

**CARACTERIZACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS HOMOGÉNEAS DE
HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH Y ALGINATO DE SODIO,
EMPLEADAS COMO AGLUTINANTES EN LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS GRANULADOS DE USO
VETERINARIO**



KATHERINE TORRES ESPAÑA

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
SANTIAGO DE CALI
2014**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS HOMOGÉNEAS DE
HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH Y ALGINATO DE SODIO,
EMPLEADAS COMO AGLUTINANTES EN LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS GRANULADOS DE USO
VETERINARIO**

Trabajo de grado para optar al título de Químico Farmacéutico

KATHERINE TORRES ESPAÑA

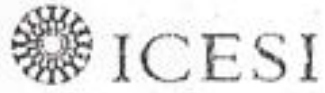
TUTOR

CAROLINA MORA GUERRERO, M. Sc.

CO - TUTOR

ZAIRA BARRERO CONTRERAS, Esp. Ing. Calidad

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
SANTIAGO DE CALI
2014**



APROBADO POR:

Carlos Alberto Ramirez G.
Evaluador

Carlos Bladimir Calderon P.
Evaluador

Carolina Mora
Director del Proyecto.

Zaira Barrera
Director o Co-Director del Proyecto.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo muy especialmente al Laboratorio farmacéutico Carval Colombia, con el propósito de que se apliquen los datos obtenidos durante la realización de este proyecto para la optimización del desarrollo y la producción de formas farmacéuticas granuladas enfocadas en el sector veterinario dentro de la empresa.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, porque ha sido mi guía, me ha dado inteligencia y fortaleza durante el tiempo de estudio y me ha mantenido con buena salud.
- A mis padres Edilberto Torres y Patricia España, por estar dispuestos a colaborar en todas las etapas de mi formación académica, por ser una guía y brindarme su cariño incondicionalmente.
- A la Comunidad Carval, Dra. Cristina Chamorro, Dr. Carlos Mora y Dra. Zaira Barrero, por abrir sus puertas y permitir la realización del trabajo de grado dentro de la empresa.
- A Juliana Moreno, Química Farmacéutica, por brindarme su asesoría y apoyo incondicional durante toda la realización de mi trabajo de grado.
- A mi Directora de Trabajo de Grado, Profesora Carolina Mora G., M.Sc., por su colaboración y orientación.
- A Edith Lozada, por su ayuda, responsabilidad y gran disposición para el trabajo en equipo, factores que fueron muy importantes para la culminación del proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

	RESUMEN.....	1
	ABSTRACT.....	3
1.	INTRODUCCIÓN.....	4
2.	DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO.....	6
2.1.	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.....	6
3.	MARCO DE REFERENCIA.....	9
3.1.	APORTE AL DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE TIPO GRANULADO EMPLEADAS EN EL ÁMBITO VETERINARIO.....	9
3.2.	GRANULACIÓN.....	9
3.2.1.	Granulación por vía húmeda.....	10
3.2.2.	Granulación por vía seca.....	10
3.3.	ETAPAS DEL PROCESO DE GRANULACIÓN.....	10
3.3.1.	Aglutinación.....	11
3.3.2.	Agentes aglutinantes en estudio.....	11
3.4.	GRANULACIÓN POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	13
3.5.	VARIABLES A EVALUAR DURANTE EL ESTUDIO.....	14
3.5.1.	Variables evaluadas a los polímeros objeto de estudio en estado sólido y en dispersión acuosa.....	14
3.5.2.	Variables evaluadas a los granulados obtenidos durante la investigación.....	16
3.6.	EMPRESA PARA EL CASO DE ESTUDIO: LABORATORIOS CARVAL COLOMBIA.....	17
3.6.1.	Reseña histórica.....	17
3.6.2.	Portafolio de productos de Carval Colombia.....	17
4.	OBJETIVOS.....	18

4.1.	OBJETIVO GENERAL.....	18
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
5.	METODOLOGÍA.....	19
5.1.	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	19
5.1.1.	Características organolépticas.....	19
5.1.2.	Humedad.....	19
5.2.	DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLIMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	20
5.3.	ENSAYOS REALIZADOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	21
5.3.1.	pH.....	21
5.3.2.	Densidad (peso específico).....	22
5.3.3.	Viscosidad.....	23
5.3.4.	Flujo.....	23
5.4.	ENSAYOS EN EL EQUIPO DE LECHO FLUIDO.....	24
5.5.	EVALUACIÓN DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	26
5.5.1.	Granulometría.....	26
5.5.2.	Ángulo de reposo.....	27
5.5.3.	Densidad aparente y densidad apisonada.....	28
5.6.	TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLIMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	29
5.7.	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA.....	30
5.8.	CRONOGRAMA DE DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.....	31
5.9.	MATRIZ DE MARCO LÓGICO.....	32
6.	RESULTADOS.....	33
6.1.	ENSAYOS DE LOS POLIMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	33
6.2.	DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLIMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	33

6.3.	ENSAYOS REALIZADOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	35
6.3.1.	Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Hixroxipropilmetil Celulosa RH.....	35
6.3.2.	Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio.....	38
6.3.3.	Evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio.....	40
6.3.3.1	Evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil celulosa RH a diferentes concentraciones.....	40
6.3.3.2	Evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio a diferentes concentraciones.....	42
6.4.	ENSAYOS REALIZADOS A LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	43
6.4.1.	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil celulosa RH.....	43
6.4.2.	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosa de Alginato de sodio.....	46
6.5.	TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	49
6.5.1.	Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil celulosa RH al 7 % p/v.....	49
6.5.2.	Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4% p/v.....	51
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	53
7.1.	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	53
7.2.	DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	53
7.3.	DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	55

7.4.	EVALUACIÓN DEL FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH Y ALGINATO DE SODIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	56
7.5.	ENSAYOS REALIZADOS A LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	57
7.5.1.	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil celulosa RH.....	57
7.5.2.	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Alginato de sodio.....	59
7.6.	TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	61
8.	CONCLUSIONES.....	62
9.	RECOMENDACIONES.....	64
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	65
11.	LISTADO DE ABREVIATURAS.....	68
12.	ANEXOS.....	69

LISTADO DE ANEXOS

Anexo 1.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA.....	69
Anexo 2.	FICHAS TÉCNICAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	105
Anexo 3.	RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS RELIZADOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	140
Anexo 4.	CERTIFICADOS DE ANÁLISIS EMITIDOS POR EL PROVEEDOR DE CADA UNA DE LAS MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS.....	145
Anexo 5.	REPORTE DE ANÁLISIS EMITIDO POR LABORATORIOS CARVAL DE COLOMBIA PARA LAS MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS.....	150

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1.	CONCENTRACIONES DE USO COMO AGENTES AGLUTINANTES PARA CADA UNO DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	24
Tabla 2.	CONDICIONES DE REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS DE GRANULACIÓN POR FLUIDIZACIÓN.....	25
Tabla 3.	TAMICES UTILIZADOS EN LA DETERMINACIÓN GRANULOMETRICA.....	26
Tabla 4.	PARAMETROS PARA CALIFICACIÓN DE ÁNGULO DE REPOSO.....	28
Tabla 5.	MATRIZ DE MARCO LÓGICO.....	32
Tabla 6.	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	33
Tabla 7.	MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	33
Tabla 8.	DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	35
Tabla 9.	DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE ALGINATO DE SODIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	38
Tabla 10.	EVALUACIÓN DE FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	40
Tabla 11.	EVALUACIÓN DE FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE ALGINATO DE SODIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	42

Tabla 12.	DATOS DEL ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO Y DE FLUIDEZ DEL GRANULADO DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	44
Tabla 13.	DATOS OBTENIDOS EN EL PROCESO DE GRANULACIÓN DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	44
Tabla 14.	DATOS DEL ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO Y DE FLUIDEZ DEL GRANULADO DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE ALGINATO DE SODIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	46
Tabla 15.	DATOS OBTENIDOS EN EL PROCESO DE GRANULACIÓN DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE ALGINATO DE SODIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	47
Tabla 16.	PARAMETROS DE CALIFICACIÓN PARA LAS VARIABLES DE FLUIDEZ DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS.....	48
Tabla 17.	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL PRIMER ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA AL 7 % p/v.....	49
Tabla 18.	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL SEGUNDO ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA AL 7 % p/v.....	49
Tabla 19.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA AL 7 % p/v AL SEXTO DÍA DE EXPOSICIÓN DE LA MUESTRA.....	50

Tabla 20.	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL TERCER Y CUARTO ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA AL 7 % p/v.....	50
Tabla 21.	RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH AL 7 % p/v AL TERCER DÍA DE EXPOSICIÓN DE LA MUESTRA.....	50
Tabla 22.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH AL 7 % p/v AL QUINTO DÍA DE EXPOSICIÓN DE LA MUESTRA.....	51
Tabla 23.	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE ALGINATO DE SODIO AL 4% p/v.....	51
Tabla 24.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DE ALGINATO DE SODIO AL 4 % p/v AL DÉCIMO DÍA DE EXPOSICIÓN DE LA MUESTRA.....	51

LISTADO DE GRÁFICAS

Gráfica 1.	CONCENTRACIÓN DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS PESO ESPECÍFICO.....	36
Gráfica 2.	CONCENTRACIÓN DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS pH.....	37
Gráfica 3.	CONCENTRACIÓN DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS VISCOSIDAD.....	37
Gráfica 4.	CONCENTRACIÓN DE ALGINATO DE SODIO EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS PESO ESPECÍFICO.....	39
Gráfica 5.	CONCENTRACIÓN DE ALGINATO DE SODIO EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS pH.....	39
Gráfica 6.	CONCENTRACIÓN DE ALGINATO DE SODIO EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS VISCOSIDAD.....	40
Gráfica 7.	CONCENTRACIÓN DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH EN DISPERSIÓN ACUOSA VS FLUJO.....	41
Gráfica 8.	CONCENTRACIÓN DE ALGINATO DE SODIO EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS FLUJO.....	43
Gráfica 9.	CONCENTRACIÓN DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH EN DISPERSIÓN ACUOSA VS TIEMPO DE GRANULACIÓN.....	45
Gráfica 10.	CONCENTRACIÓN DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS PORCENTAJE DE POLVO FINO.....	45

Gráfica 11.	CONCENTRACIÓN DE ALGINATO DE SODIO EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS TIEMPO DE GRANULACIÓN.....	47
Gráfica 12.	CONCENTRACIÓN DE ALGINATO DE SODIO EN DISPERSIÓN ACUOSA AGLUTINANTE VS PORCENTAJE DE POLVO FINO.....	48

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1.	ESTRUCTURA QUÍMICA ALGINATO DE SODIO.....	11
Figura 2.	ESTRUCTURA QUÍMICA HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA.....	12
Figura 3.	PROCESO DE GRANULACIÓN POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	14
Figura 4.	TERMOBALANZA.....	20
Figura 5.	ESTUFA DE SECADO.....	20
Figura 6.	POTENCIOMETRO.....	22
Figura 7.	VISCOSIMETRO BROOKFIELD.....	23
Figura 8.	GRANULADOR LECHO FLUIDO MFB-III.....	25
Figura 9.	EQUIPO CRIBADOR.....	27
Figura 10.	MONTAJE PARA DETERMINACIÓN DE ÁNGULO DE REPOSO.....	28
Figura 11.	APISONADOR LOGAN TAP-2S.....	29
Figura 12.	TERMOHIGRÓMETRO.....	30

RESUMEN

En este trabajo se presenta el estudio realizado a las dispersiones acuosas de dos agentes aglutinantes a diferentes concentraciones, Hidroxipropilmetil Celulosa RH (3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v) y Alginato de sodio (0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % y 4 % p/v), en el que se determinaron características fisicoquímicas, como pH, densidad (peso específico) y viscosidad, las cuales se reportaron en las respectivas fichas técnicas. Así como también, se establecieron las características de desempeño en la granulación, por medio de la técnica de fluidización para tres de las cinco concentraciones estudiadas de las dispersiones acuosas de cada material.

Las características de funcionalidad o desempeño con respecto al uso proyectado como agentes aglutinantes, correspondieron a mediciones granulométricas y de fluidez; determinaciones realizadas al producto obtenido del proceso de granulación de un diluyente de uso habitual, Lactosa Monohidrato grado alimenticio, con cada una de las dispersiones aglutinantes seleccionadas, en un granulador de lecho fluido.

En la actualidad, el Laboratorio Farmacéutico Carval Colombia, es una empresa dedicada a la producción y/o comercialización de productos farmacéuticos veterinarios, y se encuentra interesado en el desarrollo y producción de formas de dosificación tipo granulados, los cuales favorecen la distribución uniforme del producto en las mezclas de alimento donde son incorporados, garantizando dosificaciones adecuadas del producto, ya que previenen la segregación del principio activo, mejoran la homogeneidad en el proceso de mezcla, y permiten obtener un producto con buena fluidez y un bajo porcentaje de polvos finos.

Lo anterior evidencia la necesidad de contar con información útil acerca de los diferentes excipientes de posible uso en una forma farmacéutica de tipo granulado, siendo de gran importancia los agentes aglutinantes.

