

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SISTEMA DE SIMULACIÓN DEL MEZCLADO ESTOMACAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

HERRERA TRINIDAD HUGO CÉSAR



Ciudad Universitaria, CDMX

AÑO 2016



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Eduardo Vivaldo Lima**

VOCAL: **Profesor: Leticia Valle Arizmendi**

SECRETARIO: **Profesor: Gabriel Ascanio Gasca**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Antonio García Vila**

2° SUPLENTE: **Profesor: Simón López Ramírez**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

CENTRO DE CIENCIAS APLICADAS Y DESARROLLO TECNOLÓGICO EN EL LABORATORIO DE INGENIERÍA DE PROCESOS

ASESOR DEL TEMA:

Gabriel Ascanio Gasca

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

María Soledad Córdova Aguilar

SUSTENTANTE (S):

Herrera Trinidad Hugo César

Agradecimientos

El trabajo de investigación que se resume ha sido realizado en el departamento de Ingeniería de Procesos del Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico de la Universidad Nacional Autónoma de México. Agradezco a esta institución su apoyo y a todos y cada uno de los miembros de la citada Unidad la colaboración prestada, así como su paciencia y amabilidad a lo largo del período de desarrollo de esta tesis.

Una vez recorrido gran parte del camino en la redacción de esta Tesis, es necesario repasar los hechos más importantes que han sucedido en este tiempo. Inevitablemente estos recuerdos y hechos, aunque a veces han sido difíciles, siempre han estado asociados a personas que han sido un apoyo fundamental para mí.

A mi asesor el Doctor Gabriel Ascanio Gasca por su confianza, su comprensión, sus consejos, su apoyo y por brindarme su asesoramiento para la organización y presentación de este trabajo, ya que sin su orientación no podría haberlo concluido, además de entender los diversos conceptos involucrados así como su paciencia al recorrer este camino tan largo sin desesperarse.

Igualmente quiero expresar mi reconocimiento a las doctoras María Soledad Córdova Aguilar e Inés Reyes Ocampo quienes ponían a mi disposición los medios electrónicos y de laboratorio para la planeación y ejecución de este trabajo experimental. Se agradece el soporte técnico de la Ing. en Electrónica Nadia Launizar Martínez por el desarrollo de la interfaz basada en *Labview* para el desarrollo experimental. Agradesco la ayuda en el soporte técnico tanto en el diseño y manufactura de equipos usados en el experimento a los ingenieros Miguel Ángel Bazán Ramírez y Eduardo Bernal Vargas.

A mis padres Rosa María Trinidad Martínez y Hugo Herrera Rivera, a ustedes que se privaron de muchas cosas y otorgárselas a sus hijos, además de proporcionar lo más importante como su amor, comprensión, momentos de felicidad, hacerme sentir esos deseos de superación, su firmeza, su humildad y a ser comprometido conmigo mismo y mis objetivos. Mil gracias por haberme tenido la paciencia en la elaboración de este trabajo y que con su comprensión y ánimos me han ayudado a concluir.

A mi hermana y la hermosa bebe que tiene y familiares con quien he compartido la vida, varios momentos agradables así como los difíciles, que también han contribuido con su apoyo para que terminara este trabajo.

Mi agradecimiento y recuerdo a todos mis compañeros de la mejor Facultad con los cuales he compartido momentos y experiencias inolvidables.

Índice

Contenido

Agradecimientos	ii
Índice	iv
Índice de figuras	v
Índice de tablas.	vi
Resumen.....	1
1. Introducción	3
2. Objetivos	22
Objetivo general.....	22
Objetivos particulares	22
3. Materiales y métodos	23
3.1 Equipo de mezclado	23
3.2 Fluidos	24
3.3 Diseño experimental	25
Tiempo de rotación	27
3.4 Colorimetría	28
3.5 Procedimiento	28
4. Resultados y discusión	29
4.1 Caracterización del agitador.....	29
4.2 Tiempo de mezclado	32
4.3 Análisis estadístico	36
4.4 Disolución	45
5. Conclusiones y recomendaciones	49
6. Bibliografía	50
7. Apéndice.....	53

Índice de figuras

Figura 1. Fases de la deglución. Tomada de http://www.webconsultas.com/sites/default/files/fases-degluticion.jpg	4
Figura 2. Divisiones principales del estómago. Adaptada de Bellman, et al, (2016).	5
Figura 3. Presión ejercida por onda peristáltica en el esófago. (Constanzo, 2011).	7
Figura 4. Ciclo de onda peristáltica. Imagen sustraída de Bellman et al, (2016).	8
Figura 5. Volumen de eyección determinada por el píloro. Adaptada de: https://www.emaze.com/@AllQTZIL/Glosario-Sistema-Digestivo	9
Figura 6. Sustraída de (Rollan, 2016) de: http://www.powershow.com/view1/280359-ZDc1Z/Motilidad_y_Vaciamiento_G_powerpoint_ppt_presentation	10
Figura 7. Sustraída de (Rollan, 2016) en: http://www.powershow.com/view1/280359-ZDc1Z/Motilidad_y_Vaciamiento_G_powerpoint_ppt_presentation	11
Figura 8. Simulación estomacal (Bellman et al, 2016).	13
Figura 9. Simulación computacional del estómago de Pal et al (2004).	14
Figura 10. Simulación estomacal. Adaptada de Wickham et al (2012).	15
Figura 11. Velocidades del USP de Armenante y Muzzio (2005).	16
Figura 12. Descripción del aparato para medir disolución. Sustraída de (Secretaria de salud, 2014).	19
Figura 13. Equipo de mezclado para el estudio experimental.	23
Figura 14. Interfaz gráfica de control de rotación del motor y tiempo en cada sentido.	24
Figura 15. Curva de potencia vs velocidad angular.	30
Figura 16. Curva característica del agitador de doble hélice.	30
Figura 17. Presencia de trayectoria de trazador para el caso 1.	33
Figura 18. Ciclo de mezclado a 15 rpm inicial: a) 36 min.; b) 43 min.; (c) 43.33 min.; (d) 43.66 min.; (e) 46 min.; (f) 49 min.	34
Figura 19. Ciclo de mezclado a 37.5 rpm inicial: (a) 28.6 min; (b) 28.8 min; (c) 35.8 min; (d) 36 min; (e) 36.1 min; (f) 36.2 min; (g) 45.8 min; (h) 46 min; (i) 48.8 min; (j) 49 min.	36
Figura 20. Diagrama de Pareto (Todas las variables).	38
Figura 21. Variación de TM con cada variable.	39
Figura 22. Importancia de cada variable en la ecuación.	42
Figura 23. Importancia de las variables en % para el TM.	43
Figura 24. Efectos principales para TM.	44
Figura 25. Disolución: A) Inicio de experimentación; B) Proceso de disolución; C) Excipiente en el fondo.	46
Figura 26. Superación de tiempo nominal: A) Inicio; B) Experimentación a un minuto; C) t=10 minutos; D) Rebase tiempo nominal.	47
Figura 27. Tacómetro usado.	53
Figura 28. Motor usado.	54
Figura 29. Diseño del agitador.	55
Figura 30. Diseño de la estructura.	56

Índice de tablas.

Tabla 1. Variables mecánicas y sus consideraciones para aparatos y equipos.....	20
Tabla 2. Variables operacionales al trabajar con equipos de disolución.	21
Tabla 3. Propiedades físicas de los fluidos a seleccionar. Viscosidad medida de 10 a 100s ⁻¹	25
Tabla 4. Diseño de experimentos a una sola viscosidad.	26
Tabla 5. Diseño de experimentos completo.	26
Tabla 6. Diseño experimental fraccionado para la experimentación.	27
Tabla 7. Identificación de régimen en velocidades seleccionadas.....	31
Tabla 8. Tiempo de mezclado para el fluido 25% V/V.....	32
Tabla 9. Tiempo de mezclado para el fluido 50% V/V.....	32
Tabla 10. Tiempo de mezclado para miel pura.	33
Tabla 11. Efectos estimados para el TM preliminar y error estadístico.....	37
Tabla 12. Criterios para el valor FIV.	37
Tabla 13. Matriz de correlaciones para coeficientes.	40
Tabla 14. Matriz de correlaciones correcta.....	41
Tabla 15. Efectos de las variables en el TM.....	41
Tabla 16. Coeficientes para la ecuación característica.	44
Tabla 17. Tiempos de disolución de una pastilla.....	45
Tabla 18. Tiempo de disolución con presencia de protones.....	47
Tabla 19. Características del tacómetro.....	53
Tabla 20. Características del motor.....	54

Resumen

En este trabajo se investigaron las condiciones bajo las cuales se puede simular el sistema digestivo por medio de tanques agitados, donde los fluidos utilizados abarcan un rango de viscosidad similar al quimo contenido en el estómago en condiciones reales. Para ello fue necesario considerar alguna de las condiciones físicas del estómago que puedan ser representadas en un tanque mezclado. Se utilizaron algunas de las variables de acuerdo a la fisiología, anatomía o motilidad de este órgano.

Se consideraron funciones como los movimientos peristálticos del estómago para mezclar y triturar el quimo, así como la frecuencia en la que estas ondas aparecen, la viscosidad del fluido y el dimensionamiento de un agitador que facilitara el funcionamiento y combinación de estas variables.

Para ello se usaron técnicas como la colorimetría para la identificación de patrones de flujo y la determinación de tiempo de mezclado, que fue la variable de respuesta con todas las variables ya consideradas, el diseño de experimentos fraccionado para la elaboración de un desarrollo experimental, además de que con esta metodología se puede obtener mucho mayor información y usando un menor número de experimentaciones. Asimismo, fue posible conocer no solo el comportamiento de las variables independientes sino además de las interacciones existentes en las combinaciones de todas las variables empleadas en el estudio.

Para poder comprobar que las variables consideradas pueden simular parte de las funciones del estómago se emplearon las mejores combinaciones de las variables que daban como resultado el menor tiempo de mezclado, para ello se llevaron a cabo pruebas de disolución con una tableta farmacéutica, en las cuales se determinó el tiempo que tarda en disolverse dicha tableta usando como base las pruebas que se realizan para la aprobación de tabletas a nivel y de esta forma probar si el sistema propuesto cumple con las funciones de mezclado que ocurren en el estómago.

Aparte fue necesario la caracterización del agitador y como resultado del trabajo se planteó un modelo matemático que pueda representar la totalidad del experimento como un método de predicción para la determinación del tiempo de mezclado con las variables y sus respectivos niveles que fueron seleccionados.

1. Introducción

Proceso de digestión

La deglución es una acción compleja en la cual se relacionan más de 50 músculos que se encuentran en la boca, la faringe y el esófago, los cuales son coordinados por el centro de deglución, formado por un par de núcleos ubicados en el bulbo raquídeo (Saladin, 2013).

La física del alimento y su alteración dinámica en el proceso oral son difíciles de entender, debido a la mecánica, la trituración, la relación partícula-partícula del alimento, y éstas con la saliva, la reología, el calor y los mecanismos de transporte de masas, tanto en el alimento como del bolo alimenticio (Stokes & Witt, 2015)

El proceso de deglución consta de tres fases: la primera es la fase bucal, la cual está bajo control voluntario, en la que la lengua reúne la comida, la presiona contra el paladar y así forma el bolo y la empuja hacia la bucofaringe enfrente de la epiglotis y permanece ahí hasta que obtenga el tamaño crítico y ahí se desplazará hacia la faringe estimulando los receptores para poder comenzar con la siguiente etapa.

La siguiente etapa es involuntaria y lleva a cabo tres acciones para que el alimento sea masticado y triturado. Primero, la raíz de la lengua bloquea la cavidad oral. En la segunda, el velo del paladar se eleva y bloquea la nasofaringe, y por último los músculos infrahioides empujan a la laringe hacia arriba para unirse a la epiglotis y poder cerrar las vías respiratorias con los pliegues vestibulares (Saladin, 2013).

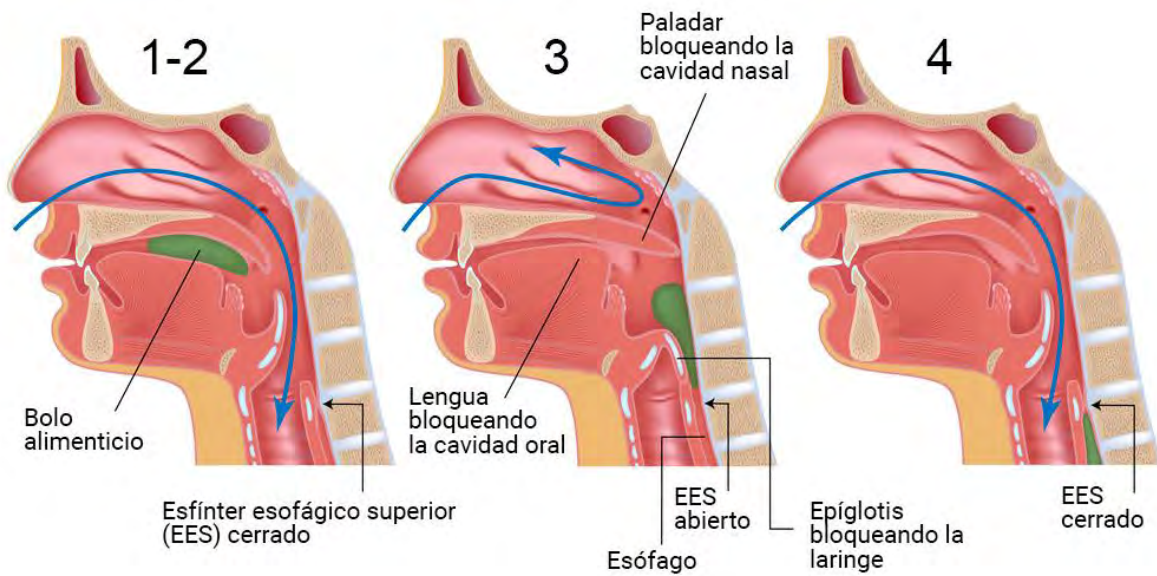


Figura 1. Fases de la deglución. Tomada de <http://www.webconsultas.com/sites/default/files/fases-degluticion.jpg>.

La última fase es la esofágica, la cual está controlada por el reflejo de la deglución y en parte por el sistema nervioso. Aquí el bolo es dirigido del esófago al estómago cuando pasa por el esfínter esofágico superior (fase faríngea); el reflejo de la deglución cerrará este esfínter y el primer tercio del esófago, el cual es un músculo estriado y las otras dos terceras partes del esófago son músculo liso (ver figura 1).

Para que el bolo se desplace a través del esófago se genera una onda peristáltica primaria, que es reflejo de la deglución, empujando el bolo a lo largo del esófago. Si el bolo no llega al estómago con la primera onda peristáltica, se produce una segunda onda, enviada por el sistema nervioso entérico hasta que quede completamente limpio el esófago de cualquier resto alimenticio. Esta segunda onda comenzará en el punto de distensión y se dirige en sentido descendente (Constanzo, 2011).

Anatomía del estómago

El estómago es un saco muscular en la cavidad abdominal superior izquierda inferior de manera inmediata al diafragma. Funciona de manera primordial como un órgano de almacenamiento de comida, con un volumen interno de 50 ml cuando está vacío y de 1.0 a 1.5 litros después de una comida típica. Cuando está demasiado lleno puede contener hasta 4 litros y extenderse casi hasta la pelvis.

Las dimensiones del estómago son medidas a partir de sus curvaturas que unen al esófago con el píloro, la curvatura corta es de aproximadamente 10 cm, mientras que la curvatura mayor es de 40 cm (Saladin, 2013).

