

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

SECADO Y MEZCLADO DE SOLIDOS  
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

72

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

GUILLERMO JOSE CESPEDES OROPEZA

México, D. F.

1974



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.

Tesis  
AÑO 1974  
SENA  
PROC H-68



QUÍMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

- I. Q. RUDI PRIMO STIVALET CORRAL
- I. Q. MIGUEL A. CEVALLOS LEAL
- Q. F. B. LUZ DEL CARMEN CAMACHO SUSUNAGA
- I. Q. JUAN BOSCO BOUE
- I. Q. RAMON ARNAUD HUERTA

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

FACULTAD DE QUIMICA U. N. A. M.

ASESOR DEL TEMA

- I. Q. RUDI PRIMO STIVALET CORRAL

SUPERVISOR TECNICO

- I. Q. Ph. D. EMILIO SEGOVIA

3

A EL,

A QUIEN TODO LE DEBO

CON CARIÑO Y RESPETO A MIS PADRES  
QUE NO HAN ESCATIMADO ESFUERZO  
PARA QUE VEA COLMADOS MIS MAS  
GRANDES ANHELOS

A MIS HERMANOS

A MIS SOBRINITOS

A MIS AMIGOS

MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO  
A LAS SIGUIENTS PERSONAS  
POR SU VALIOSA AYUDA

I. Q. RUDI PRIMO STIVALET CORRAL

I. Q. MIGUEL A. CEVALLOS LEAL

Q. F. B. LUZ DEL CARMEN CAMACHO S.

DR. EMILIO SEGOVIA

SRITA. LAURA CHAVEZ G.

## I N T R O D U C C I O N

[Desde mucho tiempo atrás, el hombre ha realizado operaciones para él sencillas en el desempeño de sus actividades diarias. Estas operaciones que formaron después lo que hoy se conoce como tecnología empezaron siendo acciones muy rudimentarias. Así, mezcló, <sup>agitó</sup> secó, evaporó, calentó, y ejecutó muchas de las operaciones que con el tiempo pasaron a jugar un papel muy importante en la industria. Dichas operaciones conocidas como "operaciones unitarias", han evolucionado teórica y prácticamente con el paso de los años; sin embargo no todas han alcanzado los mismos niveles de desarrollo. Se puede decir incluso que dentro de una misma operación puede haber diferencia entre el grado de madurez alcanzado para diferentes sistemas. El concepto de sistema mencionado se refiere a las fases que operan simultáneamente para un proceso. Así pues, tenemos sistemas: sólido-líquido, sólido-gas, líquido-gas, gas-gas, líquido-líquido y sólido-sólido. Paralelamente al desarrollo de las operaciones unitarias, se desarrolló el concepto de transferencia de una propiedad y de esta manera, surgieron tres tipos principales de transferencia: transferencia de calor, de masa y de cantidad de movimiento.

[Entre las operaciones unitarias que se suceden diariamente en la industria están el <sup>secado</sup> secado y mezclado de sólidos. Debido a la simpleza aparente que presentan, su desarrollo, más que teórico, ha sido tecnológico y basado en la experiencia. Esto nos conduce a incurrir en lo que aparentemente es

una contradicción. Mientras que algunas operaciones que parecen tan complicadas, como la destilación, han alcanzado un alto grado en el desarrollo teórico-práctico, otras tan simples en su realización, como las mencionadas anteriormente, no han podido igualar ese grado de desarrollo.

En los últimos 10 años, la investigación del secado ha rendido frutos prácticos para el diseño y cálculo de tiempos de secado para lechos estáticos; pero en el caso de lechos móviles, no ha corrido la misma suerte. Sin embargo, el tiempo transcurrido en la investigación de lechos de este último tipo, no ha sido tiempo perdido; cuando menos se ha logrado determinar un buen número de las variables que afectan dichos procesos.

En el desarrollo de cualquier operación unitaria, el camino lógico a seguir sería primero, su comprensión; después, el desarrollo de relaciones matemáticas aplicadas al proceso; y por último, el desarrollo del equipo para su mejor realización. En el secado de sólidos en lechos móviles y en el mezclado de sólidos, el último paso ha antecedido a los primeros y se espera que con la investigación lleguen al orden lógico. Precisamente uno de los objetivos de este trabajo, es despertar la curiosidad tanto del estudiante como del industrial sobre este campo de investigación. Sin embargo, la meta más próxima es que el lector del trabajo llegue a una mejor comprensión de las operaciones del mezclado y secado de sólidos, que lo conduzcan a una selección más acertada del equipo. Con este fin, se enuncian las variables fundamentales de que

depende cada uno de dichos procesos, así como los mecanismos de transporte de las propiedades que se manejan en cada uno de ellos.

En la industria farmacéutica, el mezclado y el secado juegan un papel muy importante en la producción. Por otro lado, las ventajas que presenta la forma farmacéutica sólida (facilidad de administración, de manejo y estabilidad prolongada), hacen de ella una de las formas farmacéuticas de mayor uso en la actualidad.

## I N D I C E

### CAPITULO I

#### SECADO DE SOLIDOS

1.1.	Generalidades .....	1
1.2.	Importancia del secado en la industria farmacéutica..	2
1.3.	Fundamentos teóricos del secado.....	3
1.3.1.	Velocidad de secado .....	10
1.4.	Curvas de velocidad de secado.....	12
1.4.1.	Período de velocidad constante.....	14
1.4.2.	Humedad crítica y período de velocidad decreciente.....	18
1.4.3.	Secado de sólidos no porosos en lechos estáticos.....	19
1.4.4.	Segundo período de velocidad decreciente.....	23
1.4.5.	Secado de sólidos porosos.....	24
1.4.6.	Efectos de la gravedad en lechos estáticos...	30
1.5.	Cálculo del tiempo de secado.....	33
1.5.1.	Período de velocidad constante.....	34
1.5.2.	Período de velocidad decreciente.....	34
1.5.3.	Comportamiento global durante el secado.....	40
1.6.	Características de los sólidos secados en la industria farmacéutica.....	41
1.7.	Clasificación de secadores.....	43
1.7.1.	Secador de charolas y secador de carros.....	47
1.7.2.	Secador de charolas al vacío.....	53
1.7.3.	Liofilizadores.....	54
1.7.4.	Secadores de tambor al vacío.....	68

1.7.5. Secadores de lecho fluidizado.....	72
1.7.6. Bombos grageadores.....	77

**CAPITULO II**

**MEZCLADO DE SOLIDOS**

2.1. Generalidades.....	80
2.2. Clasificación del mezclado.....	82
2.3. Características de las partículas que afectan al mezclado.....	84
2.3.1. Forma de la partícula.....	85
2.3.1.1. Factores que afectan la forma de la partícula.....	88
2.3.2. Densidad y distribución del tamaño de partícula.....	90
2.3.2.1. Factores que afectan la densidad y el tamaño de la partícula.....	91
2.3.3. Coeficiente de rozamiento de la superficie de la partícula.....	92
2.3.3.1. Factores que influyen sobre el coeficiente de rozamiento.....	93
2.3.4. Conductividad eléctrica en la superficie de la partícula.....	94
2.3.5. Elasticidad de la partícula.....	98
2.4. Fuerzas que actúan en el mezclado de sólidos.....	99
2.5. Mecanismos de mezclado.....	102
2.6. Qué caracteriza un mezclado satisfactorio ?.....	103
2.7. Cantidad crítica.....	104
2.8. Material clave.....	105

2.9.	Relación materia: clave-cantidad crítica.....	105
2.10.	Muestreo.....	107
2.11.	Curvas de mezclado.....	109
2.12.	Análisis estadístico e índice de mezclado.....	114
2.12.1	Velocidad de mezclado.....	120
2.13.	Clasificación de los mezcladores.....	122
2.13.1.	Mezclador de corazas gemelas.....	124
2.13.2.	Mezclador de doble cono.....	127
2.13.3.	Mezclador de listón.....	129

### CAPITULO III

#### CONCLUSIONES

3.1.	Selección de equipo para el secado de sólidos.....	133
3.2.	Selección de equipo para el mezclado de sólidos.....	136

BIBLIOGRAFIA.....	139
-------------------	-----

CAPITULO I  
SECADO DE SOLIDOS

## 1.1 GENERALIDADES

El secado, como muchos de los conceptos tratados con frecuencia dentro de la Ingeniería, se define de diferentes maneras dándose en este estudio dos de esas definiciones para su consideración:

El secado puede ser definido como la vaporización y evacuación del agua u otro líquido de una solución, suspensión, o cualquiera otra mezcla sólido-líquido para formar un sólido seco.<sup>1</sup>

El secado de un sólido significa en general, eliminar cantidades relativamente pequeñas de agua, o de otro líquido contenidas dentro de él, con el fin de reducir el contenido del líquido residual hasta un valor aceptablemente bajo.<sup>2</sup>

Para diferenciar el secado de otros medios mecánicos para separar un líquido de un sólido, como por ejemplo la filtración o el prensado de sólidos, se establece que el secado es aquél método en el cual existe un cambio defase en la eliminación del líquido en cuestión.

Haciendo referencia a la segunda de las definiciones enunciadas, se habla de cantidades relativamente pequeñas de agua, para diferenciar el secado de la evaporación, en la que generalmente se trata de eliminar cantidades mayores de agua con el fin de, por ejemplo, aumentar la concentración de una solución.

Debido al alto costo del secado término dentro de la

industria en general, debe tratarse de eliminar la mayor cantidad posible de humedad, antes de que un sólido entre al proceso de secado, utilizando algún medio mecánico más barato, como la decantación, filtrado, prensado, etcétera.

## 1.2 IMPORTANCIA DEL SECADO EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Dentro de la industria farmacéutica, la cual maneja materias primas, productos intermedios y terminados en una gran variedad de estados físicos como polvos, soluciones inyectables, tabletas, suspensiones, etcétera, el ajuste y control de los niveles de humedad es muy importante, tanto para la manufactura como para el desarrollo y conservación de los productos farmacéuticos.

Algunos de los objetivos más importantes que pueden ser alcanzados por medio del secado son enumerados a continuación:

- i) Mejoramiento en el manejo de ciertas sustancias como por ejemplo, polvos y gránulos.
- ii) El proveer materiales con cierto grado de hidratación, requerido para llevar a cabo reacciones químicas dentro del proceso de fabricación de materias primas.
- iii) Estabilidad de materiales sensibles a la humedad, tales como aspirina y ácido ascórbico.
- iv) Reducción en el costo unitario de transporte, cuando éste se cuantifica por volúmenes.

### 1.3 FUNDAMENTOS TEORICOS DEL SECADO

Debido a la gran variedad de materiales que se someten al proceso de secado, así como a la diversidad de su forma, tamaño y estructura interna, que consecuentemente nos conducen a diversos mecanismos de flujo de humedad a través del sólido, y a diferentes métodos de suministro del calor, no se puede dar al problema del secado un tratamiento único para fijar un sólo modelo. Además, en la actualidad, aún no se han podido probar la totalidad de las proposiciones hechas para los mecanismos de flujo de humedad dentro del sólido, así como tampoco otras consideraciones hechas para el estudio del secado en éstos.

A fin de complementar este trabajo, daremos ciertos conceptos previos al tratado en sí de la velocidad de secado, y los mecanismos de secado que son los factores más importantes a considerar.

Ya que el secado quedó definido como la evacuación de un líquido de un sólido, esto implica que hay una transferencia de masa entre dos otras fases según sea el caso, y esta transferencia cesará cuando se alcance el equilibrio entre dichas fases; por lo tanto, el equilibrio quedará definido como el punto en el que la transferencia de materia entre las fases alcanza su límite; es decir, cuando la transferencia neta de materia, cesa.

Utilizando la regla de las fases cuya ecuación es la siguiente:

$$\phi = C - P + 2$$

Donde,

$\phi$  = número de grados de libertad

C = número de componentes

P = número de fases

enunciaremos cuántos grados de libertad existen para los casos de dos y tres fases en el secado.

Para el secado de un sólido se pueden presentar dos casos principales: aquél en que el sólido húmedo contiene agua líquida libre en su superficie y el otro, en el que no existe dicho líquido libre (sólido higroscópico); o sea, que el agua está retenida en el interior del sólido.

Para el primer caso se tienen tres fases (vapor, sólido, líquido) y tres componentes, de tal manera que sustituyendo en la ecuación de la regla de las fases:

$$\phi = C - P + 2 = 3 - 3 + 2 = 2 ; \quad \phi = 2$$

A presión constante hay una única relación entre temperatura y concentración de líquido en la fase de vapor, lo mismo que ocurre en las operaciones de contacto aire-agua.

En el segundo caso, hay dos fases y tres componentes, de modo que:

$$\phi = C - P + 2 = 3 - 2 + 2 = 3 ; \quad \phi = 3$$

Y en este caso, las variables son la temperatura, presión y concentración de agua en el sólido y en el vapor. Si se fijan la temperatura y la presión, estas concentraciones

se pueden representar en una curva de equilibrio que se tratará con mayor detalle más adelante.

El equilibrio de humedad de sólidos, se da generalmente mediante relaciones entre la humedad relativa ( $H_R = 100 \frac{p_a}{p_a}$ ) del aire o gas circundante al sólido, y el contenido en humedad de éste en kilogramos de agua por kilogramo de sólido totalmente seco. Cuando un sólido húmedo se pone en contacto con aire de menor humedad que la correspondiente a la del equilibrio con el contenido de humedad del sólido, éste tiende a perder humedad y a secarse hasta alcanzar el equilibrio con el aire; así como también cuando la humedad del aire es superior a la de equilibrio con el sólido, éste absorbe humedad del aire hasta que se alcanza el equilibrio. En consecuencia, el contenido de humedad de un sólido que sale de un secador, no puede ser inferior al correspondiente al equilibrio con la humedad del aire que entra. Esta porción de agua contenida en el sólido húmedo y que no puede ser separada por el aire de entrada a causa de su humedad inicial, se llama humedad de equilibrio del sólido.

El agua libre o humedad libre, será la diferencia entre el contenido total de agua del sólido y el contenido de agua en el equilibrio. Así pues, si la humedad total es  $X_T$  y la humedad de equilibrio es  $X^*$ , la humedad libre  $X$  está dada por:

$$X = X_T - X^*$$

Existen dos tipos de agua en un sólido húmedo, y que difieren a causa de sus presiones de vapor: primero, el agua no ligada que se define como el mínimo contenido de humedad

por ciento en el sólido ( $\text{Kg H}_2\text{O}/100\text{Kg S.S.}$ ) para que el agua contenida en éste ejerza una presión de vapor tan grande como la del agua líquida a la misma temperatura; y segundo, el agua ligada, que será el contenido de humedad por ciento en el sólido para el cual el agua contenida en el mismo tiene una presión de vapor menor que la del agua líquida a la misma temperatura.

Las relaciones de equilibrio entre la humedad por ciento del sólido y la humedad relativa del aire utilizado para el secado, se pueden representar en un diagrama como el que indica la figura 1, en la cual se pueden obtener las siguientes informaciones:

- i) Humedad libre, será la humedad total de la muestra (medida en las ordenadas) menos la humedad por ciento de ésta, que se interseca con la curva de equilibrio, para una humedad relativa determinada (medida en las abscisas).
- ii) El contenido de agua no ligada, será el contenido total de humedad por ciento del sólido, menos el contenido de humedad por ciento del mismo, para la intersección de la curva de equilibrio con el 100% de humedad relativa (en las abscisas).
- iii) El agua ligada será el contenido de humedad por ciento del sólido para la intersección de la curva de equilibrio con el 100% de humedad relativa con las ordenadas, menos el contenido de humedad por ciento del sólido en el equilibrio para una humedad relativa por ciento de aire, determinada.

Generalmente el agua no ligada existe en los poros grandes del sólido, y por lo tanto con una gran superficie plana

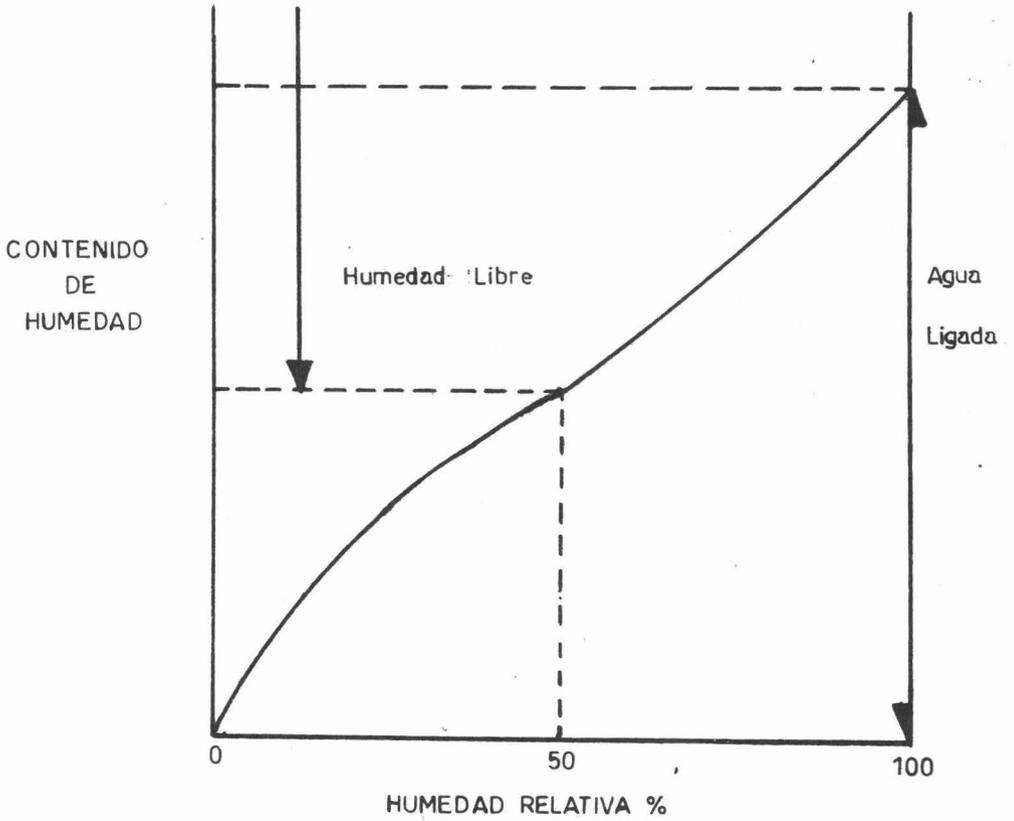


FIG 1

de contacto con el aire circundante. Por otra parte, el agua ligada se encuentra generalmente dentro de capilares muy pequeños, con un menisco muy curvo, en solución con el sólido (dentro de él), o adsorbida en la superficie del sólido.

Las curvas de equilibrio varían grandemente con el tipo de material examinado. Los materiales insolubles no porosos, tales como el talco u óxido de zinc, dan curvas de equilibrio de casi cero, para el contenido de humedad por ciento sobre un amplio rango de humedades relativas del aire. Para otro tipo de materiales como por ejemplo, fibras de algodón, el contenido de humedad por ciento mínimo a condiciones atmosféricas será de 10 a 15% mínimo.

En Farmacia se tienen algunos casos en que cierto tipo de materiales inestables a cualquier por ciento de contenido de humedad, necesitan ser secados aún abajo de la curva de humedad de equilibrio, utilizándose cierto tipo de condiciones específicas tratadas más adelante. Subsecuentemente, su almacenamiento es también de gran importancia.

En la figura 2 se ilustran las curvas de contenido de humedad de equilibrio, para granulación antiácida compuesta de trisilicato de magnesio granulado con almíbar, y la correspondiente para lactosa granulada.

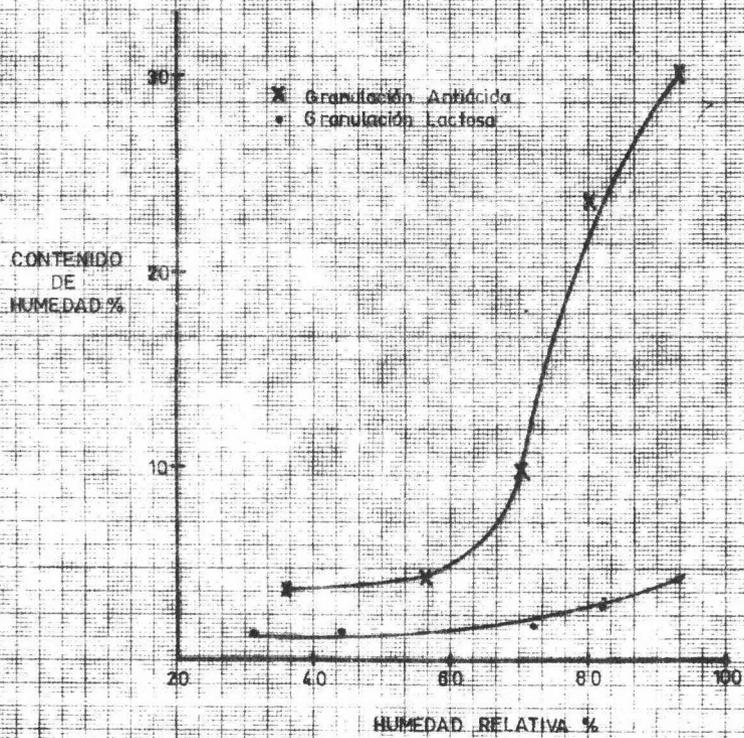


FIG. 2

De esta figura se deduce que la curva de contenido de humedad de equilibrio para la granulación antiácida es muy sensitiva al cambio de humedad relativa (en las abscisas) mientras que la correspondiente a la lactosa granulada muestra una sensitividad baja a la humedad relativa.

Conociendo la humedad relativa del aire circulante, se puede conocer la temperatura mínima requerida por éste para efectuar el secado, mediante el uso de una carta psicrométrica (la temperatura tiene un efecto independiente de la humedad relativa sobre el contenido de humedad de equilibrio; pero puede ser despreciado como una primera aproximación).

Por otro lado, y principalmente en el caso del secado de productos sensibles a la temperatura, como lo son en su

mayoría en la industria farmacéutica, la temperatura puede jugar un papel muy importante. Por ejemplo, en la figura 2 se observa que para el granulado de lactosa, el secado con aire de humedad relativa muy baja y consecuentemente a altas temperaturas, produce solamente un pequeño decremento en el contenido de humedad por ciento del sólido, y la estabilidad de los principios activos que la acompañan, podrían verse afectados. Este hecho sólo se refiere al contenido de humedad final y así pues, no quiere decir que, por ejemplo, la velocidad de secado sufrirá una modificación de esa misma magnitud si se utilizan altas temperaturas y bajas humedades relativas.

Por medio de las curvas de humedad de equilibrio, también se podrán inferir los efectos del almacenamiento después del secado. Por ejemplo, para el caso de la lactosa las condiciones de almacenamiento no son muy críticas, en tanto que para la granulación antiácida, si la humedad relativa del aire del cuarto de almacenamiento varía de 70 a 80%, el contenido de humedad por ciento variará de un 9% hasta casi el 20%; y esto podría redundar por ejemplo, en características pobres de flujo y dificultades durante la compresión.

### 1.3.1. Velocidad de Secado

A fin de llevar un orden en la exposición de la teoría del secado desarrollada en este trabajo, se tratarán primero las curvas de velocidad de secado; en seguida, clasificación de materiales; períodos de velocidad constante; humedad crítica y períodos de velocidad decreciente; secado de sólidos

no porosos en lechos estáticos; segundo período de velocidad decreciente; secado de sólidos porosos; efectos de la gravedad; y por último, cálculo del tiempo de secado, en condiciones de secado constante.

La capacidad de un secador térmico depende tanto de la velocidad de la transmisión del calor, como de la velocidad de transferencia de materia. Ya que debe evaporarse un líquido, hay que suministrar el calor latente de vaporización a la zona de evaporación, que puede estar en la superficie del sólido, cerca de ella, o dentro del sólido mismo. Esto dependerá del tipo de material y de las condiciones del proceso. La humedad debe fluir a través del sólido como líquido o vapor, y como vapor desde la superficie del sólido hasta la corriente de gas o de aire.

En general, los mecanismos de transmisión de calor podrán ser dos para el proceso del secado: cuando el sólido se ponga en contacto directo con gases calientes, la transmisión se efectuará por convección (secadores estáticos y rotatorios); y cuando el sólido esté en contacto con superficies calientes, la transmisión se hará por conducción. En ambos casos el calor latente de vaporización será suministrado por el calor sensible que posean el gas o la superficie calentada.

Para estudiar las características de secado de un sólido, se tomará en cuenta cómo varía la velocidad de secado con las condiciones del aire, y lo que sucede en el interior del sólido durante el proceso. Para esto, se considerará una

lámina de material que se seca uniformemente por los dos lados y que no puede perder humedad por los bordes. Se supondrá que tanto la temperatura como la humedad, velocidad y dirección de flujo del aire a través de la superficie de secado, son constantes. Este tipo de operación recibe el nombre de secado en condiciones constantes. Por otro lado, téngase en cuenta que las condiciones del aire son las que se mantendrán constantes, puesto que la humedad y otros factores del sólido varían realmente.

#### 1.4 CURVA DE VELOCIDAD DE SECADO

La relación de la variación de la velocidad de secado con el contenido de humedad por ciento del sólido, o con la humedad libre, se denomina curva de secado.

Este tipo de curva varía notablemente según las características del sólido de que se trate, pero en general, podemos diferenciar dos tipos de sólidos: los no porosos, en los cuales se presenta un período de velocidad constante y, generalmente, un sólo período de velocidad decreciente; y los sólidos porosos, en que además del período de velocidad constante, se presentan por lo general dos períodos de velocidad decreciente. Además de esto, los dos tipos de sólidos pueden ser higroscópicos (sustancias que tienen una marcada afinidad por el agua) o no higroscópicos.