Por lo tanto, con la realización de este trabajo se buscó contribuir al desarrollo e investigación de formas farmacéuticas tipo granulado, aportando información útil acerca de algunas características fisicoquímicas y de desempeño de las dispersiones acuosas de cada uno de los polímeros objeto de estudio y su comportamiento, tanto en el proceso de granulación como en el granulado final, a través de la determinación de las características granulométricas y la fluidez.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo de grado, se da respuesta a la pregunta de investigación: ¿al evaluar las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes objeto de estudio a diferentes concentraciones cambian las variables pH, densidad (peso específico), flujo, viscosidad? y ¿cómo es el comportamiento funcional de cada sistema aglutinante en el proceso de granulación de un excipiente de prueba como la Lactosa monohidrato grado alimenticio?, y se ofrece

como principal aporte para la empresa interesada, la creación de las fichas técnicas para cada dispersión acuosa aglutinante, lo cual se constituye en una herramienta útil, disponible para consulta, donde se encuentra recopilada toda la información obtenida mediante la realización del presente trabajo.

Palabras claves: Agentes aglutinantes, Hidroxipropilmetil Celulosa RH, Alginato de sodio, Características fisicoquímicas, Formas farmacéuticas granuladas, Granulación por fluidización.

ABSTRACT

This document represent a research to the aqueous dispersions of two binders at different concentrations, Hydroxypropylmethyl Cellulose RH (3 %, 4 %, 5 %, 6 % and 7 % w/v) and Sodium alginate (0.5 %, 1 %, 2 % , 3 % and 4 % w/v), in these were determinated physicochemical characteristics as pH, density (specific weight) and viscosity, which were reported in their respective datasheets. As well also, establish the performance characteristics of the granulation, through fluidization technique for three of the five concentrations studied of the aqueous dispersions of each material.

The functionality characteristics or performance about the proposed use as binders corresponded to granulometric measurements and the fluidity; this determinations were made to the product obtained of granulation process of a diluent commonly used, Lactose monohydrate alimentary-grade, with each of the selected binder dispersions in a granulator of fluid bed.

Actually, the Pharmaceutical Laboratory Carval Colombia, company dedicated to the production and marketing of veterinary pharmaceuticals, is interested in the development and production of dosage forms types granulated, which bring on the uniform distribution of the product in the mixing of products where they are incorporated, ensuring correct dosing of the product, since this prevent the segregation of the active ingredient, improve the homogeneity of the mixing process, and allow to obtain a product with good flow and a lower percentage of fine dusts. All this proof the need of have useful information about the possible use of different excipients in a pharmaceutical shape of granulate type, remain central the binders.

Hence, this study sought to contribute to the development and research of granular dosage forms, providing useful information about some physicochemical characteristics and the performance of the aqueous dispersions of each polymer studied and their behavior, thus granulation process as the final granulate, through the determination of the granulometric characteristics and fluidity.

The results obtained in this study responds to the research question: when to evaluate the aqueous dispersions of binders factor of this study at different concentrations change the variables pH, density (specific weight), flow, viscosity, and how is the functional behavior of each binder system in the granulation process of a test excipient like the lactose monohydrate alimentary-grade?, and is offered as the main contribution to the company concerned, the creation of datasheets for each aqueous dispersion binder, which becomes useful tool, available for consultation, that compiled all the information obtained by the project.

Keywords: Binders, Hydroxypropylmethyl Cellulose RH, Sodium alginate, Physicochemical characteristics, Granular dosage forms, Granulation by fluidization.

1. INTRODUCCIÓN

Dentro del sector farmacéutico existen laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos de uso humano y veterinario, los cuales tienen muchas similitudes entre sí. Ambos, están altamente regulados y tienen que obtener beneficios en un entorno empresarial muy competitivo. En el caso del diseño y desarrollo de los productos farmacéuticos de uso veterinario es necesario considerar otros aspectos como la diferencia en cuanto a la forma de administración, la necesidad de medicación a amplias poblaciones de animales, las múltiples especies y razas, la variabilidad en los pesos de los animales, la seguridad animal, entre otras.

Las empresas que producen medicamentos de uso veterinario, tienen como reto, generar nuevas tecnologías para la administración de medicamentos en las diferentes especies animales como las aves, cerdos, el ganado vacuno, entre otros. Esto con el fin de facilitar y asegurar la toma de la dosis de los medicamentos por los animales, durante su administración (Ahmed & Kasraian, 2002). Actualmente en Colombia existen diversos laboratorios farmacéuticos que producen medicamentos de uso veterinario como por ejemplo, VECOL S.A. en Bogotá, Laboratorios Nutrifarma S.A.S. y Carval Colombia en Cali, entre otros.

El Laboratorio Carval Colombia se encuentra interesado en el desarrollo y producción de formas de dosificación tipo granulado, debido a que éstas generan ventajas en la incorporación y administración de premezclas medicadas, en las premezclas alimenticias, usadas como medio de dosificación en porcicultura y avicultura, permitiendo los productos granulados mejorar el proceso de incorporación final, con el fin de obtener mezclas uniformes con el alimento, que se ven reflejadas en dosificaciones más exactas.

Los granulados como forma farmacéutica, son un aglomerado de partículas primarias de polvo que se pueden diferenciar y se mantienen agregadas gracias a las uniones del aglutinante (Lerín, Santamaría, & Busquets, 2008). De otro lado, es importante mencionar, que los aglutinantes son sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos para formar gránulos. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas (Villa, 2001).

Una etapa fundamental en el desarrollo de nuevos medicamentos es la de pre-formulación, en la cual se realiza la caracterización de las propiedades fisicoquímicas fundamentales de cada uno de los posibles componentes de la formulación, la estabilidad de los mismos y la evaluación de la interacción entre principios activos y excipientes. El objetivo es generar información útil para el desarrollo de una forma farmacéutica estable, teniendo en cuenta algunas de las

características fisicoquímicas y de desempeño, de cada una de las materias primas que pueden emplearse dentro de la formulación del medicamento.

En este contexto, el trabajo realizado se encuentra dentro de una fase de pre-formulación, en donde se hizo un estudio a las dispersiones acuosas de dos aglutinantes, a diferentes concentraciones, como lo son la Hidroxipropilmetil Celulosa RH (3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v) y el Alginato de sodio (0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % y 4 % p/v), y se evaluaron sus características fisicoquímicas como pH, densidad (peso específico) y viscosidad, generando sus respectivas fichas técnicas.

Además, con las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio se realizó la granulación, por medio de la técnica de fluidización o granulación en lecho fluido, de un excipiente de prueba, como lo es la Lactosa monohidrato grado alimenticio, empleando tres de las cinco concentraciones evaluadas para cada polímero de la siguiente manera: Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 3 %, 5%, y 7% p/v y Alginato de sodio al 2 %, 3%, y 4% p/v.

Se determinó la influencia de la concentración del agente aglutinante en las características de desempeño de los polímeros, evaluando en cada granulado obtenido, tanto el tamaño del granulado y su distribución, a través de las variables diámetro medio aritmético y porcentaje de polvos finos; así como la fluidez del producto granulado, por medio del ángulo de reposo, el índice de Hausner y el índice de compresibilidad. Por último, se analizó la información recopilada y se plantearon y definieron posibles recomendaciones enfocadas en los hallazgos encontrados.

El presente trabajo de grado aporta información valiosa acerca del comportamiento de cada uno de los materiales analizados para ser usados como agentes aglutinantes en el proceso de granulación, la cual sirve como medio de consulta en las áreas de investigación y desarrollo, producción y control de calidad del laboratorio Carval Colombia.

2. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

2.1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Una etapa fundamental en el desarrollo de nuevos medicamentos es la de pre-formulación. Esta etapa inicia con la determinación de las propiedades fisicoquímicas fundamentales de cada uno de los posibles componentes de la formulación (excipientes y principio activo). Además, se evalúa la compatibilidad entre excipientes, entre éstos con el principio activo y la compatibilidad de la formulación con el envase en el que estará contenido el producto. El objetivo es generar información útil para el desarrollo de una forma farmacéutica estable, acorde con los parámetros de aceptación establecidos, teniendo en cuenta las características fisicoquímicas principales de cada una de las materias primas objeto de estudio.

Existen diversas categorías de formas farmacéuticas en proceso de investigación y desarrollo, como por ejemplo, líquidos homogéneos y heterodispersos (emulsiones y suspensiones), productos sólidos y semisólidos. Los sólidos son la forma posológica más utilizada, y en la fabricación de los mismos se involucran varias etapas como mezcla, aglutinación, granulación, lubricación y secado, en el caso de la vía húmeda, y si se obtienen por vía seca se involucran etapas como mezcla, pre-compresión, molienda y granulación. De acuerdo con el objetivo del presente trabajo, la etapa de interés es la granulación, en la cual las partículas primarias de polvo se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como gránulos. En la mayoría de los casos, el proceso tiene lugar durante la fabricación de comprimidos o cápsulas, pero también se usan granulados como formas posológicas propiamente (Aulton, 2004).

El laboratorio farmacéutico Carval Colombia, es una empresa latinoamericana dedicada al desarrollo, investigación, fabricación y comercialización de productos para la salud animal y la productividad agropecuaria. Actualmente, la empresa pretende generar nuevas formas farmacéuticas sólidas de tipo granulado en el ámbito agropecuario, considerando que en explotaciones dedicadas a la avicultura y porcicultura, la administración de la medicación se realiza utilizando como vehículo el alimento suministrado y los gránulos son una forma farmacéutica que se mezcla de manera adecuada con el alimento que es proporcionado a dichas especies.

Para la realización de granulados farmacéuticos como forma posológica, es necesaria la determinación de las características fisicoquímicas de las materias primas de posible utilización en la formulación, como lo son los agentes aglutinantes. La necesidad del análisis de los sistemas aglutinantes a diferentes concentraciones para el laboratorio farmacéutico Carval de Colombia surge,

cuando se observa durante proceso de escalonamiento de los productos granulados, altos volúmenes de los sistemas aglutinantes empleados, esto considerando las concentraciones peso/volumen de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes, que fueron definidas para las formulaciones durante la etapa de investigación y desarrollo.

Además, esto conlleva a que los tiempos de aplicación de las dispersiones acuosas de los aglutinantes sean extensos, y se genere un tamaño de partícula que no sea el adecuado. De acuerdo a lo mencionado anteriormente, se crea una nueva alternativa para darle solución al problema, la concentración de las dispersiones aglutinantes mediante la disminución de la cantidad de solvente, conservando de esta manera la proporción en peso establecida para estos materiales en la fórmula cuali-cuantitativa del producto. Para implementar este cambio, es necesario evaluar inicialmente las características de las dispersiones obtenidas y su factibilidad de aplicación en el proceso industrial.

La determinación de las propiedades fisicoquímicas de estos sistemas aglutinantes y los granulados obtenidos sirve para generar información útil para las etapas de pre-formulación, formulación y escalonamiento de productos granulados. Concretamente, cada una de las propiedades fisicoquímicas evaluadas dentro del presente trabajo tiene una importancia específica, pero se debe resaltar la viscosidad, debido a que la variación de esta afecta directamente la aplicación de las dispersiones de los agentes aglutinantes a través del sistema de aspersión, en este caso, la pistola del granulador por lecho fluido.

Por esta razón, también se realizó un análisis a los granulados obtenidos a partir de un excipiente de prueba, comúnmente utilizado, como lo es la Lactosa monohidrato grado alimenticio, lo anterior como caracterización de desempeño de las dispersiones de los agentes aglutinantes evaluadas a las diferentes concentraciones, con el fin de determinar si las propiedades físicas y químicas de los polímeros en dispersión acuosa afectan características como el diámetro medio aritmético, la fluidez del granulado y el tiempo de aplicación de las dispersiones utilizadas.

Por lo anterior, el presente trabajo se enfocó en responder la siguiente pregunta de investigación: ¿al evaluar las soluciones de los agentes aglutinantes objeto de estudio a diferentes concentraciones cambian las variables pH, densidad (peso específico), flujo, viscosidad y cómo influye el comportamiento fisicoquímico de cada sistema aglutinante en el proceso de granulación de un excipiente de prueba como la Lactosa monohidrato grado alimenticio?.

Este trabajo buscó evaluar la dispersión acuosa más concentrada, que pudiera fluir a través de la bomba peristáltica y generara el mejor tiempo de granulación, reduciendo los tiempos en proceso, produciendo un tamaño de partícula mayor de

300 μm , debido a que los granulados se utilizarán como una forma farmacéutica propia.

En la presente investigación, se caracterizaron dos sistemas aglutinantes en dispersión acuosa a diferentes concentraciones: la Hidroxipropilmetil Celulosa RH (3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v) y el Alginato de sodio (0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, y 4 % p/v), con el propósito de generar información acerca de las características físicas y químicas de estos excipientes en medio acuoso. Además, se evaluaron sus propiedades como agentes aglutinantes con tres de las cinco concentraciones evaluadas, en la granulación de un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato grado alimenticio), por medio de la técnica de fluidización, en la cual un lecho de partículas sólidas asume las características de un fluido, y se realizaron sus respectivas mediciones de fluidez y granulometría.