El estómago puede dividirse en cuatro regiones, las cuales se muestran en la figura 2. La primera es el cardias, que separa el estómago del esófago, el cual es el encargado de impedir que el contenido del estómago vuelva al esófago. La segunda región es el fondo, la cual es el domo superior a la unión esofágica y la encargada de almacenar la comida sin digerir y también los gases liberados de la digestión química de los alimentos.

La tercera región es el cuerpo, que es la de mayor tamaño y es donde se lleva a cabo la digestión parcial y por último el antro es una bolsa poco estrecha y es similar a un embudo y se hace más estrecho en el conducto pilórico (Saladin, 2013).

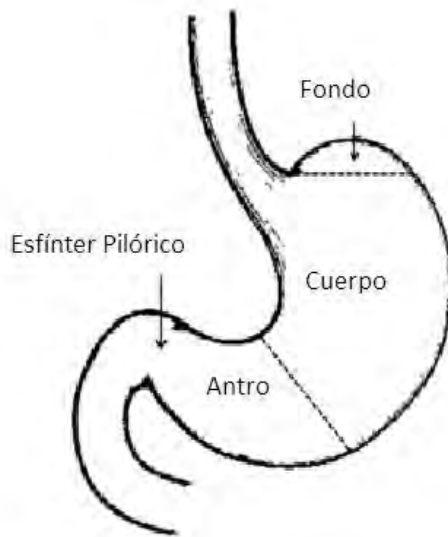


Figura 2. Divisiones principales del estómago. Adaptada de Bellman, et al, (2016).

Mezclado estomacal

El mezclado es una operación cuyo objetivo fundamental es conseguir la máxima interposición, integración, incorporación o combinación entre varios componentes y una distribución lo más homogénea posible de los mismos. La mezcla de líquidos depende de la creación de corrientes de flujo que transportan el material no mezclado hasta la zona de mezcla adyacente al agitador, a lo cual se le conoce como agitación. En el caso de pastas viscosas o masa de partículas sólidas no se producen tales corrientes y el mezclado tiene lugar por otros procedimientos como movimiento de convección de porciones relativamente grandes del lecho, claudicación por corte, que reduce fundamentalmente la escala de segregación y su aplicación va a depender del tipo de mezclador y de las características de flujo del material a mezclar. Los mezcladores actúan sobre dos o más materiales separados para entremezclarlos, casi siempre al azar uno dentro del otro.

Existen dos tipos dos formas de mezclar y son:

- Mezcla aleatoria: aquella en que la probabilidad de que una partícula de un determinado componente se encuentre en una muestra es proporcional al número de partículas del mismo en la mezcla total.
- Mezcla ordenada: aquella en que los constituyentes no son independientes unos de otros. Se dan entre sólidos altamente cohesivos en los que uno de ellos actúa como portador de las partículas del otro sólido.

El mezclado en el estómago es explicado por medio de la motilidad gástrica, en la que se describen tres etapas principales en las que se lleva a cabo el mezclado en este órgano:

- La primera es la relajación de la región oral del estómago para recibir el bolo alimenticio proveniente del esófago.
- La segunda etapa son contracciones para poder reducir el tamaño del bolo y que se mezcle con las secreciones gástricas para poder iniciar la digestión.
- y el último es el vaciamiento gástrico, que impulsa el quimo hacia el intestino delgado (Constanzo, 2011).

Cuando se inicia la deglución, el centro de deglución del bulbo raquídeo envía señales al estómago para que se relaje de tal forma que pueda recibir el bolo alimenticio. La llegada del bolo alimenticio estira el estómago y activa la respuesta de relajación receptiva del músculo liso.

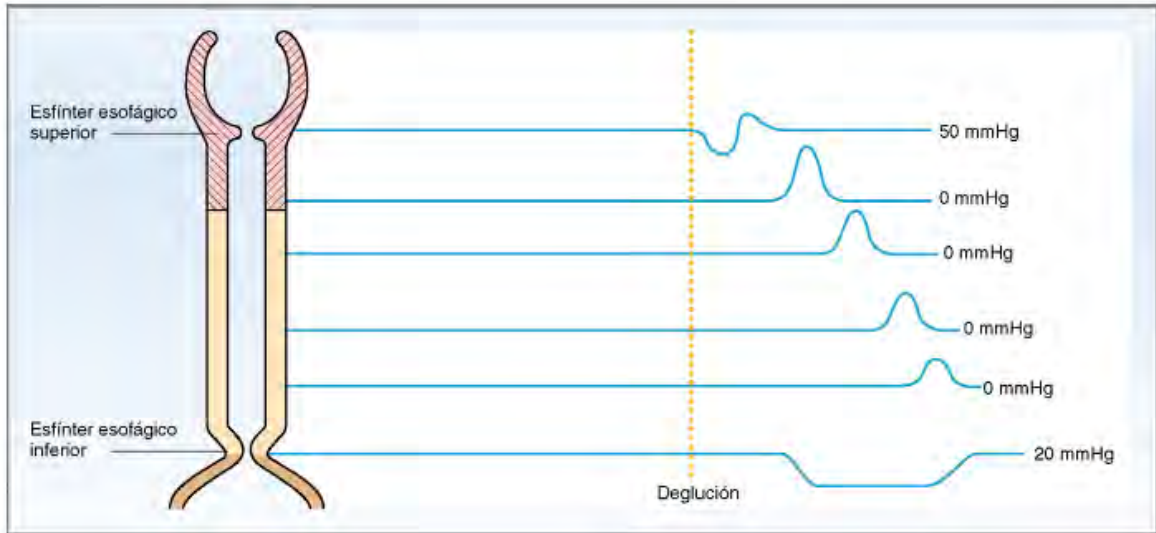


Figura 3. Presión ejercida por onda peristáltica en el esófago. (Constanzo, 2011).

Por lo general, el líquido alcanza el estómago en un lapso de 1 a 2 segundos, mientras que un bolo alimenticio tarda de 4 a 8 segundos. A medida que un bolo alcanza el extremo inferior del esófago, el esfínter esofágico inferior se relaja para dejarlo pasar al estómago. Los cambios de presión que se llevan a cabo en el esófago para poder desplazar el bolo son ilustrados en la figura 3.

Después el estómago resiste el estiramiento y luego se relaja; de esta forma ya puede aceptar más alimento. Pronto, el estómago muestra un ritmo de contracciones peristálticas las cuales comienzan a un ritmo aproximado de entre 3 a 5 ondas por minuto, comienza una suave ondulación en el fondo que se torna más vigorosa a medida que avanza hacia la región pilórica, donde la capa muscular externa es más gruesa. Después de aproximadamente 30 minutos, estas contracciones se vuelven intensas. Revuelven la comida, la mezclan con jugo gástrico y promueven la división física y la digestión química. El antro contiene casi 30 ml de quimo. Cuando una onda peristáltica pasa hacia abajo del antro, vierte casi 3 ml de quimo al duodeno a la vez con un tamaño de 1 mm^3 o menores a este (Constanzo, 2011). Cuando la onda alcanza el esfínter pilórico, comprime al esfínter para que se cierre. El quimo que no pasó esta vez se regresa al antro y el cuerpo del estómago para mayor digestión. Al permitir que sólo pequeñas cantidades de quimo pasen al duodeno, se permite que éste neutralice el ácido estomacal y absorbe los nutrientes poco a poco.

De acuerdo a Bellman et al (2016) el proceso de mezclado se lleva en el antro y la molienda se lleva a cabo por las ondas peristálticas y avanzan hacia el esfínter pilórico con frecuencia de tres a cinco por minuto. El ciclo se divide en tres partes:

- Fase de propulsión.
- Fase de mezclado y vaciado.
- Fase de molienda y retropropulsión. (Figura 4)

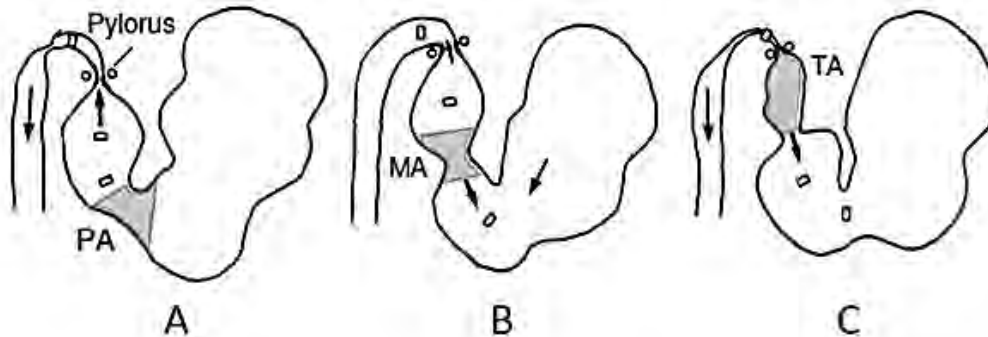


Figura 4. Ciclo de onda peristáltica. Imagen sustraída de Bellman et al, (2016).

En caso contrario, si el duodeno se llena demasiado, se inhibe la movilidad gástrica y se pospone la recepción de más quimo. Las funciones del estómago son almacenar alimentos, iniciar la digestión de las proteínas, eliminar bacterias por medio de la acidez del jugo gástrico y hacer pasar quimo hacia el intestino como un material pastoso (Saladin, 2013).

Vaciado del estómago.

Después de haber comido, el estómago contiene al menos 1.5 L entre sólidos, líquidos y secreciones gástricas. El vaciado tardará por lo menos 3 horas en realizarse. Algunas de las variables que modificarán el tiempo de vaciado son el tiempo suficiente para neutralizar el ácido clorhídrico y presencia de grasas, además del tiempo de digestión y la absorción de nutrientes.

Cuando están presentes líquidos y alimentos sólidos digeribles, el estómago se contrae de 3 a 4 veces por minuto, lo que resulta en la trituración de los sólidos digeribles mediante el movimiento. El contenido del estómago comienza a dirigirse a través de una parte del píloro abierto. Las partículas indigeribles de mayor tamaño que la abertura del píloro no se puede vaciar y son regresadas al estómago, de tal forma que se repite el ciclo hasta que sean lo suficientemente pequeñas para pasar por el píloro y quede vacío el estómago. El antro del estómago contiene aproximadamente unos 30 mL de quimo que no se ha vaciado. Cuando una onda peristáltica pasa hacia abajo del antro, este vierte de 3 a 5 mL de quimo por eyección

hacia el intestino y en promedio hay 3 eyecciones por minuto, lo cual se ilustra en la figura 5.

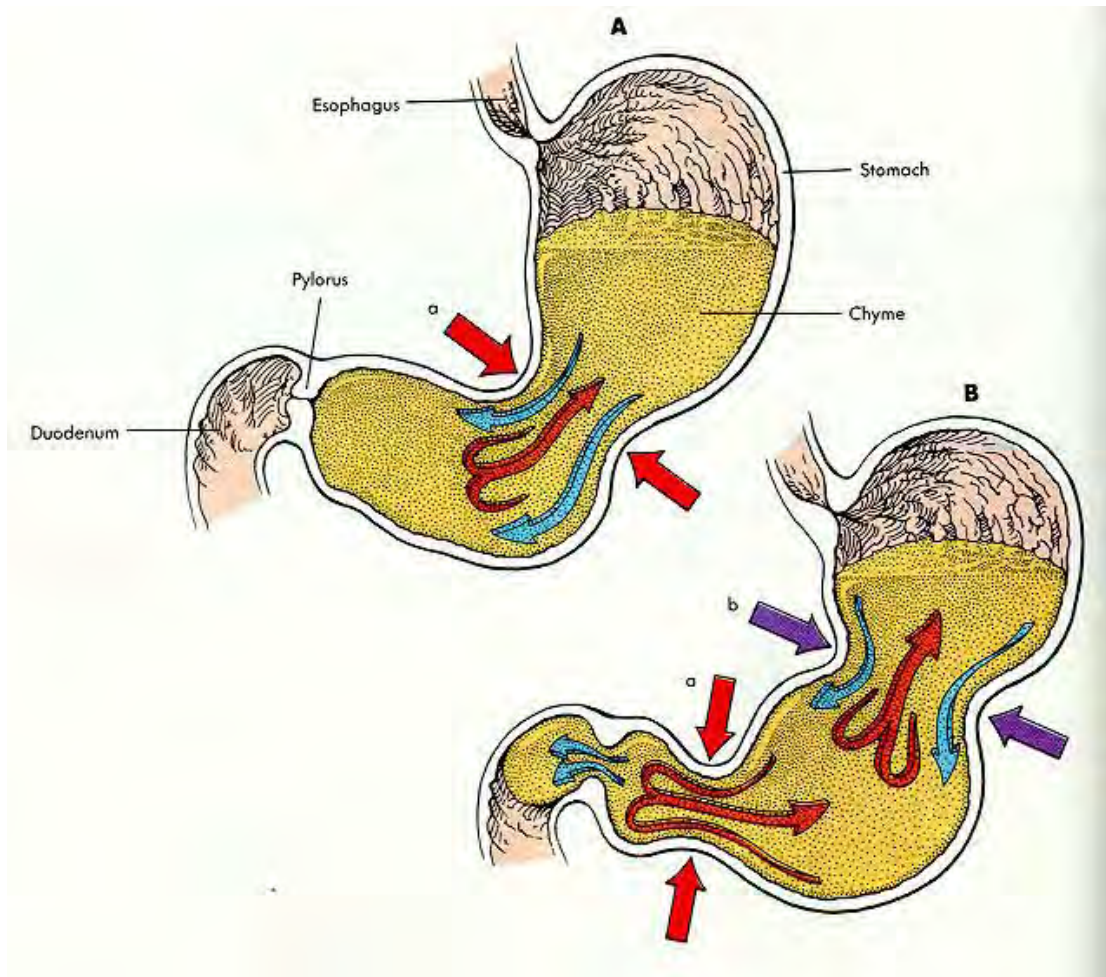


Figura 5. Volumen de eyección determinada por el píloro. Adaptada de: <https://www.emaze.com/@AllQTZIL/Glosario-Sistema-Digestivo>.

Los líquidos se vacían más rápidamente que los sólidos. Para los líquidos, se puede describir fácilmente el tiempo que estarán en el estómago y pueden ser descritos por una ecuación de primer orden. Una descripción promedio del comportamiento del vaciado de líquidos en el estómago es representado en la Figura 6.

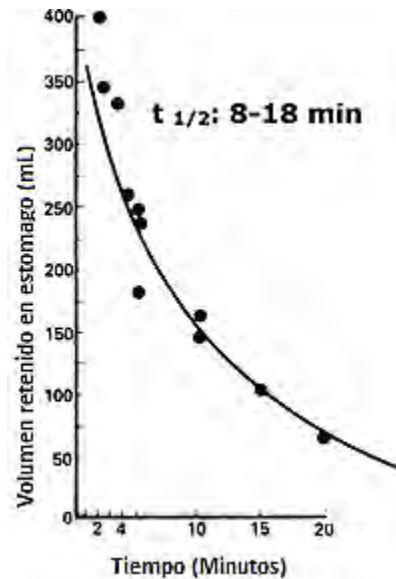


Figura 6. Sustraída de (Rollan, 2016) de: http://www.powershow.com/view1/280359-ZDc1Z/Motilidad_y_Vaciamento_G_powerpoint_ppt_presentation.

El vaciado de líquidos es regulado por 3 efectos nutricionales de los líquidos, factores que tengan una densidad calorífica aproximada de 200 kcal/h; el contenido isotónico se vacía con más rapidez que el contenido hipotónico o hipertónico y de la acidez del quimo al convertirse en quilo al pasar hacia el intestino.

Desde el punto fisiológico, el vaciado de los líquidos dependerá de 4 factores:

- Actividad motora (existencia del gradiente o diferencia de presión en el estómago).
- Actividad motora antral.
- Abertura para poder drenar el contenido del estómago al intestino, determinada por el píloro.
- Comienzo de la actividad motora en el intestino delgado.

