882.
24. WELLS I. James, **PHARMACEUTICAL PREFORMULATION: The physicochemical properties of drugs substances**, Ellis Horwood Limited, West Sussex, England 1988, Pág. 192-214.
25. Yekeler M., Ulusoy U., Hiçyilmaz C., **Effect of particle shape and roughness of talc mineral ground by different mills on the wettability and floatability**, Powder Technology, Año 2004, Vol. 140, Pág. 68-78.
26. <http://ciberhabitat.gob.mx/biblioteca/ebook/index.html>, mayo 2008.
27. <http://ciberhabitat.gob.mx/biblioteca/index.html>, mayo 2008.
28. <http://ciberhabitat.gob.mx/biblioteca/extensiones/>, mayo 2008.
29. <http://www.adobe.com/es/products/acrobat/adobepdf.html>, mayo 2008.
30. <http://es.wikipedia.org/wiki/E-book> mayo 2008.