3. MARCO DE REFERENCIA

3.1. APOORTE AL DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE TIPO GRANULADO EMPLEADAS EN EL ÁMBITO VETERINARIO

Las actividades de pre-formulación van desde la identificación de los nuevos agentes activos descubiertos, hasta la determinación de las propiedades químicas y físicas de los componentes necesarios para el diseño de las formas farmacéuticas. Es importante mencionar que los excipientes desempeñan muchos papeles dentro de una formulación, y son la parte que presenta más dificultades, por lo que se deben efectuar elecciones razonables para encontrar la mejor opción (Ando & Radebaugh, 2003).

La etapa de pre-formulación es una fase crítica dentro del desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, ya que aquí además de evaluar el principio activo, se estudian los posibles excipientes que se utilizarán en la formulación y se concluye acerca de cuáles serán los más óptimos para ser empleados en el proceso de fabricación (Bharate & Vishwakarma, 2013). Teniendo en cuenta lo anterior, es significativo señalar que este trabajo tiene como propósito determinar las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio, que son posibles excipientes que se pueden emplear en un granulado farmacéutico, el cual será implementado como nueva forma posológica en el ámbito veterinario. Por esta razón, el análisis que se llevará a cabo durante la realización del proyecto aportará información importante a la industria farmacéutica veterinaria que se encuentre interesada en el desarrollo de granulados como nueva forma posológica de uso en animales.

3.2. GRANULACIÓN

El proceso de granulación consiste en un incremento de tamaño, en el que el material inicial está formado por polvo o partículas muy finas, y el producto final es un agregado en el que las partículas primarias se pueden diferenciar. Las partículas primarias se mantienen agregadas gracias a las uniones del aglutinante. La granulación es una operación básica de tecnología farmacéutica cuyo producto final, el granulado, es utilizado tanto como producto intermedio para la elaboración de otras formas farmacéuticas (cápsulas y comprimidos), o como forma farmacéutica propia (Lerín, Santamaría, & Busquets, 2008).

El proceso de granulación de polvos se realiza por diversas razones, entre ellas se encuentra mejorar el flujo de los polvos, reducir de la segregación de los componentes de la mezcla de polvo, garantizar uniformidad de contenido, y

eliminar las cantidades excesivas de partículas finas. Los granulados farmacéuticos pueden fabricarse por dos vías: húmeda y seca. La elección de uno de los dos métodos requiere de una investigación exhaustiva de cada componente en la formulación, la combinación entre éstos, y cómo funcionan entre sí (Solanki, Basuri, Thakkar, & Patel, 2010).

3.2.1. Granulación vía húmeda

La granulación por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las partículas primarias de polvo usando un líquido de granulación. El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Puede usarse solo o más habitualmente, se le coloca un adhesivo disuelto, también conocido como aglutinante, que se utiliza para garantizar la adhesión de las partículas una vez que el granulado está seco (Aulton, 2004).

3.2.2. Granulación vía seca

En los métodos de granulación que se desarrollan en seco, las partículas primarias de polvo se agregan a alta presión. Existen dos procesos principales, uno en los que se produce un fragmento grande conocido como tableton en una prensa de tableado de alta presión, lo que se conoce como doble compresión, y el segundo, es el prensado entre rodillos para producir una lámina de material, compactación por rodillos. En ambos casos, estos productos intermedios se fragmentan usando una técnica de molienda granular que después se tamiza para separar la fracción del tamaño deseado (Aulton, 2004).

3.3. ETAPAS DEL PROCESO DE GRANULACIÓN

Para obtener un granulado farmacéutico convencional se deben tener en cuenta diferentes etapas. Inicialmente se realiza el proceso de humectación del polvo o mezcla de polvos, por medio de la adición de un disolvente en presencia de un agente aglutinante, con el fin que conferir adhesividad formando una masa óptima para granular. Seguido de esto, se realiza el proceso de granulación, en donde, se somete la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada, de una determinada apertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado. Una vez obtenido el granulado, se procede a su secado con el objeto de eliminar la humedad y finalmente, el granulado seco se somete a una doble tamización para obtener la fracción granulométrica más adecuada (Villa, 2001).

3.3.1. Aglutinación

Una fase crítica en la obtención de un granulado farmacéutico es el proceso de aglutinación o aglomeración, ya que en esta fase ocurre la unión de las partículas de polvo primarias al utilizar un agente aglutinante (Osbornea, Sochona, Catwrightb, Doughzyb, Hounslowa, & Salam, 2010).

Los aglutinantes son compuestos sólidos que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga, que en forma de dispersión, dejan después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas (Villa, 2001).

3.3.2. Agentes aglutinantes objeto de estudio

Los agentes aglutinantes Hidroxipropilmetil Celulosa RH (HPMC RH) y Alginato de sodio, forman parte de los aglutinantes utilizados actualmente por el laboratorio Carval Colombia, es decir, están presentes en la fórmula de diversos productos que se encuentran en la fase de investigación y desarrollo. Además, estos agentes aglutinantes son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, por lo cual, es de gran importancia realizar la determinación de sus características fisicoquímicas a las diferentes concentraciones, y poder evaluar cómo afectan estas características y el atomizado de las dispersiones acuosas estudiadas a través del lecho fluido, el granulado obtenido y el tiempo de granulación.

Alginato de sodio

El Alginato de sodio es considerado como un biopolímero, no tóxico, no inmunogénico y biodegradable, lo que hace que sea un candidato atractivo para aplicaciones biomédicas. Teniendo en cuenta de su capacidad de gelificación, propiedades estabilizantes y alta viscosidad en dispersión acuosa, el Alginato de sodio y sus derivados son ampliamente utilizados en alimentos, cosméticos, industrias biomédicas y farmacéuticas (Ma, Lin, Chen, Zhaoa, & Zhanga, 2014).

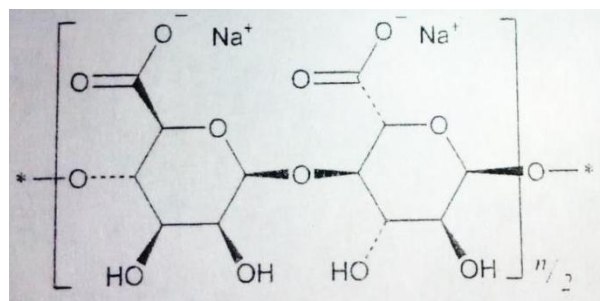


Figura 1. Estructura química Alginato de sodio (The United States Pharmacopeial Convention, 2013)

El Alginato de sodio se compone fundamentalmente de la sal de sodio del ácido alginico, el cual es una mezcla de ácido D- manurónico y ácido L-gulurónico. La cantidad relativa de cada compuesto es dependiente del tipo de alga, las condiciones de crecimiento y su estado de madurez (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Categoría funcional: Agente estabilizador, agente suspensor, agente desintegrante de cápsulas y tabletas, agente aglutinante, agente viscosante (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Propiedades (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

pH \approx 7,2 (1% p/v en solución acuosa).

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol (95%), éter, cloroformo, y mezclas de etanol/agua en la que el contenido de etanol es mayor que 30%. Además, es prácticamente insoluble en otros disolventes orgánicos y soluciones ácidas acuosas en las que el pH es menor de 3. Se solubiliza en agua lentamente.

La viscosidad puede variar dependiendo de la concentración, el pH, la temperatura, o la presencia de iones metálicos. Por encima de pH 10, la viscosidad disminuye.

Hidroxipropilmetil Celulosa (HPMC)

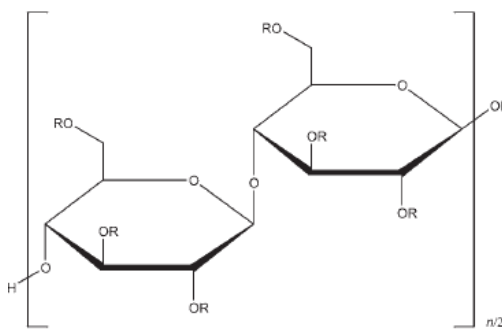


Figura 2. Estructura química HPMC (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)

La Hidroxipropilmetil Celulosa se define como una celulosa O-metilada y O-(2-hidroxipropilada). Los grados o tipos de HPMC dependen de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, de tal manera que dependiendo del contenido en grupos metoxi (-OCH₃), contenido en grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CH(OH)CH₃), se genera el peso molecular total. Las denominaciones comerciales usan una nomenclatura específica, que utiliza una letra inicial, que puede ser la E, F o K, para identificar el grado de polimerización de la HPMC seguida de un número que se corresponde a la viscosidad expresada en mPa*s. Durante la realización de este trabajo de investigación se

utilizó la Hidroxipropilmetil Celulosa RH, la cual es equivalente a la materia prima comercialmente denominada Methocel E15.

Categoría funcional: Material bioadhesivo; agente de recubrimiento, agente de liberación controlada; agente dispersante; potenciador de la disolución; agente emulsionante; agente de liberación prolongada; agente formador de película; agente espumante; coadyuvante de granulación; agente de liberación modificada; mucoadhesivo; agente estabilizador; agente suspensor, agente de liberación sostenida; aglutinante de tabletas, agente viscosante. (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Propiedades (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

pH 5.0 - 8.0 (2 % p/p solución acuosa).

Densidad (compactada): 0,557 g/cm³

Densidad (verdadera): 1,326 g/cm³

Punto de fusión: 190 – 200°C

Solubilidad: Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa; prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol (95%), y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, mezclas de metanol y diclorometano, y mezclas de agua y alcohol.

Viscosidad para Hidroxipropilmetil Celulosa E15: 15 mPa*s

3.4. GRANULACIÓN POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN

La granulación por medio de la técnica de fluidización es una fase del proceso típico en la industria manufacturera de formas farmacéuticas de dosificación sólidas. La mezcla, pulverización y fases de secado son las etapas del proceso necesarias para convertir el polvo en gránulos. Numerosas variables se sabe que afectan el proceso en el equipo de lecho fluido y por lo tanto la calidad de los gránulos finales como por ejemplo la tasa de flujo de aire, la temperatura, la humedad del aire de entrada y la cantidad y velocidad de adición del líquido de granulación (Lipsanen, Antikainen, Raikkonen, Airaksinen, & Yliruusi, 2007).

El lecho fluido es un equipo que trabaja bajo la técnica de fluidización, en la cual un lecho de partículas sólidas asume las características de un fluido. Este proceso consiste en hacer circular un fluido (gas o líquido) a través de un lecho de partículas sólidas en donde la caída de presión del fluido debido a la resistencia

ocasionada por los choques entre las partículas aumenta con el aumento del flujo del fluido. Un punto es alcanzado cuando la fuerza de arrastre ejercida por el fluido en las partículas es igual al peso aparente de las partículas en el lecho; en este momento las partículas son elevadas por el fluido, la separación de las partículas aumenta y el lecho se torna fluidizado (CIMA Industries Inc. Pharmaceutical equipment, 2008)

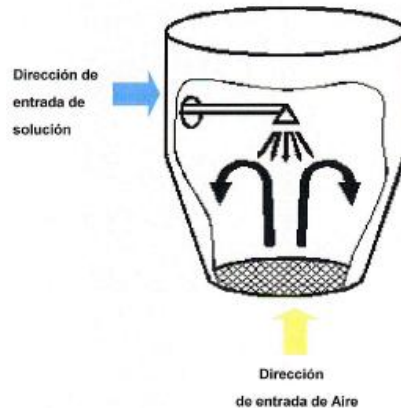


Figura 3. Proceso de granulación por medio de la técnica de fluidización

3.5. VARIABLES A EVALUAR DURANTE EL ESTUDIO

Las variables que se estudiaron en este trabajo de investigación fueron definidas según las necesidades de la empresa interesada, teniendo en cuenta que el propósito del trabajo es evaluar la influencia de la concentración del material polimérico objeto de estudio en dispersión acuosa en el proceso de granulación de un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato), en la caracterización del granulado obtenido.

3.5.1. Variables evaluadas a los polímeros objeto de estudio en estado sólido y en dispersión acuosa

La determinación de las propiedades físicas y químicas de un compuesto, se realiza con el fin de conocer el comportamiento de cada material, y en este caso en especial, se evaluarán a diferentes concentraciones. En el presente trabajo se identificaron las características fisicoquímicas de los agentes aglutinantes Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio, en estado sólido: características organolépticas y humedad, y en dispersión acuosa: pH, densidad (peso específico), viscosidad, flujo y tiempo de conservación.

La determinación de las características organolépticas es una descripción de las características físicas como aspecto, color, olor, presencia de partículas extrañas, de los materiales analizados que se realiza a simple vista, y es útil dentro del análisis ya que permite una inspección visual del material.

La evaluación de la humedad de los polímeros en estado sólido permite conocer la cantidad de agua contenida en la materia prima, esto con el fin de determinar la capacidad higroscópica de los polímeros en estudio.