Mientras que para el vaciamiento gástrico de sólidos digeribles se puede describir, como un tiempo medio siempre y cuando la partículas del vaciado sean menores a 1 mm³ (Figura 7).

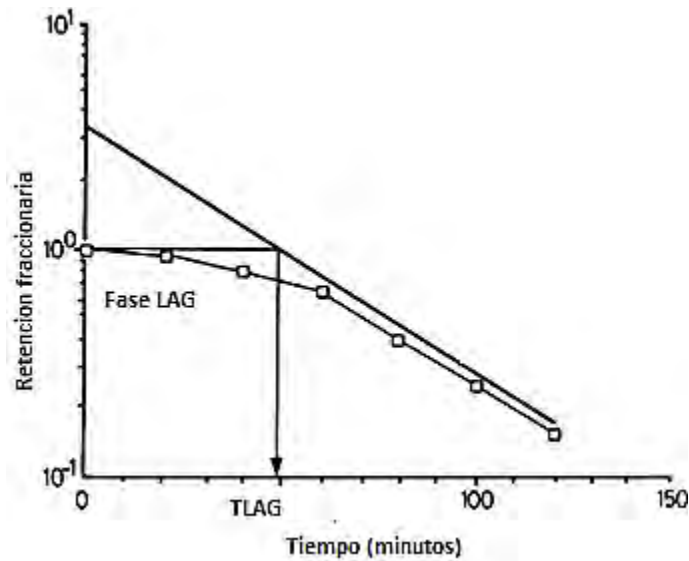


Figura 7. Sustraída de (Rollan, 2016) en: http://www.powershow.com/view1/280359-ZDc1Z/Motilidad_y_Vaciamiento_G_powerpoint_ppt_presentation.

Simulaciones del estómago o modelos.

Hasta ahora, no se ha estudiado ampliamente el vaciado gástrico de gran ingesta de sólidos en los seres humanos. Las únicas técnicas utilizadas hasta la fecha han sido de serie de rayos x, evaluaciones de sólidos radiopacos y externa gammagrafía de radio-marcado consumido durante la ingesta de materiales. La utilización de estas técnicas está limitada por la necesidad de equipo especializado, por la exposición a la radiación y los costos. (Mojaverian et al, 1985)

Mojaverian et al (1985) realizaron pruebas en las que se usa una cápsula que puede ser detectable y puede dar lecturas de pH, así es como se puede saber el tiempo que tarda en vaciar el estómago, para ello se usaron personas sanas que aceptaron la prueba.

Se formaron tres diferentes grupos para el estudio: a) el primer grupo constaba de un ayuno y un desayuno ligero; b) el segundo grupo era también con ayuno, desayuno ligero y posteriormente un aperitivo y c) el último un desayuno estándar, además de beber agua antes de la prueba.

De acuerdo con estos estudios, el primer grupo tenía un tiempo medio de vaciamiento entre 30 minutos a dos horas, mientras que el segundo grupo tardó de 14 a 16 horas ya que, como eran alimentados en más ocasiones, el estómago no dejaba de trabajar, y para el último grupo que tuvo un alimento ligero tardó aproximadamente dos horas. Los resultados de este estudio nos permitirán establecer el tiempo de trabajo del estómago de acuerdo al alimento ingerido, que

en nuestro caso se puede asociar a la viscosidad, que es una variable que se considerará en nuestro estudio.

Los requerimientos para una simulación correcta de los fenómenos que sucede en el estómago son muy variados, ya que este órgano recibe un gran número de variables como la estructura del alimento, el tamaño de partícula, el volumen, la composición, la viscosidad, el pH, la temperatura y las enzimas; y estas son variables de la cinética de la digestión, además de ser necesario considerar las fuerzas mecánicas generadas durante el mezclado gástrico (Boland et al, 2014).

Una de las simulaciones del tracto gastrointestinal ha sido realizada por Venema et al (2009), en el que el estómago es un contenedor de pared flexible rodeado por agua, para el control de temperatura y con los cambios en la presión del agua se consiguen mediante bombas rotativas activado por ordenador. Esto permite la mezcla del quimo por la alternancia de compresión y relajación de las paredes flexibles, simulando los movimientos peristálticos. Incluye además una descripción detallada de la simulación de los intestinos. Este modelo también llamado TIM-1 ha sido usado para la simulación de condiciones gastrointestinales de bebés, adultos jóvenes, ancianos y algunos animales como perros, cerdos y terneros. Las aplicaciones que se buscan en este tipo de simulaciones son para preparación de alimentos funcionales, usos farmacéuticos y el estudio de microorganismos.

Con base en la información de Bellmann *et al.* (2016), los modelos que estudian el comportamiento gástrico como el TIM-1 sólo cumplen requerimientos para la experimentación de la digestión. Se manifestaron por la calidad de los estudios de predicción de la bioaccesibilidad de nutrientes, compuestos bioactivos, y drogas (Bellmann *et al.*, 2016), pero es necesario contar un modelo más avanzado y considerar cuales deberían ser las variables a emplear en un modelo mucho más real desde el punto anatómico y fisiológico. Para ello se simularía una cinética precisa y así se obtendrían resultados fiables y reproducibles in-vitro sobre la conducta y destino de los alimentos.

Uno de los parámetros que consideran es la motilidad de las paredes del estómago, para lo cual se han empleado sensores de presión (0-350 mm Hg) y el pH (1-9). El segundo parámetro son los fluidos que se secretan, tanto de la parte salival como la gástrica, y todos los datos usados de la literatura se introdujeron en un programa que integra el tamaño de la comida, la secreción salival, el vaciado gástrico, etc. El último parámetro fue el vaciado gástrico, el cual se basa en la curva de ajuste de "Elashoff, Reedy y Meyer" (Bellmann *et al.*, 2016).

Las velocidades obtenidas por simulación numérica son de 0.8-7.6 cm/s (retropropulsión) mientras que el vaciado gástrico, al depender del tamaño de las partículas, requiere de un proceso de tamizado en el antro para evitar que se dirijan al esfínter pilórico, lo que provocaría el acumulamiento en el estómago.

Para la simulación de este otro modelo, llamado TIMagc, y poder solucionar el primer parámetro, se diseñó un estómago de acuerdo a sus tres partes principales que lo componen y se usa una válvula como esfínter pilórico (figura 8).

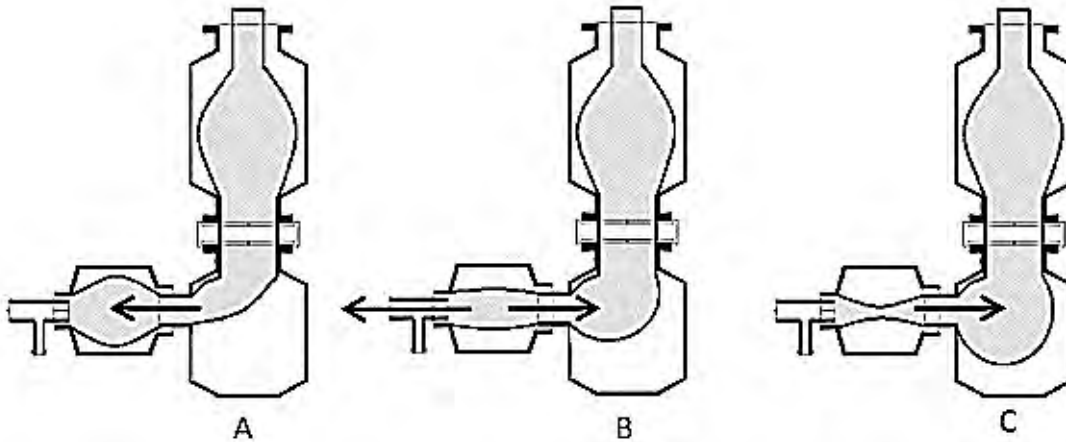


Figura 8. Simulación estomacal (Bellman et al, 2016).

De esta forma se pueden simular las tres fases de las ondas. La secreción de fluidos se lleva a cabo por medio de bombas de émbolo y el flujo es determinado por medio del *software*. Los resultados que se obtienen son similares a los reportados en la literatura en trabajo de simulación numérica; sin embargo, a pesar de obtener resultados que cumplan con otras pruebas, sigue siendo un trabajo difícil poder simular completamente el estómago, al no poder trabajar de manera adecuada con alimentos sólido-líquidos como el cereal y leche.

Otra de las formas en las que se ha estudiado el mezclado gástrico, es mediante análisis numérico, para ello se han basado en un modelo “Algoritmo de celosía-Boltzmann”, derivado de la ecuación de la física estadística (Chapman y Cowling, 1990)” (Pal et al, 2004), la cual puede predecir los movimientos y las interacciones de partículas en una malla. En este caso se emplea como referencia un estómago humano medido a partir de resonancia magnética que tiene un volumen de 330 mL. Sin embargo, el modelado del estómago se reduce a tan solo dos dimensiones debido a las complicaciones que tiene obtener información sobre la geometría estomacal en tres dimensiones.

Fue necesario considerar que el 35% del volumen del estómago es desalojado en los primeros 15 minutos de la ingesta del alimento, que la densidad del fluido era de 1 g/cm^3 , la viscosidad de 1000 cP y además de que necesitaron definir un “parámetro de mezcla”, y así poder simular el mezclado estomacal.

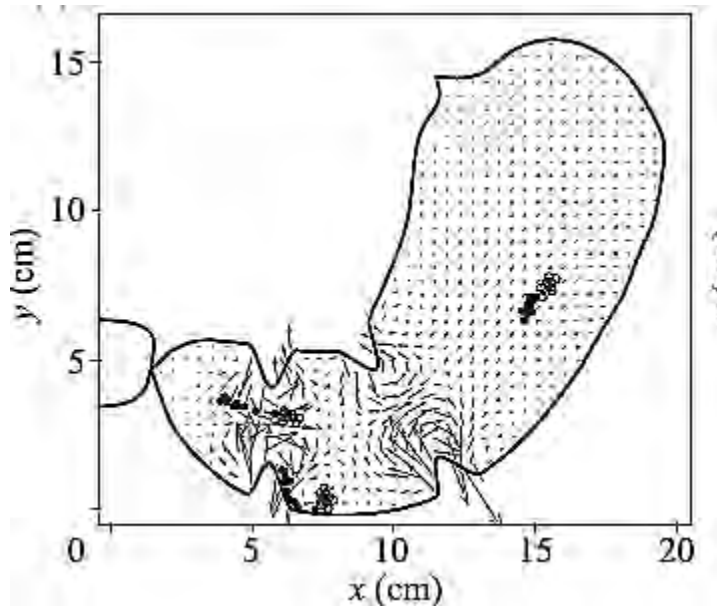


Figura 9. Simulación computacional del estómago de Pal et al (2004).

La simulación de los movimientos del estómago se basa en las tres fases de las ondas peristálticas de acuerdo al modelo computacional el resultado del movimiento se muestra en la figura 9.

Sin embargo, a pesar de que este modelo computacional pueda explicar la motilidad, el movimiento del fluido en el estómago y así poder obtener datos reales de estas características, el problema se genera al obtener datos del “parámetro mezcla”, los cuales no pueden ser obtenidos experimentalmente y sin olvidar que aún es un modelo 2D.

Otro de los modelos físicos que se han usado para simular el estómago es un dispositivo en forma de cono de un material flexible que se puede extender al recibir alimentos. Cuenta con un baño de agua para mantener la temperatura a 37°C y se va aplicando presión externa y así simular las ondas peristálticas. La adición del ácido se realiza desde un aro en la parte superior, el modelo se muestra en la figura 10.

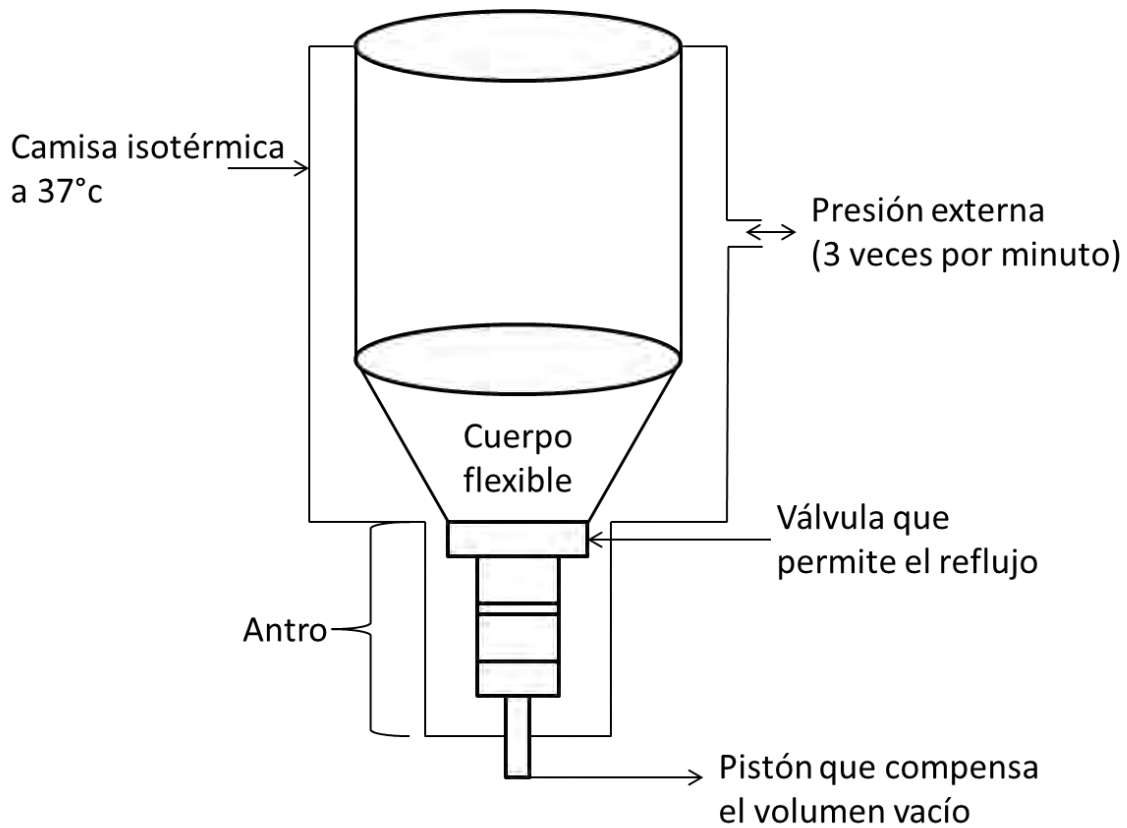


Figura 10. Simulación estomacal. Adaptada de Wickham et al (2012).

Los datos que requieren para emplear este modelo son pH, volumen de ácido a agregar, cantidad de enzimas, la temperatura y el tiempo medio de retención para que, con el modelo computacional, se puedan obtener datos como el tiempo de dilución de secreciones, reducción de tamaño de las partículas, transferencia de masa entre componentes y perfil de masa en el estómago, entre otros. Este modelo ha sido usado para analizar diferencias al ingerir fármacos y determinar la diferencia que hay entre los materiales que recubren cápsulas y cómo se vacía el contenido en el duodeno.

Por otro lado, la prueba de disolución se lleva a cabo en la industria farmacéutica con el fin de determinar la tasa de disolución de los sólidos, siendo el USP-II, ya descrito previamente, el método más utilizado. Sin embargo, este aparato no toma en cuenta los efectos hidrodinámicos, ya sea por los efectos de operación o geométricos, debido a que hay mucha variabilidad en los datos que se reportan de disolución provocando el retiro de diversos productos al no cumplir con la prueba de disolución. El proceso de disolución implica procesos de transferencia de masa, sólido-líquido, la erosión de las partículas y la desintegración de estas.