Las pronunciadas diferencias en la forma de estas curvas, resultan de la variedad en el mecanismo de flujo de

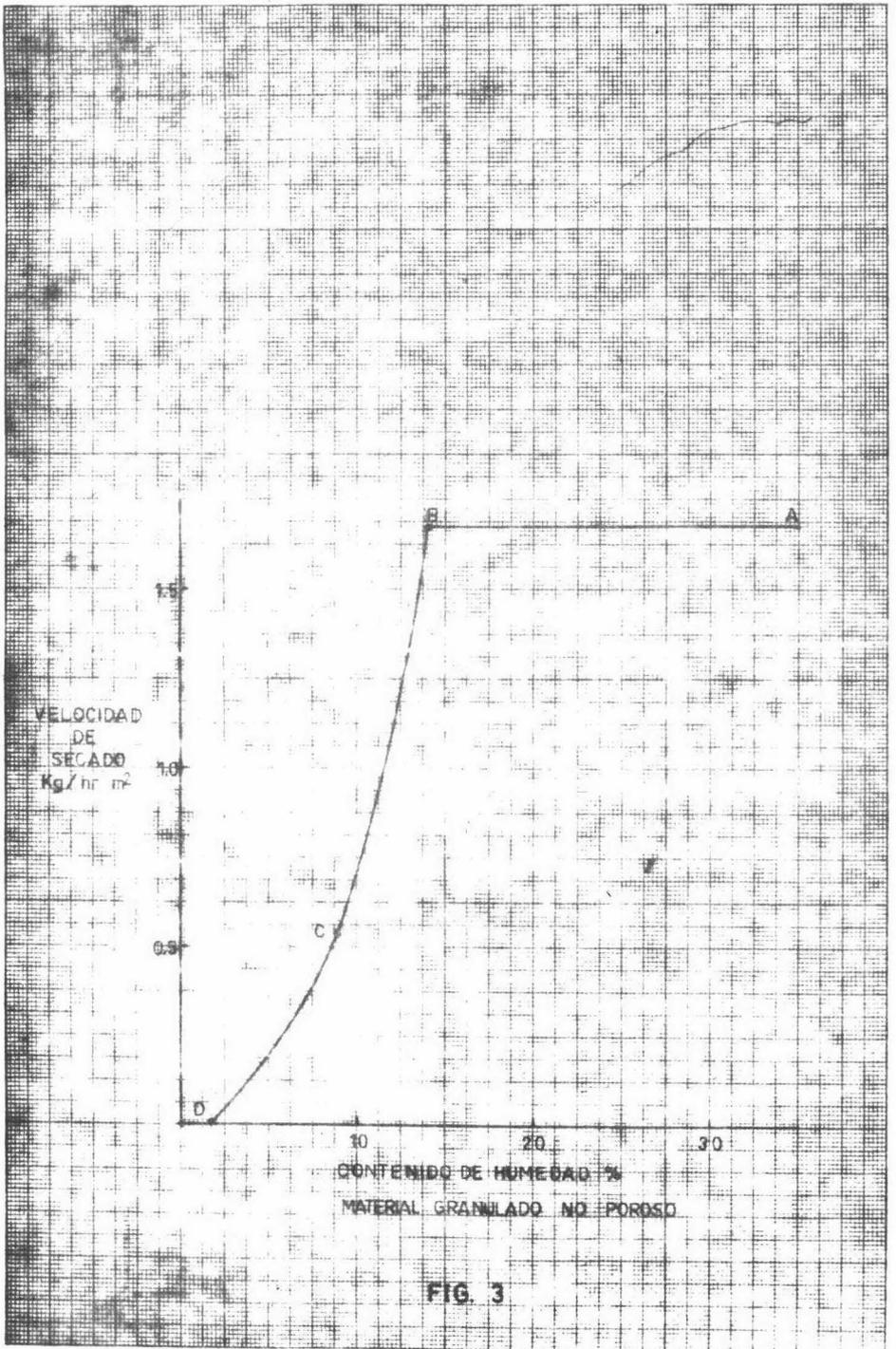


FIG. 3

humedad en los diversos materiales. Además, el estudio experimental de la distribución de humedad durante el secado, es también muy importante para la interpretación de estos mecanismos.

A continuación, y a manera de ilustración, se incluye la curva de secado de un cierto material granular (Figura 3).

La manera en que se pueden obtener dichas curvas de velocidad de secado puede ser la siguiente: Se toma una muestra seca o de humedad conocida, y se pesa tomando esta humedad como humedad inicial; posteriormente, se mete a un secador y periódicamente se tomará el peso a la muestra en cues-

ción anotando los tiempos a que se efectúa cada lectura; con estos datos se construye una gráfica de contenido de humedad (ordenadas) contra tiempo.

A partir de esta gráfica y para cada uno de los segmentos presentes, se obtiene la velocidad de secado ----- ( $\text{KgH}_2\text{O evap/ m}^2 \text{ hr}$ ) y se grafica nuevamente en las ordenadas de una nueva gráfica, contra la humedad libre ( $X = X_T - X^*$ ) o contra el contenido de humedad por ciento en el sólido, obteniendo así la curva de velocidad de secado deseada.

Este tipo de curva, junto con las de humedad por ciento de equilibrio, podrán ser utilizadas para optimizar el tiempo de secado, que es lo que se busca en cualquier caso, según el contenido de humedad inicial.

Ya que para los dos tipos de sólidos mencionados anteriormente (porosos y no porosos) existe un período de velocidad constante, nos ocuparemos de él en seguida.

#### 1.4.1. Período de Velocidad Constante

Después de un breve período de tiempo inicial, (que no aparece en la figura) en el que la temperatura del material se ajusta a las condiciones de secado, aparece un segmento horizontal AB que corresponde al primer período de secado. Este período, que puede no existir si la humedad inicial del sólido es menor que cierto valor mínimo, se llama período de velocidad constante. Se caracteriza porque la velocidad de secado es independiente de la humedad del sólido. Durante este período, el sólido está tan húmedo que existe una peli

cula continúa de agua sobre toda la superficie de secado y el agua se comporta como si el sólido no existiera. Para el sólido de tipo poroso, la mayor parte del agua eliminada durante el periodo de velocidad constante, proviene del interior del mismo, y para el sólido no poroso será el agua que recubre la superficie del mismo. La mayoría de esta agua es agua no ligada, y por lo tanto, ejerce su presión de vapor íntegra y esta primera evaporación la consideraremos como la evaporación de una superficie líquida, la cuál con el paso de aire llega a la temperatura del bulbo húmedo para las condiciones de temperatura y humedad del aire existente.

La velocidad a la cuál se transfiere el vapor de agua de una capa de líquido saturado en su superficie, a la corriente del gas, se describe por la siguiente ecuación:

$$N = K_g ( H_1 - H )$$

Donde,

$N$  = velocidad de evaporación Kg mol  $H_2O$  evap/ $m^2$ hr

$K_g$  = coeficiente de transf. de masa Kg mol A.S/ $m^2$  hr f. m.

$H_1$  = humedad molar del aire en la interfase

Kg mol de  $H_2O$  / Kg mol A. S.

$H$  = humedad molar del aire Kg mol de  $H_2O$  / Kg mol A. S.

Para tener dicha ecuación en términos de masa:

$$\dot{m} = M_B K_g ( H_1 - H ) A$$

Donde,

$\dot{m}$  = velocidad de evaporación Kg  $H_2O$  evap/hr

$M_B$  = peso molecular del aire Kg A. S. / Kg mol A. S.

$H_i$  = Humedad del aire en la interfase = Kg  $H_2O$ /Kg A.S.

$H$  = Humedad del aire = Kg  $H_2O$ /Kg A.S.

$K_g$  = Coeficiente de transf. de masa

= Kg mol A.S./ $m^2$  hr (Unidad de dif. de humedad)

$A$  = Area de transferencia  $m^2$

El coeficiente de transferencia de masa  $K_g$ , será función de la temperatura, de la velocidad del aire y del ángulo de incidencia de éste; así pues, una gran velocidad o un gran ángulo de incidencia del aire, disminuye el espesor de la capa estacionaria de aire en contacto con la superficie del líquido y por lo tanto, disminuye la resistencia difusional.

La velocidad de evaporación puede expresarse también en términos del calor transferido a través de la interfase desde los gases de secado a la superficie del líquido. Esto se describe por la ecuación:

$$Q = h A (T_a - T_s)$$

Donde,

$Q$  = es la velocidad del calor transferido = K cal/h

$T_a$  = Temperatura del aire =  $^{\circ}C$

$T_s$  = Temperatura en la interfase =  $^{\circ}C$

$A$  = Area de transferencia de calor =  $m^2$

$h$  = Coeficiente de transferencia de calor =  $\frac{K \text{ cal}}{m^2 \text{ h } ^{\circ}C}$

Si  $\lambda_g$  es el calor latente de vaporización del líquido, la ecuación se puede transformar en una ecuación de velocidad de evaporación en términos de masa:

$$\dot{m} = h A / \lambda_s (T_a - T_s)$$

Donde,

$$\dot{m} = \text{Kg H}_2\text{O evap./hr}$$

$$h = \text{Coeficiente de transf. de calor} = \text{K cal/m}^2 \text{ h } ^\circ\text{C}$$

$$T_a = \text{Temperatura del aire} = ^\circ\text{C}$$

$$T_s = \text{Temperatura en la interfase} = ^\circ\text{C}$$

$$A = \text{Area de transferencia de calor} = \text{m}^2$$

$$\lambda_s = \text{Calor latente de vaporización en la interfase} \\ (\text{a } T_s)$$

$$\lambda_s = \text{K cal / Kg H}_2\text{O evap.}$$

El coeficiente de transferencia de calor  $h$ , es también una función de la velocidad del aire y del ángulo de incidencia; así cuando el aire fluye paralelamente a la superficie del sólido, el coeficiente de transmisión de calor puede estimarse por medio de la ecuación dimensional,

$$h_y = 0.0176 G^{.8}$$

siendo  $G$  la velocidad másica en  $\text{Kg/h m}^2$ . Cuando el flujo es perpendicular a la superficie, la ecuación es:  $h_y = G^{.37}$

Cuando son despreciables la radiación desde los alrededores calientes y la conducción por contacto del material con superficies sólidas, la temperatura en la interfase  $T_s$ , la cual corresponde a la temperatura de Bulbo húmedo, es normalmente mucho menor que la temperatura de los gases de secado.

Esto puede ser de gran importancia en el secado de materiales termolábiles de tratamiento común en la industria farmacéutica. Por otro lado, cuando los factores arriba

mencionados no son despreciables,  $T_s$  será mayor que la temperatura de bulbo húmedo y la velocidad de secado aumentará.

#### 1.4.2. Humedad Crítica y Período de Velocidad Decreciente.

Al disminuir la humedad del sólido se alcanza un cierto valor para el cual termina el período de velocidad constante y comienza a disminuir la velocidad de secado (segmento BC). El punto que marca el límite del período de velocidad constante, se denomina punto crítico y representa el contenido de humedad crítica. En este punto, el movimiento de líquido a la superficie del sólido es insuficiente para reponer el líquido que se está evaporando; esto es, que el agua líquida que está sobre la superficie es insuficiente para mantener una película continua que cubra toda el área de secado.

Para el caso de sólidos no porosos, el punto crítico se alcanza cuando la humedad en la superficie ha sido evaporada. Puede esperarse que la humedad crítica dependa de la estructura del sólido (en sólidos porosos), de la velocidad de secado y del espesor del material. Debido a todo esto, se prefiere determinarla experimentalmente bajo condiciones simuladas de producción. La figura 4 muestra la dependencia del contenido crítico de humedad sobre el espesor del lecho y la velocidad de secado durante el período de velocidad constante para el secado de arena con vapor sobrecalentado./

Hasta este momento, se puede establecer un patrón de comportamiento para sólidos porosos y no porosos, pero después del período de velocidad constante y de haber alcanzado

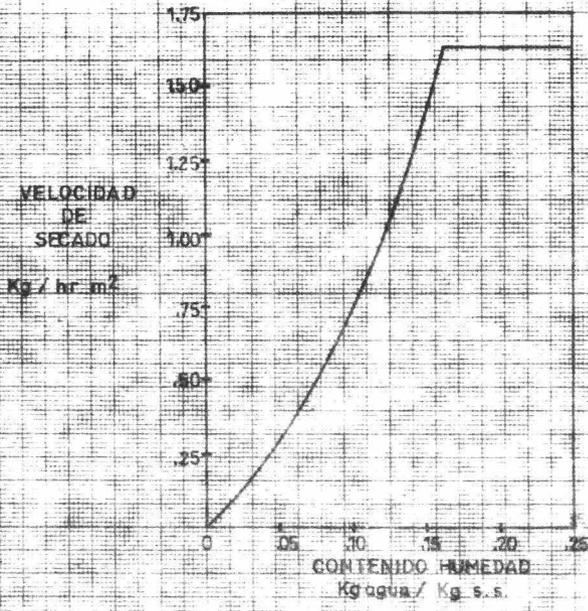


FIG. 5

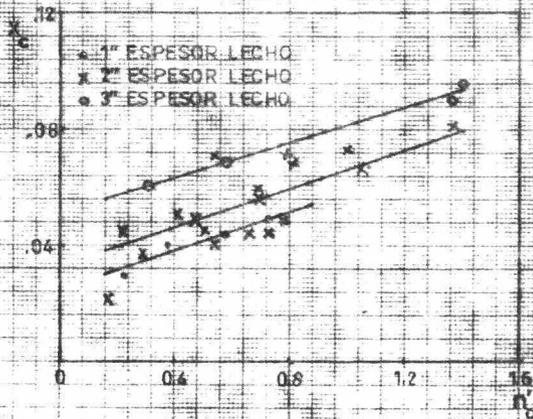


FIG. 4

el contenido crítico de humedad, se presenta(n) período(s) de velocidad decreciente el cual (los cuales) difiere(n) para los dos tipos de sólido debido al mecanismo de flujo de humedad durante éste (estos) período(s) y que se tratan a continuación.

#### 1.4.3. Secado de Sólidos no Porosos en Lechos Estáticos.

El secado de lechos granulares estáticos de partículas no porosas, e insolubles en el líquido que las humedece, ha sido estudiado extensamente. La distribución de humedad en un sólido que da una curva de velocidad de secado como la de la figura 5, está dada por la línea discontinua de la figura 6, donde se representa la humedad local frente a la distancia a la superficie. Este tipo de curvas se presentan para las sustancias no porosas como son geles coloidales de sólidos y agua, y retienen cantidades considerables de agua ligada. La forma de las curvas de distribución de humedad como la de la figura 6, está cualitativamente de acuerdo con lo que exige la suposición de que la humedad fluye por difusión de acuerdo con la ley de Fick:  $(-\frac{\partial C_a}{\partial \theta} = D \frac{\partial^2 C_a}{\partial x^2})$ , para transferencia de masa a régimen no permanente pero alterada para este

caso particular:

$$\frac{d X_T}{d \theta} = D_L^* \frac{\partial^2 X_T}{\partial x^2}$$

Donde,  $D_L^*$  = Coeficiente de difusión de la fase líquida aplicable para el movimiento a través de la fase sólida en  $m^2/hr.$

La integración de esta ecuación requiere que se escojan las condiciones de frontera y que las características de  $D_L^*$  sean especificadas. Para el caso más simple,  $D_L^*$  se consideraría constante, y el secado se llevaría a cabo solamente a través de una de las superficies del sólido (condiciones de secado constante). Sherwood y Newman obtuvieron la ecuación:

$$\frac{X_T - X^*}{X_{T1} - X^*} = \frac{X}{X_1} = \frac{8}{\pi^2} (e^{-a_1 \beta} + \frac{1}{9} e^{-9a_1 \beta} + \frac{1}{25} e^{-25a_1 \beta} + \dots)$$

Donde,  $\beta = D_L^* \theta / S^2$

$$a_1 = \left( \frac{\pi}{2} \right)^2$$

$X_T$  = Humedad total media en el tiempo  $\theta$  en horas.

$X$  = Humedad libre media en el tiempo  $\theta$  hora

$X^*$  = Humedad de equilibrio

$X_{T1}$  = Humedad inicial al comienzo del secado para  $\theta = 0$

$X_1$  = Humedad libre inicial

$S$  = Semiespesor de la lámina (m)

$D_L^*$  = Coeficiente de difusión de la humedad a través del sólido  $m^2/hr.$

Nota: todas las humedades se dan en Kg  $H_2O/Kg$  A. S.

Debido a que  $D_L^*$  en la realidad no es constante, sino que varía con la humedad y más sensiblemente con la contracción del material, el valor de  $D_L^*$  es menor para contenidos pequeños de humedad que para grandes y cerca de la superficie de secado puede ser muy pequeño.

Así, la distribución de humedad que se predice mediante la teoría de difusión (para  $D_L^*$  constante) viene dada por la línea continua de la figura 6. Debido a esto, se emplea en la práctica un valor de  $D_L^*$  determinado experimentalmente con el material que se va a secar.

Cuando  $\beta$  es mayor que aproximadamente .1, sólo es significativo el primer término del segundo miembro de la ecuación y pueden despreciarse los demás términos de la serie. Despejando el tiempo de secado de la ecuación resultante, se obtiene:

$$\Theta = \frac{4s^2}{\tilde{H}^2 D_L^*} \ln \frac{8 X_1}{\tilde{H}^2 X}$$

Diferenciando esta ecuación con respecto al tiempo se llega a:

$$-\frac{dX}{d\Theta} = \left(\frac{\tilde{H}}{2}\right)^2 \frac{D_L^*}{s^2} X$$

Ya que, la resistencia a la transferencia de materia del vapor de  $H_2O$  desde la superficie del sólido al aire es generalmente despreciable, y la difusión dentro del sólido controla la velocidad global de secado.

Teniendo en cuenta esto según la anterior ecuación, la velocidad de secado es inversamente proporcional al cuadrado del espesor del lecho. Puesto que la difusividad aumenta con

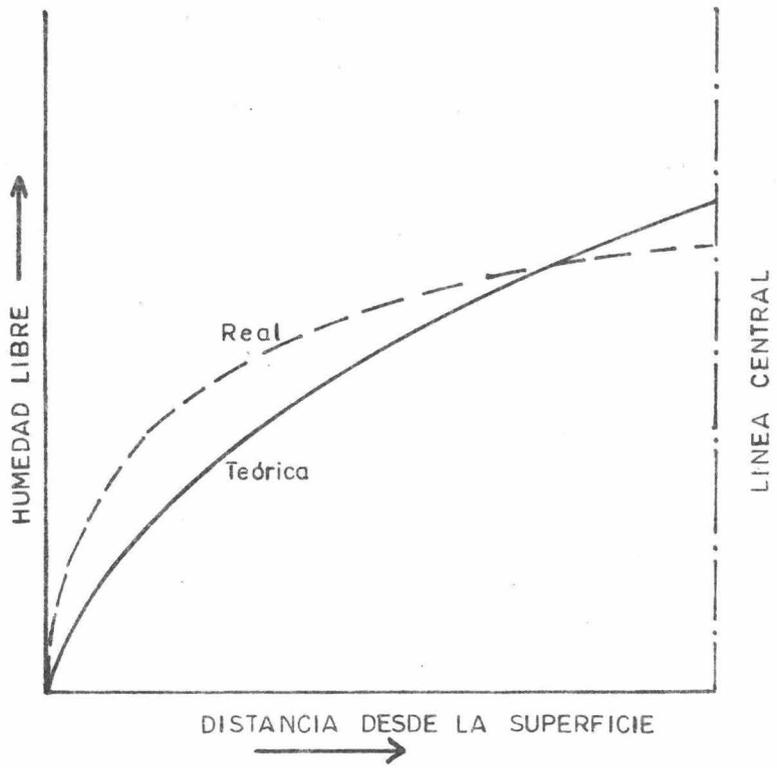


FIG. 6

la temperatura, según la misma ecuación la velocidad de secado aumenta también con la temperatura del sólido.

A continuación se presenta la figura 7 con la relación del contenido de humedad y el tiempo de secado. Como se puede ver, la humedad de equilibrio se alcanza lentamente, siendo pues la difusión una característica de los materiales que secan lentamente. Debido a esto, los materiales no porosos deben ser tratados antes del secado por algún medio mecánico con el fin de eliminar la mayor cantidad de líquido posible y acortar la distancia que lo separa de la humedad de equilibrio.

#### 1.4.4. Segundo Período de Velocidad Decreciente.

Eventualmente, después del primer período de velocidad decreciente, la humedad líquida deja de fluir a la superficie del sólido y ésta se seca. El plano de evaporación se encuentra ahora en el interior del sólido, y el vapor alcanza la superficie por difusión a través de los pequeños poros de la cama.

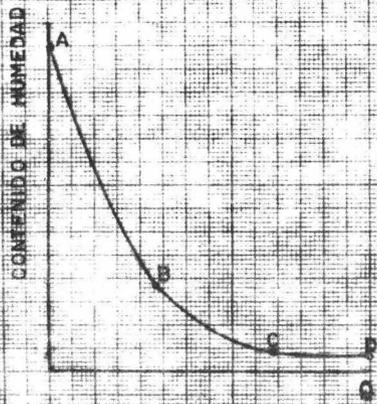


FIG. 7

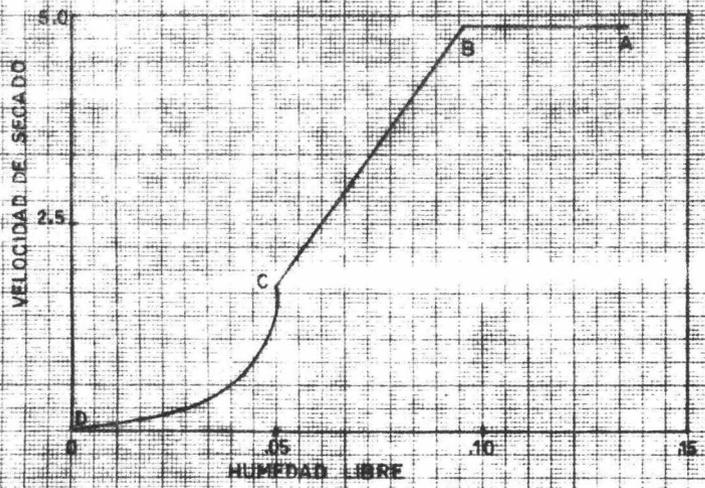


FIG. 8

Este período recibe el nombre de segundo período de velocidad decreciente y es controlado totalmente por la difusión del vapor, la cual será independiente de las condiciones exteriores, pero será grandemente afectada por las dimensiones de los poros y canales a través de los cuales fluye el vapor y que a su vez son función del tamaño de la partícula.

Por otro lado, durante los períodos de velocidad constante y primer período de velocidad decreciente, la migración de líquido del interior a la superficie del sólido es considerable. Este líquido puede llevar en suspensión pequesísimas partículas de sólido a las capas superficiales las cuales al secarse dejan estos sólidos depositados en la superficie..

Si estos materiales forman una película o gel alrededor del sólido sobre su superficie, el paso que controlará el secado será la difusión a través de la película la cual crecerá en grosor mientras avanza el secado. Este es el caso de jabones y gelatinas.

#### 1.4.5. Secado de Sólidos Porosos.

La curva de secado obtenida cuando las partículas que componen la cama son por sí mismas porosas, se muestra en la figura 8. Este tipo de curvas difiere de las curvas que dan los sólidos no porosos en que el período de velocidad constante es más corto y en que por lo general el segundo período de velocidad decreciente es más pronunciado.

Por otro lado, la velocidad de secado puede ser mayor que para los sólidos no porosos; y es casi independiente del tamaño de la partícula. En este caso, el contenido de humedad crítica depende principalmente del tamaño del poro.

Estas diferencias se presentan debido a que el mecanismo del flujo de humedad en el interior del sólido no es de difusión como en los sólidos no porosos, sino que en este caso, la humedad fluye a través del sólido por capilaridad.

La figura 9 nos muestra la distribución de la humedad en un sólido poroso durante el secado. Comparando la figura 8 que es para secado por difusión con la figura 9, veremos que difieren en que esta última curva presenta un punto de inflexión que la divide en dos partes, una cóncava hacia arriba y otra cóncava hacia abajo, mientras que para el mecanismo de flujo de humedad por difusión sólo se presenta una concavidad hacia abajo.

Para esta curva de distribución de humedad, las fuerzas capilares ofrecen una explicación coherente para el secado de las sustancias porosas.

Para el mecanismo de flujo por capilaridad, el movimiento de la humedad dentro del sólido resulta de una fuerza neta que proviene de la diferencia entre presión hidrostática y el efecto de la tensión superficial. Por causa de esta última, la presión en el interior de una gota de líquido es mayor que en el exterior; así pues, para una esfera de radio  $r$ , se establece que:

$$-\Delta P = \frac{2\gamma}{r}$$

Donde,  $-\Delta P$  = Decremento de la presión causado por la tensión superficial  $\bar{K}g/m^2$ .

$\gamma$  = Tensión superficial  $Kg/m$ .

$r$  = Radio de curvatura de la esfera en m.

El radio en este caso es positivo para una burbuja rodeada de líquido (concavidad hacia arriba) y negativo para una gota de líquido en un gas.

Consideremos un pequeño tubo sumergido en un líquido como lo muestra la figura 10.

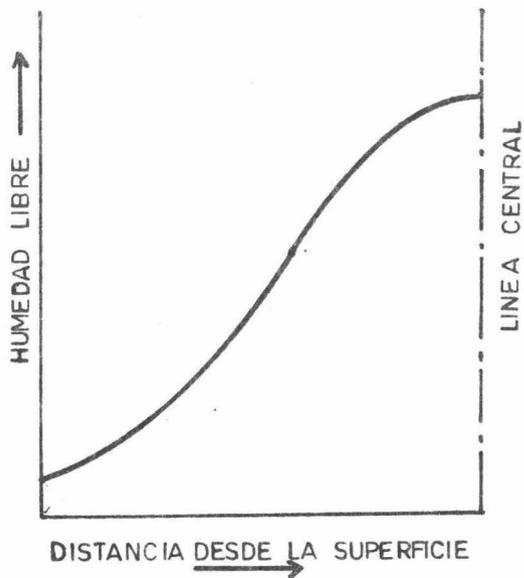


FIG. 9

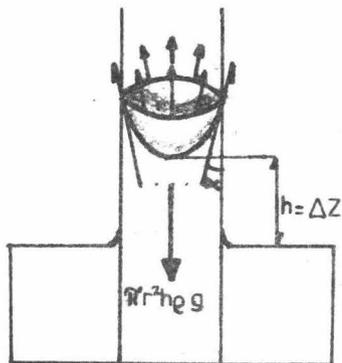


FIG. 10

La altura del líquido dentro del tubo puede determinarse mediante un balance de fuerzas en el punto A. Además, la superficie del líquido en el tubo tiene un radio de curvatura igual al radio interior del tubo; así pues, el ángulo de contacto en la pared del tubo es cero.

Considerando la masa líquida en el interior del tubo y la superficie libre de la misma, las fuerzas verticales aplicadas son:

Peso del líquido = volumen X peso específico

$$= \tilde{m} r^2 \Delta z \left( \frac{\rho g}{V} \right)$$

$$= \tilde{m} r^2 \Delta z \rho g \text{ hacia abajo}$$

y la componente hacia arriba de la tensión superficial \_\_\_\_\_

$$2 \tilde{m} r \gamma \cos \alpha \quad \text{donde } \alpha = 0^\circ \rightarrow \cos \alpha = 1$$

Igualando las dos fuerzas:

$$\text{Despejando } \Delta z: \quad 2 \tilde{m} r \gamma = \tilde{m} r^2 \Delta z \rho g$$

$$\Delta z = \frac{2 \gamma}{r \rho g} = - \Delta P \frac{1}{\rho g}$$

Para tener una densidad efectiva, consideremos \_\_\_\_\_

$\rho = (\rho_l - \rho_v)$  y por último, introduciremos el factor  $g_c$  en lu-

gar de  $g$ , para homogeneizar las unidades de la ecuación:

$$\Delta z = \frac{2 \gamma}{r g_c (\rho_L - \rho_v)} = \frac{-\Delta P}{(\rho_L - \rho_v) g_c}$$

Donde,  
 $\rho_L$  = Densidad del líquido  
 $\rho_v$  = Densidad del vapor.