La determinación del pH es una variable importante dentro del análisis, ya que al establecer el valor de pH para cada sistema aglutinante se puede definir el medio (ácido, básico o neutro) en el que presentan mayor estabilidad.

La densidad es una relación que indica la cantidad de masa por unidad de volumen. Para el desarrollo del presente trabajo se empleó el concepto de peso específico considerando la relación de masas del material analizado y el agua (The United States Pharmacopeial Convention, 2013). Este valor es necesario analizarlo teniendo en cuenta que se estudiarán diferentes concentraciones de cada dispersión de los agentes aglutinantes y es apropiado indicar como este factor afecta el valor de densidad obtenido en cada sistema preparado.

La viscosidad puede describirse como la resistencia al flujo, y en este caso, es una variable crítica en el estudio, ya que al utilizar diferentes concentraciones de cada polímero en dispersión acuosa para ser usados como agentes aglutinantes, se pretende conocer como la viscosidad afecta su capacidad de flujo, el tamaño promedio de partícula, la fluidez y el tiempo de granulación de la mezcla (Lactosa monohidrato y dispersión acuosa de polímero objeto de estudio).

Se evaluará la capacidad de flujo de cada sistema aglutinante por medio de la bomba peristáltica acoplada al equipo granulador, para determinar cómo esta variable se ve afectada por el cambio en la concentración de las dispersiones acuosas poliméricas. El propósito es encontrar la dispersión acuosa con la mayor concentración de agente aglutinante posible, que permita su flujo a través de la bomba peristáltica, disminuyendo el volumen de dispersión a utilizar, el tiempo de atomización de la misma y por consiguiente la disminución del tiempo de granulación.

Finalmente, el tiempo de conservación se evaluará para conocer el período en el que las dispersiones acuosas de cada aglutinante no presentan contaminación microbiológica cuando están expuestas al ambiente, y así definir el tiempo que podrán ser almacenadas antes de ser utilizadas.

3.5.2. Variables evaluadas a los granulados obtenidos durante la investigación

Debido a que se pretenden conocer tanto las características fisicoquímicas de los polímeros objeto de estudio y sus características de desempeño en el proceso de granulación de un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato grado alimenticio), es necesario evaluar cada uno de los granulados y determinar las características conferidas por la dispersión aglutinante acuosa homogénea utilizada. Las variables analizadas son: diámetro medio aritmético y porcentaje de polvos finos, ángulo de reposo, índice de Hausner, índice de compresibilidad y el tiempo de aplicación de la solución aglutinante en el proceso de granulación.

El tamaño de una esfera puede ser expresado en términos de su diámetro medio aritmético, el cual se define como la dimensión de la partícula que pasa a través de una apertura cuadrada de longitud = x (Tamiz) (Aulton, 2004). Esta variable es importante porque indica un diámetro promedio de los gránulos obtenidos, evidenciando cómo influye en el método de producción del granulado, la dispersión acuosa aglutinante utilizada, entre otros.

El ángulo de reposo es uno de los parámetros macroscópicos más importantes para caracterizar el comportamiento de los materiales granulares. Esta medida depende de las propiedades de los mismos, como el deslizamiento, la densidad, el tamaño y la forma de las partículas. La medida del ángulo de reposo es una descripción cuantitativa de las características de fluidez de los materiales granulares, en donde se relaciona la fricción entre las partículas con la resistencia al flujo de las mismas (Zhou, Xu, Yu, & Zulli, 2001).

Además, es importante determinar la densidad aparente y la densidad apisonada del granulado, variables necesarias en el cálculo de los índices de Hausner y Compresibilidad, dos parámetros utilizados para valorar la capacidad de flujo del material (Aulton, 2004).

$$\text{Indice de Compresibilidad } \% = \frac{\text{Densidad apisonada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad apisonada}} \times 100$$

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{\text{Densidad apisonada}}{\text{Densidad aparente}}$$

El tiempo de aplicación de la dispersión acuosa aglutinante al granulado es una variable muy importante en el análisis, ya que con este trabajo se pretende conocer la dispersión acuosa más concentrada, que genere el mejor tiempo de aplicación, disminuyendo el tiempo de granulación, reduciendo los tiempos en proceso.

3.6. EMPRESA PARA EL CASO DE ESTUDIO: LABORATORIOS CARVAL COLOMBIA

3.6.1. Reseña histórica

Laboratorios Carval Colombia inicia en 1959 con una granja dedicada exclusivamente a la avicultura. Hoy día es una compañía dedicada al desarrollo, investigación, fabricación y comercialización de productos para la salud animal y la productividad agropecuaria, basados en una amplia experiencia y conocimiento del mercado.

La compañía cuenta con dos plantas de producción certificadas en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en Cali - Colombia y Venezuela. Asimismo se encuentra en Argentina, Ecuador, Republica Dominicana y Venezuela con oficinas filiales y en desarrollo de proyectos de expansión en otros mercados. La empresa tiene un Sistema Integral de Gestión que agrupa la Certificación ISO 9001:2008, BPM- Buenas Prácticas de Manufactura- y BASC - Business Alliance for Secure Commerce (Historia de Laboratorio Carval de Colombia, en: <http://www.carval.com.co/historia>).

3.6.2. Portafolio de productos de Carval Colombia

El laboratorio farmacéutico Carval Colombia se dedica a la investigación, fabricación y comercialización de diferentes líneas de productos enfocadas en el ámbito veterinario, las cuales se mencionan a continuación:

- ✓ **Línea Avícola**
Respiratorios (Antimicoplásmicos orales, Broncosecretolíticos, antibacterianos), Desinfectantes, Medio ambiental.
- ✓ **Línea Premix** (Productos de uso en porcicultura)
Antimicrobianos, Antiparasitarios, Incrementadores de desarrollo e Insecticidas.
- ✓ **Línea de Ganadería**
Antiparasitarios, Pesticidas, Antibióticos, Hemoparasiticidas, Anabólicos, Antiinflamatorios, Vitaminas, Desinfectantes, Rodenticidas, Broncosecretolíticos y espectorantes.
- ✓ **Línea de Mascotas**
Ectoparasiticidas, Antibióticos, Biológicos, Oftálmicos, Osteoarticular, Ótico, Geriátricos.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características fisicoquímicas de las dispersiones en medio acuoso de los agentes aglutinantes Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio a diferentes concentraciones, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 % p/v y 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 % p/v, respectivamente, y evaluar la influencia del cambio en las concentraciones de éstos, con respecto a las características de desempeño, granulométricas y de fluidez de los granulados obtenidos utilizando un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato grado alimenticio).

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el método de preparación para cada sistema aglutinante objeto de estudio, evaluando las condiciones óptimas para cada uno de ellos (temperatura, humectación, etc.).
- Analizar de qué forma influye el cambio en las concentraciones de los sistemas aglutinantes con respecto a las variables respuesta evaluadas (viscosidad, pH, peso específico y flujo).
- Evaluar la influencia del cambio en las concentraciones de los sistemas aglutinantes en el tiempo de aplicación de los mismos, las características granulométricas y la fluidez de los granulados farmacéuticos obtenidos utilizando un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato grado alimenticio).

5. METODOLOGÍA

5.1. ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SOLIDO

5.1.1. Características organolépticas

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), fabricante Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, fabricante Danisco.

Equipos e instrumentos: Material de vidrio; espátula.

Metodología

Se realizó una revisión de forma visual de los polímeros en estado sólido, determinando la apariencia, el color, el olor y la presencia de partículas extrañas.

5.1.2. Humedad

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco.

Equipos e instrumentos: Analizador de humedad, Mettler Toledo; estufa de secado, Binder; balanza analítica $\pm 0,01$ mg, Mettler Toledo; pesa sustancia, espátula.

Metodología

Se establecieron las condiciones del ensayo según los parámetros que se establecen en la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31 (The United States Pharmacopeial Convention, 2013):

- Hidroxipropilmetil Celulosa RH: Se abrió la cámara de secado y se colocó el plato protector, posteriormente se adicionó la muestra, la cual es pesada por el equipo (1 g – 2 g aprox.). Se utilizó el método de pérdida por secado con una temperatura de desecación de 105 °C durante 60 min (Manejo Analizador de Humedad, Carval Colombia, 2010).
- Alginato de sodio: Se pesaron en una balanza analítica 2,0 g $\pm 0,1$ g de muestra en un pesa sustancia previamente tarado y se llevó a la estufa de secado. Se utilizó el método de pérdida por secado con una temperatura de desecación de 105°C durante 4 horas. Finalmente se pesó de nuevo la muestra y se determinó el porcentaje de pérdida (Manejo Estufa de secado, Carval Colombia, 2010).



Figura 4. Termobalanza



Figura 5. Estufa de secado

5.2. DETERMINACIÓN DEL METODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval; glicerina grado USP, Aceites Manuelita S.A.

Equipos e instrumentos: Balanza de presión $\pm 0,01g$, Mettler Toledo; plancha de calentamiento y agitación, Corning; material de vidrio graduado y aforado.

Metodología

Se evaluaron tres métodos de preparación utilizando la concentración más alta para cada polímero objeto de estudio:

- **Preparación de las dispersiones acuosas de los polímeros con agua a temperatura ambiente (100 mL a 23°C):** En un vaso de precipitado de 200 mL se adicionó el 50% del agua total, y se inició la dispersión del sólido poco a poco. A medida que se observó una dispersión homogénea, se adicionó el agua restante lentamente completando a volumen (100 mL). Durante, todo el tiempo de preparación se mantuvo agitación magnética constante con un flujo axial. Se detuvo la agitación al momento en que se observó una dispersión completamente homogénea.
- **Preparación de las dispersiones acuosas de los polímeros con agua a 70°C (100 mL):** En un vaso de precipitado de 200 mL se adicionó el 50% del agua total, y se inició la dispersión del sólido poco a poco. A medida que se

observó una dispersión homogénea, se adicionó el agua restante (70°C) lentamente completando a volumen (100 mL). Durante todo el tiempo de preparación se mantuvo agitación magnética constante con flujo axial. Se detuvo la agitación al momento en que se observó una dispersión completamente homogénea.

- **Preparación de las dispersiones acuosas de los polímeros con agua a temperatura ambiente (100 mL a 23 °C) y pre-humectación con Glicerina:** En un vaso de precipitado de 200 mL se adicionó el polímero en su forma sólida y se humectó con Glicerina (20 mL para el Alginato de Sodio y 10 mL para la HPMC), en agitación magnética constante. La cantidad de Glicerina adicionada fue la necesaria para cubrir el sólido completamente. Posteriormente, se inició la adición de agua lentamente hasta completar a volumen (100 mL), con agitación constante hasta observar de una dispersión homogénea.

Se utiliza agua tipo II debido a que es la recomendada para la realización de la mayoría de las pruebas analíticas. El agua utilizada presentó las siguientes características: Conductividad: 1 μ S/cm; TOC: 50 ppm.

Con lo anterior, se estableció la metodología de preparación que genere el mejor proceso de hidratación para los polímeros objeto de estudio. De acuerdo con los resultados obtenidos en estas pruebas se prepararon 500 mL de cada concentración propuesta para cada polímero, Hidroxipropilmetil Celulosa RH 7 %, 6 %, 5 %, 4 % y 3 % p/v y Alginato de sodio 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % p/v, a las cuales se les realizaron los ensayos respectivos (Manejo Balanza de Precisión, Carval Colombia 2010)(Manejo de la Plancha de Calentamiento, Carval Colombia 2010).

5.3. ENSAYOS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

A continuación se presentan los ensayos realizados a las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes objeto de estudio, Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio en las diferentes concentraciones preparadas. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado, con excepción del ensayo de Flujo, al cual se le realizaron dos réplicas.

5.3.1. pH

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Potenciómetro y Conductivímetro, Mettler Toledo; material de vidrio, frasco lavador.

Metodología

Se introdujo el electrodo en cada una de las dispersiones de los agentes aglutinantes objeto de estudio a $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para obtener el valor de pH arrojado por el equipo (Manejo del potenciómetro y conductivímetro, Carval Colombia, 2013).

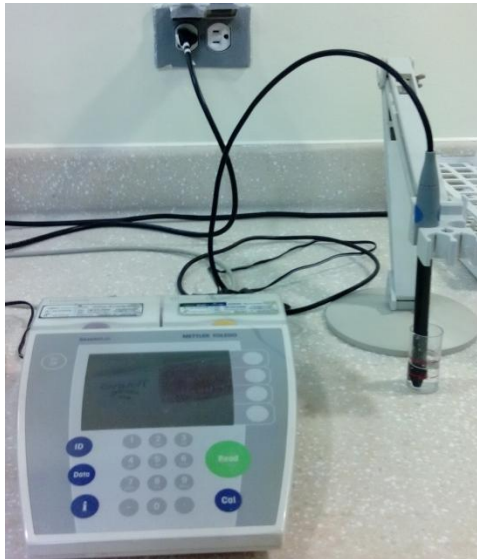


Figura 6. Potenciómetro

5.3.2. Densidad (Peso específico)

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Picnómetro de vidrio de 25 mL; balanza analítica 210 g $\pm 0,01$ mg, Mettler Toledo.