Debido a que la velocidad y la deformación de corte son herramientas importantes en la mecánica de fluidos, Armenante y Muzzio (2005) realizaron estudios de velocimetría láser Doppler (LDV por sus siglas en inglés) y la dinámica de fluidos computacional (CFD por sus siglas en inglés) y así predecir la distribución de la velocidad en el aparato. Para ello, emplearon el mismo aparato lleno a 900 mL a 50 RPM, y obtuvieron resultados que demuestran que el flujo tangencial es intenso comparado con el radial y axial, lo cual generaría espacios muertos en el recipiente, como se muestra en la figura 11.

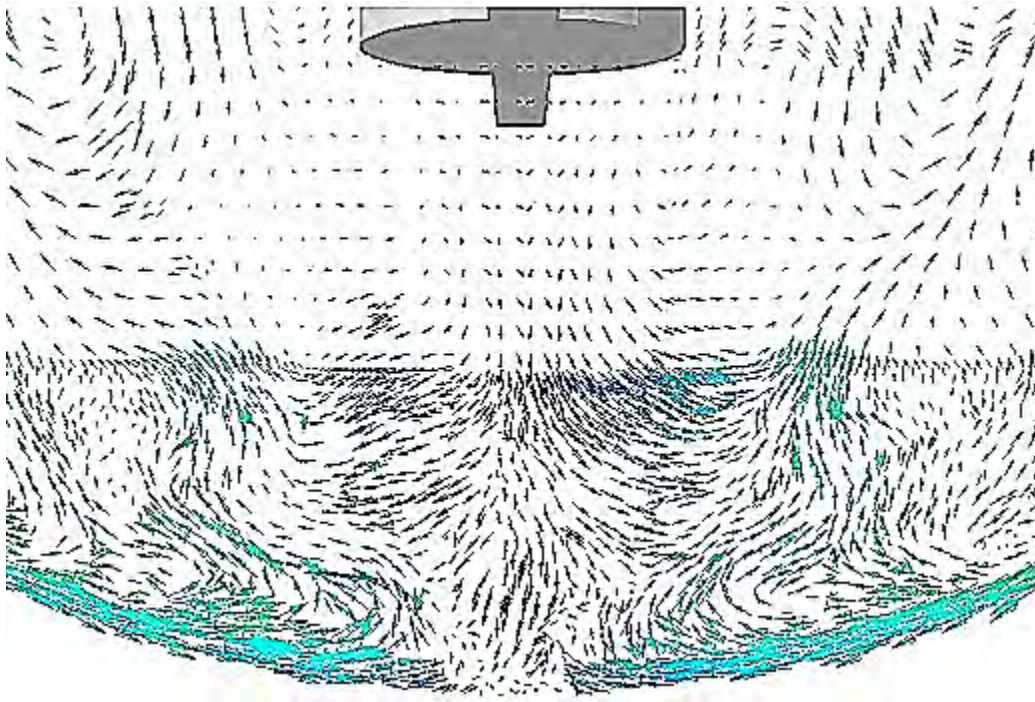


Figura 11. Velocidades del USP de Armenante y Muzzio (2005).

Se observó que los gránulos formados por la tableta tienden a dirigirse al centro y formar una especie de cono de partículas que comienzan a acumularse debajo del eje del agitador. Por otro lado, las diferencias de velocidad observadas en los campos de flujo provocan que una tableta al dejarse caer en un lugar y con el cambio de posición al comenzar a girar haya un efecto dramático en el campo de velocidad que rodea la tableta. Otro efecto que se tendría es que cambiaría la capa límite de la tableta-fluido debido al cambio de velocidad de agitación, lo que implica que la posición de la tableta sea muy importante para iniciar este tipo de prueba. Por lo tanto, ellos proponen una serie de recomendaciones para que las pruebas de disolución puedan ser mejoradas y tener menor error de variabilidad.

Las recomendaciones que mencionan en el artículo son:

1. "Reconocer que las pruebas de disolución, en su forma actual, se basa en una comprensión insuficiente de los correspondientes principios mecánicos.
2. Abandonar la práctica de la pre-asignación de la variabilidad de la prueba basada en el uso de tabletas de calibrador. En su encarnación actual, producto de la variabilidad y el test variabilidad no se puede de- acoplado.
3. Abandonar la práctica de la calibración de la disolución del equipo. El instrumento es simple. Si está funcionando correctamente, no debe ser necesario calibrar (por supuesto, debe ser adecuadamente mantenidos).
4. Adoptar criterios basados en la variabilidad total, hasta una mejor prueba carente de variabilidad intrínseca está diseñada, optimizada y aplicados.
5. Empezar un esfuerzo de largo plazo para entender de liberación de fármacos con dosis unitarias de los primeros principios, y el uso de los nuevos conocimientos científicos para diseñar una prueba mejor, o mejor aún." (Armenante & Muzzio, 2005).

FEUM MGA 0291. DISOLUCION

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada "de disolución", es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Por lo anterior, es de suma importancia la calificación o evidencia documentada de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado y entrenado para ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia, sea nacional o internacional, mediante un certificado de calidad, o en su caso, la documentación pertinente de un laboratorio acreditado. (Secretaría de salud, 2014)

Dada la complejidad de la prueba y con el fin obtener resultados confiables y reproducibles, es necesario considerar algunas de las siguientes recomendaciones:

- Calificar y calibrar el aparato de disolución con instrumentos y materiales con trazabilidad a un certificado nacional o internacional de calidad y de manera periódica
- Evitar la presencia de gases disueltos en la media de disolución.
- Ninguna parte del equipo, ni el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con el movimiento, agitación o vibración ajena al que produce la rotación normal de los ejes o flechas.

- Los materiales del aparato o auxiliares no deben reaccionar o interferir con la muestra.
- Cada vaso y su tapa, flecha o vástago, canastilla, propela, jeringa o dispositivo para toma de muestra, porta filtro y su sonda o cualquier otro dispositivo pertinente, debe estar claramente identificado, a fin de ocupar siempre el mismo lugar en el aparato. (Secretaria de salud, 2014)

DESCRIPCION DE LOS APARATOS

La figura 12 muestra el equipo de mezclado empleado para la realización de pruebas de disolución, el cual está constituido por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa. Debe de ser de vidrio o de un material inherente y transparente, de forma cilíndrica y de fondo semiesférico en un intervalo de altura de 160 a 210 mm y con un diámetro interno entre 98 a 106 mm, con capacidad de 1 L. La tapa debe de ser ajustada para evitar la evaporación y permitir colocar el termómetro. El baño de agua debe mantener la temperatura del medio de disolución aproximado de 37 ± 0.5 °C, además de permitir la visualización del desarrollo de la pruebas
- Un eje transmisor. Debe de ser de acero inoxidable 316 de 6.3-6.5 mm o de 9.4-10.1 mm de diámetro. Deberá de estar colocado en el centro del vaso con un descentramiento máximo de 2 mm respecto al eje vertical del vaso.
- Un regulador de velocidad de rotación. Debe de mantener la velocidad constante de acuerdo a la monografía del producto.
- Una canastilla. Está formada por dos partes, la primera es la parte superior, la cual está unida al eje transmisor y es de acero inoxidable AISI 316, tiene un orificio de salida de 2 ± 0.5 mm de diámetro, está unida la parte inferior por medio de tres grapas o un empaque que permita colocar la muestra en el interior de la canastilla, mientras que la parte inferior es de acero inoxidable AISI 316, formando un cilindro de 37 ± 3 mm de alto por 22.2 ± 1 mm de diámetro externo. (Secretaria de salud, 2014)

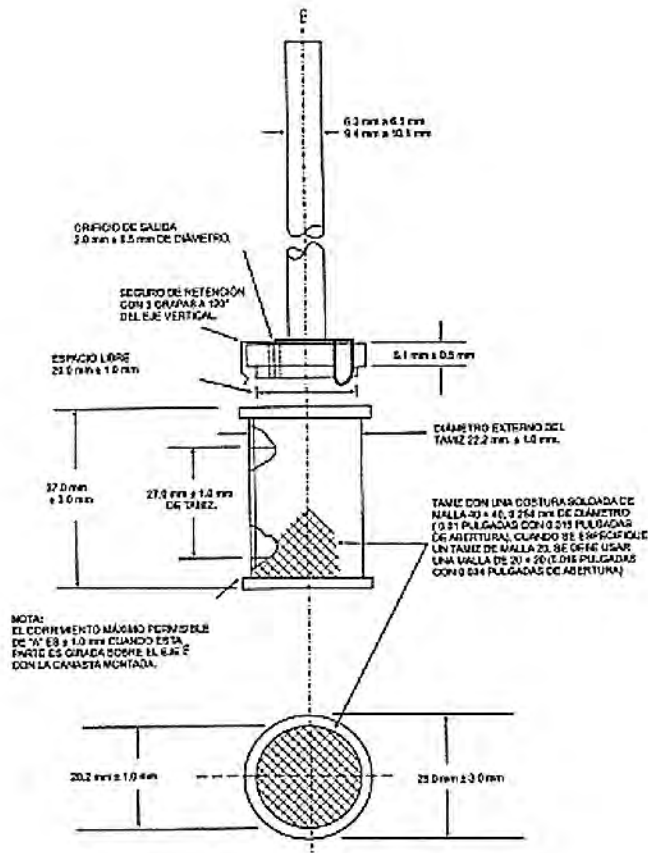


Figura 12. Descripción del aparato para medir disolución. Sustraída de (Secretaria de salud, 2014).

Calibración mecánica de los aparatos

La calibración y control de las variables tanto mecánicas como operacionales establecidas en el MGA 0291, deben efectuarse con instrumentos o herramientas calibrados y deben cumplir con la documentación y registros pertinentes. La calibración mecánica del aparato requiere de una serie de instrumentos calibrados sean digitales o analógicos, tales como un termómetro o termopar, tacómetro, cronómetro, dispositivo calibrador para centrado, medidor de vibraciones, profundidad, bamboleo o balanceo, desviación de la verticalidad, nivel horizontal. Los usuarios de estas herramientas e instrumentos, deben contactar con el proveedor de los mismos (Tabla 1 y 2). (Secretaria de salud, 2014)

Tabla 1. Variables mecánicas y sus consideraciones para aparatos y equipos.

Variable	Especificaciones	Instrumento	Descripción	Observaciones
Nivelación de la placa de soporte	< 0.5°	Nivel digital o analógico	Medir en el centro de la placa, en dos direcciones perpendiculares	Medir con el baño de agua
Verticalidad de la flecha	< 0.5	Medidor de inclinación digital	Medir en dos dimensiones perpendiculares a la horizontal de referencia	Medir cada dispositivo de agitación ya colocados en su respectivo lugar
Verticalidad del vaso	< 1°	Medidor de inclinación digital	Medir en la parte interna y recta de los recipientes	Medir cada vaso colocado en su lugar, es posible hacer ajustes con cinta adhesiva o similar para lograr la verticalidad
Velocidad de rotación del dispositivo de agitación	2 RPM o 4% el que resulte mayor	Tacómetro	Medir 50 RPM, 100 RPM 150 RPM	Medir para cada uno de los elementos de agitación, colocado en su lugar preestablecido

Tabla 2. Variables operacionales al trabajar con equipos de disolución.

Variable	Especificaciones	Observaciones
Volumen del medio	+ 1% del especificado	El volumen se mide a temperatura ambiente. El material empleado debe estar calibrado
Equilibrio y temperatura del medio	± 0.5 °C. Equilibrar el volumen específico a 37 °C. La temperatura entre cada vaso no debe ser mayor a 0.2 °C.	Usar termómetro
Tiempo de toma de muestra	La indicada en la monografía respectiva, ± 2 % expresada en segundos o minutos	Emplear cronómetro calibrado. En caso necesario escalonar la toma de muestra para que cumpla con el tiempo de muestreo
Punto y volumen de muestra	Tomar la muestra en la zona central entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta. No tomar a menos de 1 cm de la pared.	

2. Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un modelo físico que permita emular el proceso de mezclado gástrico que se lleva a cabo en el estómago.

Objetivos particulares

Determinar los factores críticos del modelo físico que intervienen en el proceso de mezclado gástrico.

Comprobar la eficiencia del modelo físico desarrollado en pruebas de tiempo de disolución de fármacos.

3. Materiales y métodos

3.1 Equipo de mezclado

El arreglo experimental utilizado para simular las funciones del estómago humano se muestra en la figura 13, el cual consta básicamente de un equipo de mezclado y una interfaz gráfica.



Figura 13. Equipo de mezclado para el estudio experimental.

El equipo de mezclado está formado por una estructura metálica de 410 cm de altura y una base cuadrada de 200 mm, así como de un tanque agitado con una capacidad de 500 mL, un agitador de doble hélice (una ascendente y una descendente), un recipiente contenedor del tanque agitado, un dinamómetro y el motor que permite hacer girar los agitadores. En la parte superior de la estructura se encuentra el motor que a su vez estará unido al agitador por medio de un acoplamiento.

Se utiliza un tanque cilíndrico transparente de vidrio de 90 mm de diámetro interior y 120 mm de altura; la altura del nivel del líquido es de 110 mm para que el agitador quede completamente cubierto. El tanque agitado se encuentra en una camisa cuadrada que reduce los efectos de distorsión óptica debido a la curvatura del tanque agitado.

Se diseñó un programa de control en *LabView®*, el cual permite controlar la velocidad de rotación, el tiempo de experimentación y el tiempo de giro en cada sentido del agitador. La interfaz gráfica se presenta en la figura 14. Dicha interfaz cuenta con un selector de tiempo que permite determinar el tiempo que estará encendido el programa funcionando a las condiciones que se hayan determinado; el segundo selector de tiempo permitirá determinar el tiempo que deberá de girar en cada uno de los sentidos y del lado derecho un potenciómetro que permite regular las velocidades del agitador (las velocidades mostradas en la imagen son medidas sin ningún fluido).



Figura 14. Interfaz gráfica de control de rotación del motor y tiempo en cada sentido.

3.2 Fluidos

Para determinar los fluidos a utilizar para caracterizar el sistema es necesario tener en cuenta que el estómago recibe el bolo alimenticio cuya viscosidad depende del tipo de alimento ingerido, el cual puede ser desde un líquido como el agua que presenta una viscosidad de 1 cP hasta trozos de carne masticado (mezclado con saliva), que es considerado como un semisólido y una viscosidad muy alta.

Uno de los fluidos seleccionado es una solución de maltodextrinas comercial (tipo miel *Karo*®), el cual es un fluido newtoniano viscoso. En la tabla 3 se presentan las propiedades de los fluidos seleccionados, los cuales fueron soluciones de miel diluidas en agua.

Tabla 3. Propiedades físicas de los fluidos a seleccionar. Viscosidad medida de 10 a 100s⁻¹.

Fluido (% v/v) de miel	Densidad [kg/m ³]	Viscosidad (Pa·s)
25	1047.95	0.0023
50	1129.00	0.0106
60	1151.12	0.2261
80	1215.98	0.7927
100	1307.84	5.6672

3.3 Diseño experimental

Con el fin de determinar los factores críticos que intervienen en el proceso de mezclado se realizó un diseño experimental factorial fraccionado 2³·3¹. Las variables consideradas fueron viscosidad (tres niveles), el tiempo de rotación, velocidad de rotación y el sentido de rotación, cada uno de ellos con dos niveles.

Es necesario considerar que existen dos variables que no son mencionadas pero que pudiesen modificar las características del fluido, las cuales son la temperatura y la presión que, para el presente estudio se consideran constantes.

Primero es necesario realizar el diseño de experimentos para el diseño 2^3 , mostrados en la tabla 4.