A esta presión negativa (decremento de presión) expresada como altura del líquido, le daremos el nombre de potencial de succión.

Las partículas del lecho contienen espacios (poros) conectados por pasajes los cuales no son de diámetro uniforme; su parte más angosta se denomina cintura. Las dimensiones de esta cintura estarán determinadas por el tamaño de las partículas que la rodean y por la manera en que éstas se encuentran empacadas.

De la ecuación del potencial de succión, se deduce que los poros pequeños desarrollan fuerzas capilares mayores que los grandes, por lo tanto, tienen un potencial de succión mayor y por consiguiente, los poros pequeños pueden extraer agua de los grandes para mantener su potencial de succión.

El mecanismo será el siguiente: mientras el secado avanza aumentando la evaporación en los poros grandes con menos potencial de succión, la superficie del líquido irá bajando hasta encontrar una cintura, donde por razones de reducción del radio se desarrolla un potencial de succión. Este potencial de succión será excedido por otro de un poro cuya cintura sea de menor radio y que esté intercomunicado con el pri-

mero. El menisco de la cintura mayor se romperá puesto que la cintura más pequeña tratará de mantener su potencial de succión; y al rebasar el nivel del líquido la cintura mayor, éste podrá ser evaporado hacia la superficie. De este modo se irá efectuando la evaporación.

Refiriéndonos al comportamiento del sólido durante todo el proceso de secado de un sólido poroso, observemos la figura 8.

Mientras que el agua que pase del interior del sólido a su superficie sea suficiente para mantenerla completamente mojada, la velocidad de secado será constante. Los poros se vacían progresivamente y en el punto crítico B, la capa superficial de agua comienza a desplazarse hacia el interior del sólido comenzando por los poros más grandes. Los puntos elevados de la superficie del sólido, emergen sobre la superficie del líquido y disminuye el área disponible para la transferencia de materia desde el sólido al aire. Entonces, aunque la velocidad de evaporación por unidad de superficie mojada sigue inalterada, la velocidad basada en la superficie total (incluyendo las áreas seca y mojada), es menor que la del período de velocidad constante. Así, la velocidad disminuye por el mecanismo de flujo de humedad por capilaridad ya mencionado, mientras que continúa aumentando la fracción de superficie seca.

El tramo BC de la figura 8 corresponde al primer período decreciente y los factores que intervienen en la velocidad durante este período son los mismos que durante el período de

velocidad constante, puesto que el mecanismo de evaporación no varía y la zona de evaporación está en, o cerca, de la superficie. El agua de los poros es la fase continua y el gas, la fase dispersa. En este primer período es cuando actúa el mecanismo de flujo de humedad por capilaridad descrito, ya que la red interior de canales interconectados hacen la fase líquida. El estado de este líquido se llama estado funicular. Este período de velocidad decreciente se marca generalmente con una recta.

Cuando la evaporación ha avanzado a tal grado que no hay suficiente agua para mantener películas continuas en los canales interiores, deja de actuar la tensión interfacial en los capilares y estos se llenan de aire que entonces se convierte en la fase continua. El agua restante permanece aislada en los rincones e intersticios de los poros y se encuentra en un estado denominado pendular. Cuando se rompe la continuidad en las películas, aparece el segundo punto crítico, y la velocidad de secado disminuye repentinamente como lo muestra el tramo CD de la figura 8; y se le denomina segundo período de velocidad decreciente.

En el estado pendular, la velocidad de evaporación es prácticamente independiente de la velocidad del aire. El calor de vaporización ( $\lambda$ ) debe transmitirse por conducción a través del sólido y el vapor debe difundirse a través de los poros del sólido hasta la superficie.

#### 1.4.6. Efectos de la Gravedad en Lechos Estáticos.

Para sólidos de poro muy grande, la resistencia al

flujo de humedad es baja, y las fuerzas capilares son pequeñas. Entonces, la fuerza de gravedad es grande en comparación con las fuerzas capilares y ejerce un efecto direccional.

Una curva para un sólido de este tipo se presenta en la figura 11, en la que se encuentran dos líneas. La línea ABCD se obtiene con una muestra que se seca por la parte superior y la discontinua AB'CD corresponde a una muestra que se seca por el fondo. En el secado por arriba, la gravedad se opone a la capilaridad y el primer punto crítico se alcanza antes (punto B).

En el secado desde el fondo, las fuerzas capilares y de gravedad actúan en la misma dirección para mover el agua hasta la superficie del secado. Y el período de velocidad constante es mayor (segmento AB'). En el punto crítico B' la velocidad cae bruscamente hasta el valor correspondiente al segundo punto crítico (punto C), para el secado desde arriba. Para sólidos muy porosos, el segundo período de velocidad decreciente (segmento CD), es frecuentemente recto y no se cumplen las ecuaciones de difusión.

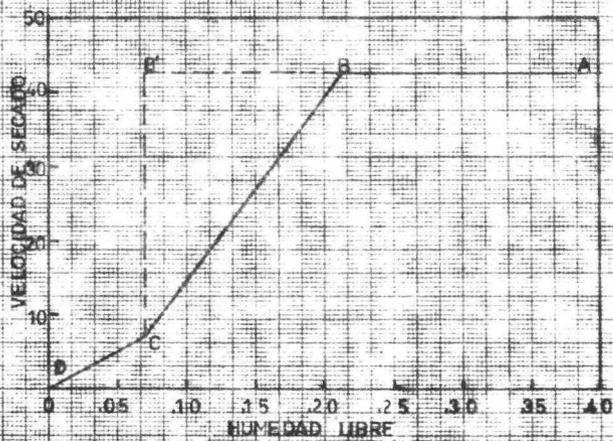


FIG. 11

### 1.5 CALCULO DEL TIEMPO DE SECADO

Una variable importante para el diseño de secadores, es el tiempo de secado en las condiciones existentes en el secador, puesto que de él dependerá el tamaño necesario para obtener una capacidad determinada. Para el secado en condiciones constantes, se puede determinar el tiempo de secado a partir de la curva de velocidad de secado para esas mismas condiciones. Esto es, cuando se quiere determinar un tiempo de secado para llevar un sólido de una humedad inicial a una final en condiciones de secado iguales a las de la curva que se posee, se procede de la siguiente manera:

Por definición:

$$\text{Dónde, } n' = \frac{N'}{A} = \frac{-M^{o'}}{A d\theta} = \frac{-dM}{A dX} \dots\dots\dots 1$$

$$N' = \text{Kg H}_2\text{O evaporada/hr}$$

$$A = \text{Area de superficie del sólido}$$

$$n' = \text{Kg H}_2\text{O evaporada/hr m}^2\text{de superficie de sólido}$$

$$M = \text{Masa del sólido seco (Kg)}$$

$$\theta = \text{Tiempo de secado}$$

Considerando que en un cierto intervalo de tiempo la humedad cambia de un valor inicial ( $X_I$ ) hasta uno final ( $X_P$ ), tenemos posibilidad de integrar:

$$\theta = \int_0^\theta d\theta = \frac{M^{o'}}{A} \int_{X_P}^{X_I} \frac{dX}{n'} \dots\dots\dots 2$$

Ya que dentro de la ecuación 2 tanto X como n' son variables, habrá que integrarla para cada uno de los segmentos identificables de la curva de velocidad de secado.

1.5.1. Período de Velocidad Constante.

Cuando  $X_I$  y  $X_F \geq X_c$  (Humedad crítica); para éste período  $n = n_c = \text{constante}$ , la ecuación 2 se transforma en:

$$\theta = \frac{M^0 (X'_I - X_F)}{A n_c}, \dots\dots\dots 3$$

Donde  $n_c$  se determina de la curva de velocidad de secado para este período.

En caso de que  $X_F = X_c$ , o que la humedad final requerida sea menor que  $X_c$ , se sustituye en 3  $X_F$  por  $X_c$  y se obtiene para  $X_F = X_c$  el tiempo total de secado; y para  $X_F < X_c$ , un tiempo parcial de secado que se sumará después al tiempo que se obtenga durante el período de velocidad decreciente hasta alcanzar  $X_{F*}$ .

1.5.2. Período de Velocidad Decreciente.

Para el segundo caso de los anotados arriba, en que  $X_F < X_c$ , utilizaremos la ecuación 2 considerando ahora que  $X_I = X_c$  y  $X_F \geq X^*$  cuando sólo haya un período de velocidad decreciente y  $X_F$  esté dentro de este primer período; o en caso de que haya un segundo período de velocidad decreciente y  $X_F$  deseada esté allí,  $X_F = X_c'$  para calcular todo el tiempo que toma el secado en la totalidad del primer período de velocidad decreciente y tomarlo como otro tiempo parcial de secado, siendo  $X_c'$  el segundo valor de humedad crítica, y para determinar el último tiempo parcial tomando en cuenta que, para este último período,  $X_F \geq X^*$  (humedad de equilibrio).

Por otro lado, en el o los períodos de velocidad decreciente  $n'$  es variable y por lo tanto, podrán presentarse dos casos:

a) Caso general.- Este caso se presenta cuando el o los períodos de velocidad decreciente presentan una forma curva. En este caso, la integración de la curva tendrá que ser gráfica, obteniendo de la curva los datos de  $1/n'$  como ordenada y X como abscisa.

Sacando promedio de ambos para intervalos lo más pequeños posibles, se obtiene:  $\sum_{i=1}^n \Delta X \left( \frac{1}{n'} \right)_{pr}$  y por lo tanto, la ecuación 2 quedará:

$$\Theta = \frac{M^0}{A} \int_{X_F}^{X_I} \frac{dX}{dn'} = \frac{M^0}{A} \left( \sum_{i=1}^n \Delta X \left( \frac{1}{n'} \right)_{pr} \right) \dots\dots\dots 4$$

b) Caso particular.-  $n'$  es lineal con respecto a X, en este caso:

$$n' = mX + b \dots\dots\dots 5$$

Donde,

$m$  = Pendiente de la línea

$b$  = Constante

Sustituyendo en la ecuación 2 e integrando:

$$\Theta = \frac{M^0}{A} \int_{X_F}^{X_I} \frac{dX}{mX + b} = \frac{M^0}{A} \ln \frac{mX_c + b}{mX_F + b} \dots\dots\dots 6$$

Pero ya que,

$$n'_I = mX_c + b$$

$$n'_F = mX_F + b$$

Despejando  $m$

$$m = n'_c - n'_F / X_c - X_F$$

La ecuación 6 se convierte a:

$$\Theta = \frac{M^0 (X_c - X_F)}{A (n'_c - n'_F)} \ln \frac{n'_c}{n'_F} = \frac{M^0 (X_c - X_F)}{A n'_m} \dots\dots\dots 7$$

$n'_m$  = media logarítmica en c y en F.

Para el caso en que haya un segundo período de velocidad decreciente y sea recto, se sustituye en 7,  $X_c$  por  $X'_c$  y  $n'_c$  por  $n''_c$  ( $n'$  en el segundo punto crítico).

El desarrollo anterior es útil de la manera enunciada, para cuando se dispone de una curva de velocidad de secado a las condiciones a las cuales se pretende determinar el tiempo; pero en caso de que no se tenga dicha curva, para otras condiciones, el tiempo de secado se podrá estimar de la misma forma, pero disponiendo de los siguientes datos y haciendo las siguientes consideraciones:

10.- Características del gas secador (Humedad Relativa y Temperatura de entrada) para poder obtener de una carta psicrométrica  $T_s = T_B$ , para el período de velocidad constante, calculando  $n'$  de la siguiente forma (mencionada anteriormente en la página 15):

$\dot{m}/A$  de la página 15 es igual a  $n'$

$$n' = \frac{Q}{\lambda_s A} = \frac{h}{\lambda_s} (T_a - T_s)$$

$\lambda_s$  = Conocida de tablas

$T_a$  = Temperatura del aire

$T_s = T_B$  = Temperatura de bulbo húmedo

$h$  se estima por las ecuaciones de la página 17, según sea el caso.

Para el caso en que se considere la radiación de los alrededores y para una determinación más exacta de  $h$  conside

rando la conducción a través del sólido y convección del gas,

$$Q_T = hA(T_a - T_s) = h_c A(T_a - T_s) + h_r A(T_a - T_s) + U_k A(T_a - T_s)$$

Donde,

$h_c$  = Coeficiente por convección

$h_r$  = Coeficiente por radiación

$U_k$  = Coeficiente total a la superficie por convección  
y conducción a través del sólido.

Si las paredes del secador están a la temperatura del aire:

$$h = h_c + h_r + U_k$$

Y se puede determinar de:

$$\left( \frac{h}{C_p G \text{ vap}} \right) (N_{P_r})^{2/3} = 26.6 \left( \frac{D G \text{ vap}}{D} \right)^{-0.7}$$

20.- Contar con una gráfica como la de la figura 4, que da la humedad crítica en función de  $n'_c$ . Con  $n'_c$  y  $X_c$  determinamos mediante la ecuación 3 el tiempo de secado para el período de velocidad constante; ya que la humedad crítica depende también de las condiciones del aire, y para hacer un cálculo más exacto de ella, se debe disponer de una gráfica en que se dé la humedad crítica en función de la velocidad de secado y de la temperatura de bulbo húmedo del aire, como la de la figura 12.

Si la humedad final que se quiere obtener está dentro del período de velocidad constante, el tiempo total de mesado se podrá obtener con la ecuación 3.

30.- En caso de que  $X_f$  vaya más allá de  $X_c$  (período de velocidad constante), se estimará que el (o los períodos descendientes, si se conoce por gráficas  $X'_c$ ) período de

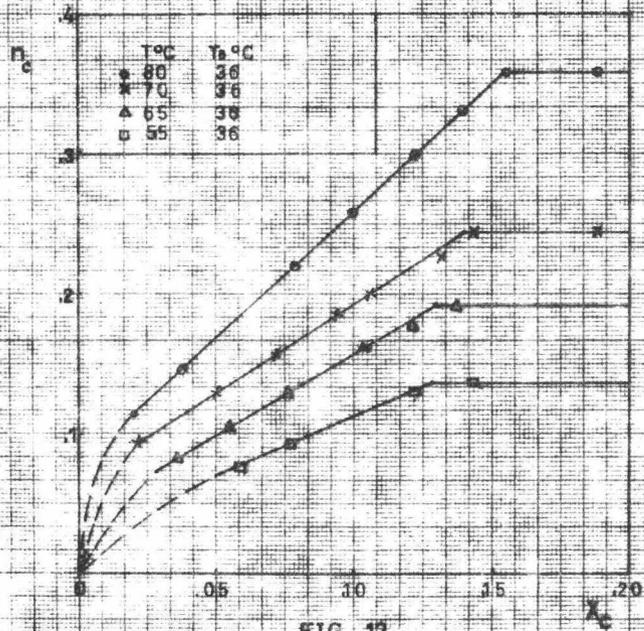
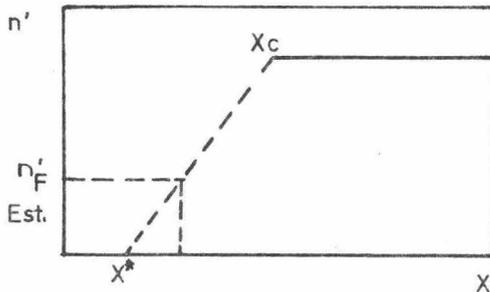


FIG. 12

velocidad decreciente (o el segmento de curva hasta la humedad final) es una recta y que  $n'$  es lineal con respecto a  $X$ . Por lo tanto, el tiempo de secado referido desde  $X_c$  hasta  $X_F \leq X^*$  se estimará mediante la ecuación 7.

4o.- Para utilizar dicha ecuación, lo que faltaría en última instancia, sería  $n'_F$  y para estimarla se hace lo siguiente:

- a) Se representa en un diagrama el segmento de curva de velocidad conocida (período de velocidad constante);
- b) Se representa  $X^*$  (debe conocerse de una curva como la de la figura 1);
- c) Se traza una línea recta, desde  $X_c$  hasta  $X^*$  (línea punteada);
- d) Como una aproximación, se lee  $n'$  en las ordenadas.



5o.- En caso de haber dos períodos de velocidad decreciente y conociendo  $X'_c$ , se procede de la misma manera indicada, desde el punto 2o., hasta el 4o.

Por último el tiempo total de secado, para una humedad final:

$$X_F < X_c, \text{ o } X_F < X'_c \text{ será:}$$

$$\theta_t = \theta_c + \theta_{1\downarrow} + \theta_{X_F}^{X'_c}$$

Donde,

$\Theta_c$  = Tiempo de secado para período de velocidad constante.

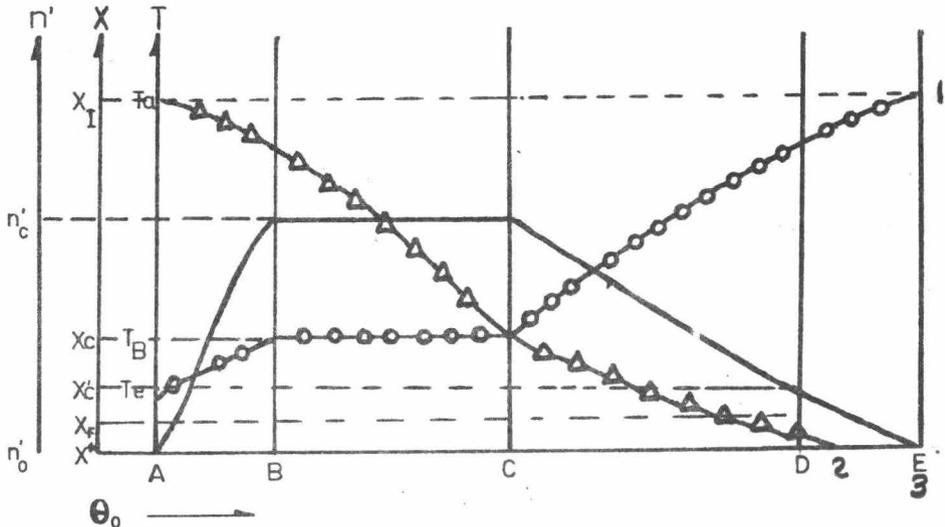
$\Theta_{11}$  = Tiempo de secado para el primer período de velocidad decreciente.

$\Theta_{X'_c}^{X'_c}$  = Tiempo de secado desde  $X'_c$  hasta  $X'_F$ .

Así queda concluida la estimación.

### 1.5.3. Comportamiento Global Durante el Secado.

A continuación se presenta una gráfica en la que se representan conjuntamente las variaciones de humedad del sólido, temperatura en la superficie del sólido y velocidad de secado conforme avanza el tiempo de secado.



(Ver página siguiente)

ABCISAS

- $\overline{AB}$  PERIODO INESTABLE
- $\overline{BC}$  PERIODO DE VELOCIDAD CONSTANTE
- $\overline{CD}$  PRIMER PERIODO DE VELOCIDAD DECRECIENTE
- $\overline{DE}$  SEGUNDO PERIODO DE VELOCIDAD DECRECIENTE
- TIEMPO CERO DE SECADO
- TIEMPO TOTAL DE SECADO

ORDENADAS (DE IZQUIERDA A DERECHA)

- 1.- TEMPERATURA CURVA: TEMPERATURA DE  
 $T_A$  TEMPERATURA DEL AIRE DE SECADO LA SUP. SOLIDO  
 $T_B$  TEMPERATURA DE BULBO HUMEDO (—○—○—○—)  
 $T_e$  TEMPERATURA DE ENTRADA DEL SOLIDO
- 2.- HUMEDAD ABSOLUTA CURVA: HUMEDAD SOLIDO  
 $X_I$  HUMEDAD INICIAL DEL SOLIDO (—△—△—△—)  
 $X_c$  HUMEDAD EN EL PRIMER PUNTO CRITICO  
 $X'_c$  HUMEDAD EN EL SEGUNDO PUNTO CRITICO  
 $X^*$  HUMEDAD DE EQUILIBRIO
- 3.- VELOCIDAD DE SECADO CURVA: VELOCIDAD DE  
 $n'_o$  VELOCIDAD INICIAL DE SECADO SECADO (—) )  
 $n'_o$  VELOCIDAD DE SECADO EN  $\overline{BC}$

1.6 CARACTERISTICAS DE LOS SOLIDOS SECADOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

En líneas anteriores de este trabajo, se hizo una clasificación general de los sólidos conforme a su estructura,

y por ende a su comportamiento durante el secado, situándolos en dos tipos principales:

- 1.- Los sólidos porosos.
- 2.- Los sólidos no porosos.

#### Sólidos Porosos.

En la industria farmacéutica, los materiales que entran dentro de esta categoría son generalmente sustancias inorgánicas y consecuentemente, son más resistentes al calor que las orgánicas. Ejemplos típicos de este tipo de sustancias en la industria farmacéutica son: Sulfato de Calcio, Oxido de Zinc y Oxido de Magnesio.

Por otro lado, las sustancias porosas tienen un contenido de humedad de equilibrio más bajo que las no porosas, y por el mecanismo de flujo de humedad supuesto para ellas, un tiempo más corto de secado que las últimas.

#### Sólidos no Porosos.

Este tipo de sólidos son generalmente sustancias orgánicas, y la estructura así como la actividad fisiológica de muchas de ellas se ven seriamente afectadas por las altas temperaturas. Así pues, el secado de estas sustancias requiere frecuentemente del uso de bajas temperaturas, presiones reducidas y gran flujo de aire. Algunos ejemplos de este tipo de sustancias empleados en farmacia son: Almidón, Caseína, levadura, Insulina; y en general, todos los materiales orgánicos, así como los materiales inorgánicos gelatinosos, como el Hidróxido de Aluminio.

Haciendo referencia al contenido de humedad de equilibrio para los sólidos no porosos, generalmente es más alto que en los sólidos porosos; ya que mucha de la humedad del sólido está íntimamente ligada con la naturaleza de la substancia, y se encuentra situada en los espacios moleculares de ella.

### 1.7 CLASIFICACION DE SECADORES

Los secadores pueden ser clasificados en diferentes formas, según el criterio empleado para ello. Existen dos clasificaciones que son las más usuales; una basada en el método de transferencia de calor que emplean, y otra por el manejo de los sólidos en el secador.

La primera de estas clasificaciones es importante para el diseño de secadores, su operación y sus requerimientos de energía; en tanto que la segunda, es más adecuada cuando se le da atención especial a la naturaleza del sólido que se quiere someter al proceso de secado. Ya que este caso, es el de las sustancias empleadas en la industria farmacéutica, adoptaremos esta última como principal, sin dejar de mencionar qué tipo de transferencia de calor se lleva a cabo en cada uno de los secadores enuncados aquí, así como señalaremos si se trata de secadores de operación continua o intermitente.

Cuando se clasifican los secadores, principalmente por el manejo de los sólidos en el secador, la clasificación se hace basándose en el criterio de la presencia o la ausencia de agitación de los sólidos.

Para el caso de la industria farmacéutica, es de suma importancia este aspecto, ya que por ejemplo, un secador que presenta agitación excesiva es inadecuado para un material que tiende a desmoronarse, a causa del rozamiento, y que debido a esto, puede presentar dificultades en operaciones posteriores como el tableteo, el cual produciría tabletas de menor dureza.

Por otro lado, cuando el producto secado se va a pulverizar posteriormente, un secador agitado presenta ventajas tanto en la disminución del tiempo de secado al aumentar la superficie de transferencia por unidad de tiempo a causa del movimiento, como en la reducción del tamaño de partícula por rozamiento durante el proceso de secado. Enseguida enunciaremos en forma somera en qué consiste cada una de las subclasificaciones dadas en la figura 13.

①.- Secadores de lecho estático.- Es aquel tipo de secadores en que no hay movimiento relativo entre las partículas a secar, aunque puede haber movimiento del conjunto total de partículas. Es decir, no hay cambio de posición de las partículas dentro del lecho.

En este caso, sólo una fracción de las partículas están en contacto directo con el gas de secado (partículas en la superficie). Esto se puede solucionar disminuyendo al máximo el espesor del lecho, y haciendo que el gas fluya a través de él.

I MATERIAL NO AGITADO

SECADORES DE LECHO ESTATICO

TIPO INTERMITENTE

CHAROLAS Y CARROS  
SECADORES A VACIO  
LIOPILIZADORES

TIPO CONTINUO

SECADORES DE TUNEL  
SECADORES DE BANDA  
SECADORES DE TAMBOR  
SECADORES DE FESTON

II MATERIAL AGITADO

SECADORES DE LECHO MOVIL

TIPO INTERMITENTE

ROTATORIOS DE VACIO

TIPO CONTINUO

SECADORES ROTATORIOS  
SEC. TURBO - CHAROLAS  
VIBRADORES DE TRANSPORTE  
DE TORRE Y DE CASCADA  
DE TORNILLO SINFIN

SECADORES DE LECHO FLUIDIZADO

TIPO INTERMITENTE

SECADORES VERTICALES

TIPO CONTINUO

SECADORES HORIZONTALES  
VIBRADORES Y DE TRANSPORTE  
SECADORES VERTICALES

SECADORES NEUMATICOS

TIPO CONTINUO

SECADORES DE ESPREA  
SECADORES FLASH

FIGURA 13

CLASIFICACION DE SECADORES

2.- Secadores de lecho móvil.- Son aquellos secadores en los cuales la distancia entre las partículas a secar es suficientemente grande para que puedan fluir unas sobre otras. El movimiento puede ser inducido por gravedad, por agitación mecánica o cualquier otro medio. Esta separación, da por resultado la exposición de nuevas superficies a cada momento, lo que aumenta la transferencia de masa y de calor y reduce el tiempo de sedado.

3.- Secadores de lecho fluidizado.- En este tipo de secadores, las partículas están suspendidas parcialmente en una corriente de gas moviéndose hacia arriba. Al moverse hacia arriba y hacia abajo, las partículas, con un movimiento caótico, establecen un contacto gas-sólido excelente, dando como resultado una mejor transferencia de masa y de calor que en los dos tipos anteriores.

4.- Secadores neumáticos.- El sistema que emplean estos secadores es el de transporte de las partículas en una corriente de gas a alta velocidad, con lo cual la partícula queda rodeada de gas y debido a esto, son mejores que los secadores de lecho fluidizado en los cuales puede presentarse bloqueo al flujo de gas a través de la cama.

Esto redundará en una transferencia de masa y de calor extremadamente efectiva y rápida y los tiempos de secado son muy cortos.

Debido a la gran variedad del equipo disponible de secado que hace imposible la descripción de todos los secadores existentes, sólo enunciaremos aquellos que se sitúan dentro

del tema de este trabajo y que se aplican con mayor frecuencia en la producción de los productos farmacéuticos en México.