Metodología

Debido a que esta variable se determinó a un material en estado líquido, se realizó siguiendo el capítulo general de la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31, <841> Peso específico (The United States Pharmacopeial Convention, 2013). En un picnómetro se adicionó la dispersión hasta el completo llenado, y se pesó en la balanza de precisión para determinar la

masa del mismo. Se procedió a determinar la masa del agua que ocupa el volumen del picnómetro (Manejo Balanza Analítica, Carval Colombia 2010).

5.3.3. Viscosidad

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Viscosímetro, Brookfield; nevera, Haceb; material de vidrio.

Metodología

Se prepararon las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio y se colocó en un vaso de precipitado una cantidad suficiente de muestra (aproximadamente 200 mL). Se sometió a refrigeración hasta que la temperatura se encontrara a $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se introdujo la aguja en la muestra y se centró de modo que el movimiento que se produce al girar la aguja sea el mismo en todos los puntos. Finalmente, se toman los datos arrojados por el equipo: Viscosidad, Torque y Número de aguja (Manejo del Viscosímetro, Carval Colombia, 2010)(Manejo Nevera Haceb, Carval Colombia 2009).



Figura 7. Viscosímetro Brookfield

5.3.4. Flujo

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Bomba peristáltica acoplada al Lecho fluido multifuncional MFB-III, Cima; material de vidrio graduado.

Metodología

Las dispersiones acuosas de cada uno de los polímeros objeto de estudio a las diferentes concentraciones se sometieron al paso a través de una bomba peristáltica acoplada al equipo de lecho fluido, esto con el propósito de determinar la cantidad de dispersión acuosa que fluye a través de la bomba peristáltica durante 1 minuto, con una velocidad de la bomba de 30 rpm. Este procedimiento se realizó por duplicado (Manejo Granulador Lecho Fluido MFB-III, Carval Colombia, 2011).

5.4. ENSAYOS EN EL EQUIPO DE LECHO FLUIDO

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval; Lactosa monohidrato grado alimenticio, Saputo Ingredients.

Equipos e instrumentos: Lecho fluido multifuncional MFB-III, Cima; analizador de humedad, Mettler Toledo; material de vidrio.

Metodología

Inicialmente, se determinaron las tres dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio que se utilizarían como agentes aglutinantes en el proceso de granulación, por medio de la técnica de fluidización, de Lactosa monohidrato grado alimenticio. Las concentraciones elegidas para el Alginato de sodio fueron 2 %, 3 % y 4 % p/v, y para la Hidroxipropilmetil Celulosa RH, 3 %, 5 % y 7 % p/v. Posteriormente, se determinó la cantidad peso/peso en la formulación de cada uno de los polímeros siguiendo las recomendaciones del Handbook of pharmaceutical excipients (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Tabla 1. Concentraciones de uso como agentes aglutinantes para cada uno de los polímeros objeto de estudio (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)

Polímero	Concentraciones (%p/p) para uso como agente aglutinante	Concentración (%p/p) elegida
Hidroxipropilmetil Celulosa RH	2,0% - 5,0%	2,0%
Alginato de Sodio	1,0% - 3,0%	1,0%

Se procedió a la realización de la granulación de 800 g de mezcla, teniendo como matriz sólida la Lactosa Monohidrato grado alimenticio, en el equipo de lecho fluido. La granulación se realizó atomizando la dispersión del agente aglutinante al excipiente de prueba mediante la pistola acoplada al equipo (Manejo Granulador Lecho Fluido MFB-III, Carval Colombia, 2011). Las condiciones del ensayo se muestran a continuación:

Tabla 2. Condiciones de realización de los ensayos de granulación por fluidización

Parámetro	Alginato de Sodio	HPMC RH
Temperatura de Producto	25°C-30°C	25°C-30°C
Frecuencia del Extractor (Hz)	15-40	15-60
Velocidad de Bomba	5 rpm - 30 rpm	5 rpm - 25 rpm
Tiempo de sacudido de filtro	6 segundos	6 segundos
Intervalo de sacudido	60 segundos	60 segundos
Frecuencia de sacudido	0,5 segundos	0,5 segundos
Presión de atomizado	2 bar	2 bar
Humedad final del granulado	≤1%	≤1%



Figura 8. Granulador Lecho Fluido MFB-III

5.5. EVALUACIÓN DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN

5.5.1. Granulometría

Materiales: Granulado obtenido por medio de la técnica de secado en lecho fluido, utilizando como aglutinantes las dispersiones de los polímeros objeto de estudio (Hidroxipropilmetil Celulosa RH, Alginato de Sodio).

Equipos e instrumentos: Equipo Cribador, Retsch GMBH; balanza de presión 2000 g \pm 0,01 g, Mettler Toledo.

Inicialmente, se pesaron cada uno de los tamices limpios, secos y vacíos. Se organizaron en el equipo cribador de mayor a menor número de malla de forma ascendente. Luego, se pesaron 100 g \pm 1 g del granulado obtenido, y se depositaron en el equipo bajo las siguientes condiciones: 15 minutos, 1,3 mm de amplitud de oscilación. Posteriormente, se pesó cada uno de los tamices utilizados y se determinó la cantidad de granulado retenido en cada uno de ellos (Manejo Máquina Cribadora RESTSCH AS 200 digit, Carval Colombia, 2011)

Tabla 3. Tamices utilizados en la determinación granulométrica

Malla	Luz de malla (μm)
16	1180
20	850
30	600
40	425
50	300
80	180
170	90
FONDO	0



Figura 9. Equipo Cribador

5.5.2. Ángulo de reposo

Materiales: Granulado obtenido por medio de la técnica de secado en lecho fluido, utilizando como aglutinantes las dispersiones de los polímeros objeto de estudio (Hidroxipropilmetil Celulosa RH, Alginato de Sodio).

Equipos e instrumentos: Embudo de acero inoxidable; base de acero inoxidable; soporte universal; regla milimetrada.

Se tomó una cantidad suficiente para llenar el embudo de acero inoxidable (aprox. 50 g). Esta cantidad se dejó caer a la base que se encuentra a 5 cm de distancia del embudo. Cuando el polvo ha caído en su totalidad, se determinó la altura de cono en centímetros utilizando una regla milimetrada y se aplicó el cálculo correspondiente. Finalmente, se clasificaron los datos teniendo en cuenta la información reportada en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

Tabla 4. Parámetros para calificación de Ángulo de reposo

Fluidez	Ángulo de Reposo
Excelente	25-30
Buena	31-35
Adecuada	36-40
Aceptable	41-45
Pobre	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

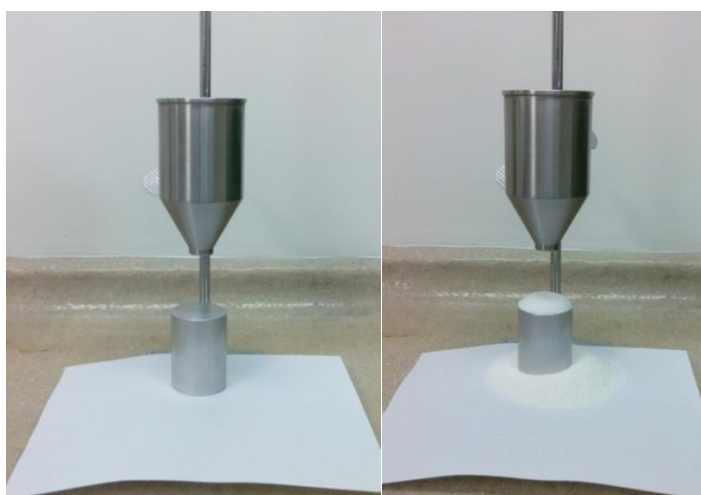


Figura 10. Montaje para determinación de ángulo de reposo

5.5.3. Densidad Aparente y Densidad Apisonada

Materiales: Granulado obtenido por medio de la técnica de secado en lecho fluido, utilizando como aglutinantes las dispersiones de los polímeros objeto de estudio.

Equipos e instrumentos: Apisonador TAP-2S, Logan; balanza de precisión $\pm 0,01$ g, Kern; material de vidrio graduado.

Metodología

Inicialmente se determinó la cantidad en gramos de granulado que ocupan un volumen de 250 mL en una probeta, y con estos datos se determinó la densidad aparente del granulado. Posteriormente, siguiendo el método I propuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 para la determinación de la densidad apisonada se sometió la probeta de 250 mL con el granulado a 1500 golpeteos, y se determinó el cambio en el volumen que se presentó, con lo cual se estableció la densidad apisonada (Procedimiento para el manejo y limpieza del

apisonador Logan TAP-2S, Universidad Icesi, 2011)(Procedimiento para el manejo y limpieza de las balanzas kern PCB 350-3, PCB 1000-2 y PCB 2500-2).



Figura 11. Apisonador Logan TAP-2S

5.6. TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

Materiales: Hidroxipropilmetil Celulosa RH (Methocel E15 Premiun LV), Dow; Alginato de sodio grado farmacéutico, Danisco; agua purificada tipo II, del Laboratorio de Control de Calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Nevera, Haceb; termohigrómetro, Luftt; material de vidrio.

Metodología

Este análisis fue realizado sólo a la concentración de la dispersión acuosa de cada polímero que fue considerada la que género el mayor tamaño de partícula y el menor tiempo de aglutinación.

Se colocó una muestra de cada una de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio en dos recipientes, uno expuesto en un refrigerador ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), y el segundo expuesto a temperatura ambiente (25°C). Durante 10 días se realizó una revisión visual diaria, para determinar en qué momento se observaba presencia de enturbiamiento.

Para aquellas muestras, en las que durante este tiempo no se observó enturbiamiento, se envió a los 10 días, las muestras expuestas a temperatura ambiente (25°C) para realizar en ellas el respectivo análisis microbiológico.

Con las muestras en las que se evidenció visualmente presencia de enturbiamiento, presuntamente por presencia de microorganismos, se prepararon dos nuevas dispersiones y se repitió el proceso de exposición y observación a temperatura ambiente, por un tiempo menor al que se detectó presencia de enturbiamiento inicial, dichas muestras se enviaron a análisis microbiológico, para determinar el tiempo máximo que estas dispersiones acuosas pueden estar almacenadas en las condiciones propuestas. (Manejo Termohigrómetros, Carval Colombia, 2010) (Manejo Nevera Haceb, Carval Colombia, 2009).



Figura 12. Termohigrómetro

5.7. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

Los datos recopilados para la caracterización de las dispersiones acuosas homogéneas de los aglutinantes objeto de estudio fueron analizados mediante una herramienta creada en Excel y sus respectivas gráficas. Además, de estar reportados en las fichas técnicas creadas para cada uno de los mismos, utilizando hojas de cálculo diseñadas y validadas en Carval Colombia, para el ingreso de dicha información. Las variables incluidas son: Densidad, Viscosidad y pH.

La variable flujo se analizó mediante un diseño estadístico denominado factor categórico individual, con 1 factor evaluado a 5 niveles (Concentración % p/v) y la variable respuesta flujo (mL/min), con el fin de determinar si la variación en la concentraciones de las dispersiones acuosas de cada uno de los polímeros influía en la capacidad de fluir de cada una de estas a través de la bomba peristáltica.

Por otro lado, los datos obtenidos en el análisis granulométrico, la determinación del ángulo de reposo, Índice de Hausner y el Índice de Compresibilidad tuvieron un manejo estadístico mediante un diseño completamente al azar (ANOVA) (Díaz, 2009). Todo el tratamiento de datos se realizó mediante el software de análisis estadístico de datos Statgraphics (Ver Anexo 1)

Las variables denominadas tiempo de aplicación y porcentaje de polvo fino determinadas para los granulados obtenidos fueron analizadas mediante una herramienta creada en Excel y sus respectivas gráficas.

5.8. CRONOGRAMA DE DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA

El presente trabajo de grado se realizó en tres etapas, iniciando el 13 de Enero de 2014 hasta el 04 de Junio de 2014, así:

1. En la primera etapa, comprendida entre el 13 de Enero al 05 de Marzo de 2014, se evaluó el mejor método de preparación de las dispersiones acuosas homogéneas de los polímeros Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio. Además, se realizó la caracterización de cada una de las dispersiones preparadas, evaluando las siguientes variables físicas y químicas: pH, densidad y viscosidad.
2. En la segunda etapa, que comprendió desde el 14 de Marzo hasta el 14 de Abril de 2014, se inició el proceso de granulación en el granulador de lecho fluido, con las dispersiones acuosas elegidas de los polímeros, y utilizando Lactosa monohidrato grado alimenticio como excipiente de prueba. Además, se analizaron las variables granulométricas y de fluidez para cada uno de los granulados obtenidos.
3. En la tercera etapa, comprendida desde el 21 de Abril hasta el 4 de Junio de 2014, se realizó el seguimiento microbiológico de las dispersiones a las concentraciones con las que se obtuvo el granulado con las mejores características.