Tabla 4. Diseño de experimentos a una sola viscosidad.

Experimento	Velocidad	Duración de sentido de rotación	Sentido de rotación de inicio
1	+	+	+
2	+	+	-
3	+	-	+
4	+	-	-
5	-	+	+
6	-	+	-
7	-	-	+
8	-	-	-

La tabla 4 solo representa las variables que cuentan con dos niveles de acuerdo al diseño de experimentos, por lo que hace falta combinar los valores de la tabla 4 con los tres niveles que se usarán en la variable viscosidad, lo que dará lugar a la tabla 5. La serie de experimentos se repetirá para cada uno de los niveles de viscosidad considerados, que teóricamente será uno de valor mínimo, máximo y un intermedio.

Tabla 5. Diseño de experimentos completo.

Experimento	Viscosidad	Velocidad	Duración de sentido de rotación	Sentido de rotación de inicio
1	Fluido de trabajo 1,2 y 3.	+	+	+
2		+	+	-
3		+	-	+
4		+	-	-
5		-	+	+
6		-	+	-
7		-	-	+
8		-	-	-

Debido a que el diseño de experimentos es grande al consistir en 24 pruebas, es necesario realizar un diseño de experimentos fraccionado para el mejor manejo de información y así disminuir la cantidad de reactivos consumidos y de pruebas.

Por tal motivo se genera un diseño de experimentos fraccionado como el mostrado en la tabla 6.

Tabla 6. Diseño experimental fraccionado para la experimentación.

Experimento	Viscosidad	Velocidad	Duración de sentido de rotación	Sentido de rotación de inicio
1	-1	-	-	+
2	0	-	-	+
3	1	-	-	+
4	-1	-	+	-
5	0	-	+	-
6	1	-	+	-
7	-1	+	-	-
8	0	+	-	-
9	1	+	-	-
10	-1	+	+	+
11	0	+	+	+
12	1	+	+	+

Tiempo de rotación

Desde el punto de vista fisiológico, durante el mezclado gástrico se generan de 3 a 5 ondas peristálticas por minuto, por lo que el tiempo que girará el agitador en cada sentido será determinado por 3 ondas por minuto como nivel mínimo y como nivel máximo 5 ondas por minuto, lo que experimentalmente se hará con un cambio en el sentido cada 12 segundos en el nivel mínimo y 20 segundos en el nivel máximo.

Se diseñó un agitador de doble hélice (Figura 29), con el cual se lograron los movimientos ascendentes y descendentes y así simular el movimiento de contracción y expansión que se tiene dentro del estómago. Sin embargo, se consideró el sentido de rotación como otra variable, siendo los valores mínimos y máximos el giro en el sentido de las manecillas del reloj y el sentido contrario, respectivamente.

3.4 Colorimetría

La técnica de colorimetría se basa en el cambio de color del fluido que será mezclado por medio de un agitador, para lo cual se emplea un reactivo sensible a los cambios de pH. Se empleó bromocresol verde, el cual cuando el pH es neutro el reactivo es de color verde, en estado básico ($\text{pH} > 7$) el color es azul y en estado ácido ($\text{pH} < 7$) el color es amarillo.

El tiempo que requiere el fluido en cambiar de color corresponde al “tiempo de mezclado”, sin embargo, esta técnica es muy dependiente del observador, por lo cual el tiempo requerido para el cambio de color se convierte en un parámetro subjetivo.

3.5 Procedimiento

A continuación se presenta el procedimiento utilizado para las pruebas y la determinación del tiempo de mezclado.

Se prepararon dos litros de soluciones acuosas de miel en concentraciones de 25% y 50% v/v, más un litro de cada uno de ellas para la camisa que rodea el tanque agitado y así minimizar las posibles distorsiones ópticas generadas por la curvatura del tanque.

En la parte frontal, se colocó una videocámara para grabar los experimentos y determinar correctamente el tiempo de mezclado. En la interfaz gráfica se seleccionan los parámetros de operación como los son la velocidad angular y el tiempo y sentido de operación.

4. Resultados y discusión

4.1 Caracterización del agitador

En todo proceso de mezclado es importante conocer el gasto energético, lo cual es función de las propiedades de los fluidos a mezclar, la configuración del tanque y el agitador a emplear. Una forma de determinar el consumo energético se basa en la obtención de la relación que existe entre la potencia consumida y la velocidad de agitación. En el presente estudio, se empleó una solución newtoniana de densidad de 1260 kg/m^3 y viscosidad de $1.81 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. En lo que respecta al agitador se empleó un agitador de doble hélice de 7.5 cm de diámetro.

Una forma común de representar la potencia consumida durante la agitación de un fluido se basa en la relación que existe entre el número de potencia y el número de Reynolds.

El número de potencia se define mediante la siguiente expresión:

$$N_p = \frac{P}{\rho N^3 d^5} \quad (1)$$

Donde P es la potencia consumida definida por $P = \omega \tau = 2 N \pi \tau$, siendo ω y τ , la velocidad angular del agitador y el par de torsión, respectivamente.

Por otro lado, el número de Reynolds está definido por la siguiente expresión:

$$Re = \frac{\rho N d^2}{\mu} \quad (2)$$

donde ρ es la densidad del fluido, N es la velocidad del agitador, d es el diámetro del agitador y μ es viscosidad dinámica.

En la figura 15 se presenta la relación que existe entre la potencia del agitador y la velocidad del agitador, en la cual se observa un comportamiento exponencial.

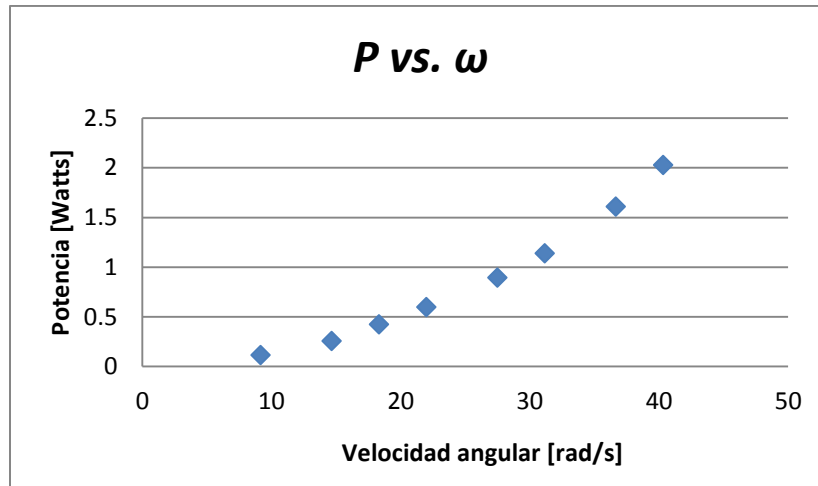


Figura 15. Curva de potencia vs velocidad angular.

Por otro lado, la figura 16 muestra los resultados del consumo de potencia en forma adimensional en términos del número de potencia en función del número de Reynolds.

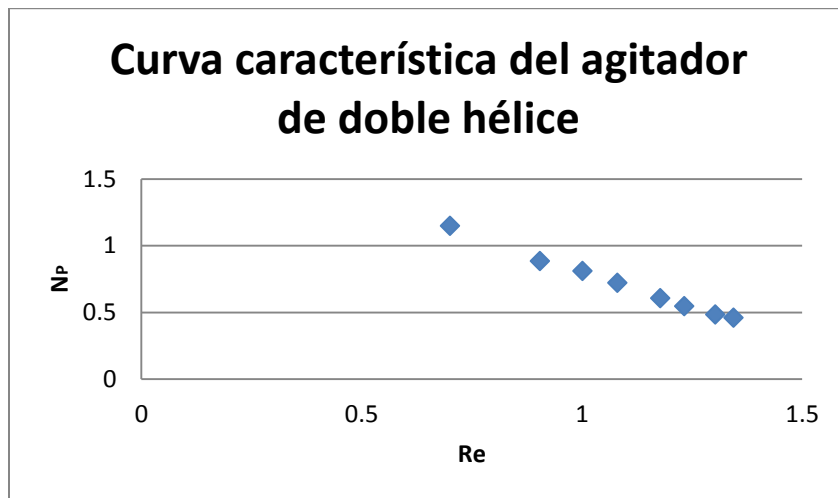


Figura 16. Curva característica del agitador de doble hélice.

Se puede observar que el número de potencia mantiene una relación lineal descendente, la cual corresponde al régimen laminar del agitador. El emplear escala logarítmica en ambos ejes, el resultado de la regresión lineal es una ecuación de potencia con un coeficiente de correlación aceptable ($R^2 = 0.9953$).

Por extrapolación es posible conocer el valor de K_P del agitador, el cual es un parámetro característico del agitador, el cual se puede obtener de acuerdo a la ecuación 3.

$$N_P = \frac{76.078}{Re^{1.073}} \quad (3)$$

De la ecuación (3) se observa que el exponente del número de Reynolds se muy cercano a la unidad, lo que concuerda con la teoría, la cual establece que el número de potencia es inversamente proporcional al número de Reynolds en el régimen laminar.

Calculando el número de Reynolds de acuerdo a las velocidades de trabajo, se obtendrán los siguientes datos del número de Reynolds y con ello poder asegurar en el tipo de régimen en el que se trabaja y se podrá extrapolar para poder conocer el número de potencia que corresponde a las velocidades de trabajo (Tabla 7), para hacer las consideraciones de energía para un mezclado adecuado.

Tabla 7. Identificación de régimen en velocidades seleccionadas.

RPM	RPS	Re	Np
14.500	0.242	0.832	92.678
37.500	0.625	2.152	33.434

Conociendo los valores de ambos números adimensionales y corroborándolos en la gráfica 17, será una forma más adecuada de asegurar de que la zona de trabajo de las experimentaciones es la zona laminar de acuerdo a la curva característica del agitador y se trabajara en una zona más estudiada y estable, ya que es donde el fluido se mueve ordenadamente lo que permite para la experimentación una mejor visibilidad de la operación de mezclado.

4.2 Tiempo de mezclado

En la tabla 8 se muestran los tiempos de mezclado para la mezcla 25% v/v miel-agua.

Tabla 8. Tiempo de mezclado para el fluido 25% V/V.

Duración [s]	Velocidad [RPM]	Inicio de giro	Tiempo de mezclado [min]	
12	15	Derecha	1.833	2.833
12	37.5	Izquierda	0.517	0.433
20	15	Izquierda	1.017	0.983
20	37.5	Derecha	0.400	0.517

Por otro lado, en la tabla 9 se presentan los tiempos de mezclado para el fluido (50% v/v) miel-agua.

Tabla 9. Tiempo de mezclado para el fluido 50% V/V.

Duración [s]	Velocidad [RPM]	Inicio de giro	Tiempo de mezclado [min]	
12	15	Derecha	18.000	8.000
12	37.5	Izquierda	1.067	0.933
20	15	Izquierda	49.000	52.000
20	37.5	Derecha	1.333	1.083

Al incrementar la viscosidad del fluido, el tiempo de mezclado aumenta aproximadamente cinco veces teniendo como base los valores de tiempo de mezclado con las condiciones mínimas de cada variable. Los tiempos de mezclado para la miel pura se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Tiempo de mezclado para miel pura.

Duración [s]	Velocidad [RPM]	Inicio de giro	Tiempo de mezclado [min]	
12	15	Derecha	150	160
12	37.5	Izquierda	66	48
20	15	Izquierda	70	68
20	37.5	Derecha	42	43

La figura 17 muestra el patrón de flujo observado al inicio del proceso de mezclado para una solución de miel con viscosidad 0.033 Pa·s. En este caso, se observa que la mayor cantidad de colorante se encuentra en la parte superior y apenas una pequeña cantidad de trazador empieza de descender.



Figura 17. Presencia de trayectoria de trazador para el caso 1.

Sin embargo, el efecto de dispersión del trazador será mayor una vez que el agitador cambie de sentido de rotación, como lo muestra la figura 18.



(a)



(b)

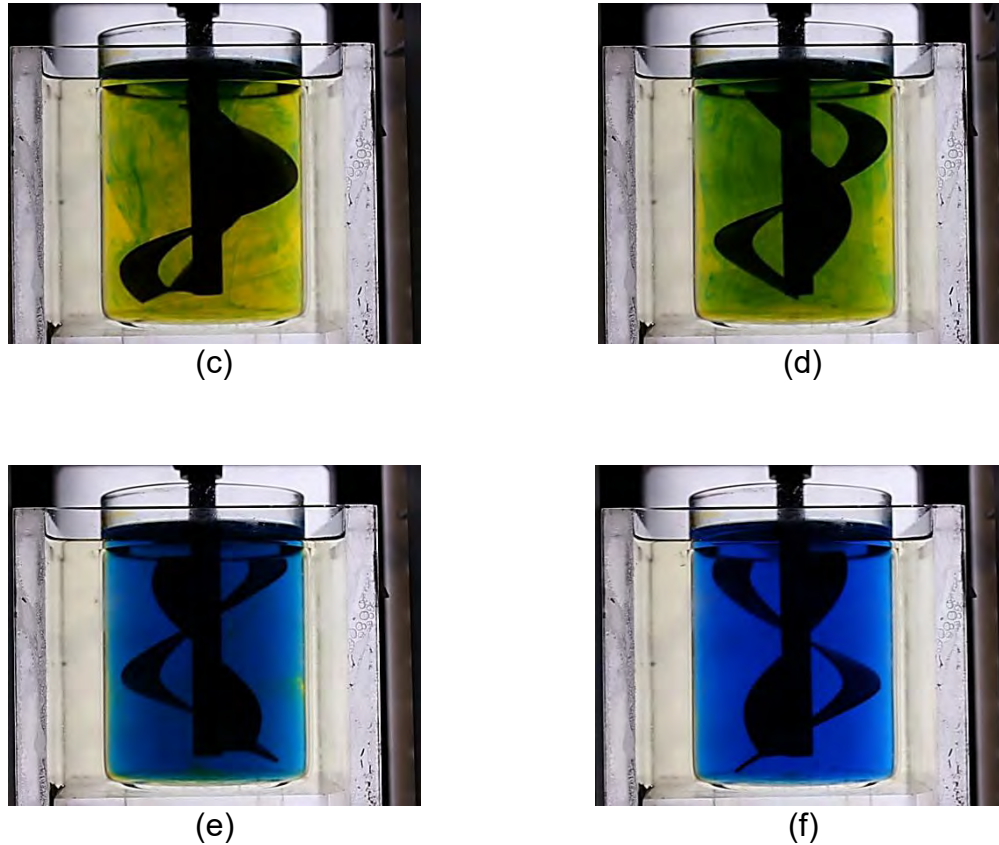
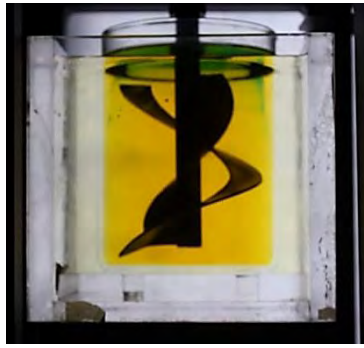


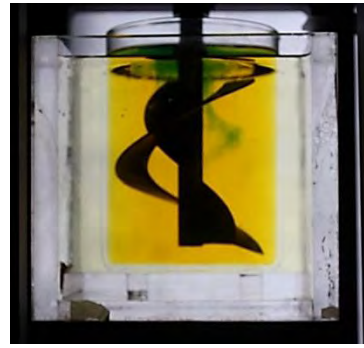
Figura 18. Ciclo de mezclado a 15 rpm inicial: a) 36 min.; b) 43 min.; (c) 43.33 min.; (d) 43.66 min.; (e) 46 min.; (f) 49 min.