Ya que la mayoría de los laboratorios farmacéuticos en México se dedican a la preparación de medicamentos a partir de las materias primas, y no a la elaboración de éstas, el proceso intermitente es el más empleado por tres razones principales:

1.- Debido a que se puede hacer un mejor control de calidad y estabilidad del medicamento, efectuando la producción por lotes en lugar de un proceso continuo que no permitiría una identificación completa.

2.- El tamaño de estos lotes en la industria farmacéutica, es relativamente pequeño (250 Kg o menos por lote) comparado con la producción en la industria química (aprox. -- 900 - 1000 Kg/hr).

3.- La mayoría del equipo para procesos intermitentes puede operar con una gran variedad de materiales, lo que representa una gran ventaja para la industria farmacéutica, ya que la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces es continua, por lo cual las características del medicamento pueden cambiar en un período muy corto de tiempo y esto representaría un costo muy grande para la modificación o el cambio de un equipo de proceso continuo.

Por otro lado, la demanda de un mismo producto farmacéutico no es constante, lo que podría dar como resultado:

- a) Tener un equipo de proceso continuo modificándose constantemente,
- b) La acumulación excesiva de un cierto medicamento, y
- c) El paro incoesteable del equipo por largos períodos de tiempo.

#### 1.7.1. Secador de Charolas y Secador de Carros.

Este tipo de secadores es el más frecuentemente empleado en la industria farmacéutica, y constan de una cámara dentro de la cual se colocan hileras de charolas conteniendo el material que se quiere secar. El número de charolas varía con el tamaño del secador pudiendo ser desde 3 para un secador de laboratorio, hasta hileras de 20 para secadores de gran capacidad.

#### Características de las Charolas.

Las dimensiones de las charolas varían para cada tamaño del secador, pero en general fluctúan entre 70 y 80 cms. por lado, y de 10 a 15 cms. de profundidad, aunque generalmente se llenan hasta una altura de 1.5 a 10 cms., dejando cuando menos una distancia de 4 a 5 cms del fondo de la charola superior. La única diferencia entre un secador de charolas y un secador de carros, es que los bastidores en que se montan las charolas se pueden trasladar fuera de la cámara de secado mediante rodillos o ruedas fijas al mismo bastidor. Este tipo de secadores se usa cuando se quieren minimizar los tiempos muertos del secado mediante el uso de dos o más juegos de bastidores. Por otro lado, las charolas pueden ser de fondo continuo o perforadas. En el primer caso,

la circulación del aire está limitada a la superficie del sólido, y a la superficie inferior de la charola; en tanto que en el segundo, la circulación del aire es a través del lecho de sólidos aumentando el contacto de éste con el sólido y por ende, la transferencia de masa y de calor.

El empleo de cualquiera de estos dos tipos de charolas estará determinado por el tamaño de las partículas sólidas, siendo empleadas, para los sólidos relativamente gruesos, las charolas de fondo perforado; y para sólidos finos, las de fondo continuo.

Características térmicas y Método de transferencia de calor.

Los secadores de charolas pueden ser directos o indirectos, aunque la mayoría de los secadores de este tipo utilizados en Farmacia son de los primeros, en los cuales el secado se lleva a cabo mediante la circulación forzada de grandes volúmenes de aire caliente.

Los secadores de charolas indirectos, son aquellos en los cuales las charolas descansan sobre placas metálicas calientes, o inclusive pueden estar dotadas de medios de calefacción propios.

Circulación de aire en el Secador y Características de Temperatura.

Un esquema simplificado de un secador de charolas directo se muestra en la figura 14. En este esquema, se ilustra la circulación del aire dentro del secador. El flujo de este aire debe ser uniforme sobre el material a secar para lograr

una temperatura constante en todo el lecho y poder obtener un secado uniforme.

Precisamente, uno de los problemas más graves en este tipo de secadores, es la distribución no uniforme del aire sobre las charolas, lo que provoca variaciones en la temperatura y consecuentemente, en el tiempo de secado (M. W. Scott, H. A. Lieberman, F. S. Chow, A. S. Rankell y G. W. Johnston encontraron variaciones de temperatura de más o menos  $7^{\circ}\text{C}$  de un punto a otro del lecho durante el secado de gránulos para tabletas).

Por consiguiente, para eliminar este problema la velocidad de circulación del aire dentro de la cámara de secado debe ser de 60 a 600 m/min.; lo cual evitará zonas de saturación que pueden detener el proceso de secado. En los secadores modernos, el problema de distribución de flujo del aire, se soluciona mediante dispositivos generalmente mecánicos como son ventiladores o tabiques estratégicamente colocados dentro de la cámara de secado, como los que se muestran en la figura 14.

Aunque el control termostático de la temperatura del aire permite fluctuaciones reducidas en el rango de temperatura haciendo posible el secado de materiales relativamente sensibles al calor, una característica de la mayoría de los secadores directos de charolas, es que el material de las charolas más cercanas a la entrada del aire se secan más rápido que el que se encuentra en las charolas situadas más cerca a

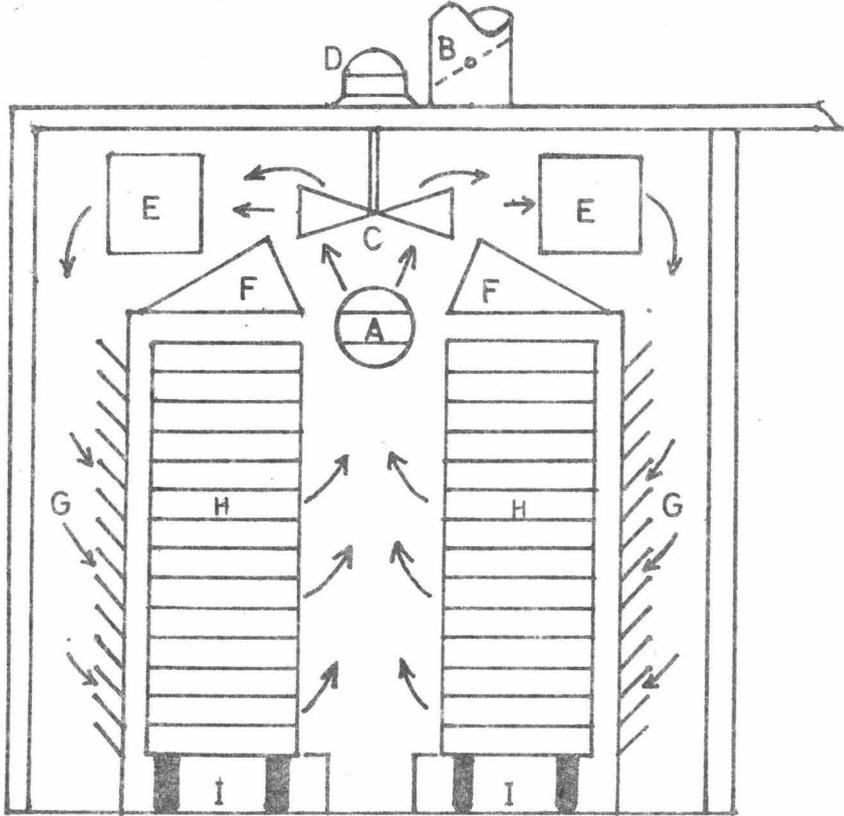


FIG. 14

SECADOR DE CHAROLAS

- |   |                     |   |                      |
|---|---------------------|---|----------------------|
| A | ENTRA. DE AIRE      | B | CONDUCTO SALIDA AIRE |
| C | VENTILADOR          | D | MOTOR VENT.          |
| E | CALENTADORES        | F | BASTIDORES           |
| G | TABIQUES DIST. AIRE | H | CHAROLAS             |
| I | SOPORTES MOVILES    |   |                      |

la salida del mismo. Para el caso de los productos farmacéuticos sensibles al calor, esto puede representar un gran peligro, ya que al elevarse la temperatura en las charolas cercanas a la entrada del aire puede dañarse el material que contienen. Por lo tanto, cuando se seca este tipo de materiales el control de temperatura debe de ser programado de una manera cuidadosa. Por ejemplo, se puede ir bajando la temperatura del aire de entrada a medida que avanza el secado para evitar calentamientos excesivos en la superficie del sólido, o sacar las charolas que contengan material seco.

#### Calentamiento del Aire y Recirculación.

Las fuentes para el calentamiento de aire preferidas en la industria farmacéutica, son el vapor y la electricidad ya que aunque producen temperaturas menores que el carbón, el aceite y el gas, y a un costo mayor, evitan contaminaciones del producto al quemarse, así como riesgos de explosión cuando se eliminan solventes inflamables. De las dos primeras fuentes de calentamiento mencionadas, el vapor es el que se usa más frecuentemente, debido a que por lo general es más barato. Sin embargo, si no se puede conseguir vapor y la carga del secador es relativamente pequeña, se usa la electricidad.

Ya que el aire que sale del secador después de un solo paso a través del mismo generalmente no está saturado, una gran porción del volumen de aire (de cerca del 90 a 95%) se recircula para reducir los costos de calentamiento. La secuencia que sigue la temperatura y la humedad del aire de se

cado, se muestra en la figura 15.

El aire de entrada a una temperatura y humedad dadas por el punto A, se calienta a humedad constante hasta el punto B y entonces pasa por el sólido húmedo. La humedad aumenta y la temperatura disminuye siguiendo la línea de enfriamiento adiabático hasta que el aire deja la última charola en las condiciones C. Posteriormente, una porción de este aire se recircula sufriendo dos veces más el mismo proceso, como se muestra en la figura 15. La porción del aire que se recircula es fácilmente controlada por una compuerta manual localizada cerca de la salida del aire. Por supuesto, la recirculación del aire provoca un incremento en el tiempo de secado debido a que el aire recirculado contiene más vapor de agua que el aire de entrada a la misma temperatura. Sin embargo, el ahorro que representa la recirculación en los costos de calentamiento del aire, sobrepasa generalmente el incremento de costo motivado por un tiempo mayor de

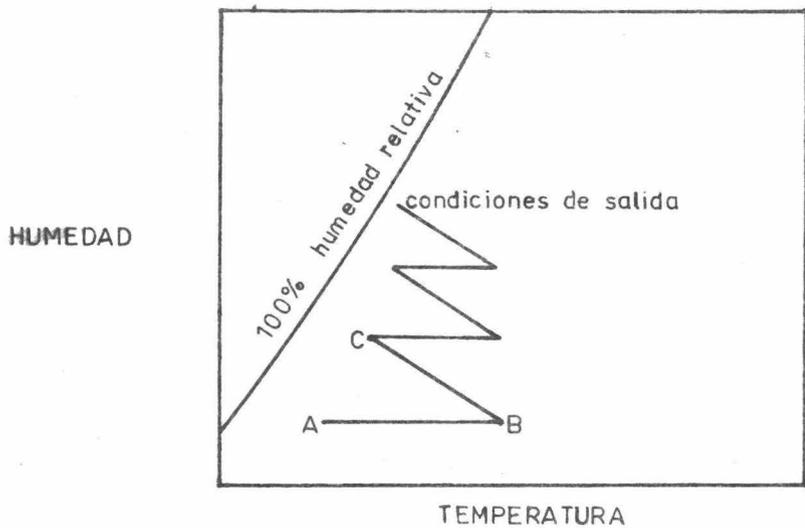


FIG. 15

secado.

#### Características Generales.

La ventaja principal de un secador de charolas, es su bajo costo inicial relativo a los demás tipos de secadores, y que va en función al tamaño del mismo a razón aproximada de 300 a 1,000 pesos por  $m^3$  de volumen efectivo; siendo el costo mayor para unidades de hasta 250  $m^3$  aproximadamente y el menor, para unidades que sobrepasan los 1000  $m^3$  (este costo incluye paredes aluminizadas, aislamiento de 7.5 cms. aproximadamente, ventilador para circulación de aire y banco de resistencias eléctricas). Otra de sus ventajas, es su gran versatilidad en cuanto a los materiales a secar, ya que pueden ser secados casi todo tipo de materiales, excepto polvos.

Por otro lado, las limitaciones de este tipo de secadores son: 1.- Se requiere un espacio grande para su instalación y operación de carga y descarga; 2.- Altos costos de operación debido a labores manuales de carga, descarga y limpieza de las charolas; 3.- Tiempos de secado largos, generalmente de alrededor de 24 horas para materiales comunes y de 48 o un poco más de horas, para termosensibles.

#### 1.7.2. Secadores de Charolas al Vacío

Este tipo de secadores, difiere de los ordinarios en que son indirectos y por lo tanto, en lugar de la circulación forzada de aire, emplean una toma de vacío para evacuar la humedad del secador.

El equipo incluye la cámara de secado, el equipo de vacío y un condensador. Este tipo de secadores se utiliza generalmente para materiales sensibles al calor o fácilmente oxidables, y cuyo costo es tan alto que justifica los costos de operación, o cuando la recuperación del solvente sea necesaria por ser de gran valor. Por otro lado, el costo inicial es mayor que en los secadores de charolas directos debido al equipo de vacío, y por consiguiente, su uso debe ser plenamente justificado.

### 1.7.3. Liofilizadores.

#### [ Fundamentos Teóricos.

La liofilización es un método en que el material a secar es previamente congelado y posteriormente se le somete al alto vacío, y se le aplica una cierta cantidad de calor (por conducción, radiación o una combinación de ambos), lo que produce que la humedad en estado sólido, se sublime dejando el sólido con un muy bajo contenido de humedad (hasta el .1%).

La liofilización depende del fenómeno por el cual el agua puede pasar del estado sólido al gaseoso sin pasar por el estado líquido (sublimación); esto se logra mediante el uso de temperaturas bastante abajo de su punto de congelación y una presión absoluta muy baja (alto vacío).

Teóricamente, el proceso de liofilización debía ser bastante simple; sin embargo, prácticamente encara una serie de dificultades que van desde el congelamiento hasta la evacuación de la humedad.

Si se intentara sublimar agua pura a  $0^{\circ}\text{C}$ , o a una temperatura cercana a ésta, la presión que se requeriría sería de 4,6 mm Hg absolutos (4,600 micrones). Sin embargo, como en el caso del secado de sólidos por sublimación, el agua se encuentra formando una solución con dichos sólidos, el punto de congelación de la mezcla desciende. Así pues, si se intentara sublimar una mezcla a las condiciones arriba mencionadas, aunque la mezcla estuviera aparentemente congelada en su totalidad, se presentaría, simultáneamente, tanto la sublimación de una parte del agua como la fusión de otra parte de agua. Por consiguiente, las condiciones a las cuales debe encontrarse una mezcla para una sublimación sin presencia de fusión simultánea, se denomina como punto eutéctico. En la práctica, los productos farmacéuticos que se someten al proceso de liofilización, se llevan hasta una temperatura que va desde  $10^{\circ}\text{C}$  hasta  $40^{\circ}\text{C}$  y presiones correspondientes desde 2,000 hasta 100 micrones.

Para mayor seguridad, las condiciones de presión y temperatura seleccionadas, deben de corresponder a un punto un poco menor al punto eutéctico. Por lo general, las condiciones empleadas en la industria farmacéutica son de  $-10^{\circ}\text{C}$  y 100 micrones de Hg.

### Congelación.

Para llevar a cabo la congelación, es necesario tener en cuenta dos factores principales que pueden ocasionar problemas en el proceso de liofilización:

a) Que la congelación alcance cuando menos el punto eutéctico para evitar el problema de sublimación-fusión simultánea, ya que esta última podría dañar el producto.

b) Que la congelación se lleve a cabo de una manera rápida para evitar la concentración de la solución y la formación de cristales de hielo aislados.

Es de gran importancia mencionar que tanto el primero como el segundo de los problemas enunciados, tienen una íntima relación. Es decir, que al disminuir la temperatura de una mezcla lentamente, se produciría una congelación total aparente un poco abajo de los  $0^{\circ}\text{C}$ , al liberarse el calor latente de fusión del hielo y en consecuencia, éste se separaría de la mezcla provocando el segundo problema, que sería la concentración de la solución.

En una curva tiempo-temperatura como la que se muestra objetivamente en la figura 16, al liberarse el calor latente de fusión del hielo, se presentaría un aplanamiento y posteriormente, la curva seguiría descendiendo y la concentración de la mezcla seguiría aumentando, hasta que se presentara un segundo aplanamiento que indicaría que se ha alcanzado el punto eutéctico.

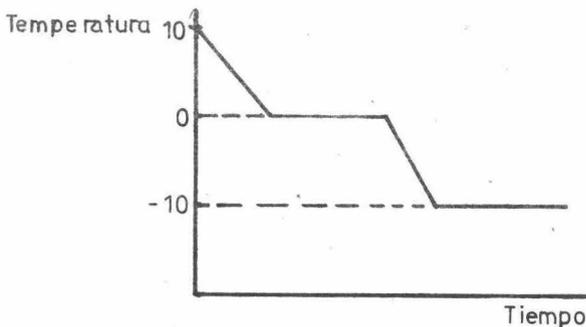


FIG.16

Sin embargo, como se muestra en la figura 17, es conveniente efectuar el liofilizado en condiciones un poco abajo del punto eutéctico para asegurar una sublimación perfecta.

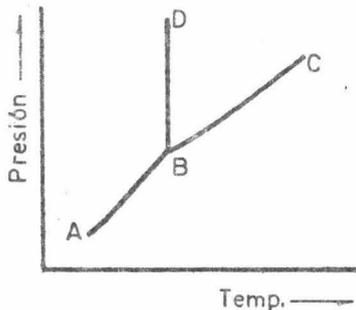


FIG. 17

- B = PUNTO EUTECTICO
- $\overline{AB}$  = LINEA DE SUBLIMACION
- $\overline{BC}$  = LINEA LIQUIDO-VAPOR
- $\overline{BD}$  = LINEA SOLIDO-LIQUIDO

Existe un método para detectar si la mezcla ha alcanzado el punto eutéctico, y es el medir la resistencia eléctrica que en ese punto es muy grande y que desciende cuando se presenta alguna fusión.

Los métodos disponibles para efectuar una congelación adecuada para la liofilización, son básicamente dos:

- 1) La autocongelación.- Este método consiste en someter el material súbitamente al vacío, con lo cual tiende a enfriarse por la vaporización del agua. Si la velocidad con que pierde calor por este medio es apreciablemente mayor que la velocidad con que lo absorbe de los alrededores, el método resulta efectivo.

ii) La congelación por medios refrigerantes.- Para lograr un mayor grado de seguridad, generalmente se usan medios refrigerantes, y tanto su especie como la manera de aplicarlos, dependen fundamentalmente del lugar donde se lleve a cabo la congelación.

Si la congelación se lleva a cabo fuera de la cámara de vacío (generalmente empleada en liofilizadores industriales pequeños o a escala de laboratorio), los medios refrigerantes más comunes son: el hielo seco, combinación hielo seco - acetona; y más raramente, aire líquido o isopentano. Si la congelación se lleva a cabo dentro de la misma cámara de vacío (liofilizadores industriales grandes generalmente), se utilizan conductos situados en el interior, los cuales conducen un refrigerante como amoníaco o freón. Este tipo de refrigeración es preferido en la mayoría de los casos debido a que resulta económico y se pueden controlar mejor las temperaturas.

Velocidad de Secado.

Las curvas de secado para liofilización varían no sólo con el material sino también con la presentación de la masa congelada; es decir, si la masa se seca solamente sobre las charolas dentro del liofilizador o el secado se efectúa en el envase final. Dichas curvas de secado se dividen en los mismos períodos de velocidad constante y de velocidad decreciente que se presentan en otro tipo de secadores. En el período de velocidad constante, el sólido sublima

a una velocidad que es función del calor de entrada y el calor de sublimación del sólido.

La velocidad de sublimación,  $dW/d\theta$  puede ser expresada en kg/hr, por la ecuación:

$$\frac{dW}{d\theta} = \frac{Q}{\lambda_0} \frac{U A \Delta t}{\lambda_0}$$

Donde,

$Q$  = Calor absorbido Kcal/hr

$\lambda_0$  = Calor de sublimación Kcal/Kg

$U$  = Coeficiente total de transferencia de calor  
Kcal/hr  $m^2$   $^{\circ}C$

$A$  = Area de transferencia de calor  $m^2$

$\Delta t$  = Diferencia de temperatura entre la fuente de calor y el hielo  $^{\circ}C$

Cabe señalar que para muchas sustancias, en el período de velocidad constante se elimina el 95% de la humedad total, y que la duración de dicho período es de cerca del 80% del tiempo total de secado. El 5% de la humedad se elimina durante el segundo período de velocidad, o sea el período de velocidad decreciente. La humedad residual depende de la naturaleza del producto; pero sin embargo, un contenido de humedad del .5% es común dentro de la liofilización.

Calor Suministrado y Temperatura del Sólido.

Generalmente, durante el período de velocidad constante cuando el contenido de hielo de la masa sólida es alto, el calor suministrado es mayor que durante las últimas etapas del secado.

Es decir, al sublimar el hielo, la temperatura de la mezcla disminuye al perder el calor de sublimación, por lo cual, para mantener la velocidad de evaporación se suministra una cierta cantidad de calor, con el fin de que la temperatura de sublimación se mantenga cercana pero menor que la temperatura eutéctica. Naturalmente, cuando se alcanzan las etapas finales del secado, la temperatura de la mezcla permanecerá cercana a la temperatura eutéctica puesto que la mayoría del hielo ha sublimado y en consecuencia, el suministro de calor requerido, es menor. Además, tanto por razones económicas como de seguridad, es conveniente que la cantidad de calor suministrado varíe con el tiempo, para que la masa helada: a) permanezca a la temperatura deseada cercana al punto eutéctico; b) no haya fusión que produzca espuma; c) el secado sea lo más rápido posible.

La velocidad de transferencia de calor es proporcional al área de transferencia y a la diferencia de temperaturas entre la fuente de calor y la masa helada. El valor de  $U$  depende del método de transferencia de calor empleado, que puede ser por conducción cuando haya un buen contacto físico entre la masa helada y la fuente de calor, o por medio de radiación cuando se empleen fuentes de calor ex-profeso o el contacto entre las superficies sea deficiente. Para el caso de conducción, los valores de  $U$  varían comúnmente entre 2.5 y 9.75 Kcal/hr m<sup>2</sup> °C. Para radiación se debe utilizar el método específico según la forma y disposición de la fuente de calor, el factor de emisividad de la fuente y las tempe-

raturas correspondientes del sólido y la fuente de calor (Process Heat Transfer, D. Q. Kern, páginas 62-81).

El área de transferencia de calor está determinada por el diseño mecánico del equipo. La diferencia de temperatura, está determinada por las temperaturas de la masa sólida y la fuente de calor, siendo una limitante para la temperatura de la primera, aquélla en que no ocurra ninguna fusión. Es decir, abajo de la temperatura eutéctica.

La relación de la superficie efectiva de secado con la profundidad de la capa helada, debe de ser lo más grande posible con el fin de facilitar el secado. Por ejemplo, cuando se secan sustancias como el plasma sanguíneo dentro de sus recipientes finales, el área del recipiente a través de la cual se lleva a cabo el secado, se incrementa haciendo girar el recipiente sobre su eje vertical durante el congelado, lo que da como resultado final, el que se forme una capa helada de cerca de 2 cm. de espesor alrededor de la periferia interior de la botella. La rotación del recipiente, también previene la espumación durante la autocongelación, evitando que se formen burbujas.

Por otro lado, algunas sustancias deben ser secadas en condiciones estériles, y esto se puede lograr mediante el uso de filtros en el cuello del recipiente, colocados en una zona estéril, los cuales permiten el paso del vapor de agua hacia el exterior, pero impiden a la vez el paso de bacterias al interior del recipiente.

Si la substancia a secar se encuentra dentro de su recipiente final, se debe tener mucho cuidado con la cantidad de calor suministrada, ya que se establecerán dos gradientes de temperatura; uno, a través de la pared del recipiente, y otro a través de la masa helada.

Esto es de gran importancia, ya que la necesidad de proporcionar el calor de sublimación a la masa helada, podría redundar en una temperatura excesiva en la superficie de ésta en contacto con la zona del recipiente más cercana a la fuente de calor, lo que provocaría una fusión en ese lugar.

Para evitar esto, cuando la substancia que va a ser secada dentro de su recipiente final, las condiciones de trabajo deben ser más drásticas para que el calor de sublimación necesario sea menor, y así la temperatura de la fuente de calor también se vea disminuida.

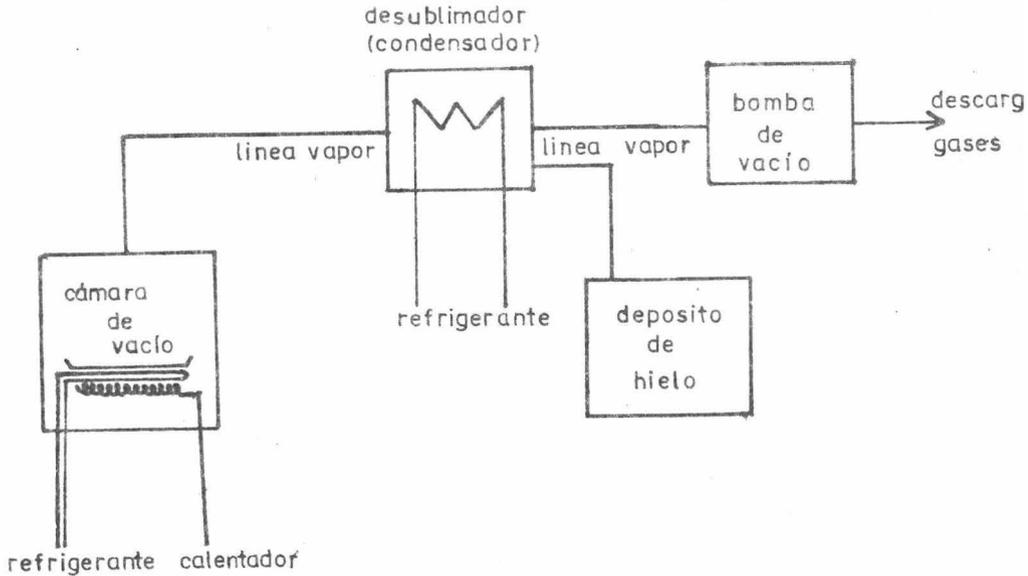
Esto se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1

Temp. C	Presión de vapor		Kcal/Kg
	mm Hg	micrones	
0	4.579	4579	678
-10	1.950	1950	672
-20	0.776	776	667
-30	0.286	286	662
-40	0.097	97	657

### Descripción de un Equipo Industrial de Liofilización.

En la figura 18, se muestra un diagrama esquemático de los componentes de un liofilizador industrial los cuales se describen con más detalle a continuación.



FIG, 18

Los equipos de liofilización industriales constan básicamente de cuatro elementos:

- 1.- Una cámara de vacío. Esta cámara debe de ser construida de tal manera que selle herméticamente para evitar la entrada de aire que podría romper el vacío. Además, debe tener bastidores para soportar el material, dispuestos adecuadamente con el fin de facilitar la carga y descarga del producto. Un factor sobresaliente es el tamaño de la salida para eliminar la humedad, la cual debe ser suficientemente grande con el fin de minimizar la caída de presión dentro de la cámara.