El tratamiento de los datos y el análisis de la información se llevaron a cabo de forma constante durante todas las etapas del trabajo de investigación. Además, con los datos obtenidos se realizaron las fichas técnicas para cada agente aglutinante objeto de estudio (Ver Anexo 2). Esta etapa concluyó con la elaboración del documento del trabajo de grado.

5.9. MATRIZ DE MARCO LÓGICO

Tabla 5. Matriz de marco lógico

OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ACTIVIDAD	INDICADOR	SUPUESTO
<p>Determinar las características fisicoquímicas de las dispersiones en medio acuoso de los agentes aglutinantes Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio a diferentes concentraciones 3 %, 4 %, 5 %, 6%, 7 % p/v y 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 % p/v respectivamente, y evaluar la influencia del cambio en las concentraciones de éstos, con respecto a las características de desempeño, granulométricas y de fluidez de los granulados obtenidos utilizando un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato grado alimenticio)</p>	<p>Determinar el método de preparación para cada sistema aglutinante objeto de estudio, evaluando las condiciones óptimas para cada uno de ellos (Temperatura, humectación, etc.).</p>	<p>Determinar las variables que tienen influencia sobre la preparación de las dispersiones acuosas: Temperatura, tiempo de agitación, agitador y velocidad de agitación.</p>	<p>Etapas del procedimiento ejecutadas</p> <hr/> <p>Etapas del procedimiento definidas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de materias primas para la realización de cada uno de los ensayos • Falta de capacitación en el manejo de equipos • Falta de disposición de equipos e instalaciones
	<p>Analizar de qué forma influye el cambio en las concentraciones de los sistemas aglutinantes con respecto a las variables respuesta evaluadas (Viscosidad, pH, peso específico y flujo).</p>	<p>Ejecución de procedimientos experimentales ya establecidos para medir las variables respuesta en cada una de las dispersiones acuosas a las diferentes concentraciones.</p>	<p>No. de ensayos realizados con resultados reproducibles</p> <hr/> <p>No. de ensayos planeados</p>	
	<p>Evaluar la influencia del cambio en las concentraciones de los sistemas aglutinantes en el tiempo de aplicación de los mismos, las características granulométricas y la fluidez de los granulados obtenidos, utilizando un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato).</p>	<p>Realizar el procedimiento de granulación vía húmeda por medio del equipo de lecho fluido utilizando un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato) y las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes.</p> <p>Realización de ensayos a los granulados obtenidos (granulometría y fluidez)</p> <p>Realización de fichas técnicas</p>	<p>No. de ensayos realizados a los granulados que cumplen con parámetros</p> <hr/> <p>No. de ensayos realizados</p>	

6. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos durante la ejecución del presente trabajo de investigación:

6.1. ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO

En la tabla 6 se muestran los resultados respecto a la evaluación de las características organolépticas y la determinación de la humedad de cada uno de los polímeros estudiados en estado sólido.

Tabla 6. Ensayos de los polímeros en estado sólido

Polímero	Características Organolépticas	Humedad
Hidroxipropilmetil Celulosa RH	Polvo fino, color blanco, olor característico, voluminoso y sin presencia de partículas extrañas a simple vista	2,94 %
Alginato de Sodio	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista	11,66 %

6.2. DETERMINACIÓN DEL METODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

Respecto al comportamiento observado de las dispersiones acuosas de los polímeros, de acuerdo con el método en que fueron preparadas, en la tabla 7 se incluyen una descripción de los resultados obtenidos.

Tabla 7. Métodos de preparación de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio

Polímero	Método de preparación	Resultado
Hidroxipropilmetil Celulosa RH	Frio	Se prepararon las dispersiones con agua a temperatura ambiente (23°C), sin previa humectación y se obtuvo una dispersión translúcida.

Hidroxipropilmetil Celulosa RH	Caliente	Se prepararon las dispersiones con agua a 70°C, sin previa humectación y se observó una separación de fases (agua y polímero).
	Frio + Previa humectación	Se prepararon las dispersiones con agua a temperatura ambiente (23°C), con previa humectación y se determinó que el tiempo de hidratación del polímero fue prolongado.
Alginato de Sodio	Frio	Se prepararon las dispersiones con agua a temperatura ambiente (23°C), sin previa humectación y se obtuvo una dispersión lechosa.
	Caliente	Se prepararon las dispersiones con agua a 70°C, sin previa humectación y se obtuvo una dispersión lechosa.
	Frio + Previa humectación	Se prepararon las dispersiones con agua a temperatura ambiente (23°C), con previa humectación y se determinó que el tiempo de hidratación del polímero fue prolongado y se incrementó la viscosidad de la dispersión.

Continuación tabla 7.

6.3. ENSAYOS REALIZADOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

A continuación se encuentran los resultados de los ensayos realizados para la determinación de las características fisicoquímicas de cada uno de los polímeros en dispersión acuosa, a diferentes concentraciones:

6.3.1. Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH

En la tabla 8 se presentan las propiedades fisicoquímicas evaluadas durante este trabajo de investigación a las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH a diferentes concentraciones.

Tabla 8. Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH a diferentes concentraciones

Dispersión	Repetición	Peso específico	Condiciones para medir viscosidad					pH	
			Viscosidad (cP)	Temp. (°C)	Aguja	rpm	Torque	pH	Temp (°C)
HPMC RH 7% p/v	1	1,0164	420,0	20	62	30	42,0	7,52	20,9
	2	1,0163	419,0	20	62	30	41,9	7,52	21,0
	3	1,0163	418,0	20	62	30	41,8	7,47	21,0
	X	1,0163	419,0	20	62	30	41,9	7,50	21,0
	RSD	0,0027	0,2	0	0	0	0,2	0,38	0,3
HPMC RH 6% p/v	1	1,0132	382,0	20	62	30	38,2	7,44	20,4
	2	1,0131	381,0	20	62	30	38,1	7,43	20,5
	3	1,0131	380,0	20	62	30	38,0	7,45	20,6
	X	1,0131	381,0	20	62	30	38,1	7,44	20,5
	RSD	0,0020	1,0	0	0	0	0,1	0,01	0,1
HPMC RH 5% p/v	1	1,0060	211,5	20	62	60	42,3	7,27	22,2
	2	1,0060	212,0	20	62	60	42,4	7,28	22,2
	3	1,0060	212,0	20	62	60	42,4	7,28	22,2
	X	1,0060	211,8	20	62	60	42,4	7,28	22,2
	RSD	0,0016	0,1	0	0	0	0,1	0,08	0,0
HPMC RH 4% p/v	1	1,0056	117,9	20	62	100	39,3	7,25	18,5
	2	1,0056	118,2	20	62	100	39,4	7,28	17,9
	3	1,0055	118,5	20	62	100	39,5	7,33	18,3
	X	1,0056	118,2	20	62	100	39,4	7,29	18,2
	RSD	0,0015	0,3	0	0	0	0,3	0,55	1,7

HPMC RH 3% p/v	1	1,0025	54,7	20	61	50	45,6	7,19	22,9
	2	1,0025	54,7	20	61	50	45,6	7,20	22,9
	3	1,0025	54,7	20	61	50	45,6	7,21	22,9
	<i>X</i>	1,0025	54,7	20	61	50	45,6	7,20	22,9
	RSD	0,0024	0,0	0	0	0	0,0	0,14	0,0

Continuación tabla 8.

En las gráficas 1, 2 y 3 se muestra la relación de las variables fisicoquímicas evaluadas (peso específico, pH y viscosidad) en función del aumento de la concentración de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH.

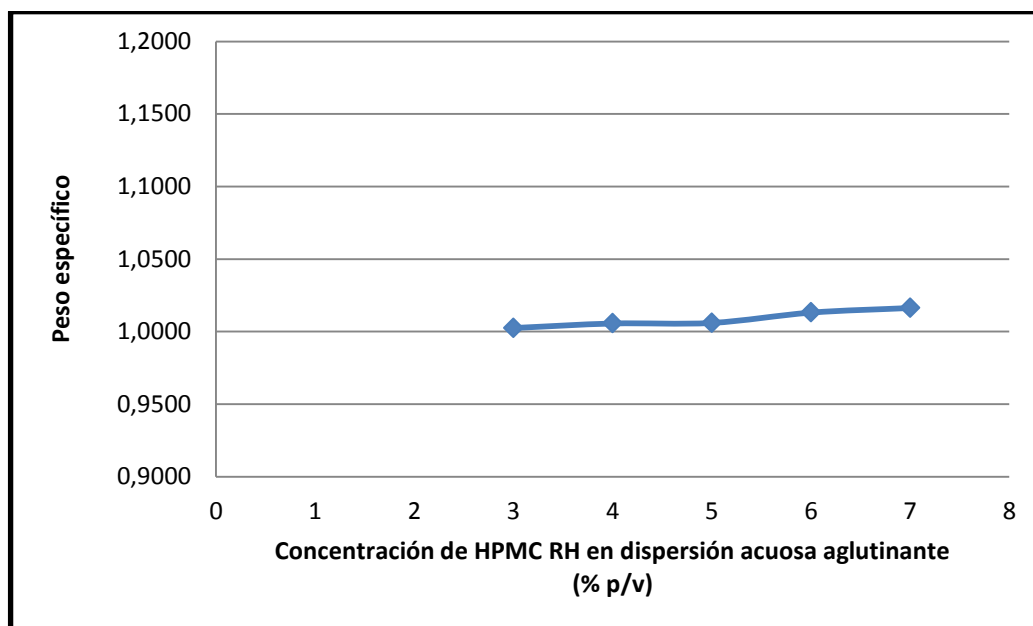


Gráfico 1. Concentración de HPMC RH en dispersión acuosa aglutinante vs Peso específico

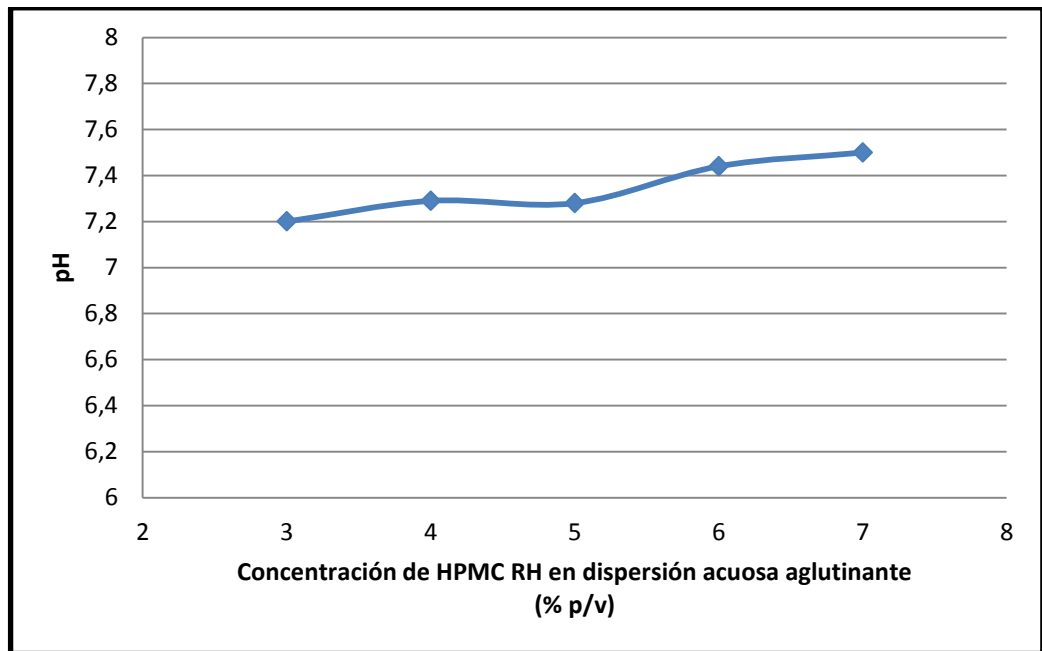


Gráfico 2. Concentración de HPMC RH en dispersión acuosa aglutinante vs pH

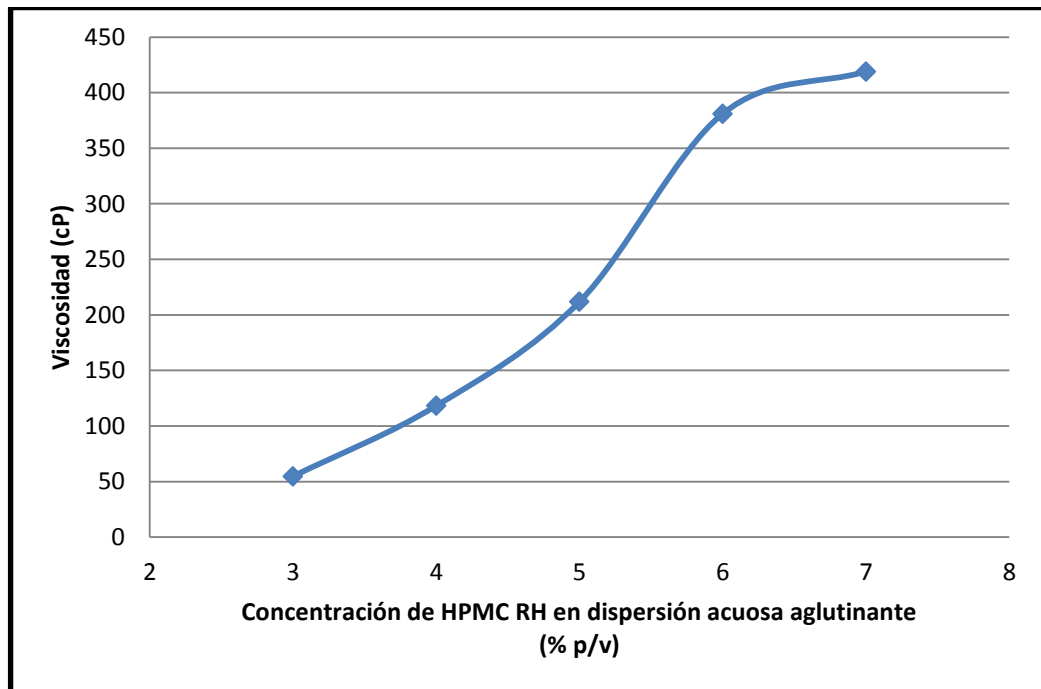


Gráfico 3. Concentración de HPMC RH en dispersión acuosa aglutinante vs Viscosidad

6.3.2. Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio

En la tabla 9 se presentan las propiedades fisicoquímicas evaluadas durante este trabajo de investigación a las dispersiones acuosas de Alginato de sodio a diferentes concentraciones.