En esta figura se puede observar la secuencia completa del proceso de agitación, siendo evidente el efecto del cambio de sentido de rotación (figuras 18 c y d) y finalmente una vez que el trazador circula por todo el tanque de mezclado se puede considerar que el fluido ha sido homogenizado con lo cual se puede establecer el tiempo de mezclado.

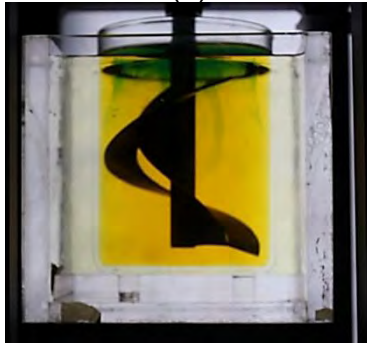
Por otro lado, cuando la velocidad inicial de rotación se incrementa a 37.5 rpm, se observa una mayor dispersión del trazador hasta la mitad del tanque agitado, como lo muestra la secuencia presentada en la figura 19.



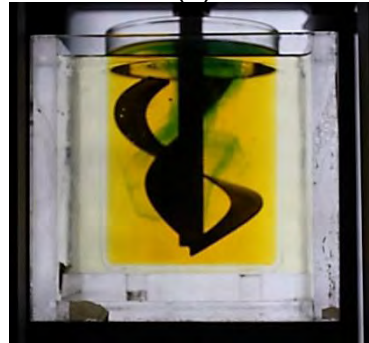
(a)



(b)



(c)



(d)



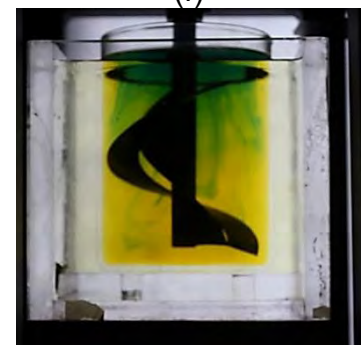
(e)



(f)



(g)



(h)



Figura 19. Ciclo de mezclado a 37.5 rpm inicial: (a) 28.6 min; (b) 28.8 min; (c) 35.8 min; (d) 36 min; (e) 36.1 min; (f) 36.2 min; (g) 45.8 min; (h) 46 min; (i) 48.8 min; (j) 49 min.

El cambio en las trayectorias de trazador se presenta hasta el minuto 28.6, cuando las trayectorias internas del trazador alcanzan la parte inferior del vaso y las externas continúan en la mitad del tanque, repitiéndose este ciclo hasta que las trayectorias de trazador son de mayor extensión usando como referencia la parte media del tanque (figuras 19 a y b).

En la experimentación ya existe la presencia de ambas trayectorias de trazador, y comienzan a abarcar una mayor proporción para el cambio de color en el tanque (Figura 19 c y d). Sin embargo, los cambios de color comienzan a existir solamente en la parte superior del tanque, en donde las trayectorias de trazador ya no comienzan a ser apreciables, ya son zonas en las que el mezclado es parcial (Figuras 19 e y f). Finalmente, al minuto 48.8 y 49, respectivamente, las trayectorias de trazador comienzan a predominar de la misma forma ahora en la parte inferior y ya solo es cuestión de que el mezclado sea completado en las paredes del recipiente y determinar el TM.

4.3 Análisis estadístico

Al inicio de los experimentos se analizó la variable “inicio de giro del motor”. Las primeras pruebas realizadas demostraron que este factor es poco importante ya que los tiempos de mezclado variaban a menos de 3-4 segundos, razón por la este factor no fue considerado en el diseño de experimentos. Las variables consideradas fueron la viscosidad, la velocidad de rotación y el tiempo de giro, y como variable de respuesta el tiempo de mezclado del fluido (TM).

Para el análisis estadístico se empleó el software “Statgraphics”, el cual permite obtener una ecuación que estadísticamente permite estimar el tiempo de mezclado

del arreglo experimental propuesto en este trabajo, lo cual no es posible mediante otros paquetes de cómputo.

En la tabla 11 se presente el efecto de las variables que se analizaron, tanto las variables individuales como las interacciones entre dos y tres factores. La primera columna será de la estimación de cómo afecta cada factor al valor del tiempo de mezclado, la segunda columna describe los valores errores de muestreo de cada variable.

Tabla 11. Efectos estimados para el TM preliminar y error estadístico.

<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Estadístico</i>	<i>V.I.F.</i>
Promedio	16.427	4.47219	
A:Viscosidad	79.8091	6.32464	1.0
B:Velocidad	-30.646	8.94439	3.0
C:Duración	18.854	8.94439	3.0
AA	49.0869	10.9546	1.0
AB	-30.5259	6.32464	1.0
AC	-24.7884	6.32464	1.0
BC	5.92025	5.16404	1.0
AAB	-1.07812	10.9546	3.0
AAC	-44.3156	10.9546	3.0
ABC	17.5466	6.32464	1.0

Para el análisis de la tercera columna es necesario conocer primero que es el V.I.F. (*Variance Inflation Factor* por sus siglas en inglés) y la multicolinealidad, la cual se presenta cuando una variable está relacionada o hay cierta dependencia entre ellas, lo que provoca errores en los valores de los coeficientes de regresión, mientras que el F.I.V. es el que mide la varianza de los coeficientes (ver la tabla 12).

Tabla 12. Criterios para el valor FIV.

FIV	Estado del predictor
FIV = 1	No correlacionado
1 < FIV < 5	Moderadamente relacionado
5 < FIV < 10	Altamente relacionado

De acuerdo a los valores de la tabla 12, es sencillo decir cuáles son los factores que afectan el análisis al tener una alta relación con otras variables, las variables que influyen en otras son la velocidad, duración, la interacción doble de la viscosidad

con la duración y la interacción doble de la viscosidad con la velocidad. Es necesario mencionar que, de acuerdo a este primer análisis, las interacciones dobles serán consideradas; sin embargo, para el análisis posterior dichas interacciones serán eliminadas con el fin de evitar errores mayores en el siguiente análisis, cuya justificación se describe más adelante.

En la figura 20 se presenta el diagrama de Pareto, en el cual se observa que la variable de mayor importancia es la viscosidad, seguida la segunda variable de la interacción de la viscosidad con la velocidad. El tercer factor de mayor peso es la interacción de la viscosidad con la duración de giro del eje en cada sentido.

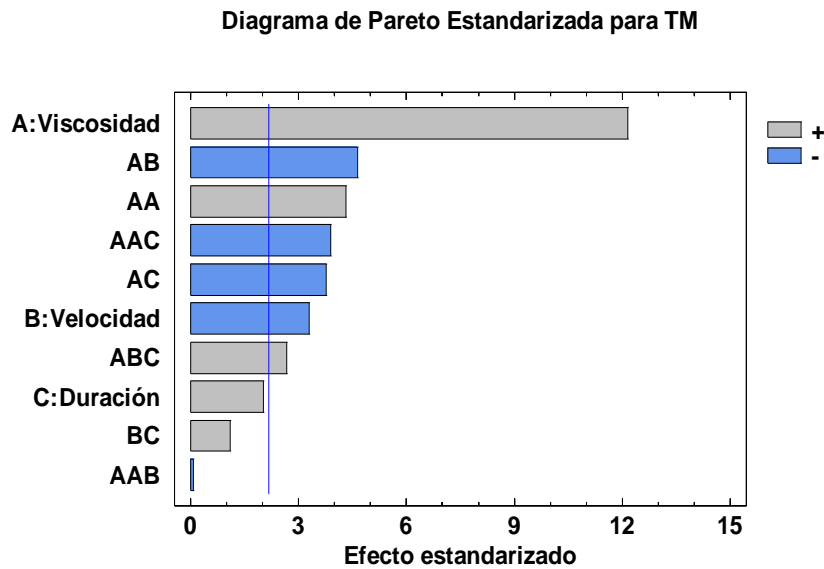


Figura 20. Diagrama de Pareto (Todas las variables).

La gráfica de la figura 21 se presenta el comportamiento del tiempo de mezclado en función de cada una de las variables independientes.

Gráfica de Efectos Principales para TM

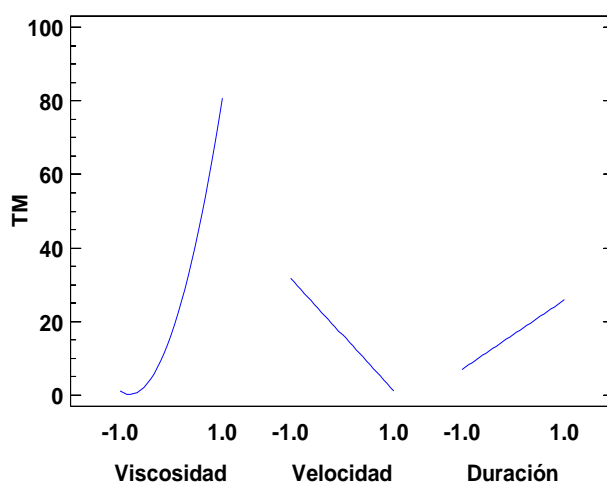


Figura 21. Variación de TM con cada variable.

Se observa en dicha figura que el tiempo de mezclado se incrementa con la viscosidad, mientras que en el caso de la velocidad, el tiempo de mezclado es mayor a velocidades bajas y más corto cuando son velocidades altas y, finalmente, en el caso de la variable duración del tiempo de rotación, el tiempo de mezclado es más corto para tiempos de rotación breves y se vuelve mayor cuando la duración del giro es más grande.

La tabla 13 se presenta una matriz de correlaciones, en la cual muestra el grado de efecto entre las variables, y de acuerdo a los coeficientes determinados no se tiene una buena estimación de dichos coeficientes.

Tabla 13. Matriz de correlaciones para coeficientes.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Promedio	1	0	0	0	- 0.8165	0	0	0	0	0	0
2	A: Viscosidad	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	B: Velocidad	0	0	1	0	0	0	0	0	- 0.8165	0	0
4	C: Duración	0	0	0	1	0	0	0	0	0	- 0.8165	0
5	AA	-0.8165	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
6	AB	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
7	AC	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	BC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9	AAB	0	0	- 0.8165	0	0	0	0	0	1	0	0
10	AAC	0	0	0	- 0.8165	0	0	0	0	0	1	0
11	ABC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Por tal motivo es necesario eliminar interacciones que nos permitan tener la matriz de coeficientes y así tener coeficientes mejores para la ecuación que represente el modelo estadístico; eliminando ciertas interacciones dobles de la misma variable es posible obtener un diseño perfectamente ortogonal, el cual se obtiene cuando la línea diagonal está conformada por números “1” y “0” fuera de la diagonal. La primera matriz (tabla 13) no cuenta completamente con “0” fuera de la diagonal, lo que implica que los estimados de los efectos de dicha columna y/o fila se encuentran relacionados, mientras que en la segunda matriz se tiene un diseño ortogonal perfecto lo que implicara que se obtendrán mejores resultados para todos los efectos de cada variable, tal como se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Matriz de correlaciones correcta.

		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Promedio	1	0	0	0	0	0	0	0
2	A:Viscosidad	0	1	0	0	0	0	0	0
3	B:Velocidad	0	0	1	0	0	0	0	0
4	C:Duración	0	0	0	1	0	0	0	0
5	AB	0	0	0	0	1	0	0	0
6	AC	0	0	0	0	0	1	0	0
7	BC	0	0	0	0	0	0	1	0
8	ABC	0	0	0	0	0	0	0	1

Comparando los valores obtenidos en el análisis general del modelo estadístico de la tabla 11, y comparándola con los valores del segundo modelo de la tabla 15. Ahora la variable duración se convierte en una variable que ahora disminuirá el TM y anteriormente lo aumentaba, y el valor independiente aumento al haber menor número de variables a considerar.

Tabla 15. Efectos de las variables en el TM.

<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Estadístico</i>	<i>V.I.F.</i>
Promedio	32.7893	4.53941	
A:Viscosidad	79.8091	11.1192	1.0
B:Velocidad	-31.3648	9.07882	1.0
C:Duracion	-10.6897	9.07882	1.0
AB	-30.5259	11.1192	1.0
AC	-24.7884	11.1192	1.0
BC	5.92025	9.07882	1.0
ABC	17.5466	11.1192	1.0

Nuestro valor de importancia es el V.I.F. que ahora al eliminar las variables de interacción doble los valores de V.I.F. se vuelven valores de "1", lo que convierte a todas las variables independientes una de otras, lo que generará mejor manejo de datos y una mejor predicción de resultados, aunque el inconveniente que ahora se presenta es que el error estadístico amento tanto individualmente como en el promedio.

Mientras que para la Figura 22 no hay cambios significativos, prácticamente tienen el mismo orden de importancia en el diseño de experimentos, la única variable que

adquirió mayor importancia fue la velocidad que ahora es más importante que la interacción de viscosidad-velocidad y viscosidad-duración.

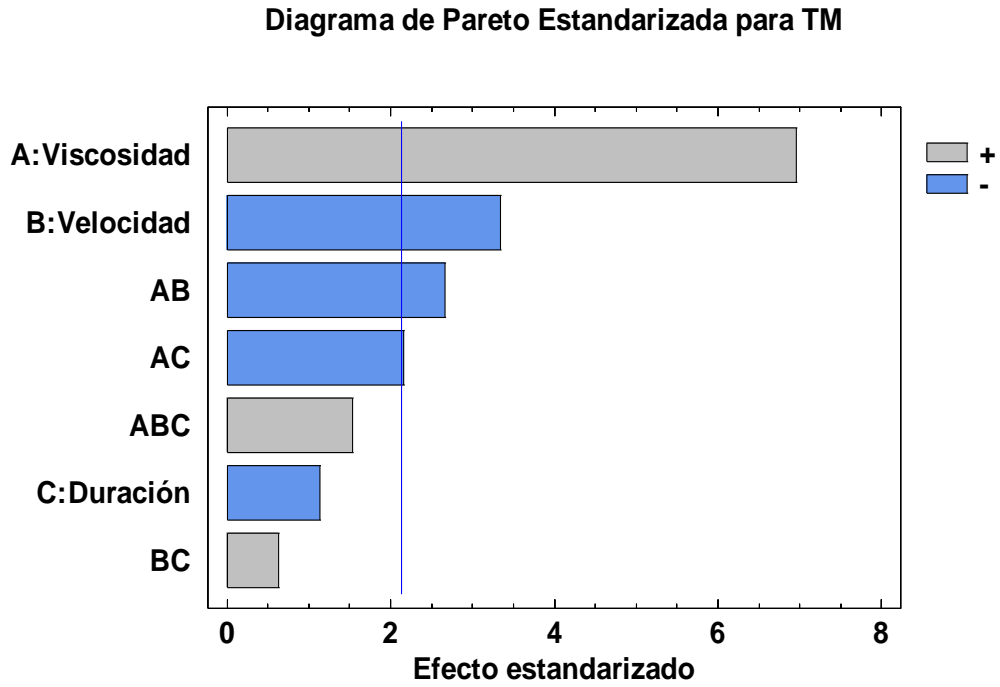


Figura 22. Importancia de cada variable en la ecuación.

Algo que se analiza en este modelo y la figura 22, es que las barras de color gris son las variables que aumentan el tiempo de mezclado, mientras que las variables de color azul, son las que harán que disminuya el valor a predecir de tiempo de mezclado. Es necesario considerar que estas gráficas se generan con un $\alpha = 5\%$, por lo que las barras que se extienden después de esa línea azul son las de mayor importancia en el análisis.