La forma de la cámara puede ser muy diversa, dependiendo de la cantidad y de las características del material que se vaya a secar. Un requisito básico en las cámaras de los liofilizadores industriales, es que tanto los conductos que conducen el refrigerante para la congelación como los dispositivos que proporcionan el calor de sublimación, estén distribuidos dentro de la cámara de tal manera que abarquen al máximo el área posible para lograr una transferencia de calor mayor y más uniforme.

2.- Bomba de Vacío. La función de dicha bomba es el mantener una baja presión en la cámara de vacío donde se lleva a cabo la liofilización. Además, debe de comprimir los gases y vapores de salida, hasta una presión ligeramente arriba de la existente en el lugar de la descarga de ellos, con el fin de facilitar dicha descarga. Para obtener presiones inferiores a los 100 micrones, se utilizan generalmente bombas rotatorias de un solo paso. Cuando se requiera un vacío muy alto, el tamaño de la bomba de vacío puede estimarse suponiendo  $1 \text{ ft}^3/\text{min}$  de desplazamiento de la bomba, por pie cúbico de volumen total del sistema evacuado.

Otro dispositivo que podría servir cuando las condiciones de vacío no son tan drásticas, son los eyectores de vapor, los cuales pueden dar presiones de entre 500 y 100 micrones, según su tamaño y el número de pasos.

3.- Una fuente de Calor para la Sublimación. En los liofilizadores industriales las fuentes de calor más usadas son:

a) Agua caliente circulada a través de serpentines colocados en el interior de la cámara.

b) Resistencias eléctricas.

c) Fuentes de radiación (lámparas infrarrojas)

4.- Un sistema para retirar la humedad de la cámara de vacío.- El retiro de la humedad de la cámara de vacío, se efectúa por medio de la misma bomba de vacío mencionada anteriormente, sin embargo, el vapor de agua que va en la corriente de los gases podría provocar problemas por condensación dentro de la coraza de la bomba, contaminando el líquido sellador de ésta. Normalmente para evitar este problema y mejorar el rendimiento de la bomba, se coloca un sistema que elimine el vapor de agua antes de llegar a ella. Existen dos sistemas que son los más empleados en la industria farmacéutica:

1) Desublimadores.- El desublimador empleado en liofilización, debe de operar con un medio de enfriamiento que sea capaz de proporcionarle una temperatura muy baja en la superficie de transferencia de calor, para poder condensar el vapor de agua a la presión de vacío a la que trabaja el sistema.

El valor de esta temperatura estará determinado por los siguientes factores: El área de la superficie del desublimador; la cantidad de vapor de agua en la corriente de gases; el espesor de la capa de hielo formada en la superficie; la temperatura del material congelado dentro de la cámara y la cantidad de gases no condensables dentro del sistema. La capa de hielo que se forma en la superficie del desublimador al condensar el vapor de agua, puede ser removida intermiten

temente fundiéndola al hacer pasar un fluido caliente a través del desublimador, o de una manera continua por medio de hojas que raspen la superficie del desublimador.

ii) Desecante.- El empleo de desecantes en la liofilización a nivel industrial, es mucho menos frecuente que el empleo de desublimadores, debido a que por un lado, se requiere una gran cantidad de ellos para remover grandes volúmenes de vapor de agua, y por otro lado, su regeneración requiere de tratamiento adicional todo lo que implica un costo mayor.

Existen dos tipos de desecantes clasificados por la manera en que trabajan:

a) Los desecantes Químicos, que atrapan el agua por medio de una reacción química. Algunos ejemplos de ellos son: Pentóxido de fósforo, Cloruro de Calcio, Sulfato de Calcio, y Cloruro de Litio.

b) Los desecantes Físicos como la Alumina, Gel de Silicio, y zeolitas especiales, los cuales adsorben el agua en sus superficies activas.

Cuando se elimina agua por medio de desecantes, se genera calor, y para evitar que su temperatura sea excesiva y pueda dañarlo, se utiliza un medio de enfriamiento externo.

A causa de que el valor de los volúmenes específicos del vapor de agua, los gases no condensables y el aire, que provienen de la cámara de vacío es muy alto (véase tabla 2), el tamaño de las líneas de vapor es muy grande en comparación con las de los otros fluidos. Un buen diseño de estas líneas es muy importante, ya que si no tuvieran el diámetro suficien

te, la acumulación de los gases en la línea que deja la cámara de secado podría provocar una caída de presión, disminuyendo el vacío y provocando un trabajo excesivo de la bomba.

TABLA 2

PRESION ABS.		VOLUMEN ESP. 0°C m3/ Kg	
mm Hg	Micrones	Aire	Vapor de Agua
1	1000	588	942
0.5	500	1175	1880
0.1	100	5880	9420
0.05	50	11750	18800
0.01	10	58800	94200
0.005	5	117500	188000
0.001	1	588000	942000

#### Usos y Ventajas de la Liofilización.

Muchos de los productos de interés farmacéutico pierden su efectividad más rápidamente cuando se les envasa con un cierto contenido de humedad mayor del .1% , y a la vez podrían deteriorarse si se les seca con aire a la presión atmosférica. Al mismo tiempo, pueden ser termosensibles u oxidarse muy fácilmente, por los que deben ser deshidratados completamente. Algunos de los materiales que presentan tales limitaciones son: el suero sanguíneo, plasma, antibióticos, hormonas, cultivos de bacterias, vacunas, aminoácidos y vitaminas.

La liofilización es un método de secado que responde a las limitaciones señaladas. Además de ofrecer otras ventajas, como las siguientes:

- 1.- Secado a bajas temperaturas para materiales termosensibles.

- 2.- Fácil recuperación de solventes.
- 3.- Secado sin formación de espuma
- 4.- Los problemas de oxidación son mínimos.
- 5.- Los componentes del material seco permanecen dispersos.
- 6.- Es posible mantener la esterilidad del producto mediante el uso de dispositivos adecuados.
- 7.- Cuando la congelación ha sido rápida, el sólido seco no tiende a aglomerarse perdiendo su estructura original, sino que los poros que antes almacenaban agua permanecen intactos. Por consiguiente, el volumen aparente es el mismo pero su densidad es baja. Esto permite que el material pueda ser rehidratado rápidamente, y de aquí el nombre de secado liofílico o liofilización.

#### Características Generales.

Debido a las condiciones de presión y temperatura necesarias, lo que implica el empleo de equipo adicional, así como a los extensos períodos de secado necesarios (24-48 horas), la liofilización es un método de secado costoso. En consecuencia, su empleo dentro de una determinada empresa debe ser cuidadosamente estudiado, y sólo será justificado cuando el secado por otros métodos sea inadecuado.

#### 1.7.4. SECADORES DE TAMBOR AL VACIO.

Dentro de los secadores clasificados como de material agitado, de cama móvil, el secador de tambor al vacío es uno

de los más utilizados, ya que sin ser tan costoso como los liofilizadores, permite el secado de sustancias termosensibles y de fácil oxidación en un tiempo de secado mucho menor que en éstos últimos.

#### Descripción del Equipo.

El diseño más común en este tipo de secadores, es el de doble cono, como el que se muestra en la figura 19. El cuerpo del secador es rotatorio, e incluye una toma de vacío interior estática con un filtro de polvo, la cual está conectada a un equipo de vacío. La rotación del tambor, se efectúa mediante el empleo de un motor cuya potencia depende de las características del tambor y de la velocidad de rotación requerida para el secado.

La transferencia del calor se lleva a cabo a través de la superficie del tambor, la cual está provista de una camisa por la que se hace circular un fluido caliente y además por la transferencia de calor a través del vapor.

#### Condiciones de Operación.

Las condiciones de operación óptimas se establecen experimentalmente variando el vacío, la temperatura, y si el sólido pasa por un estado de alta viscosidad durante el secado, la velocidad de rotación.

A causa del vacío, la temperatura necesaria es baja y como ya se mencionó antes, este tipo de secadores son de uso común para secar materiales termosensibles.

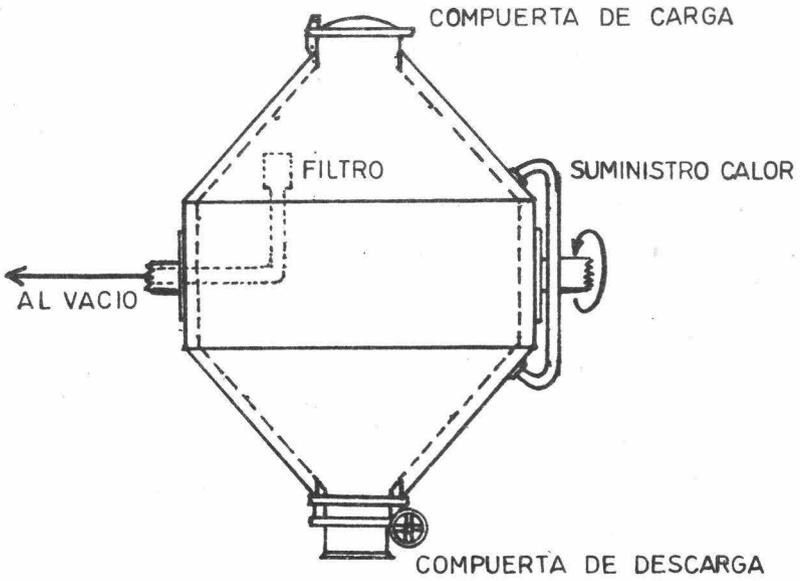


FIG. 19 SECADOR DE TAMBOR

Con una operación correcta, se obtiene una partícula uniforme y por esto se emplea para el secado de gránulos para tabletas.

Normalmente la carga del tambor es del 60% del volumen total, y para secadores de 0.5m. a 2.50m. de diámetro los tiempos de secado varían de 2 a 7 horas. Inclusive, se ha demostrado que un período de 2 a 3.5 horas equivale a 18 horas de secado dentro de un secador de charolas.

Ventajas de los secadores de tambor al vacío

Además de las ya mencionadas inherentes al empleo del vacío, la acción rotatoria incrementa el área de transferencia de masa y de calor por unidad de tiempo, lo cual redundará en un secado rápido hasta humedades bajas (usualmente del 3%).

La aplicación de estos secadores se extiende a una gran variedad de materiales y sus limitaciones son relativamente pequeñas siendo dos las más importantes:

a) No se emplea para materiales cuya estructura sea muy frágil y que pueden ser dañados por el movimiento, choques, y roces interparticulares.

b) La formación de aglomerados temporales que impidan la transferencia de calor y de masa.

Por último, una ventaja más de este equipo, es que debido a su movimiento de rotación posee una buena capacidad de mezclado y granuladora que se tratará más adelante, y así, estas operaciones pueden ser llevadas a cabo en él simultáneamente con el secado.

### 1.7.5. Secadores de lecho fluidizado.

El principio básico de este tipo de secadores, es que un gas que pasa a través de un lecho de partículas sólidas las mantenga suspendidas en el espacio sin transportarlas fuera de ciertos límites físicos.

El movimiento caótico de los sólidos en la corriente gaseosas es análogo al de un líquido en ebullición y por esto se dice que la mezcla sólido-gas está fluidizada.

Aunque gran parte del gas empleado pasa entre las partículas individuales, el resto pasa en forma de burbujas y así el lecho da la idea de ser un líquido en ebullición. Dichas burbujas de aire se elevan a través del lecho provocando un gran movimiento de las partículas que se elevan y caen constantemente. Al mismo tiempo, al romperse las burbujas distribuyen las partículas en todo el lecho. Todo lo anterior aunado con los choques interparticulares provocados por el movimiento, da como resultado un elevado contacto interfacial sólido-gas homogéneo a través de todo el lecho y consecuentemente, las velocidades de transferencia de masa y de calor se incrementan grandemente. En las figuras 20 y 21 se ilustran las curvas de velocidad de secado para el secado de granulación para tabletas en un secador de lecho fluidizado.

La técnica de lecho fluidizado, empleando aire como medio fluidizante es muy eficiente para el secado de sólidos granulados, ya que cada partícula se encuentra rodeada continuamente por el aire.

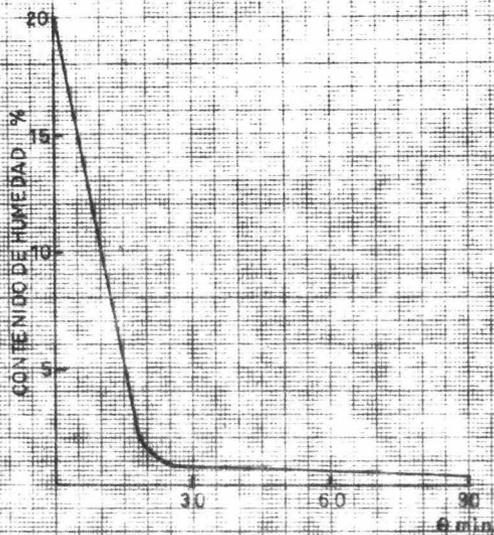


FIG. 20

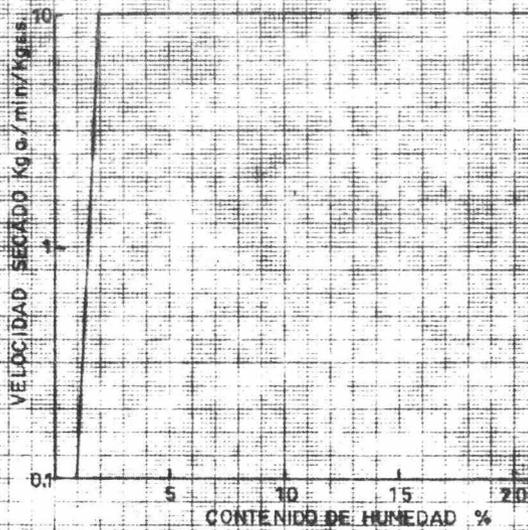


FIG. 21

### Ventajas y Limitaciones.

1.- Los tiempos de secado obtenidos en secadores de lecho fluidizado son de 10 a 20 veces menores en comparación con los obtenidos en secadores de charolas.

2.- Debido a la homogeneización alcanzada, la temperatura es uniforme en el lecho, evitándose el problema de la existencia de gradientes de temperatura que se presenta en lechos estáticos, y permitiendo que la temperatura de la fuente sea mayor.

3.- La composición y la distribución del tamaño de partícula alcanzada es uniforme.

4.- La eficiencia térmica (Energía teórica mínima requerida dividida por Energía real suministrada) tiene un alto valor ( de 2 a 6 veces más que en un secador de charolas ).

5.- Tiempos de secado entre .3 y 2 horas.

Por otro lado sus limitaciones son:

1.- El material a secar debe ser dividido en pequeñas partículas antes de ser introducido al secador.

2.- El tamaño de las partículas no debe ser tan pequeño que inhiba la formación de burbujas y en consecuencia haya una mala distribución del sólido.

3.- La humedad del sólido no debe de exceder un cierto valor (específico para cada material) puesto que se podrían formar aglomerados.

4.- La consistencia del material no debe ser muy frágil para evitar la formación de partículas muy finas, lo que caería en la segunda limitación.

5.- El contenido de humedad final del producto, está condicionado a las condiciones del aire de entrada por la humedad de equilibrio.

#### Descripción del equipo.

Existen dos modelos de secadores de lecho fluidizado en el mercado: verticales y horizontales. Los primeros son para operación intermitente y los últimos para operación continua poco frecuente en la industria farmacéutica mexicana. Así pues, en este trabajo hablaremos de los secadores de lecho fluidizado verticales. Un diagrama esquemático de un secador típico de este tipo utilizado en la industria farmacéutica, se ilustra en la figura 22.

El aire se introduce por medio de un ventilador de tiro inducido, colocado en la parte superior del aparato. La potencia del ventilador estará en función del volumen de aire requerido. Posteriormente, el aire se calienta por medio de un banco de resistencias eléctricas y más tarde es circulado por otro ventilador situado en la parte inferior y que será el que regule prácticamente la velocidad del aire junto con la trampa situada enseguida que controla el volumen de aire de entrada.

El aire fluye a través del material húmedo el cual reposa inicialmente, en una malla metálica. El límite físico del espacio en que se mueven las partículas, está circundado por un filtro en forma de bolsa que impide el paso de partículas finas y que permite que sea evacuado el aire húmedo.

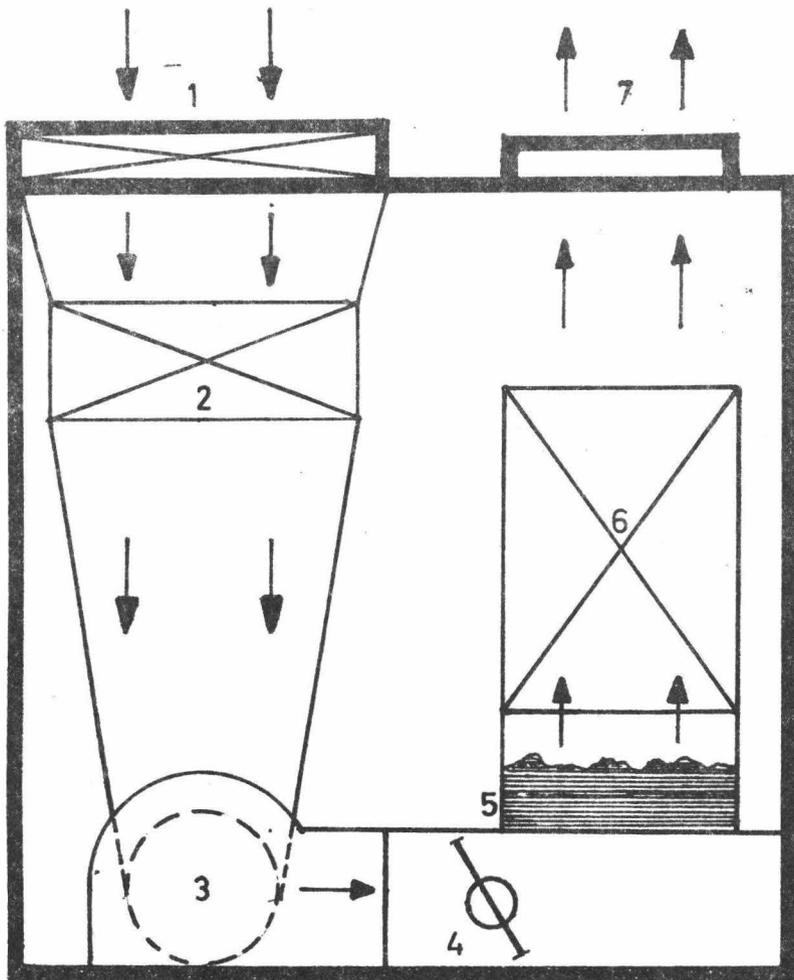


FIG. 22  
SECADOR LECHO FLUIDIZADO VERTICAL

- 1 ENTRADA DEL AIRE
- 2 CALENTADOR AIRE
- 3 VENTILADOR
- 4 TRAMPA CONTROL AIRE
- 5 MALLA METAL
- 6 FILTRO BOLSAS NYLON
- 7 SALIDA DEL AIRE

Para simplificar la operación de carga y descarga del secador, la cámara de secado se retira de la unidad.

La capacidad de un secador comercial de esta clase varía en el rango de 5 a 200 kg. y el tiempo de secado es normalmente de 20 a 40 minutos. Pero para casos extremos de termosensibilidad, el tiempo requerido puede ser de 1.5 a 2 horas.

Una aplicación común y ventajosa por el ahorro de tiempo que representa, es la preparación y secado de granulos para tabletas en un lecho fluidizado modificado. El proceso intermitente, es un proceso de recubrimiento en el cual las partículas se recubren con el material líquido granulante mientras se secan.

#### 1.7.6. Bombos Grageadores.

El grageado es un proceso en que se recubre la superficie de un material sólido con otros materiales líquidos o sólidos. La sustancia a recubrir generalmente es una tableta, y el objeto de recubrirla puede obedecer varias razones: darle sabor agradable a un medicamento, ponerle una capa de color distintiva del fabricante etc. Por otro lado, desde el punto de vista farmacéutico existen varias razones consideradas de peso para efectuar el grageado como son: protección del medicamento contra la humedad y oxidación atmosféricas, evitar que se pierdan ingredientes volátiles del medicamento, la liberación del principio activo después de un cierto tiempo en un lugar determinado del organismo del paciente.

En el grageado de un material es necesario aplicar varias capas de agente sellador (de 5 a 25), y para cada nueva capa que se aplica, la anterior debe estar parcialmente seca. La necesidad económica de acelerar el proceso de grageado para hacerlo menos costoso, obligó al industrial a incorporar un equipo de secado al equipo original de grageado.

El grageado se lleva a cabo dentro de una esfera metálica (bombo) conectada a un motor de velocidad variable que le da un movimiento rotatorio. Dicha esfera está abierta a la atmósfera y por esta abertura se agrega el material sellador y el material a recubrir. Esta abertura (circular) cuyo diámetro es aproximadamente  $1/3$  del diámetro de la esfera, es necesaria puesto que el operador es el que debe juzgar visualmente y por medio del tacto del material, cuando habrá de agregarse cada una de las capas. En la abertura se coloca el equipo secador que consta de dos mangueras; una que introduce aire caliente al bombo, y otra que retira el aire húmedo de él. El sistema es removible, y permite su retiro para las maniobras de carga, descarga, adición del material sellador, adición de los materiales de recubrimiento, y cualquier otro tipo de maniobras que requieran el uso del acceso a la atmósfera del bombo.

La transferencia de calor y de masa es relativamente rápida, pues el movimiento de las partículas sólidas da como resultado una razón más alta entre la superficie expuesta de transferencia y el tiempo.

Las capacidades de los bombos disponibles en el mercado, es muy variable y sólo para dar un ejemplo diremos que un bombo de 36 pulgadas de diámetro maneja aproximadamente 180,000 tabletas de  $3/8$  de pulgada de espesor.

La rapidez del secado del material estará en función de las propiedades del aire empleado, así como del nivel de la carga en el bombo y de la velocidad de rotación de éste.

Existen otros métodos de grageado entre los cuáles figura el grageado en lechos fluidizados, y la operación desde el punto de vista del secado basa su eficiencia en los principios ya enunciados para los secadores de ese tipo.



CAPITULO II  
MEZCLADO DE SOLIDOS

## 2.1 GENERALIDADES

En muchas de las industrias en general, y en particular en la industria farmacéutica, el mezclado de sólidos aparece frecuentemente como de una de las etapas de la producción.

A pesar de esta frecuencia en su uso, el mezclado de sólidos es quizá una de las operaciones que han tenido un menor desarrollo teórico. Esto se debe principalmente a dos factores: por una parte, los mecanismos propuestos de mezcla no han sido completamente entendidos y probados; y por otra, no se tiene un conocimiento completo y certero del comportamiento de las variables de las partículas que afectan el proceso ni en que grado lo hacen.

→ Como en el caso del secado de sólidos y de la mayoría de las operaciones unitarias, el mezclado ha sido definido de varias maneras por diferentes autores. Así pues, tenemos que según J. H. Perry, "el mezclado es una operación en la cual dos o más ingredientes separados o rudimentariamente mezclados, se procesan para que cada partícula de cada ingrediente esté lo más cerca posible de una partícula de los demás ingredientes". *o bien*

Mc. Cabe y Smith definen el mezclado como "la distribución al azar de dos fases inicialmente separadas". Edward G. Ripple lo define como "el proceso que tiende a dar como resultado la distribución al azar de partículas disímiles dentro de un sistema".

Cualquiera de las definiciones mencionadas puede tomarse como punto de partida para los fines que se persiguen en el presente estudio, con la salvedad de que para la definición de Mc. Cabe y Smith, tomaremos la palabra "fases" no en el sentido convencional (estado físico de la materia: sólido, líquido, gas), sino más bien como componentes de un sistema.

Al analizar cada una de estas definiciones, podemos llegar a establecer que todas ellas, de una manera u otra, fijan como objetivo el alcanzar una distribución uniforme de los componentes involucrados. Es decir, una distribución al azar. Para entender mejor el significado de la definición del mezclado, diremos qué se entiende por una distribución al azar. Esta distribución es un arreglo de las partículas en la mezcla, de tal manera que la probabilidad de encontrar una partícula determinada en un lugar de la masa de dicha mezcla, es la misma para cualquier punto dentro de ésta. Esto es, que la probabilidad de encontrar una cierta partícula en un punto "X" de la mezcla, es igual para su localización en cualquier otro punto "Y" de ésta.

Por otro lado, el objetivo principal que persigue el mezclado tanto de líquidos como de suspensiones y de sólidos, es que la composición de una mezcla sea uniforme, o sea, que al tomar una muestra del seno de la masa de la mezcla, presente la misma composición que cualquier otra que se tome en otro punto de ella, y que dicha composición sea la promedio de la mezcla.

*pero esto es muy ideal*

Desde luego, el obtener este tipo de mezcla ideal es utópico, ya que por más perfecto que sea el aparato y las condiciones de operación, (siempre existen problemas que afectan el mezclado en mayor o menor grado y que impiden se lleve a la mezcla ideal) Estos problemas se tratarán más adelante con mayor detalle.

En la fabricación de formas farmacéuticas en estado sólido, ya sean tabletas, grageas o cápsulas, el mezclado de sólidos es de gran importancia, puesto que el principio activo o fármaco del medicamento, suministrado en forma pura, podría representar un peligro por su potencia. (Por esto se preparan diferentes formas farmacéuticas que además de contener una dosis determinada de principio activo, contienen un número adicional de excipientes y otras sustancias). Para la demanda actual de un medicamento, estas formas farmacéuticas solo pueden ser preparadas por mezclado a nivel industrial.

## 2.2. CLASIFICACION DEL MEZCLADO.

Entendiendo el mezclado como un sistema de fuerzas que actúan sobre las partículas de los componentes y cuya resultante tiende a distribuirlos uniformemente, Danckwerts clasifica el mezclado en tres tipos:

1.- Mezclado Positivo. Será aquél en que las fuerzas intrínsecas de las partículas del sistema tienden a mezclar los componentes espontáneamente en un determinado tiempo. En este caso, el equipo de mezclado solo se usa para acelerar el proceso. Este tipo de mezclado, se presenta por ejemplo en un sistema de dos gases o de dos líquidos miscibles.

2.- Mezclado Neutro. Cuando se presenta el caso de un sistema en que las fuerzas intrínsecas de las partículas son nulas, es decir, que después de un tiempo determinado no hay ni mezclado ni una mayor separación de los componentes, se dice que el mezclado es neutro. En estas circunstancias, el equipo de mezclado producirá un sistema de fuerzas externo que debe dar como resultado el movimiento y mezcla de las partículas de los componentes. Dos ejemplos de esta clase de mezclado son los sistemas sólido-sólido, y líquido-sólido cuando la concentración de este último es grande.