Tabla 9. Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio a diferentes concentraciones

Dispersión	Repetición	Peso específico	Condiciones para medir viscosidad					pH	
			Viscosidad (cP)	Temp (°C)	Aguja	rpm	Torque	pH	Temp. (°C)
Alginato de sodio 4% p/v	1	1,0104	390,0	20	62	30	39,0	7,32	23,7
	2	1,0103	386,0	20	62	30	38,6	7,33	23,7
	3	1,0103	379,0	20	62	30	37,9	7,34	23,7
	X	1,0103	385,0	20	62	30	38,5	7,33	23,7
	RSD	0,0049	1,4	0	0	0	1,4	0,14	0,0
Alginato de sodio 3% p/v	1	1,0086	116,0	20	62	60	23,2	7,4	23,3
	2	1,0085	116,0	20	62	60	23,2	7,41	23,3
	3	1,0085	115,5	20	62	60	23,0	7,43	23,4
	X	1,0085	115,8	20	62	60	23,1	7,41	23,3
	RSD	0,0029	0,2	0	0	0	0,5	0,21	0,2
Alginato de sodio 2% p/v	1	1,0045	96,8	20	61	30	48,4	7,46	23,4
	2	1,0045	97,4	20	61	30	48,7	7,39	23,2
	3	1,0045	101,2	20	61	30	50,6	7,44	23,2
	X	1,0045	98,5	20	61	30	49,2	7,43	23,3
	RSD	0,0022	2,4	0	0	0	2,4	0,49	0,5
Alginato de sodio 1% p/v	1	1,0042	21,4	20	61	100	35,7	7,33	23,1
	2	1,0041	20,8	20	61	100	34,6	7,35	23,2
	3	1,0041	20,9	20	61	100	34,8	7,44	23,3
	X	1,0041	21,0	20	61	100	35,0	7,37	23,2
	RSD	0,0015	1,5	0	0	0	1,7	0,80	0,4
Alginato de sodio 0,5% p/v	1	1,0026	9,78	20	61	100	16,3	7,35	21,8
	2	1,0026	9,75	20	61	100	16,3	7,28	21,7
	3	1,0025	9,84	20	61	100	16,4	7,23	21,6
	X	1,0026	9,79	20	61	100	16,3	7,29	21,7
	RSD	0,0020	0,47	0	0	0	0,4	0,83	0,5

En las gráficas 4, 5 y 6 se muestra la relación de las variables fisicoquímicas evaluadas (peso específico, pH y viscosidad) en función del incremento de la concentración de las dispersiones acuosas de Alginato de Sodio.

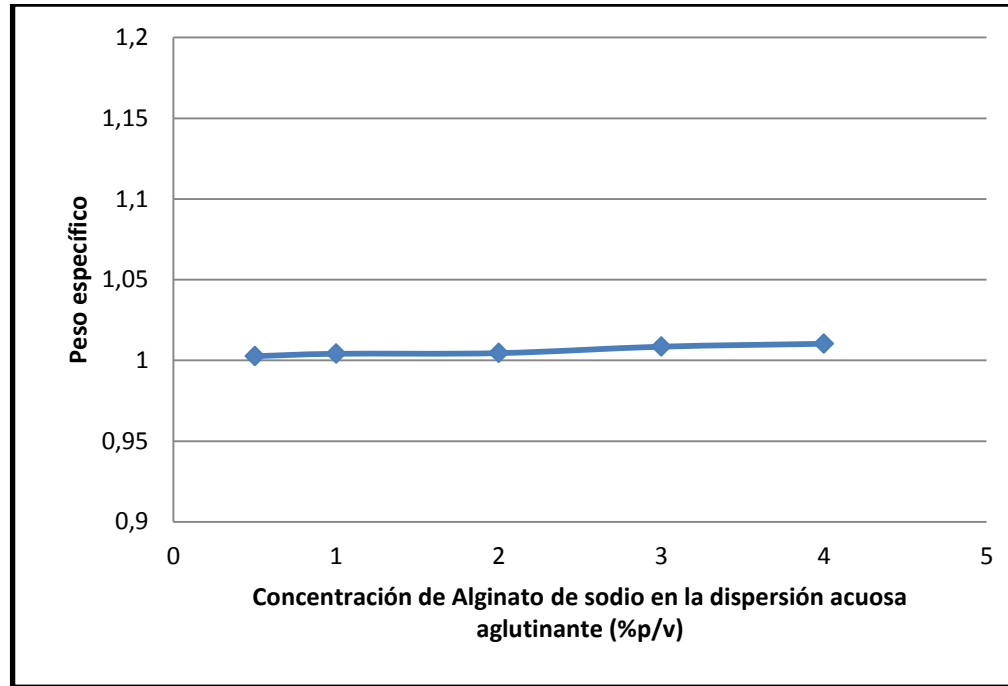


Gráfico 4. Concentración de Alginato de sodio en dispersión acuosa aglutinante vs Peso específico

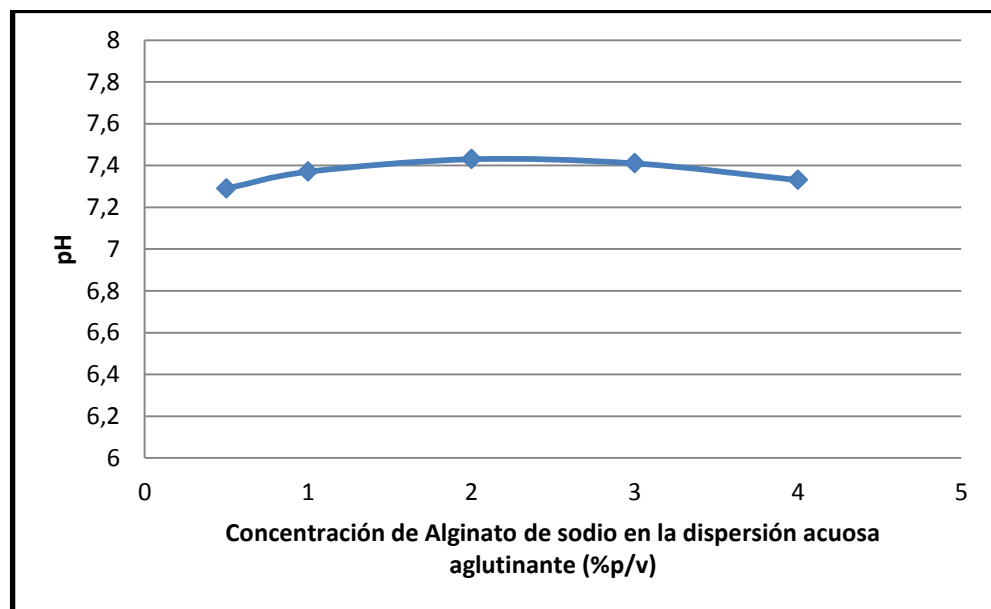


Gráfico 5. Concentración de Alginato de sodio en dispersión acuosa aglutinante vs pH

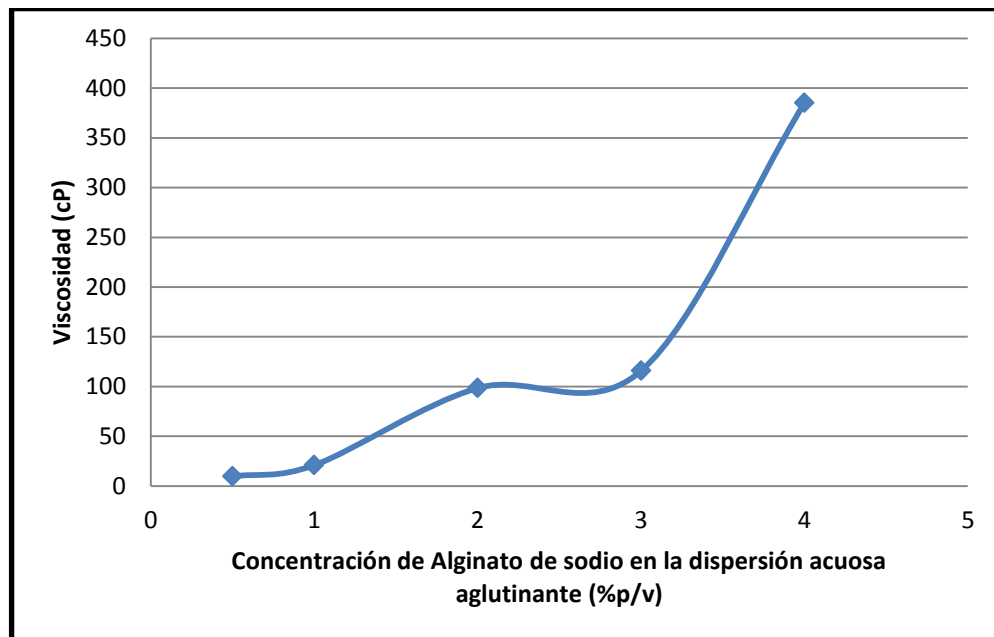


Gráfico 6. Concentración de Alginato de sodio en dispersión acuosa aglutinante vs Viscosidad

6.3.3. EVALUACIÓN DEL FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

Los resultados de la evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio, a diferentes concentraciones, se reportan a continuación:

6.3.3.1. Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH a diferentes concentraciones

Los resultados obtenidos en la evaluación del flujo para la Hidroxipropilmetil Celulosa RH en dispersión acuosa, a diferentes concentraciones, se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de HPMC RH a diferentes concentraciones

Dispersiones	Repetición	Flujo (mL/min)*
HPMC 7% p/v	1	22
	2	23
	X	22,5
	RSD	3,1

HPMC 6% p/v	1	24
	2	22
	<i>X</i>	23,0
	RSD	6,1
HPMC 5% p/v	1	23
	2	22
	<i>X</i>	22,5
	RSD	3,1
HPMC 4% p/v	1	22
	2	23
	<i>X</i>	22,5
	RSD	3,1
HPMC 3% p/v	1	23
	2	23
	<i>X</i>	23
	RSD	0,0

*El ensayo de flujo se realizó en ascenso a 23°C, 30 rpm, durante 1 min con agitación.

Continuación tabla 10.

En la gráfica 7 se evidencia el comportamiento de la variable flujo en función del cambio de concentración de las dispersiones acuosas de HPMC RH.

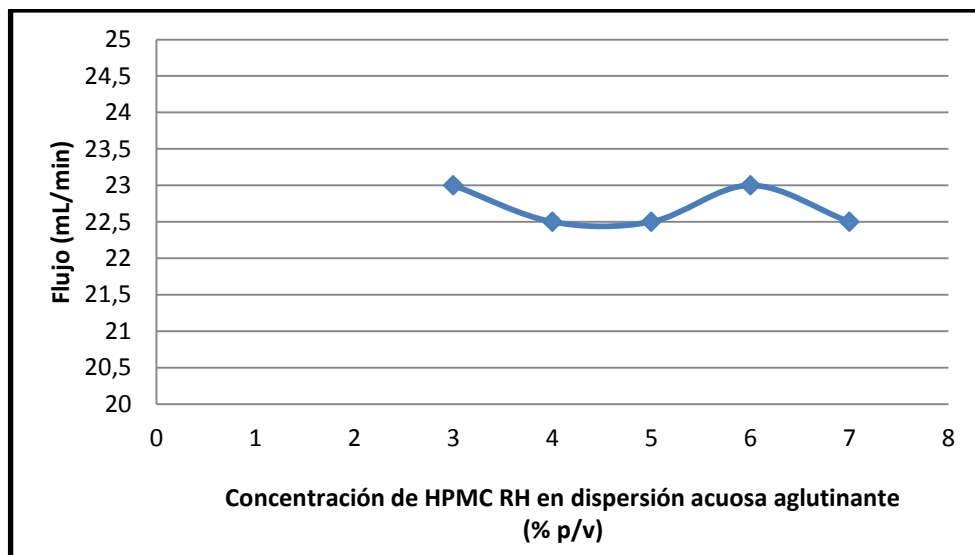


Gráfico 7. Concentración de HPMC RH en dispersión acuosa aglutinante vs Flujo

6.3.3.2. Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio a diferentes concentraciones

A continuación se muestran los resultados obtenidos en la evaluación del flujo para el Alginato de sodio en dispersión acuosa, a diferentes concentraciones (tabla 11).