Gráfica de Probabilidad Normal para TM

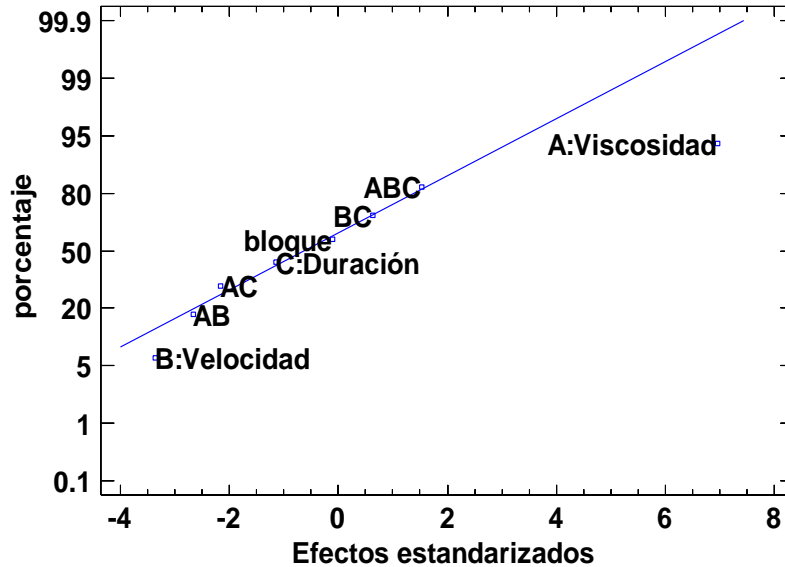


Figura 23. Importancia de las variables en % para el TM.

La Figura 23, muestra los efectos de cada variable y sus interacciones de que cada variable y cómo el efecto de cada variable modificara el tiempo de mezclado.

Los valores de tiempo de mezclado respecto a las variables individuales se afectaron de acuerdo con la nueva modificación, al eliminar variables repetitivas. La figura 24, se observa la misma tendencia que la descrita en la figura 21. El cambio del tiempo de mezclado con respecto a la viscosidad cambia de ser una variable que afecta exponencialmente, se convierte a una variable que cambia linealmente para predecir los cambios en el tiempo de mezclado de acuerdo a la figura 24.

Gráfica de Efectos Principales para TM

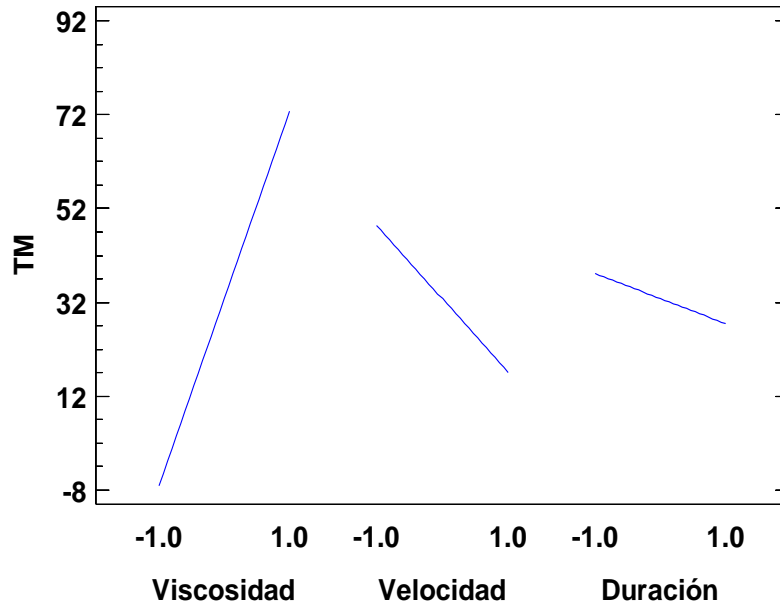


Figura 24. Efectos principales para TM.

Con estos datos es posible proponer una ecuación que permita predecir los tiempos de mezclado dependiendo de las variables que se utilizaron en este trabajo, no obstante que requiere de mayor número de pruebas. En la tabla 16 se encuentra los coeficientes para cada una de las variables y las interacciones.

Tabla 16. Coeficientes para la ecuación característica.

Coeficiente	Estimado
Constante	32.7893
A:Viscosidad	39.9046
B:Velocidad	-15.6824
C:Duracion	-5.34487
AB	-15.2629
AC	-12.3942
BC	2.96012
ABC	8.77331

**unidades de Pa·s en la viscosidad, la velocidad en rpm y la duración de sentido del giro será en segundos.*

4.4 Disolución

Como es necesario probar si el sistema diseñado simula lo que sucede en un estómago humano, se utilizó una tableta farmacéutica (cuyo tiempo en disolverse no debe ser mayor a 20 minutos para que puedan ser absorbida), de acuerdo a la farmacopea. Por lo tanto, la prueba tuvo como meta que la disolución de la tableta fuera menor a los 20 minutos y así poder pensar que las condiciones seleccionadas puedan simular.

Una dificultad que se presenta para esta prueba es que el tanque que se usa es cerrado, así que la parte de la tableta que no se disuelve se quedará estancada y no saldrá como sucede en el estómago. Las condiciones de operación para estas pruebas serán en las que el TM son menores, aunque podrían seleccionarse todas, debido a que estas experimentaciones ya no dependen de la viscosidad y la otra variable ya fue descartada previamente.

Tabla 17. Tiempos de disolución de una pastilla.

Velocidad (RPM)	Duración (min)	Temperatura (°C)	Tiempo de disolución (min)	Tiempo de disolución (min)
37.5	20.0	37	6.267	6.033
37.5	20.0	37	5.950	5.717
15.0	12.0	37	Supera tiempo nominal	

La tabla 17, muestra las condiciones que se usaron a temperatura de 37°C que se acerca a la temperatura corporal de un ser humano. Los tiempos de disolución a las condiciones usadas permitieron que se llevara a cabo la disolución del agente activo, sin embargo, no del excipiente. Es necesario mencionar que se usará un tiempo nominal de 20 minutos, el cual se determinó considerando que una tableta debe de disolverse en un tiempo menor a 20 minutos.

Para determinar el tiempo de disolución se usó el *software* "ImageJ", en el que previamente se tomaron imágenes del video de acuerdo al cambio de sentido (trozos se separaban), ahí cada imagen se le colocaba zoom de 300% y se mide el tamaño de los pixeles de cada trozo de tableta en una zona determinada del tanque, de tal forma que las medidas de los trozos fueran similares y así determinar el tiempo de disolución.

En la figura 25 se observa que el mayor cambio es al inicio, cuando la tableta se descompone en pequeños pedazos de acuerdo a la metodología previamente descrita, debido a que el tamaño de los trozos de la tableta es pequeño y por lo tanto no es posible apreciar los cambios de tamaño, Figura 25.

Por lo tanto se dejaba que los trozos de la tableta continuaran en agitación constante hasta llegar al tiempo nominal, que se seleccionó que fuese de 20 minutos, que es lo máximo que debe tardar una tableta en disolverse y dirigirse al torrente sanguíneo, así que al llegar a ese tiempo es cuando se detenía la grabación, hay que considerar que solo en los cambios de giro era cuando los trozos de la tableta eran posible observarlas.

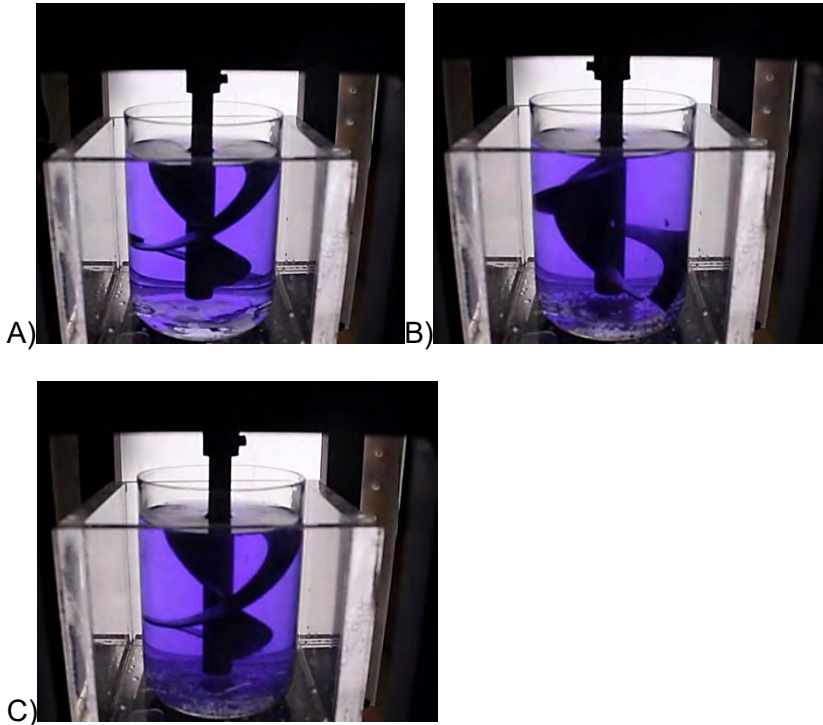


Figura 25. Disolución: A) Inicio de experimentación; B) Proceso de disolución; C) Excipiente en el fondo.

La farmacopea tiene una serie de métodos de como probar medicamentos, una sección de interés fue saber que usaban una disolución 0.1N de ácido clorhídrico, por lo que se realizó una segunda corrida de experimentos pero ahora agregando esta disolución.

La presencia de ácido causó la disminución del tiempo de disolución en cada una de las condiciones seleccionadas en aproximadamente más menos en un minuto de acuerdo a la tabla 18 y así ser comparado con la tabla 17.

Tabla 18. Tiempo de disolución con presencia de protones.

Velocidad [RPM]	Duración [s]	Temperatura [°C]	HCl M	Tiempo de disolución (min)	Tiempo de disolución (min)
37.5	20.0	37.5	0.1	5.200	5.050
37.5	20.0	37.5	0.1	4.167	4.000
15.0	12.0	37.5	0.1	Supera tiempo nominal	

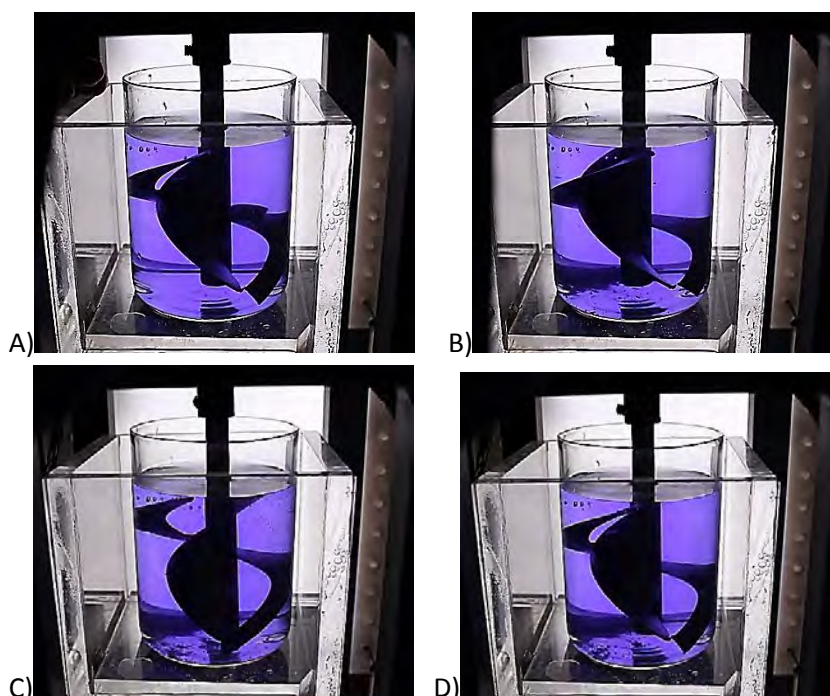


Figura 26. Superación de tiempo nominal: A) Inicio; B) Experimentación a un minuto; C) t=10 minutos; D) Rebasa tiempo nominal.

En los casos que supero el tiempo nominal como lo muestra la Figura 26, se debe a un factor importante, la velocidad, que al rotar lentamente los trozos de la no tenían interacción con el medio acuoso, por lo que solo se desplazaban pocos trozos, así que la transferencia de masa que se favorecía era la difusión molecular, como si el fluido estuviese estable. Además de que al mantenerse unidos los trozos en un mismo lugar, dificultaba que se pudiese medir el tamaño de las trozos y así poder determinar un tiempo de disolución.

Estos resultados obtenidos no pueden ser comparados con otros trabajos que simulan el estómago como los descritos en la introducción, ya que cada uno de ellos han explicado sus resultados de acuerdo a sus variables que han usado y a su metodología, por lo que este trabajo pretende plantear una base de una forma de

simular el estómago desde un punto de vista mecánico con la implementación de un agitador especialmente diseñado para la realización de esta experimentación.

Por lo que este trabajo dará criterios que puedan funcionar para dar una nueva forma de simulación del estómago, pero basando en criterios de un mezclado homogéneo idóneo y del tiempo de mezclado.

5. Conclusiones y recomendaciones

Se desarrolló un sistema mecánico de agitación que permitió simular el movimiento peristáltico en el estómago mediante la rotación en ambos sentidos de un agitador de doble hélice. La hélice descendente permitió simular la primera fase del mezclado gástrico (propulsión), mientras que la hélice ascendente permitió simular la tercera fase (retropropulsión). La variable “*sentido de rotación de inicio*” no tuvo efecto significativo en el mezclado gástrico, de manera que fue posible eliminar este factor en las siguientes experimentaciones.

Por otro lado, haciendo uso de la estadística se obtuvo una ecuación que permitió encontrar las combinaciones ideales de las variables analizadas en el trabajo con las cuales fue posible reducir el tiempo de mezclado considerando las condiciones fisiológicas que se presentan en el estómago.

Finalmente, mediante las pruebas de disolución de una tableta farmacéutica se demostró que el sistema propuesto funciona para disolver en tiempos inferiores a 20 minutos, el cual que debe de ser el tiempo en que el compuesto activo debe disolverse, lo que permite proponer otro tipo de pruebas para evaluar tiempos de disolución.

En cuanto al trabajo a futuro, se proponen las siguientes recomendaciones:

1. Considerar otros factores como la temperatura, diseño de un sistema cerrado y fluidos de reología no newtoniana que representen la digestión real.
2. El tanque de mezclado debe incluir una válvula de salida que permita simular el vaciado estomacal que realiza el píloro.
3. Considerando que en la técnica de colorimetría, la determinación del tiempo de mezclado es subjetiva, es conveniente incluir un método certero que permita disminuir el error.
4. Se puede diseñar un tanque y/o recipiente que pueda cumplir con la geometría similar a la del estómago, considerando que este órgano cuenta con una forma irregular y que ésta se modifica con la posición de la persona al ingerir los alimentos.