3.- Mezclado Negativo. Este tipo de mezclado existirá cuando en un sistema las partículas de los componentes sean de diferente densidad y además exista la posibilidad de deslizamiento de unas sobre otras. Esto es, que existan espacios libres entre ellas o que el coeficiente de fricción entre sus superficies sea muy bajo. Es obvio que el sistema será afectado principalmente por las fuerzas de la gravedad y que esto se presentará para el caso en que haya más de una fase (física). Al contrario de lo que sucede en el mezclado positivo, un equipo de mezclado sólo agitará el sistema mezclándolo mientras esta agitación se lleve a cabo; pero después de un determinado tiempo, las partículas de mayor densidad y consecuentemente de mayor peso específico, tenderán a separarse en el fondo. Un ejemplo de mezclado negativo será el de las suspensiones.

2.3. CARACTERISTICAS DE LAS PARTICULAS QUE AFECTAN AL MEZCLADO.

3.1  
UNIV IV

(Las características de las partículas que afectan el mezclado de sólidos, son todos aquellos factores que de un modo u otro puedan influir en el movimiento libre de ellas.) *Como x ejem*

Dichas características son: La forma, la densidad, el tamaño y su distribución, el coeficiente de rozamiento de su superficie, la conductividad de la misma y la elasticidad.) De la influencia que tiene cada uno de estos factores sobre el proceso de mezclado, hasta el momento solo se puede hablar con certeza de un modo cualitativo. Para ser más explícitos, se han desarrollado muchas teorías acerca de la manera en que tales factores pueden afectar el movimiento libre de las partículas; pero debido a la complejidad del estudio de una partícula o grupo de partículas durante todo el proceso del mezclado, no se ha podido establecer ni siquiera con un grado aceptable de seguridad, un modelo teórico matemático que determine cuantitativamente la influencia de los factores antes mencionados en el mezclado de sólidos. Habiendo mencionado lo anterior, hablaremos a continuación de cual es la influencia de cada uno de los factores por separado.

Antes de iniciar la exposición y análisis de las características de las partículas que afectan el mezclado, es fundamental el mencionar que a diferencia de los casos en que existe mezclado positivo, (en el mezclado de sólidos se presenta el problema de segregación de las partículas que resulta de los efectos que produce la gravedad en ellas) y de algunos

más tratados en seguida. De esto, las características mencionadas serán estudiadas en función de la posibilidad que haya para que den como resultado dos problemas principales:

a) El impedimento de que exista un flujo libre de las partículas dentro de la masa de la mezcla.

b) La formación de aglomerados de partículas que no entren en el proceso del mezclado.

### 2.3.1. Forma de la Partícula.

Son muy variadas las formas de las partículas que pueden entrar al proceso del mezclado, pero la importancia de una determinada forma es sin duda, el efecto que pueda tener en las características de flujo.))

Cabe señalar que de todas las características mencionadas al principio de este tema, (La forma de la partícula es quizá la que presenta más dificultades en su descripción y los efectos que ésta puede tener en cualquier proceso que se le involucre.) Como un intento para describir mejor esto último, se han creado los "factores de forma", que son solamente relaciones d cantidades escalares. Cuando los factores de forma se aplican al mezclado de sólidos, pueden contribuir aunque con muchas limitaciones, como un índice numérico, para relacionar la velocidad de mezclado con la velocidad de flujo, la segregación, el ángulo de reposo y otras características estáticas o dinámicas.) El procedimiento experimental previo al establecimiento de un factor de forma, requiere de minuciosas medidas y observaciones y por ende, de mucho tiempo

ojo

y paciencia. Pero resulta aún más difícil el relacionar todas esas observaciones adecuadamente de una manera que se obtenga una relación de utilidad y con un aceptable grado de seguridad en su uso. Por otro lado, a pesar de todo el trabajo realizado sobre los factores de forma, no se puede decir que describan en cualquier situación la forma que caracterizan. Por ejemplo, no se puede diferenciar entre esferas y discos con sólo el uso de un factor de forma. Esta limitación contribuye aún más, a complicar las correlaciones e interpretaciones de los efectos de la forma de la partícula con los estudios de sistemas multiparticulares sólidos e incluso se ha relacionado más de un factor de forma con un mismo tipo de partícula. Un ejemplo típico es el siguiente factor de forma de superficie  $\alpha_s$  definido como:

$$\alpha_s = \frac{S}{\sum n_i d_i^2}$$

Donde:

$\alpha_s$  = Factor de forma de superficie

S = Área total de la superficie de las partículas

$n_i$  = Número de partículas

$d_i$  = Diámetro de cada partícula

Los polvos cuyas partículas son muy irregulares en su forma tendrán por lo general valores altos de  $\alpha_s$ .

(La forma de las partículas sólidas que entran en un proceso como por ejemplo el mezclado, están en función de su estructura interna y del método utilizado para producirlas.) En la figura 1, se muestra una clasificación de las partículas según su forma.

Grupo de pastillas secas:

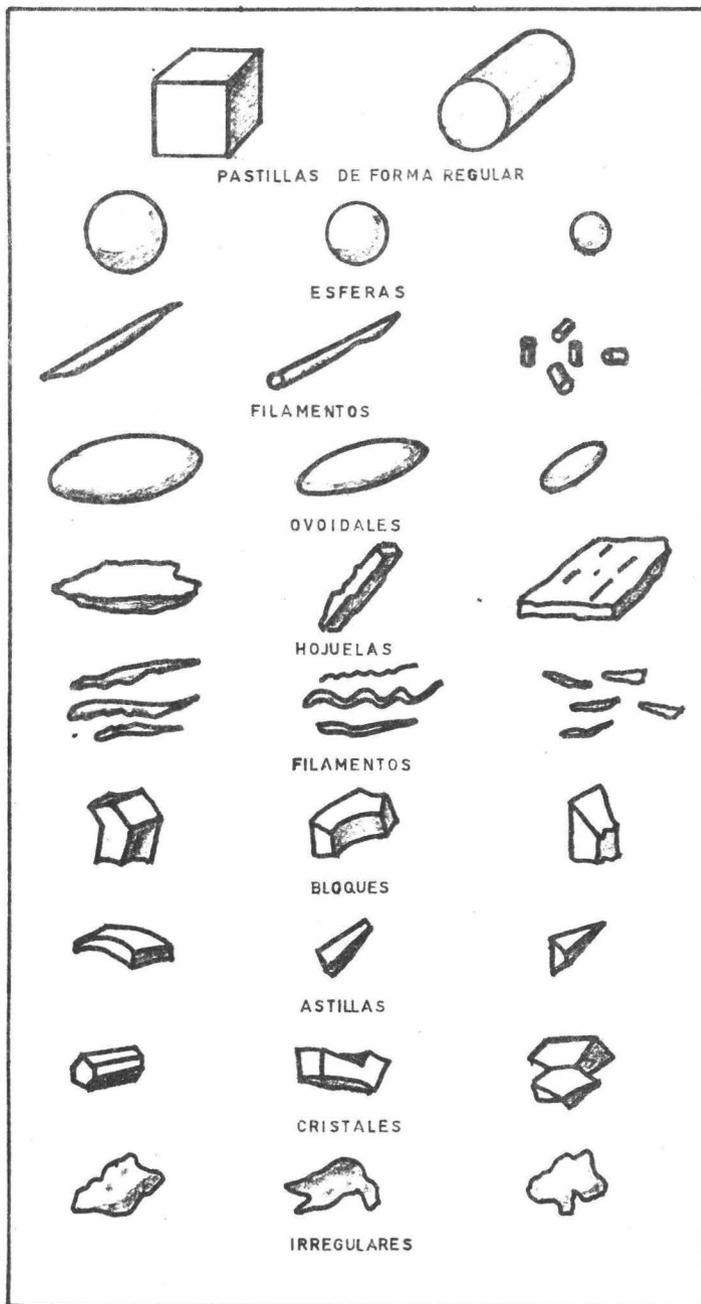


FIG. 1

(De todas estas partículas, las que presentan una menor resistencia al flujo por su forma, son las esféricas y las ovoidales.) Esto se explica por el simple hecho de que el ángulo de reposo de ellas es menor que el de las otras que se incluyen en la clasificación. Para comprender esto mejor, diremos que ángulo de reposo será el ángulo máximo de rotación con respecto a un eje perpendicular al vector gravedad en el cual una partícula puede permanecer en equilibrio dinámico; es decir, antes de quedar bajo los efectos de dicho vector y rodar o caer. Así pues, es lógico que los dos tipos de partículas mencionadas como idóneas al carecer de aristas y caras planas, podrán fluir con mayor facilidad.

(Sin embargo, la conveniencia de que los componentes a mezclar sean presentados en partículas esféricas u ovoidales, depende del tipo de mezclador utilizado), ya que por otro lado, las configuraciones irregulares presentan una mayor área en su superficie que las esféricas del mismo tamaño. Esto es de gran importancia cuando se utilizan mezcladores de lecho fluidizado, pues el gas fluidizante tendrá un área mayor para efectuar el contacto con la partícula, aumentando su movilidad considerablemente con relación a las esféricas u ovoidales.

#### 2.3.1.1. Factores que afectan la forma de la partícula.

Cuando se pretende llevar a cabo un estudio de un sistema en particular durante el mezclado, se puede suponer cong

tante la forma de la partícula. Pero cuando se habla en la realidad del tema, existen dos factores principales que afectan la forma de la partícula y que se enuncian a continuación.

#### 1.- Fuerzas Mecánicas.

Las fuerzas mecánicas que actúan sobre las partículas para producir el flujo de éstas, pueden provocar su fragmentación. De tal modo que aunque se introduzcan inicialmente al mezclador partículas de una forma definida, al fluir en el seno de la mezcla pueden ser fracturadas formándose partículas más pequeñas y de una gran variedad de formas, principalmente laminillas, filamentos, barras y otras. Estas partículas cuyo tamaño puede ser tan reducido como el de los polvos (1-10  $\mu$ ), frecuentemente causan algunos problemas, pues su tamaño y el contacto entre ellas, puede provocar que entren en juego fuerzas moleculares de adhesión y consecuentemente se forman aglomerados. Este tipo de aglomerados fluyen tan pobremente en algunos casos, que tienden a hacerse compactos.

El fenómeno de fragmentación de las partículas, y qué tan rápido se produzca este fenómeno, depende de la forma original, su elasticidad, su fragilidad, y de la severidad de las fuerzas mecánicas en cuestión.

#### 2.- Temperatura

El efecto de la temperatura sobre la forma de la partícula está en función de la estructura de la misma. Esto es, si la partícula tiene una consistencia suave, los cambios de

temperatura provocarán su expansión o reducción pudiendo haber un cambio de forma de la misma. Lo anterior puede deberse a dos circunstancias principales, que son: la combinación de las fuerzas mecánicas con el efecto de la temperatura al provocar el reblandecimiento o endurecimiento de la superficie, y que con los choques interparticulares puede llegar a formar inclusive un fluido viscoso en el primer caso o la fracturación en el último. Por otro lado, si la partícula al ser elaborada quedó con fallas o fisuras, o bien con impurezas, esto puede conducir a expansiones o reducciones no uniformes por efecto de la temperatura y en consecuencia, a alteraciones en la forma de la misma.

### 2.3.2. Densidad y Distribución del Tamaño de las Partículas.

Aún más importante que el tamaño nominal o medio de las partículas, es la distribución de los tamaños de las partículas en la masa de la mezcla. Esta distribución es de gran importancia, pues si se tiene más de un tamaño de partícula esto conduce a que las partículas por sí mismas tiendan a segregarse según sus respectivos tamaños. En este caso, cuando las partículas están fluyendo, las más grandes rodarán más lejos que las de menor tamaño. En una situación de agitación las partículas más finas tenderán a suspenderse en la mezcla, mientras que las más grandes se asentarán por gravedad. Esta situación puede llegar a ser tan drástica, que en algunos casos las partículas más finas llegan a sostener a las de mayor tamaño durante el mezclado.

Para combatir el problema de suspensión en el medio de las partículas muy finas, se ha propuesto como remedio teórico que se mezolen bajo vacío y que así las partículas no tendrán una atmósfera que las sostenga. Esto se ha explorado hasta cierto punto, y parece factible para resolver ciertos problemas. Pero resulta más beneficioso evitar el problema desde sus inicios; es decir, en vez de tratar de eliminar la atmósfera, se debe de evitar hasta donde sea posible la pulverización de las partículas.

En la mayoría de los casos, el problema de la diferencia de las densidades de las partículas está ligado íntimamente con su tamaño; esto es, generalmente las partículas de mayor tamaño son también las de mayor densidad. Esta diferencia de tamaños y densidades puede ser solucionada en gran parte si se consigue que las partículas finas tengan una mayor densidad que las grandes, con lo cual el problema se equilibra. Mientras el rango de la densidad de las partículas puede ser por ejemplo de 10 a 1, el rango de tamaño de partícula puede ir de 100 a 1, o de 1000 a 1. Sin embargo, si el tamaño de la partícula puede controlarse, la razón de la superficie de la partícula a la masa de la misma puede ajustarse adecuadamente.

#### 2.3.2.1. Factores que afectan la densidad y el tamaño de la partícula.

1.- Fuerzas Mecánicas.- Este factor podría afectar el tamaño de la partícula por fragmentación; pero la solución

sería establecer una agitación gentil, así como el tratar que la consistencia de la partícula sea adecuada al tipo de movimiento a que se le someta.

2.- Temperatura.- Los cambios de temperatura durante el proceso, afectan tanto la densidad como el tamaño de la partícula. Esto podría ser de mínima importancia aparentemente, si antes de iniciar el proceso se ha seleccionado adecuadamente la relación entre las densidades y tamaños de las partículas de los componentes. No obstante, debe también tomarse en cuenta la dilatación que presenta cada tipo de partícula en el rango de variación de temperatura del proceso. Esto es, ya que la densidad ( $\rho = \frac{m}{V}$ ) se ve afectada en proporción inversa al volumen, debe de conocerse el coeficiente de dilatación volumétrica del material y con esto, calcular el incremento o decremento de volumen por variación de la temperatura.

Supongamos que se pretende mezclar dos componentes A y B cuya relación de tamaños es de 2 a 1 y de densidades, de 1 a 2 antes de iniciar la operación. Si el rango de variación de la temperatura ( $\Delta T$ ) son  $X^{\circ}\text{C}$ , y el cambio de volumen ( $\Delta V$ ) en ese rango de temperatura es de 3 a 1, el sistema se vería desbalanceado al paso del tiempo durante el proceso.

2.3.3. Coeficiente de rozamiento de la superficie de la partícula.

El coeficiente de rozamiento o de fricción de una superficie es una propiedad específica de ella, y que depende de su rugosidad. La influencia de este factor en el proceso del --

mezclado de sólidos será primordialmente sobre dos aspectos:

- a) El flujo libre de las partículas y
- b) La transferencia de cantidad de movimiento rotacional.

Con respecto al primer inciso, podemos decir que mientras mayor sea el coeficiente de fricción de las superficies de las partículas que intervienen en el mezclado, sería menor la probabilidad de obtener un flujo libre de ellas. Así pues, la fuerza de fricción que aparece como un vector de sentido contrario al del movimiento real al rodar unas partículas sobre otras, sería mayor mientras más grande sea el coeficiente de fricción entre las superficies de ellas.

En referencia al inciso "b", este coeficiente de fricción contribuye en gran parte a mejorar la transferencia de cantidad de movimiento rotacional. Es decir, una partícula cuyo movimiento sea alrededor de un eje dentro de sí, podrá comunicar mejor esa cantidad de movimiento a otra partícula, mientras mayor sea la fuerza de fricción entre sus superficies y haya un menor deslizamiento.

#### 2.3.3.1. Factores que influyen sobre el coeficiente de rozamiento.

Cuando la superficie considerada es tan pequeña como en el caso del mezclado de sólidos a nivel farmacéutico, la influencia de la variación de la temperatura sobre el coeficiente de fricción es mínima. Así pues, lo que podría afec-

tar relativamente el coeficiente de rozamiento sería la fragmentación, pues probablemente al presentarse nuevas superficies, estas tengan una rugosidad diferente a la original.

Al llegar a este punto del trabajo, cabe mencionar que algunos autores como John J. Fischer, consideran el término de lubricidad como una característica que determina la facilidad para fluir de una masa de partículas sólidas. Es decir, que el término lubricidad que sería más o menos un equivalente de viscosidad en los fluidos, está en función básicamente de una combinación de los cuatro factores tratados con anterioridad. Sin embargo, se ha probado que algunos diferentes tipos de partículas bajo las mismas condiciones y con estas cuatro características muy similares, fluyen mejor unos que otros; de lo cual se concluye que existe otro tipo de variables no determinadas que afectan el flujo.

Algunos materiales con un alto grado de lubricidad fluyen tan fácilmente, que constituyen un problema, pues los agregados que se forman por otras causas, se precipitan al fondo del equipo y resulta difícil romperlos con los medios mecánicos de que éste dispone.

Por otro lado, cuando la lubricidad de un tipo de partículas es baja, se les puede hacer fluir mediante el equipo adecuado, generalmente fluidizando la mezcla.

#### 2.3.4. Conductividad Eléctrica en la superficie de la partícula

De las características de la partícula que afectan el mezclado por segregación y que provocan el desmezclado, la conductividad eléctrica de la superficie es probablemente la más importante. Esta importancia se fundamenta en el tamaño tan pequeño de las partículas que entran en el proceso y que hace que la relación entre las cargas electrostáticas producidas por la fricción y la masa de la partícula sea muy grande.

La conductividad eléctrica de un cuerpo, que se define como la facilidad de conducción de la electricidad, es de gran importancia cuando se aplica a la superficie de las partículas que intervienen en el mezclado. Es decir, la tendencia a retener o a disipar desbalances electrónicos de la superficie de la partícula, es una propiedad que influye notablemente en el comportamiento de ésta con otras partículas ya sea de su mismo tipo o de otros. Las cargas electrostáticas en las superficies de las partículas constituyen la fuerza más poderosa ( y quizá la menos reconocida y entendida) que actúa en contra de una distribución al azar de las partículas sólidas en el mezclado.

De lo expuesto anteriormente, la influencia de la conductividad eléctrica de la superficie de una partícula estará en relación inversa al tamaño de ésta. Así pues, mientras menor sea el tamaño de la partícula mayor será el efecto de las cargas electrostáticas acumuladas en su superficie. Consideremos el caso de un sistema binario de mezclado de parti-

culas A y B. Si por ejemplo todas las partículas de A se cargan eléctricamente de manera que se atraigan unas a otras y repelan a las partículas B, es probable que se obtenga una separación casi perfecta de A y B, difícil de romper por medio mecánicos. Desde luego, este es un caso extremo y aunque la separación debida a la aparición de cargas electrostáticas no es tan drástica en la realidad, el papel que juega en la segregación y desmezclado, sí es de gran importancia. Estos problemas pueden traducirse en un tiempo mayor de mezclado y además, en la obtención de un mezclado no uniforme .

La aparición de las cargas electrostáticas en la superficie de las partículas, es un problema inherente al mezclado de sólidos; aún más, pueden presentarse problemas de adherencia de partículas en las paredes y dispositivos mecánicos internos del equipo cuando éste no se construya del material adecuado. Para evitar esto último, generalmente cuando el cuerpo del mezclador es metálico o de algún otro material conductor, se conecta a tierra mediante un cable enterrado, lo que neutraliza su carga;

En muchas ocasiones, las cargas electrostáticas se manifiestan de diferente signo inclusive en las diferentes caras de una misma partícula, como se muestra en la figura 2, en la cuál aparece una partícula plástica que se prueba mediante su recubrimiento con pigmento de carga de signo conocido. Generalmente, los buenos aislantes como los plásticos y otros componentes orgánicos, tienden a ser acumuladores de cargas,

pues su conductividad eléctrica es muy baja. Los polvos metálicos y sales granuladas son casi siempre mejores conductores bajo las mismas condiciones de trabajo.

El movimiento al azar que proporcionan los mezcladores a la masa de la mezcla, da lugar también a la formación de cargas electrostáticas en las partículas; de esto se deduce que mientras más enérgica sea la agitación y el rozamiento entre las partículas y mientras más dure esta situación, un mayor número de partículas resultará con cargas electrostáticas en su superficie. Por otro lado, este mismo movimiento da como resultado que las partículas adquieran la movilidad suficiente para crear espacios libres que les permitan segregarse. La combinación de estos dos hechos a través de un cierto tiempo, hará que crezca cada vez más la cantidad de partículas cargadas eléctricamente y que el mecanismo de segregación se haga cada vez más efectivo sobreviniendo el desmezclado.

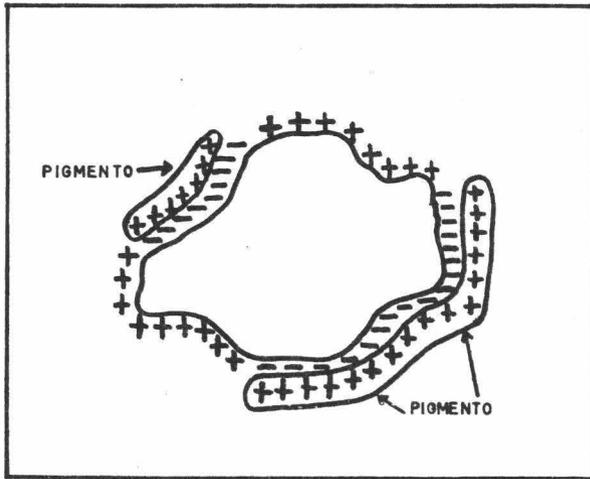


FIG. 2

El problema de la aparición de cargas electrostáticas en exceso y en consecuencia, la aparición del desmezclado, puede prevenirse de diferentes formas y quizá lo más importante para empezar a combatirlo es reconocer que existe. Lo más simple es el detener el ciclo de mezclado cuando la uniformidad requerida se haya alcanzado. La manera en que se determina este grado de mezclado se tratará más adelante, pero lo importante es mencionar que el efectuar cualquier \* trabajo mecánico adicional puede resultar en perjuicio de lo que se ha logrado hasta ese momento.

En algunos casos existe un grado muy alto de segregación y esto puede evitarse si los componentes se van agregando en capas alternadas, en lugar de hacerlo completamente separados y en una sola vez. En los casos en que la naturaleza de los componentes sea de muy baja conductividad eléctrica, existe la posibilidad de agregar un surfactante. La cantidad de este líquido debe ser cuidadosamente determinada, con el fin de evitar el problema de la formación de un fluido viscoso que perjudicaría aún más el mezclado.

#### 2.3.5. Elasticidad de la partícula.

La transmisión de la cantidad de movimiento de las partículas dentro de un equipo mezclador está dividida en dos partes:

- a) de las partes móviles del equipo a las partículas
- b) de unas partículas a otras

Para que la transferencia de cantidad de movimiento en

ambos casos fuese perfecta, deberían de registrarse choques perfectamente elásticos; es decir, el coeficiente de restitución de los cuerpos involucrados en un choque debería de ser la unidad. Esto no es posible en la realidad, pero habrá que tener en cuenta que la estructura de la partícula debería ser tal que su consistencia tuviera un coeficiente de restitución lo más cercano posible a la unidad. Así pues, la elasticidad de la partícula sólo dependerá de la estructura propia del sólido que le dará un determinado coeficiente de restitución. Este coeficiente podrá verse afectado por el cambio de temperatura, pues al dilatarse o encogerse la partícula, cambiará su consistencia. Esto no es de gran consideración en partículas pequeñas de cierta dureza, y el coeficiente de restitución original es prácticamente constante.

#### 2.4. FUERZAS QUE ACTUAN EN EL MEZCLADO DE SOLIDOS.

Como se menciona con anterioridad en este trabajo, el mezclado es esencialmente un sistema de fuerzas, que actúa sobre las partículas y cuya resultante produce el movimiento al azar de éstas.

Las fuerzas que actúan en éste sistema son fundamentalmente de dos tipos:

- 1) Las fuerzas que tienden a producir el movimiento de dos partículas o grupos de partículas adyacentes en relación unas con otras.

- 2) Aquellas que tienden a mantener las partículas en una posición fija relativa.

Esta división fue establecida por Edward G. Rippie y es completamente arbitraria; más aún, con frecuencia no se puede hacer en la práctica una distinción exacta de ella.

Dentro de la primera categoría entran las fuerzas de aceleración producidas por los movimientos traslacionales y rotacionales de una partícula o grupo de partículas. Tales movimientos pueden tener su origen en el contacto con las superficies del mezclador o en el contacto con otras partículas. Como ya se dijo cuando se trató la elasticidad de la partícula la eficiencia y rapidez de la transferencia de momentum sería máxima si los choques fueran perfectamente elásticos, aunque esto es utópico.

En el mezclado de sólidos existen dos tipos de transferencia de cantidad de movimiento, que dependen de si el movimiento de la partícula o grupo de partículas es traslacional o rotacional. Para éste último, la eficiencia de la transferencia estará en función del coeficiente de fricción entre las superficies (véase coeficiente de fricción), y de la forma de la partícula. Estos dos factores son los que influyen primordialmente en la distribución de la transferencia de momentum rotacional y traslacional. Es decir, si se tiene en un mezclador un tipo de partículas cuyas principales características son iguales, pero todas ellas poseen un alto coeficiente de fricción, el movimiento que adquirirán en su mayoría será rotacional y por ende, la transferencia de momentum dentro del mezclador será principalmente de ese tipo.

Otro de los factores que influye en la transferencia de cualquier propiedad incluyendo la transferencia de cantidad de movimiento, es el área disponible para llevar a cabo dicha transferencia y aquí es donde juega un papel importante la forma de la partícula. A diferencia de los aglomerados de partículas que se mueven translacionalmente, los aglomerados con movimiento rotacional experimentan fuerzas centrífugas que tienden a separarlos y en consecuencia ayudan al proceso.

Las fuerzas gravitacionales operan también en forma importante dentro del mezclado, pero no se les puede clasificar de forma definitiva en la primera o la segunda categoría. Esto es, su inclusión en cualquiera de las dos, dependerá principalmente de la distribución de tamaño y de densidad de las partículas en cada caso particular.

En el segundo tipo de fuerzas entrarán en primer plano, las fuerzas electrostáticas y la gravedad cuando las características de tamaño y densidad de las partículas sean adversas a la obtención de un buen mezclado (véase tamaño y densidad de las partículas).

Por último, la humedad podría actuar como un factor de producción de fuerzas de cohesión entre las superficies de las partículas y en consecuencia, habría problemas de aglomeración y segregación (véase conductividad de la superficie de la partícula).

## 2.5. MECANISMOS DE MEZCLADO.

Los mecanismos que explican el mezclado de sólidos generalmente aceptados, son tres:

1.- Mecanismo por Convección. Este mecanismo consiste en la transferencia de grupos de partículas adyacentes de un lugar a otro en la masa de la mezcla. La forma de ejecución de éste mecanismo depende del equipo mezclador empleado. Un ejemplo es la inversión repetida del lecho de polvo por medio de aspas, hojas, tornillos sin fin o cualquier otro método que pueda llevar a cabo el transporte de una masa de partículas dentro del mezclador.

2.- Mecanismo por Corte. En este caso, la formación de planos de diferente composición que se deslizan unos sobre otros, provocan la ruptura de los mecanismos de segregación al disminuir progresivamente su espesor por efecto de corte. Por otra parte, la aparición de esfuerzos de corte perpendiculares a dichos planos también ayudan a disminuir la escala de segregación. Este tipo de mecanismo se presenta con mayor frecuencia en los mezcladores por gravedad o rotatorios.

3.- Mecanismo por Difusión. El mezclado por difusión se produce cuando el movimiento al azar de las partículas da lugar al cambio de posición de una partícula con respecto a otra; en otras palabras a diferencia del mecanismo por convección en que se transportan grupos de partículas, en éste mecanismo el transporte es de partículas individuales. El mezclado por difusión ocurre en la interfase de regiones disímiles que están bajo los efectos de corte y en consecuencia,

el mecanismo por difusión resulta del de corte. Este mecanismo puede producirse también por cualquier forma de agitación que provoque movimientos interparticulares individuales.

Los tres mecanismos mencionados toman parte simultáneamente en el mezclado; pero el predominio de cualquiera de ellos depende fundamentalmente del equipo mezclador empleado. De tal manera que el mecanismo por convección predomina en los equipos con elementos móviles internos de recipiente estacionario, mientras que los dos restantes, en los rotatorios.

Hasta este punto del trabajo hemos hablado ya de los aspectos fundamentales del proceso del mezclado de sólidos como son: Las características de la partícula que afectan el proceso, los tipos de mezclado, las fuerzas que actúan sobre las partículas y los mecanismos propuestos para el mezclado. Todo esto ha sido tratado lo más objetivamente posible; sin embargo, aún queda por tratar la parte cuantitativa del mezclado. Lo que resta del tema en éste estudio, se dedicará a aspectos tan importantes en la práctica como son: la influencia de la proporción de cada componente, la cantidad crítica, el mezclado satisfactorio, curvas de mezclado, índice de mezclado y por último, velocidad del mezclado.

## 2.6. QUE CARACTERIZA UN MEZCLADO SATISFACTORIO ?

En la práctica, la respuesta a la pregunta anterior depende del uso de la mezcla en las operaciones subsecuentes en que tome parte. Esto es, económica y técnicamente el llevar una mezcla más allá de la uniformidad que ésta requie-

re, podría representar en ambos casos, una pérdida de dinero y los problemas técnicos ya mencionados. En la industria farmacéutica, en que la mezcla en la mayoría de los casos incluye el principio activo e ingredientes inertes para la fabricación de un medicamento, un grado de mezclado satisfactorio será qué en que la distribución del principio activo en la masa de la mezcla, alcance una cierta uniformidad, de manera que cada dosis individual tenga una cantidad efectiva determinada de principio activo, lo que permita el empleo seguro del medicamento dentro de ciertos límites de tolerancia.

El establecimiento de éstos límites dependerá fundamentalmente de la naturaleza del principio activo, del empleo del medicamento y de la proporción del primero en la masa de la mezcla. Para determinar la homogeneidad requerida en una mezcla se han introducido con bastante éxito los conceptos de cantidad crítica y de material clave, así como la relación entre ellos.

## 2.7. CANTIDAD CRITICA.

Para establecer la cantidad crítica, es necesario tener en cuenta la cantidad discreta más pequeña de la mezcla que afectará el uso del producto final. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, esta cantidad crítica puede ser cualquiera de las siguientes: el peso de una tableta, una gragea, el contenido de una cápsula y en el caso de medicamentos en polvo, el equivalente a una dosis individual. En cualquier caso, la cantidad crítica será la que controle el tamaño de las muestras puntuales tomadas para analizar el grado de mezclado.

## 2.8. MATERIAL CLAVE

En la generalidad de los casos de mezclado siempre existe un material clave sobre el cuál se establece el análisis de cualquier muestra. En el caso de la industria farmacéutica, el material clave es por lo general el principio activo del medicamento.

## 2.9. RELACION MATERIAL CLAVE-CANTIDAD CRITICA

La proporción en que se encuentra el material clave dentro de la cantidad crítica es muy importante por varias razones:

- 10.- La selección del equipo mezclador.
- 20.- El tiempo requerido para el proceso.
- 30.- La seguridad de poder obtener una mezcla al azar.
- 40.- La selección de otro método para alcanzar una determinada distribución del material clave.

Muchas veces la concentración del material clave es tan pequeña como el 1 ó 2% de la masa de la mezcla. Esto puede controlarse con bastante precisión pesando cuidadosamente los componentes antes de cargar el mezclador, y la cantidad del material clave en la cantidad crítica se obtendrá de multiplicar dicho porcentaje por el peso de ésta última. Dependiendo de las características de las partículas de todos los componentes y de la fracción del total de la masa de la mezcla que represente el material clave, se hará la selección del equipo mezclador. Esto se tratará con mayor detalle en las conclusiones.

El tamaño de las partículas del material clave juega un papel muy importante en el error que puede existir para alcanzar una distribución al azar. Es decir, que de un conocimiento aproximado del tamaño promedio de las partículas del material clave, es posible calcular el número deseado de ellas en la cantidad crítica. Cuando este número es muy pequeño puede significar serios problemas para alcanzar la distribución requerida. Inclusive, podría motivar la eliminación de la operación del mezclado y buscar otro método más adecuado para obtener la distribución deseada del principio activo.

Para fines prácticos, cualquier mezcla que requiera menos de 100 partículas de material clave en la cantidad crítica, debe ser considerado cuidadosamente antes de introducirse a cualquier tipo de mezclador. En la gráfica de la figura 3, se muestra la relación del error probable que podría esperarse para un número determinado de partículas de material clave en la cantidad crítica.

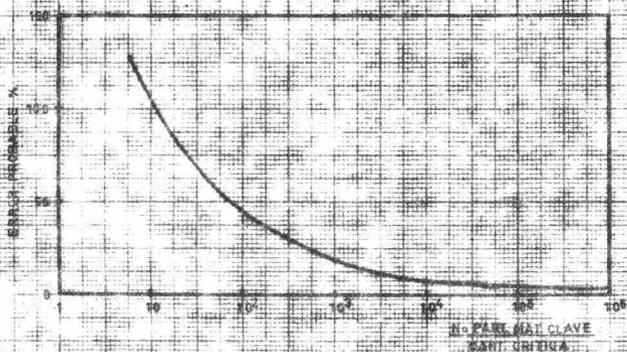


FIG. 3

La curva puede servir como una guía relativa, pues supone una perfecta distribución al azar. De la gráfica se desprende que el material clave debe introducirse al mezclador en un tamaño de partícula lo más pequeño posible; sin embargo, deben tenerse en cuenta los problemas inherentes a partículas muy finas y por lo tanto, ese tamaño tiene un límite. Dicho límite se establece según las características del material y del equipo.

Existen varias alternativas que se pueden considerar cuando el número de partículas del material clave en la cantidad crítica es muy reducido y son las siguientes:

1.- Eliminar el mezclado de sólidos y buscar otro método más apropiado, como el conteo de partículas o la inyección de éstas.

2.- Introducir el principio activo al mezclador en solución en un líquido, en lugar de hacerlo en partículas sólidas.

3.- Mezclado por etapas. Esta alternativa tiene también sus limitaciones cuando la cantidad de material clave en la cantidad crítica es sumamente pequeña.

## 2.10. MUESTREO

El muestreo de una mezcla puede estar orientado para cumplir dos funciones básicas:

- 1.- Para la evaluación del comportamiento de un equipo.
- 2.- Para la evaluación del grado de uniformidad alcanzado en un cierto tiempo de mezclado.

En el primer caso el muestreo está encaminado a determinar las características de un equipo mezclador generalmente recién adquirido o diseñado. Tales características pueden ser: el patrón de flujo dentro del mezclador, el balance entre las fuerzas que tienden a favorecer el mezclado y las que tienden al desmezclado, las zonas de segregación y las zonas muertas.

En el segundo caso, la toma de las muestras debe de estar encaminada a determinar el grado promedio de mezclado de la masa de la mezcla.

Tanto el número de muestras puntuales como el lugar del mezclador en que se tomen éstas, depende fundamentalmente de cuál de los dos casos arriba mencionados se quiera abordar.

El muestreo es una operación que consume mucho tiempo y por ende, muy costosa, de manera que el realizarlo debe estar plenamente justificado. Generalmente, el muestreo se realiza únicamente en dos casos en la industria farmacéutica:

- 1.- Al adquirir un equipo
- 2.- Para determinar la curva de mezclado de un nuevo sistema.

Para obtener las muestras de la masa de la mezcla sin provocar desarreglos de las partículas, se han diseñado un buen número de accesorios. El mas común de éstos consiste en un tubo dotado de pequeñas compuertas a lo largo de él. Cada compuerta da acceso a compartimientos separados dentro del tubo y pueden abrirse y cerrarse desde su extremo libre. Estos compartimientos ofrecen la posibilidad de obtener peque

ñas muestras a diferentes profundidades del seno de la masa de la mezcla.

El empleo de estos accesorios es de gran valor en la mayoría de los casos; pero en otros puede producir problemas que afecten el arreglo de las partículas en la muestra tomada. Algunos de estos problemas son por ejemplo, el desarreglo de las partículas en la masa de la mezcla al introducirlos; y otras veces, la orientación eléctrica de un determinado tipo de partículas en su superficie.

Para obtener una información lo más confiable posible de un muestreo, es preciso diseñar la operación cuidadosamente para evitar errores considerables por el manejo de las muestras. Como ya se dijo antes, El tamaño más adecuado de la muestra es el de la cantidad crítica, pues una cantidad menor o mayor a ésta, podría conducir a intentar sofisticaciones excesivas e innecesarias de la operación en el primer caso, o a determinar grados erróneos de mezclado en el segundo. El análisis de la muestra puede efectuarse por diferentes métodos, que van desde la inspección ocular y el conteo de partículas hasta el uso de trazadores en la mezcla. El uso de cualquiera de ellos depende de cada sistema en particular.

## 2.11. CURVAS DE MEZCLADO.

Existen muchas limitaciones teóricas para el desarrollo de un modelo matemático general, que represente siquiera con aceptable exactitud el comportamiento de las partículas en el proceso del mezclado de sólidos, y el efecto de las ca-

racterísticas de ellas y de los mecanismos de segregación sobre la operación. Esto ha orillado a los usuarios y aún a los diseñadores, a valerse de las curvas de mezclado como una solución parcial inmediata para el problema. En otras palabras, tanto unos como los otros recurren a tales curvas para comprobar el comportamiento y diseño de los equipos y mezclas como las que manejan, considerando cada relación equipo-sistema como un caso particular.

Como cualquier operación unitaria industrial, el mezclado de sólidos requiere de la optimización, y cuando esto no es posible, por lo menos se trata de obtener la mayor eficiencia con el equipo disponible. Así pues, la utilidad de las curvas de mezclado está centrada en obtener el tiempo óptimo aproximado para alcanzar una cierta uniformidad en la mezcla, aunque en muchos casos ésta no sea la máxima.

Para la elaboración de una curva, es imprescindible el muestreo cuidadoso de la mezcla en intervalos razonables de tiempo.

A continuación diremos qué se entiende por una curva de mezclado y cuáles son los pasos a seguir para obtenerla. Una curva de mezclado es la representación gráfica de las variaciones promedio del contenido de material clave en la cantidad crítica (u otro tamaño de la muestra) con respecto al tiempo de operación. En la fig. 4 se muestra una curva de mezclado para un mezclador de pantalón o de corazas gemelas que opera un sistema lactosa-color rojo #4.

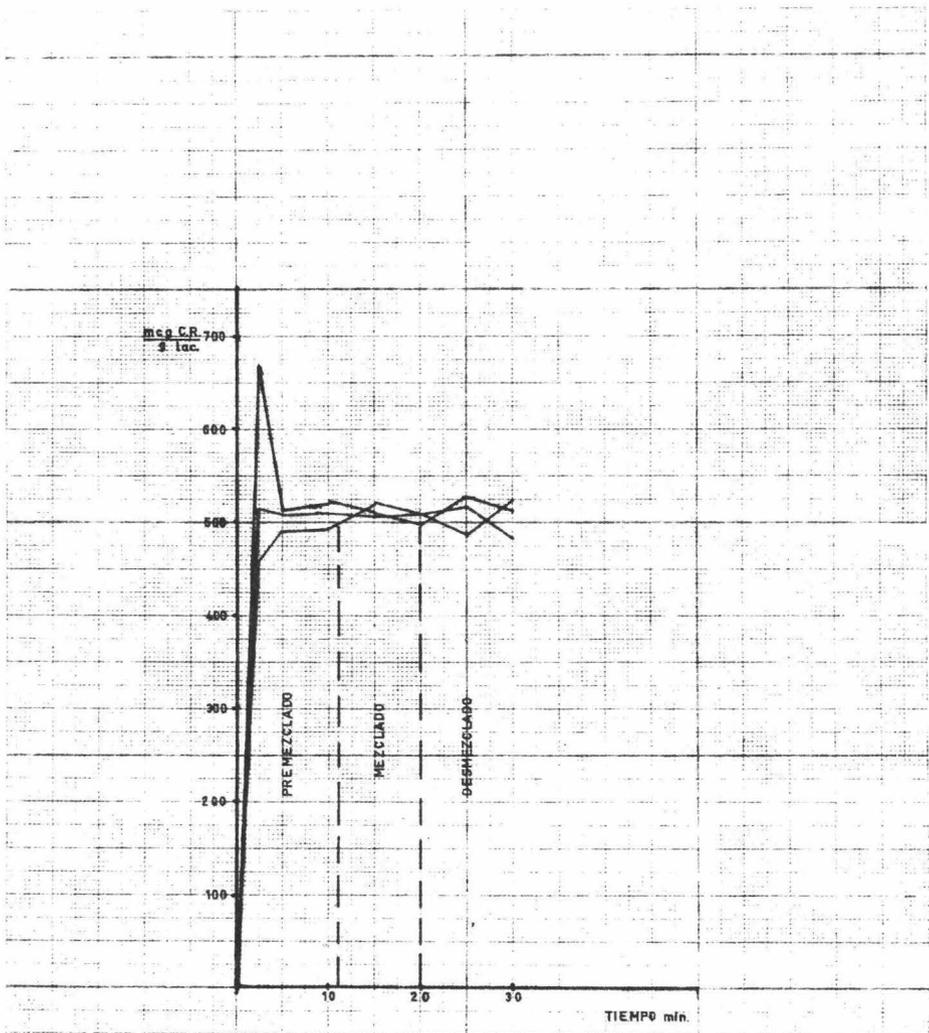


FIG. 4

Esta curva posee además, una proporción de color rojo #4 que se emplea como material clave para el análisis de las muestras puntuales.

Al analizar la figura 4, encontramos primero una zona en que la curva promedio presenta altas y bajas. Esta región podría identificarse como una región de premezclado, y el tiempo transcurrido para ella, como el tiempo necesario para establecer un flujo continuo determinado dentro del mezclador. Después de dicha región, la curva promedio continúa ascendiendo en forma más o menos regular hasta alcanzar un grado máximo de uniformidad. Esta segunda región puede considerarse como la región de mezclado propiamente dicha; y el tiempo transcurrido para ella, el tiempo efectivo de la operación. Durante éste tiempo, la acción mezcladora resulta benéfica para el proceso; sin embargo rebasado el máximo de uniformidad, la curva promedio se aparta más de la concentración promedio y algunos de los puntos estarán muy alejados de ella apareciendo una última región denominada región de desmezclado. El tiempo transcurrido hasta alcanzar el máximo de uniformidad, ha beneficiado la operación; pero más allá de éste momento, la continuación del proceso sólo provocará problemas - sobre todo electrostáticos - que producirán el desmezclado.

Tanto las unidades en las coordenadas como el tamaño de los intervalos para el tiempo y la concentración, pueden variar a criterio del analista. Por otro lado, los valores de la pendiente de la curva promedio para las tres regiones, pueden diferir notablemente de las expuestas aquí como ejem-

✓ plo. Para el fabricante, las curvas de mezclado son también de gran utilidad puesto que le darán una idea del comportamiento general del equipo y también, le ayudarán a localizar zonas muertas y de segregación.

Los pasos a seguir para obtener una curva de mezclado fidedigna son los siguientes:

10.- Vigilar que las proporciones de los componentes al cargar el mezclador sean las requeridas con la mayor exactitud posible.

20.- Seleccionar el tamaño de las muestras puntuales, de preferencia la cantidad crítica.

30.- Determinar el método de análisis más adecuado, en función del tamaño de la muestra y la naturaleza de sus componentes.

40.- Escoger el accesorio de muestreo más adecuado en cuanto a tamaño forma y material según el equipo y el sistema.

50.- Establecer un número razonable de muestras puntuales para cada tiempo, dependiendo del tamaño de la masa de la mezola y de la utilidad que se le pretenda dar a la curva de mezclado.

60.- Tomar una o varias de las muestras puntuales en regiones del equipo, en que a criterio del analista haya más probabilidad de segregación.

70.- Analizar lo más cuidadosamente posible cada grupo de muestras puntuales tomadas para cada tiempo mediante el método de análisis seleccionado.

80.- Obtener la media de las concentraciones de material clave para cada grupo de muestras puntuales tomadas en cada tiempo.

90.- Transportar los puntos 70. y 80. a una gráfica de concentración de material clave/cantidad crítica o tamaño de la muestra en las ordenadas contra tiempo de operación en las abscisas, sobre papel matemático de precisión.

10.- Unir los puntos, para las diferentes regiones en que se tomaron las muestras y para la curva promedio.

## 2.12. ANALISIS ESTADISTICO E INDICE DE MEZCLADO

Cuando los puntos obtenidos al graficar las concentraciones de las muestras puntuales para cada tiempo están muy separados entre sí, o cuando las curvas obtenidas no resultan lo bastante claras como para identificar las diferentes regiones, el utilizar sólo la curva promedio para determinar la uniformidad máxima resulta muy inexacto. Esto es de gran importancia sobre todo para determinar donde comienza la región de desmezclado.

El que no exista una región de desmezclado evidente, querrá decir que los componentes no presentan grandes problemas de segregación por la acumulación de cargas electrostáticas después de que la acción mecánica ha sido prolongada. De cualquier modo, después de transcurrido cierto tiempo de premezclado, la curva presenta una región casi constante para la concentración de material clave. Las variaciones registradas en esta región son muy pequeñas y existen dos métodos ge-

neralmente empleados para determinar con mayor exactitud el máximo de uniformidad o grado máximo de mezclado:

- 1.- Establecer nuevas curvas de mezclado para intervalos de tiempo más reducidos que en la original.
- 2.- El análisis estadístico de las muestras puntuales.

Si los resultados por el primer método son aún inexactos, o si se quiere obtener una mayor exactitud, se recomienda una combinación de los dos métodos aplicando el análisis estadístico a la curva que a juicio del analista sea la mejor.

Para los procesos que están en función de muchas variables y hechos que ocurren simultáneamente, el empleo de la ciencia estadística es el más adecuado para relacionar datos de muestreo y presentar los resultados en forma útil. A este tipo de procesos pertenece el mezclado de sólidos. Las condiciones de muestreo, la población relativamente grande de la masa de la mezcla en comparación con la de las muestras, y el movimiento al azar de la partícula para producir una distribución de ellas también al azar, sugieren el empleo del análisis estadístico.

Para efectuar un análisis estadístico de las muestras puntuales, se tiene que partir de la idea de que el mezclado debe alcanzar el grado ideal de una perfecta distribución al azar de las partículas. Es decir, que la concentración de material clave en cada muestra puntual debería ser la promedio de la mezcla.

El procedimiento es el siguiente: si la concentración promedio del material clave en la muestra es  $X$ , y la concentración real para cada muestra puntual es  $X_i$ , la desviación o el error de la idealidad será  $X-X_i$ . El signo de esta diferencia dependería de si  $X_i$  se encuentra por encima o por debajo del valor de  $X$ . Teóricamente, el promedio de las  $X_i$  obtenidas para cada tiempo debería acercarse al valor de  $X$  cuando el número de muestras es suficientemente grande y el movimiento al azar de las partículas, es adecuado. En estas circunstancias, la suma de todos los errores positivos y negativos para cada grupo de muestras puntuales debería aproximarse a cero. Para agrupar los errores de todas las muestras puntuales en un sólo error, se utiliza el concepto de la varianza y de la desviación standard. Estos dos conceptos son medidas de dispersión de una distribución al azar. La varianza se define como la suma de los cuadrados de los errores para cada grupo de muestras puntuales, dividida por el número de muestras puntuales. En forma matemática:

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X-X_i)^2}{n}$$

Donde:

$S^2$  = Varianza

$n$  = número de muestras puntuales para cada tiempo

$X$  = concentración teórica promedio de material  
clave

$X_i$  = concentración real de cada una de las muestras  
puntuales.

La desviación standard, se define como la raíz cuadrada de la varianza así que:

$$s = \sqrt{s^2} = \left( \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n} \right)^{1/2}$$

Cuando el número de las muestras puntuales es muy pequeño ( $n < 30$ ), la letra  $n$  en el denominador de la definición de la varianza se sustituye por  $n-1$ , para compensar este hecho. Entonces:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$$

El valor numérico de la desviación standard de un grupo de muestras puntuales, es la medida estadística de la variación probable alrededor de la concentración teórica promedio del material clave, en el tiempo en que se hizo el muestreo. En consecuencia, después de analizar por este método la totalidad de grupos de muestras puntuales para cada tiempo, aquél grupo que presente una desviación standard menor será el que haya alcanzado el máximo de uniformidad, y en consecuencia, el tiempo en que se realizó el muestreo de ese grupo será el tiempo máximo que debe durar el ciclo para no entrar en la región de desmezclado.

Este método es el más sencillo para determinar un máximo en la uniformidad del mezclado, sin embargo, si se quiere conocer que grado de uniformidad ha alcanzado la mezcla con respecto a la distribución al azar perfecta, es necesario el aplicar un método más completo.

Se han desarrollado varias relaciones para determinar el grado de uniformidad de una mezcla, basándose en el concepto de la varianza. Una peculiaridad de estas relaciones es que tienden a variar con el tamaño de la muestra tomada para el análisis y es probable que dependan también en parte de la proporción de material clave.

Lacey ha sugerido como índice de mezclado, una relación para calcular la desviación cuadrática media de la proporción X de material clave, de un número determinado de muestras puntuales tomadas al azar. El índice de mezclado según Lacey es:

$$M = \frac{S_r}{S}$$

Donde: M = Grado de mezclado

S = Desviación standard real para el grupo de muestras puntuales considerado

$S_r = \frac{X(1-X)}{N}$  = Desviación standard para una distribución al azar completa

N = Número promedio de partículas en cada muestra puntual.

La inclusión de N en una de las ecuaciones anteriores sugiere el conocimiento previo del peso promedio de las partículas de los componentes en la mezcla, para poder obtener dicho valor. Matemáticamente:

$$A(X) + B(Y) = \bar{P}$$

$$\frac{P_m}{\bar{P}} = N$$

Donde:

A = Peso promedio de una partícula de material clave

B = Peso promedio de todas las partículas de los demás componentes.

X = Fracción en peso de material clave

Y = Fracción en peso de los demás componentes

Pm = Peso de la muestra puntual

$\bar{P}$  = Peso promedio de las partículas de la mezcla

Debe señalarse que para el empleo de los métodos estadísticos mencionados en este trabajo, cualquier tipo de mezcla de dos o más componentes debe de considerarse como una mezcla binaria. Así, uno de los componentes de dicha mezcla será el material clave, mientras que el otro, será el material o materiales restantes que la formen. Esto simplifica enormemente el cálculo, puesto que el análisis de sistemas multivariados por métodos estadísticos, requiere de una gran cantidad de operaciones numéricas y otras complicaciones. Para efectos prácticos, el realizar uno de estos análisis resulta muy costoso, pues el tiempo requerido para su realización es mucho mayor en comparación al requerido para sistemas binarios.

Otra relación para determinar el grado de mezclado sugerida por Kramers es la siguiente:

$$M = \frac{S_d - S}{S_o - S_r}$$

Donde  $S_o$  es la desviación standard de los materiales que componen el sistema antes de iniciar el proceso. Este valor es máximo y no depende del tamaño de la muestra.

Así pues, matemáticamente es igual a:

$$S_0 = \sqrt{X(1-X)}$$

Lacey modificó esta ecuación utilizando la varianza en lugar de la desviación standard, para dar una relación que varía desde cero para segregación completa, hasta uno para un mezclado perfecto.

$$M'' = 1 - \frac{S^2 - S_r^2}{S_0^2 - S_r^2}$$

## 2.12. VELOCIDAD DE MEZCLADO

Ya que el mezclado es un proceso cuyo máximo objetivo es el alcanzar la distribución perfecta al azar, la velocidad de mezclado es proporcional al cambio del grado de mezclado con respecto al tiempo. Es decir, al iniciar la operación la probabilidad de que una partícula cambie de una posición a otra de diferente concentración en la masa de la mezcla es de un determinado valor. Pero a medida que avanza el ciclo de mezclado esta probabilidad decrece hasta alcanzar un valor mínimo.

De la misma manera, la velocidad del mezclado irá desde un valor máximo al iniciar el proceso hasta cero en las postimerías de la operación.

La velocidad de mezclado para cualquier mecanismo de mezclado puede representarse por la siguiente expresión:

$$\frac{dM}{dt} = K(1-M)$$

Donde M será el índice de mezclado y K la constante de velocidad que depende de las características de las partículas, así como de la geometría y operación del equipo mezclador.

La forma integrada de la ecuación anterior es:

$$M=1-e^{-kt}$$

El valor de K puede ser determinado experimentalmente, de la pendiente de la recta que resulta al graficar  $-\ln(1-M)$  contra el tiempo. Dicho valor de K depende de los factores mencionados anteriormente, y la efectividad de un equipo mezclador puede ser evaluada a partir de él.

El conocer el valor de K podría ser de relativa utilidad en el cálculo del tiempo aproximado requerido para alcanzar un índice de mezclado (M) determinado. Esto es, siempre que el sistema y equipo para el que se haga el cálculo sea el mismo o de características muy similares a aquél en que se determinó el valor de K.

Se han desarrollado un buen número de teorías que establecen ecuaciones de velocidad para el mezclado, pero cuyos resultados en la práctica no han sido completamente comprobados. Estas teorías, como la de Brothman, Coulson y Maitra y Blumberg y Maritz, presentan muchas limitaciones debido a las suposiciones en que se basan, como son: la suposición de la existencia de un solo mecanismo de mezclado en la operación, la adopción de la forma esférica perfecta de las partículas y la diferenciación única entre ellas por medio de una propiedad neutra al mezclado, como por ejemplo su color.