6. Bibliografía

- Armenante, P., & Muzzio, F. (2005). *Inherent Method Variability in Dissolution Testing: The Effect of Hydrodynamics in the USP II Apparatus*.
- Ascanio, G. (2015). Flujo peristáltico a través del conducto faringeo.
- AutomationDirect. (s.f.). <http://www.automationdirect.com/adc/Home/Home>. Recuperado el 17 de Febrero de 2016, de http://www.automationdirect.com/adc/Shopping/Catalog/Motion_Control/Stepper_Systems/Stepper_Motors_-z-_Cables/STP-MTRH-34097
- Barnes, H., Hutton, J., & Walters, K. (1989). *An Introduction to Rheology*. Amsterdam: Elsevier.
- Bellmann, S., Lelieveld, J., Gorissen, T., Minekus, M., & Havenaar, R. (2016). Development of an advanced in vitro model of the stomach and its evaluation versus human gastric physiology. *Food Research International*.
- Berzosa Jiménez, M., & Molina Córdoba, M. (s.f.). <http://www.ucr.ac.cr/>. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/ingenieria/article/view/7265/6942>
- Bingham, E. (1922). *Fluidity and plasticity*. New York: Mc Graw Hill.
- Boland, M., Golding, M., & Singh, H. (2014). *Food Structures, Digestion and Health*.
- Colina Irezabal, M. L. (s.f.). <http://sgpwe.izt.uam.mx/>. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de http://sgpwe.izt.uam.mx/files/users/uami/mlci/mezclado_fluidos.pdf
- Constanzo, L. S. (2011). *Fisiología*. Barcelona España: Elsevier.
- Delaplace, G., Coppenolle, P., Cheio, J., & Ducept, F. (2012). *Influence of whip speed ratios on the inclusion of air into a bakery foam produced with a planetary mixer device*. *Journal of Food Engineering*.
- Dressman, J., & Reppas, C. (2010). *Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment*.
- Edmundo Brito-de la Fuente, O. E. (s.f.). Rheological aspects of swallowing and dysphagia.
- Ferre, J. (s.f.). http://www.quimica.urv.es/quimio/index.php?option=com_content&view=article&id=20%3AAtutoriales&catid=9%3Aarticulosdivulgacion&Itemid=22&lang=es. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de <http://www.quimica.urv.es/quimio/general/doecast.pdf>
- Foucault, S., Ascanio, G., & Tanguy, P. (2005). *Power characteristics in coaxial mixing: Newtonian and non-Newtonian fluids*. Montreal, Canada: Industrial & engineering chemistry research.

- Fox, S. I. (2011). *Fisiología Humana*. Pierce College: Mc Graw Hill.
- Galbiati Riesco, J. (s.f.). <http://documents.mx/>. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de <http://documents.mx/documents/disenio-de-experimentos-factoriales-aplicados-a-procesos-industriales.html>
- García Quesada, J. C. (s.f.). <http://rua.ua.es/dspace/>. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de <http://hdl.handle.net/10045/3624>
- García Quezada, J. C. (s.f.). <http://rua.ua.es/dspace/>. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de <http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/3626>
- George E. P. Box, J. H. (2005). *Estadística para experimentos*. Estados Unidos.
- Gutiérrez González, P., Díaz Caldera, L., & Guzmán Sánchez, M. (2009). *Elementos de Diseño de Experimentos*.
- Guyton, A., & Hall, J. (2001). *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
- <http://documents.mx/>. (s.f.). Recuperado el 17 de 02 de 2016, de <http://documents.mx/documents/motilidad-y-reflejo-defecacion.html>
- Instrument, A. (9 de Marzo de 2016). *AZ Instrument* . Obtenido de <http://www.az-instrument.com.tw/az-instrument/en/productsinfo/33.html>
- K. Walters, C. (2010). History of rheology. En *Enciclopedia de los sistemas de apoyo a la vida (EOLSS), de la UNESCO* (págs. 1-14). Eolss, Oxford.
- Kuehl, R. (2001). *Diseño de experimentos: principios estadísticos de diseño y análisis de investigación*. 2nd. ed. México.
- Maestro Garrida, A. (2002). *Reología de espesantes celulósicos para pinturas al agua; Modelación y mecanismo de espesamiento asociativo(Tesis doctoral)*. Universidad de barcelona, España.
- McCabe, W., Smith, J., & Harriot, P. (1993). *Unit operations of chemical engineering*. New York : Mc Graw Hill.
- Mike, B., Golding, M., & Singh, H. (2014). *Food Structures, Digestion and Health*. Nueva Zelanda.
- Mojaverian, P., Ferguson, R., Vlases, P., Rocci, M., Oren, A., Fix, J., . . . Gardner, C. (1985). Estimation of gastric residence time of the Heidelberg Capsule in humans: Effects of Varing food composition.
- Montgomery, D. C. (2004). *Diseño y analisis de experimentos*. Universidad estatal de arizona: Limusa.

- Oldshue, J., & Herbst, N. (1990). *A guide to fluid mixing*.
- Paar, A. (8 de Marzo de 2016). Obtenido de <http://www.anton-paar.com/mx-es/productos/detalles/reometro-de-la-serie-mcr/>
- Pal, A., Indireskumar, K., Schwizer, W., Abrahamsson, B., Fried, M., & Brasseur, J. G. (2004). Gastric flow and mixing studied using computer simulation. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*.
- R, B. (s.f.). Comportamiento mecanodinámico,.
- R. Stokes, J., & Witt, T. (2015). Physics of food structure breakdown and bolus formation during oral processing of hard and soft solids. *Current Opinion in Food Science*, 110-117.
- Richardson, J., & Coulson, J. (1979). *Ingeniería química*. España: Reverte.
- Riesco, J. (s.f.). <http://es.slideshare.net/>. Recuperado el 16 de 02 de 2016, de <http://es.slideshare.net/pamelacarrillo/diseo-de-experimentos-factoriales-aplicados-a-procesos-industriales>
- Rollan , A. (s.f.). <http://www.powershow.com/>. Recuperado el 17 de 02 de 2016, de http://www.powershow.com/view1/280359-ZDc1Z/Motilidad_y_Vaciamiento_G_powerpoint_ppt_presentation
- S.Saladin, K. (2013). *Anatomia y Fisiologia*. Georgia College & State University: Mc Graw Hill.
- Secretaria de salud. (2014). *Farmacopedia de los Estados Unidos Mexicanos*. Mexico.
- Tanco Rainusso, P. (2008). *Metodologia para el diseño de experimentos (DOE) en la industria(Tesis doctoral)*. Universidad de Navarra,España.
- Valiente Balderas, A. (1990). *Problemas de flujo de fluidos*. Mexico : Limusa.
- Venema, K., Havenaar, R., & Minekus, M. (2009). Improving in vitro simulation of the stomach and intestines.
- Villegas, J. (2013). Aplicación de diseño de experimentos para el análisis de secado de un producto.
- Whorlow, R. (1992). *Rheological techniques*. Londres:Ellis Horwood.
- Wickham, M., Mann, J., Faulks, R., & Mandalari, G. (2012). The Design, Operation, and Application.

7. Apéndice

Tabla 19. Características del tacómetro.

Características del tacómetro	
Pantalla LCD	
Tamaño de pantalla (mm)	15 x 33
Rango de medida (RPM)	10-19999
Rango de distancia de medición (cm)	5 a 30
Precisión	$\pm 0.1\%$ en más de 2 dígitos
Tiempo de muestreo (s)	1 > (+ 60 RPM) y 1 < (10-60 RPM)
Rango de humedad	Humedad < 90%
Rango de temperatura (°C)	De -10 a 50
Dimensiones (mm)	124 x 50 x 33
Peso (g)	80



Figura 27. Tacómetro usado.

Tabla 20. Características del motor.

Características físicas y de operación del motor	
Par máximo (N·m)	5.65
Inercia del rotor (kg·cm ²)	2.71
Intensidad de corriente (A)	6.3
Resistencia (Ω/fase)	0.3
Angulo de paso	1.8°
Perpendicularidad (mm)	0.076
Concentricidad (mm)	0.051
Carga radial máxima (kg)	17.7
Carga máxima de empuje (kg)	11.3
Temperatura de almacenamiento (°C)	-20 a 100
Rango de temperatura de operación (°C)	-20 a 50
Material de construcción	El motor está construido con acero y el eje con acero inoxidable
Peso (kg)	2.7

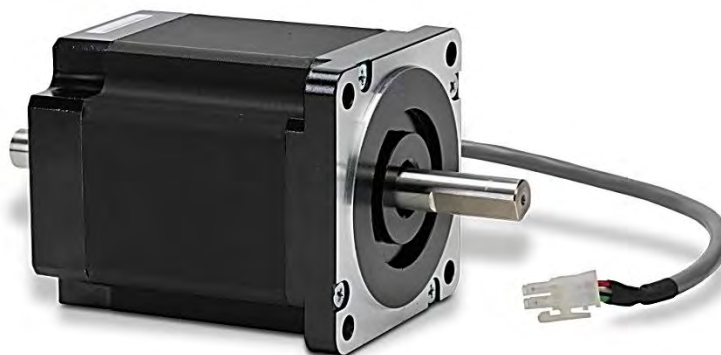


Figura 28. Motor usado.

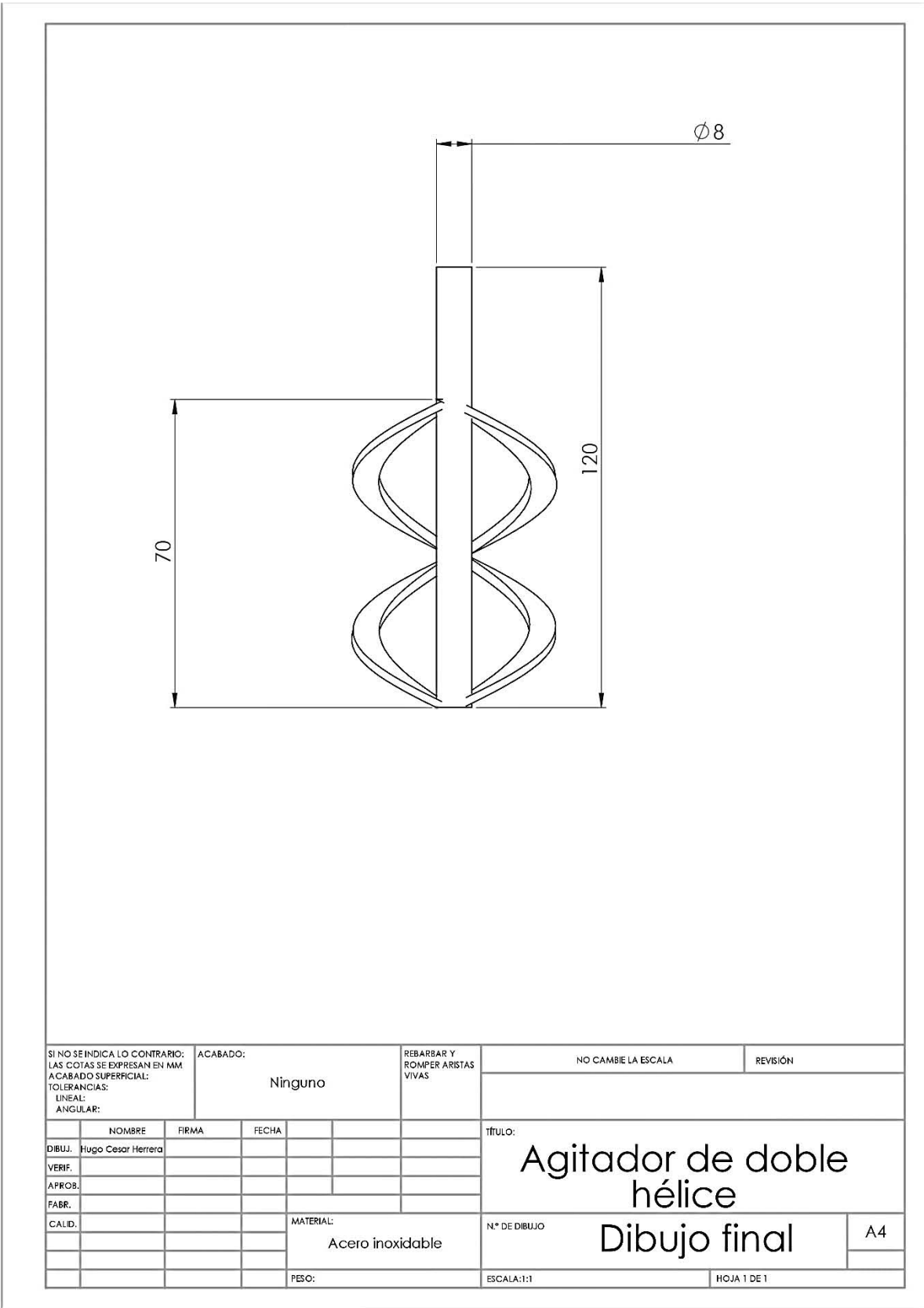


Figura 29. Diseño del agitador.

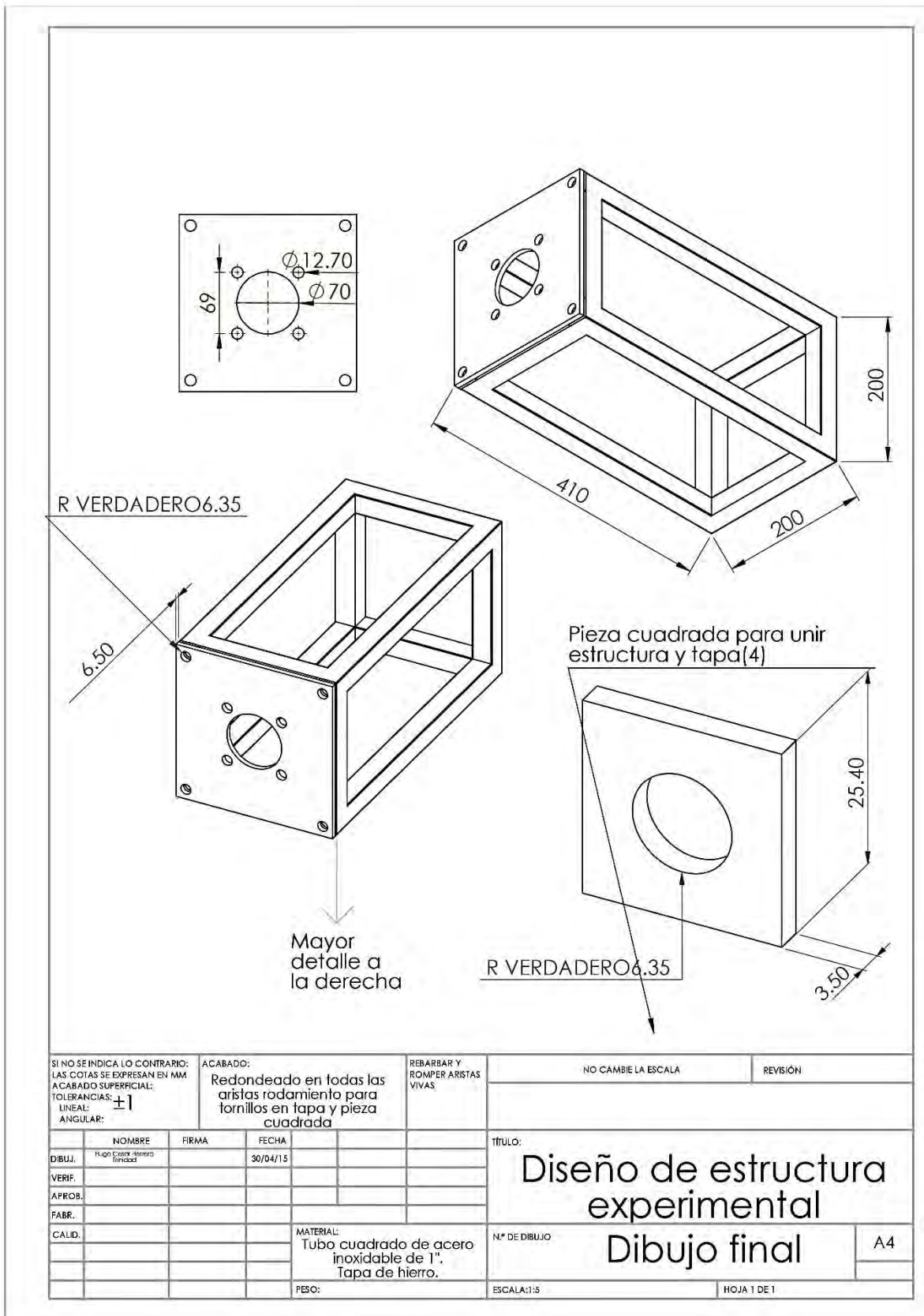


Figura 30. Diseño de la estructura.