## 2.13. CLASIFICACION DE LOS MEZCLADORES.

Existe una clasificación generalmente aceptada para los equipos de mezclado, y que los clasifica en 3 grupos principales:

1.- Mezcladores rotatorios. Este tipo de mezcladores se les conoce también como mezcladores por gravedad, ya que la fuerza impulsora principal para la realización del proceso es la gravedad. Estos mezcladores constan de una coraza rotatoria que puede ser de las más variadas formas geométricas. La rotación puede ser alrededor de un eje simétrico o de un eje asimétrico, y el mecanismo de mezclado que predomina en este tipo de equipo es el de difusión.

2.- Mezcladores de coraza estacionaria. En este tipo de mezcladores la fuerza que impulsa las partículas dentro del equipo es desarrollada por elementos móviles dentro de la coraza. Estos elementos pueden ser aspas, paletas, listones, etc. Por otro lado, el tipo de movimiento que describen estos elementos no es único, y varía principalmente con la geometría del mezclador. El mecanismo que predomina en este tipo de mezcladores es el de convección, ya que los elementos móviles internos del equipo transportan grupos de partículas de un lugar a otro en el seno de la masa de la mezcla.

3.- Mezcladores especiales. Esta categoría agrupa todo tipo de mezcladores que no entren en las dos anteriores, así tenemos como ejemplo los mezcladores por impacto, los mezcladores de rotación combinada de la coraza y elementos móviles internos, y los más raros, por fluidización.

Esta clasificación no es la única y pueden encontrarse otras en diferentes publicaciones. ]

La influencia que tiene la velocidad de rotación de un mezclador rotatorio sobre su eficiencia es muy grande. Así, si la velocidad de rotación es muy baja, el flujo de las partículas es muy pobre y la intensidad del movimiento no es suficiente para producir una distribución adecuada. Por otro lado, si la velocidad de rotación es muy alta, puede provocar el incremento de la fuerza centrífuga a tal grado de mantener las partículas adheridas a las paredes del mezclador y esto reducirá notablemente su eficiencia.

La velocidad óptima de rotación depende tanto del tamaño y la forma del equipo como del tipo de material que vaya a ser mezclado dentro de él, pero generalmente varía de 25-100 revoluciones por minuto.

La velocidad de los elementos móviles internos de un mezclador estacionario es muy variable y no existe un rango establecido para ella. Dicha velocidad dependerá de la función que se pretenda darle al elemento dentro de la operación, y del sistema particular de que se trate.

Como se hizo en el capítulo de secado, en este trabajo sólo se describirán las características de los equipos de mezclado más comunes dentro de la industria farmacéutica mexicana. Y por razones ya expuestas también en ese capítulo, sólo se hablará de equipo de operación intermitente.

La importancia que tiene una distribución adecuada de los ingredientes en la industria dentro del mezclado en la industria farmacéutica es la causa de que se utilicen principalmente mezcladores considerados de precisión. De éstos los tres más usados para el mezclado de sólidos en la actualidad son: del tipo rotatorio, el de corazas gemelas y el de doble como; y del tipo estacionario el de listón.

A continuación se describirá cada uno de estos equipos.

### 2.13.1 Mezclador de Corazas Gemelas.

El uso de este aparato es muy común en la industria farmacéutica y se le conoce también con los nombres de mezclador de pantalón y de tambores gemelos.

Consiste en dos cilindros unidos en forma de V que provienen de un sólo cuerpo que ha sido cortado a un ángulo de entre  $35$  y  $45^{\circ}$  con respecto a su eje longitudinal. La manufactura de este mezclador es sencilla y económica, pues las dos porciones que resultan del corte simplemente se unen para que tome la forma mencionada. Como se muestra en la figura 5, está provisto de un eje asimétrico que hace que la acción de la carga produzca un par de fuerzas de la misma magnitud a través de una revolución completa. El patrón de flujo de este mezclador también se ilustra en dicha figura, representado por las flechas dentro del cuerpo del mezclador.

Ventajas y Usos del Mezclador de Corazas Gemelas.

1.- Manufactura sencilla y económica.

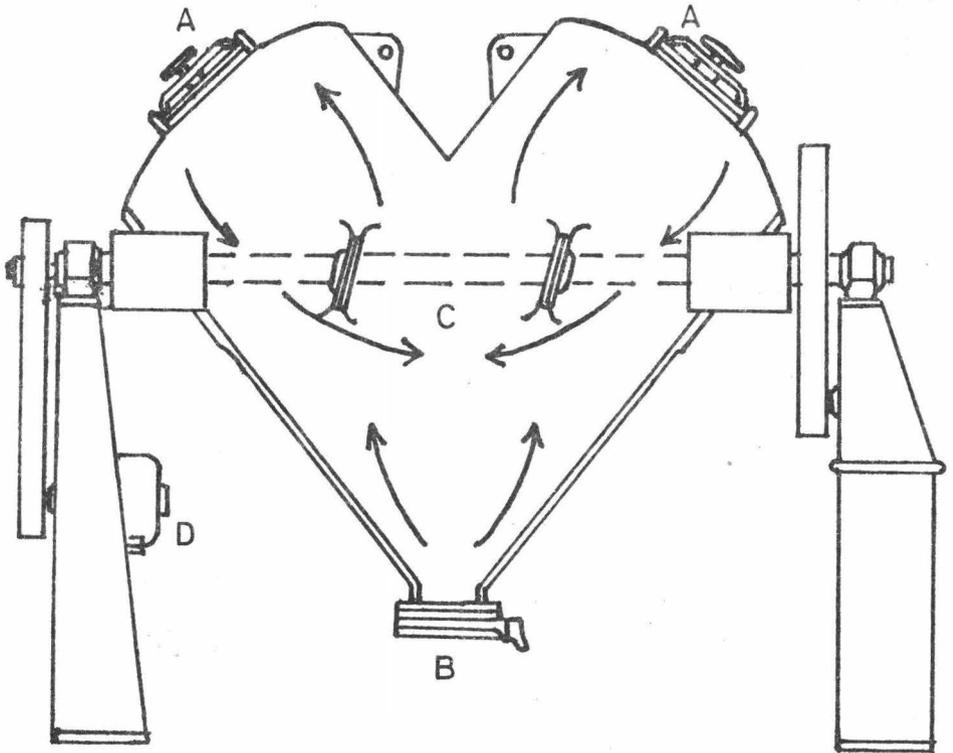


FIG. 5

MEZCLADOR DE CORAZAS GEMELAS

- A COMPUERTAS DE CARGA
- B COMPUERTA DE DESCARGA
- C BARRA INTENSIFICADORA (OPC.)
- D MOTOR

- 2.- La sección transversal de la masa de partículas cambia constantemente durante la rotación.
- 3.- Combina la eficiente acción mezcladora del cilindro inclinado con el intercambio de una parte de la masa de partículas entre los dos cilindros. Esto sucede al combinar sus flujos ambos cilindros.
- 4.- Dos compuertas amplias para la carga del mezclador, situadas a cada extremo de la V.
- 5.- Facilita la limpieza del equipo a través de las dos compuertas de carga.
- 6.- Una compuerta de descarga situada en el vértice del mezclador que permite la descarga prácticamente total del material debido a la inclinación de las paredes.
- 7.- Descarga rápida, lo que evita un gran desarreglo en las partículas de la mezcla.
- 8.- Maneja prácticamente cualquier tipo de sistema sólido-sólido.
- 9.- Acción mezcladora gentil que permite el manejo de materiales frágiles.
- 10.- Permite el manejo de materiales que tienden a segregarse mediante el montaje de una barra intensificadora con hojas adicionales para romper los agregados, que puede ser estática o de rotación contraria a la de mezclador. ( Ver líneas punteadas en la figura 5).
- 11.- Tiempos de mezclado muy cortos en comparación con otros mezcladores rotatorios y estacionarios.

Todas estas ventajas y particularmente la tercera de ellas, hacen del mezclador de corazas gemelas el más rápido y económico de los mezcladores de precisión, y prácticamente su única limitación es el manejo de partículas de muy diferente densidad. Esto se debe fundamentalmente al empleo de la fuerza de gravedad como impulsora principal del proceso, y que provoca problemas de flujo al inicio de la operación, así como asentamiento de las partículas más pesadas en la fase final y de descarga.

La carga máxima permitida para un mezclador de este tipo es del 50% de su capacidad total; aunque en general, el fabricante da como capacidad nominal el 65%. Esta restricción en la carga, se debe al hecho de que una carga excesiva no dejaría el espacio libre suficiente dentro del mezclador y el patrón de flujo en que se basa su eficiencia no podría trabajar sobre la totalidad de la carga en el tiempo que caracteriza dicha eficiencia.

#### 2.13.2. Mezclador de Doble Cono.

La descripción de este equipo se hizo en el capítulo de secado y su funcionamiento se trató desde el punto de vista de esa operación.

Debido a que su forma no presenta puntos planos horizontales, el movimiento de las partículas es principalmente rotacional y se establece un flujo cruzado de las partículas por la acción combinada de los conos mientras fluyen aquellas. (flechas interiores en la figura 19 del capítulo de secado).

Como en el caso de los mezcladores de corazas gemelas, la capacidad máxima de carga de los mezcladores de doble cono para un mezclado eficiente es del 50% de la capacidad total. Por otro lado, mientras menor sea el nivel de la carga, se puede asegurar un mejor desplazamiento de cono a cono y por lo tanto, el patrón de flujo se cumplirá para toda la carga en un tiempo menor.

Tanto en el caso del mezclador de corazas gemelas, como en el de doble cono, las capacidades nominal y máxima de carga, pueden variar; inclusive, puede rebasarse la capacidad máxima para el caso de materiales que fluyen con mucha facilidad. El empleo de la salida al vacío y la chaqueta de vapor esenciales durante el secado de sólidos, son opcionales para el mezclado; e incluso en muchos casos, ambas operaciones se llevan a cabo simultáneamente.

Entre las ventajas que presenta el mezclador de doble cono están las ya mencionadas del flujo y su eficiencia. Esta última, aunque menor que en el caso del mezclador de corazas gemelas, lo sitúa también como un mezclador rápido de precisión, posee también la ventaja del trato gentil de los componentes y en el caso del manejo de materiales que tienden a agregarse, pueden adaptarse accesorios adicionales para romper los agregados. El más común de estos accesorios es una barra intensificadora montada sobre su eje de rotación y cuya confección y funcionamiento son muy similares a la empleada en el mezclador de corazas gemelas. La única ventaja

como equipo sobre el mezclador de corazas gemelas, es la versatilidad en su uso como mezclador y secador.

Por otra parte, presenta la desventaja de que su limpieza es más difícil en comparación con el anterior, pues las puertas de carga y descarga son de menores dimensiones, lo que dificulta el acceso para efectuarlas.

### 2.13.3. Mezclador de Listón.

El mezclador de listón es uno de los aparatos más antiguos en el mezclado de sistemas sólido-sólido; así pues, está establecido en la mayoría de las industrias como un instrumento básico de mezclado. En la figura 6, se muestra un diagrama de un mezclador de listón común. La relación de las dimensiones de la coraza estacionaria de fondo semicircular, puede variar según el sistema a mezclar y si la operación es continua o intermitente. Para ésta última, la relación más común es una longitud de 2.5 a 3 veces el ancho de la coraza. Esta coraza está dotada de una flecha colocada longitudinalmente sobre la cuál se montan los elementos móviles. El tipo de estos elementos puede variar según el sistema que se maneja, pero en general son dos listones helicoidales concéntricos. Los listones pueden ser continuos o discontinuos y cada uno de ellos desplaza el material en direcciones opuestas para evitar su acumulación en un extremo de la coraza. Al mismo tiempo, la forma de los listones produce un flujo axial cruzado que incrementa el movimiento de grupos de partículas de un lugar a otro dentro del mezclador. La cantidad

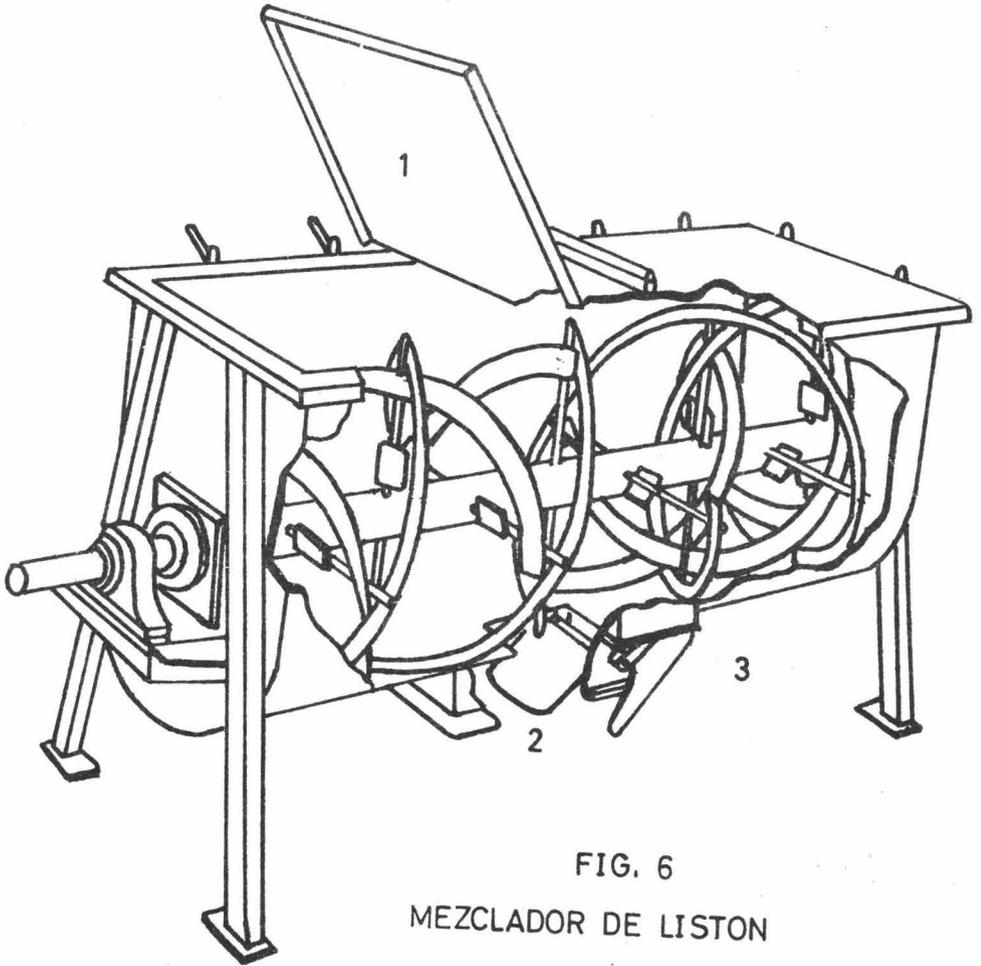


FIG. 6

MEZCLADOR DE LISTON

- 1 COMPUERTA DE CARGA
- 2 COMPUERTA DE DESCARGA
- 3 LISTONES

de material movida por los listones por unidad de tiempo es relativamente pequeña; así que en mezcladores de este tipo de gran volúmen, el ciclo de mezclado es bastante prolongado.

El espacio libre entre el fondo semicircular de la co-  
raza y el listón exterior, debe ser el mínimo para evitar el  
asentamiento de partículas en la superficie del primero. Es-  
to representa un serio problema para partículas muy finas pues  
la probabilidad de su asentamiento es mayor y por lo tanto,  
un mayor número de ellas permanecerá inmovil en el fondo del  
mezclador.

Aunque el mezclador de listón ordinario no es mezclador  
de precisión, su eficiencia puede ser mejorada notablemente  
si se coloca en el fondo del mezclador una hélice que gire  
a gran velocidad (del orden de 3500 r. p. m. ). El empleo  
de este accesorio evitará el asentamiento de partículas finas  
y al mismo tiempo, producirá un flujo radial.

El mezclador de listón presenta una serie de desventa-  
jas en comparación con los dos rotatorios mencionados anterior-  
mente:

- 1.- Costo inicial un poco mayor.
- 2.- Mayor consumo de energía en el motor.
- 3.- El uso de elementos móviles impide el mezclado  
de materiales muy frágiles.
- 4.- El modelo ordinario no es considerado un mezclador  
de precisión.
- 5.- Mayor dificultad en su limpieza.

6.- Mayor dificultad para su descarga completa.

7.- Tiempos mayores de mezclado.

Contra éstas limitaciones, el mezclador de listón presenta dos ventajas con respecto al uso de un mezclador rotatorio: el manejo más adecuado de sustancias de densidades muy diferentes y la posibilidad de adaptación para un proceso continuo. La primera de ellas se explica por el hecho de que este tipo de mezclador maneja el material mediante la fuerza mecánica que comunica el motor a sus elementos móviles, en tanto que en los rotatorios, la presencia de la gravedad como fuerza impulsora principal da como resultado el asentamiento de las partículas de mayor densidad.

La figura 7 muestra un diagrama comparativo del costo inicial de cada uno de los tres mezcladores enunciados anteriormente, para una capacidad promedio de entre 10 y 25 m<sup>3</sup>, construidos totalmente en acero 304 inoxidable.

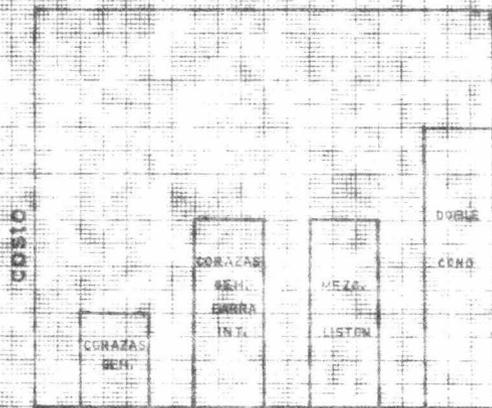


FIG. 7

CAPITULO III  
CONCLUSIONES

A manera de conclusiones, daremos en este trabajo una guía de los criterios que se siguen en la selección de un equipo de proceso para secado y mezclado de sólidos.

### 3.1. SELECCION DE EQUIPO PARA EL SECADO DE SOLIDOS

Para la selección final de un equipo es necesaria la consideración cuidadosa de muchos factores de tipo técnico y económico. Por otro lado, tal selección puede ser muy complicada debido a la gran cantidad de modelos de los diferentes tipos disponibles en el mercado; así, es necesario establecer una secuencia a seguir para este fin. Antes de iniciar esta secuencia, es necesario dejar bien claro cuál o cuáles tareas se pretende que realice el equipo y con que clase de materiales va a trabajar.

I. Selección preliminar de un grupo de secadores factibles.- En el caso de la industria farmacéutica, el manejo de los materiales que se utilizan es muy importante. Así pues, debe hacerse una selección de los equipos más convenientes en función del manejo del material en cuestión. Los factores más importantes a considerar en esta selección preliminar son:

#### A.- Propiedades del material considerado:

- a) Características físicas del material húmedo.
- b) Características físicas del material seco.
- c) Corrosividad.
- d) Inflamabilidad.
- e) Tamaño de la partícula.

- B.- Características del material que afectan el secado:
- a) Contenido y tipo de la humedad inicial.
  - b) Contenido máximo permitido para la humedad final del material.
  - c) Temperatura máxima permisible durante el proceso.
  - d) Porosidad del material.
  - e) Mecanismo de flujo de humedad propuesto según el inciso anterior.
  - f) Tiempo probable de secado en los diferentes secadores considerados.
- C.- Características del producto:
- a) Reducción máxima de tamaño permitida.
  - b) Grado de contaminación máximo permitido.
  - c) Uniformidad requerida en la distribución del contenido de humedad final.
  - d) Facilidad de rehidratación.
  - e) Dureza.
  - f) Densidad del producto.
  - g) Operación subsecuente al secado.
- D.- Problemas de recuperación:
- a) Recuperación de polvos ( si los hay ).
  - b) Recuperación de solvente.
- E.- Facilidades disponibles para la instalación del equipo
- a) Espacio.
  - b) Medios de calentamiento disponibles.
  - c) Niveles de ruido y de vibración permisibles.
  - d) Pérdidas del material (polvos) y de calor en los equipos considerados

e) Salida de los gases.

La naturaleza física del material manejado es la base para establecer esta selección primaria. Para esto, puede servir como auxiliar una clasificación como la de la figura 13 del capítulo de secado.

II. Comparación inicial de los secadores seleccionados.

Después de esta selección preliminar se efectúa un análisis más a fondo del tamaño y costo de cada uno de los equipos, y se deshechan aquellos que no se justifiquen desde el punto de vista económico. Para esta evaluación, se pueden consultar manuales de equipo o bien se solicita información directa al fabricante.

III. Pruebas de secado.- Ya que en la mayoría de los casos, el costo de un equipo de secado es alto, conviene efectuar pruebas previas en modelos a escala de los equipos que quedan después de la eliminación en los puntos I y II, y que por lo general a esta altura de la selección no pasan de ser tres o cuatro. Esto debe efectuarse con el mayor cuidado simulando hasta donde sea posible las condiciones reales de trabajo del proceso, pues el obtener resultados erróneos conduciría a una selección final inadecuada.

En el caso de que no exista la posibilidad de realizar una experimentación directa, debe conseguirse toda la información técnica posible de los equipos aún en competencia, para hacer la selección final. De manera que es preferible elimi-

nar un equipo por carecer de información suficiente acerca de él, que correr el riesgo de seleccionarlo y encontrar en la operación real que no cumple con los requisitos establecidos.

IV. Selección final.- Después de las pruebas experimentales o en su defecto, después de tener un conocimiento técnico profundo del equipo, los secadores en cuestión se someten a una evaluación final. Dicha evaluación estará ya más en función del aspecto económico que del técnico. Algunos de los factores más importantes a considerar en la selección final son : costo inicial, costo de instalación, costo de operación, costo de mantenimiento, calidad del producto, flexibilidad en el uso del equipo, vida útil y depreciación.

### 3.2. SELECCION DE EQUIPO PARA MEZCLADO DE SOLIDOS

Para la selección de un equipo mezclador de sistemas sólido-sólido, la secuencia a seguir es prácticamente la misma enunciada para la selección de un equipo de secado; sin embargo, las características a considerar para llevar a cabo la selección preliminar difieren en cada caso:

- A.- Propiedades físicas de las partículas de cada uno de los componentes:
- a) Forma.
  - b) Distribución del tamaño de la partícula.
  - c) Densidad.
  - d) Fragilidad.
  - e) Coeficiente de fricción.
  - f) Conductividad eléctrica.

- g) Coeficiente de restitución.
  - h) Corrosividad.
  - i) Afinidad por el agua.
- B.- Características de la mezcla:
- a) Proporción de cada uno de los componentes al iniciar el proceso
  - b) Grado de uniformidad requerido.
- C.- Características del equipo:
- a) Acción mezcladora eficiente,
  - b) Acción mezcladora gentil.
  - c) Facilidad para maniobras de carga y descarga.
  - d) Facilidad en su limpieza.
  - e) Durabilidad de sus partes más castigadas.
  - f) Construcción sólida.
  - g) Material adecuado.
  - h) Consumo de energía.
- D.- Facilidades disponibles para la instalación del equipo.
- a) Espacio,
  - b) Niveles de ruido y vibración permisibles.
  - c) Suministro de energía eléctrica.

Los puntos II, III y IV de la secuencia para la selección de un equipo secador operan también en éste caso siguiendo prácticamente los mismos lineamientos.

La industria farmacéutica, requiere de mezcladores de precisión económicos y eficientes y que al mismo tiempo, den

un trato gentil a los sólidos que manejan.

La experiencia ha demostrado concluyentemente que los mezcladores rotatorios son mucho más adecuados que los de coraza estacionaria. Entre los mezcladores de ese tipo, la selección recae principalmente en dos, que pueden operar un gran número de sistemas sólido-sólido: el mezclador de corazas gemelas y el mezclador de doble cono. Su bajo costo inicial y de operación, así como su efectividad, son reconocidos en la mayoría de las industrias de tipo farmacéutico. Al mismo tiempo, el descubrimiento de accesorios adicionales para ellos, como barras intensificadoras y atomizadores, han aumentado aún más su versatilidad.

El desarrollo tecnológico alcanzado para los equipos de secado y mezclado, no implica la comprensión completa de las operaciones desarrolladas en ellos. Salvo en el caso del secado en lechos estáticos -- para el que se han desarrollado ecuaciones que permiten un diseño más o menos exacto del equipo, así como el cálculo aproximado de tiempos de secado --, no se han podido desarrollar métodos generales de exactitud siquiera aceptables. Esto es, el movimiento de las partículas hace que entren en juego una serie de sus características cuya relación exacta con el proceso no ha sido determinada. Así pues, tanto el diseño como el uso de los equipos de secado de lecho no estático, como el de los equipos de mezclado, se basa primordialmente en la experiencia. Esto deja abierto el campo de la investigación para el desarrollo de nuevas teorías que cumplan adecuadamente con los datos reales

obtenidos en la práctica.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Ganderton D.- Unit Processes in Pharmacy.- William Heinemann Medical Books Ltd.- Londres.- 1968.-
- 2) Mc. Cabe W. L., Smith J. C.- Operaciones Básicas de Ingeniería Química.- Volumen II.- Editorial Reverté.- Barcelona.- 1969.-
- 3) Blumberg R., Maritz J. S.- Mixing of solid particles.- Chem. Eng. Sci., 1953 vol 2.- pag. 240.
- 4) Cooper J., Swartz C.L., Suydom W.- Drying of Powders.- 1961 J. Pharm. Sci., 50, 67.
- 5) Fischer J. John.- (August 8, 1960) Chem. Eng. pag.107
- 6) Foust A.S.- Principles of Unit Operations.- Toppan Company Ltd.- Japón.- 1960.-
- 7) Ing. Rudi Primo Stivalet Corral.- Apuntes de secado.- U. N. A. M. .- 1973.-
- 8) Kern D. Q.- Process Heat Transfer.- International Student Edition.- Japón.- 1950.-
- 9) Lacey P. M. C.- Development in the theory of particle Mixing.- (4 mayo 1954).- J. appl. chem. pag. 257.
- 10) Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L.- The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.- Lea & Febiger.- U. S. A.- 1970
- 11) Parrot L. Eugene.- Pharmaceutical Technology.- Burgess Publishing Company.- U. S. A. .- 1970
- 12) Perry H. John.- Chemical Engineers Handbook.- Mc. Graw Hill.- Cuarta Edición.- 1963.-

- 13) Ridgway R., Wibberley R.- Rate of mixing of powders.-  
Chem & Drgg., 183 : 366 (1965).-
- 14) Scott M.W., Lieberman H. A., Chow F. S.- Drying.- (1963)  
J. Pharm. Sci., 52, 994.-
- 15) Spiegel R. Murray.- Estadística.- Mc. Graw Hill.-  
Colombia.- 1961.