Tabla 11. Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de Alginato de Sodio a diferentes concentraciones

Dispersión	Repetición	Flujo (mL/min)	
		Sin agitación	Con agitación
Alginato de sodio 4% p/v	1	28	27
	2	25	28
	X	26,5	27,5
	RSD	8,0	2,6
Alginato de sodio 3% p/v	1	27	25
	2	25	26
	X	26,0	25,5
	RSD	5,4	2,8
Alginato de sodio 2% p/v	1	26	27
	2	26	27
	X	26	27
	RSD	0,0	0,0
Alginato de sodio 1% p/v	1	27	27
	2	26	25
	X	26,5	26
	RSD	2,7	5,4
Alginato de sodio 0,5% p/v	1	26	27
	2	27	25
	X	26,5	26
	RSD	2,7	5,4

* El ensayo de flujo se realizó en ascenso a 23°C, 30 rpm, durante 1 min.

En la gráfica 8 se evidencia el comportamiento de la variable flujo en función del cambio de concentración de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio.

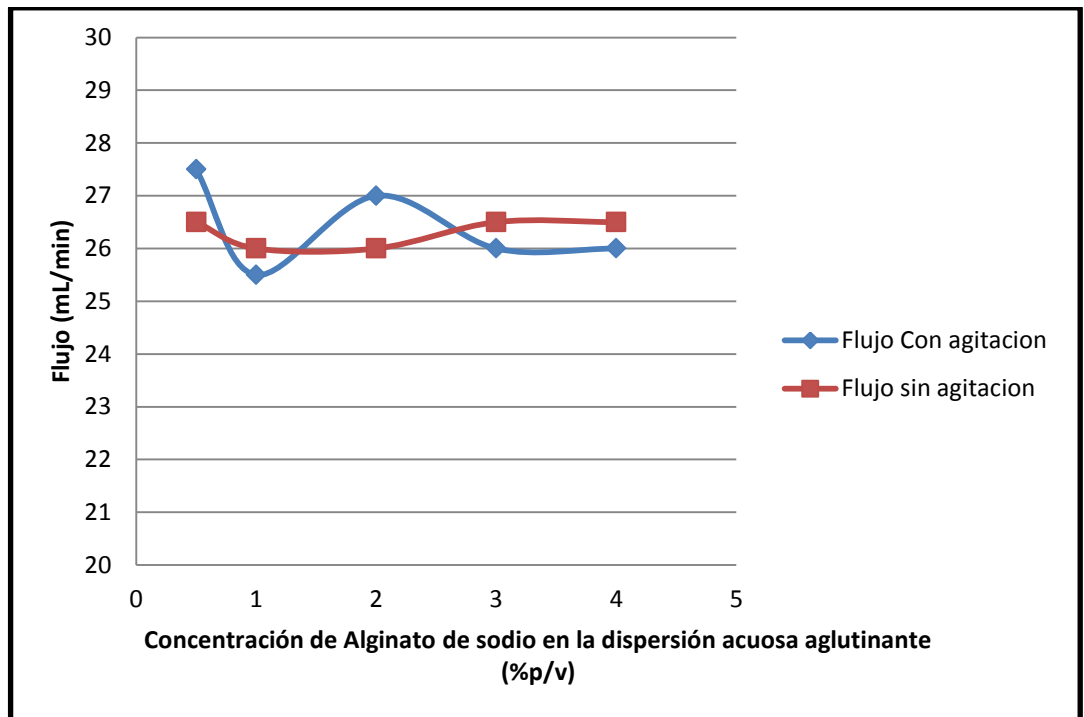


Gráfico 8. Concentración de Alginato de sodio en dispersión acuosa aglutinante vs Flujo

6.4. ENSAYOS REALIZADOS A LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN

Los datos obtenidos de los ensayos realizados a los granulados que fueron elaborados por medio de la técnica de fluidización, utilizando como agentes aglutinantes las dispersiones acuosas de los polímeros a diferentes concentraciones, se encuentran a continuación:

6.4.1. Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH

En la tabla 12 se presentan los resultados de cada una de las variables evaluadas a los granulados obtenidos empleando Lactosa monohidrato, y como agente aglutinante la HPMC RH en dispersión acuosa, a las concentraciones del 3 %, 5 % y 7 % p/v.

Tabla 12. Datos del análisis granulométrico y de fluidez del granulado de Lactosa monohidrato, utilizando como agente aglutinante Hidroxipropilmetil Celulosa RH a diferentes concentraciones

Dispersión	Repetición	Diámetro medio aritmético (µm)	Ángulo de reposo (°)	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	% Polvo fino
HPMC 7% p/v	1	551,95	29,25	1,14	12,0	4,29
	2	518,23	29,25	1,13	11,2	5,21
	3	503,9	29,25	1,14	12,0	7,12
	X	524,69	29,25	1,14	11,7	5,54
	RSD	4,70	0,00	0,50	3,9	26,10
HPMC 5% p/v	1	558,25	29,25	1,12	10,4	1,38
	2	524,38	29,25	1,09	8,0	6,19
	3	583,01	29,25	1,11	9,6	4,86
	X	555,21	29,25	1,11	9,3	4,14
	RSD	5,30	0,00	1,38	13,1	60,00
HPMC 3% p/v	1	443,82	27,47	1,09	8,0	16,32
	2	402,38	29,25	1,10	8,8	21,92
	3	438,09	27,47	1,11	9,6	16,05
	X	428,10	28,06	1,10	8,8	18,10
	RSD	5,25	3,66	0,91	9,1	18,31

En la tabla 13 se presentan los datos obtenidos durante el proceso de granulación de Lactosa monohidrato, por medio de la técnica de fluidización: Tiempo de granulación y humedad final del granulado.

Tabla 13. Datos obtenidos en el proceso de granulación de Lactosa monohidrato utilizando como agente aglutinante Hidroxipropilmetil Celulosa RH

Dispersión aglutinante	Tiempo de granulación (min)	Humedad final del granulado (%)
HPMC 3 % p/v	40	0,72
HPMC 5 % p/v	25	0,56
HPMC 7 % p/v	18	0,46

En las gráficas 9 y 10 se evidencia el comportamiento de las variables tiempo de granulación y porcentaje de polvos finos en función del aumento de la concentración de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH.

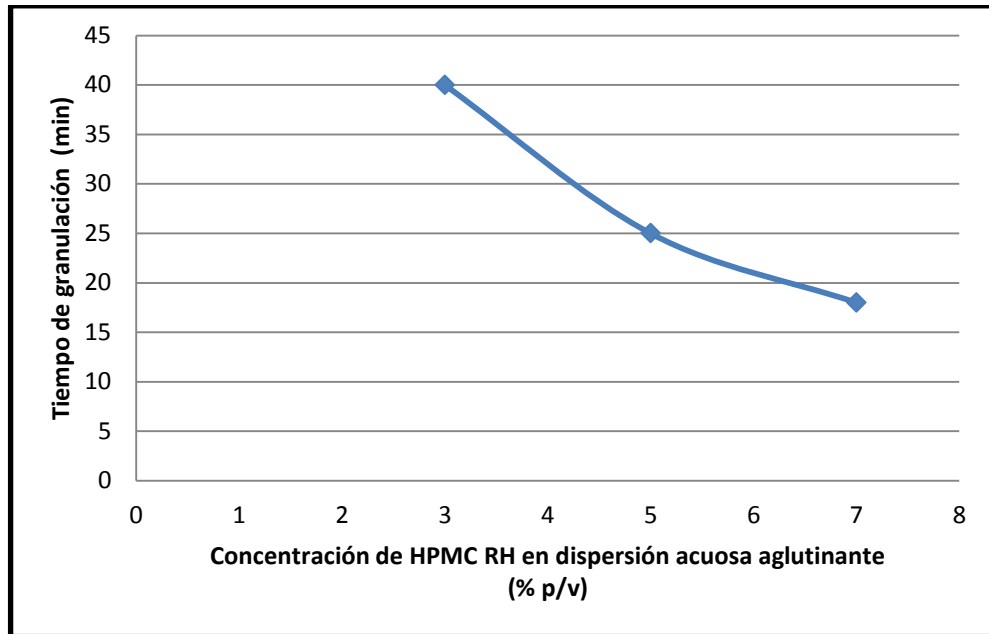


Gráfico 9. Concentración de HPMC RH en dispersión acuosa aglutinante vs Tiempo de granulación

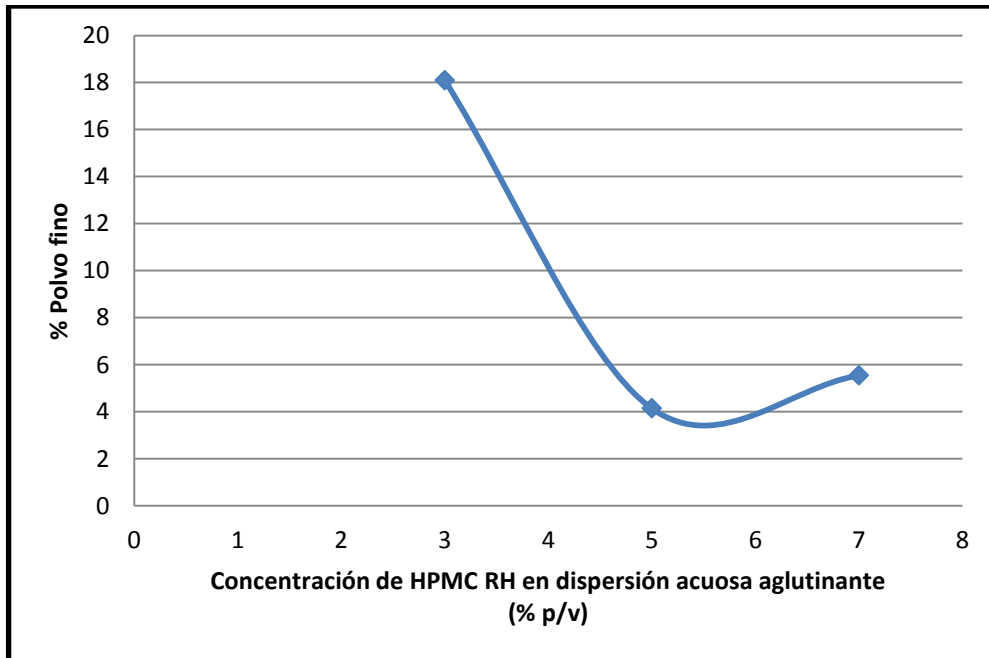


Gráfico 10. Concentración de HPMC RH en dispersión acuosa aglutinante vs Porcentaje de polvos finos

6.4.2. Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Alginato de sodio

En la tabla 14 se presentan los resultados de cada una de las variables evaluadas a los granulados obtenidos empleando Lactosa monohidrato, y como agente aglutinante el Alginato de sodio en dispersión acuosa, a las concentraciones del 2 %, 3 % y 4 % p/v.

Tabla 14. Datos del análisis granulométrico y de fluidez del granulado de Lactosa monohidrato, utilizando como agente aglutinante Alginato de sodio a diferentes concentraciones

Dispersión	Repetición	Diámetro medio aritmético (µm)	Ángulo de reposo (°)	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	% Polvo fino
Alginato de sodio 4% p/v	1	550,96	25,64	1,14	12,0	3,64
	2	518,66	27,47	1,13	11,2	5,23
	3	535,02	25,64	1,13	11,2	3,7
	X	534,88	26,25	1,13	11,5	4,19
	RSD	16,15	1,06	0,01	0,5	0,90
Alginato de sodio 3% p/v	1	519,92	29,29	1,14	12,0	2,02
	2	486,23	26,56	1,14	12,0	3,45
	3	479,11	26,56	1,15	12,8	2,59
	X	495,09	27,47	1,14	12,3	2,69
	RSD	21,80	1,06	0,01	0,5	0,72
Alginato de sodio 2% p/v	1	388,40	29,25	1,15	12,8	3,62
	2	358,88	29,25	1,15	12,8	7,16
	3	365,09	29,25	1,15	12,8	6,43
	X	370,79	29,25	1,15	12,8	5,74
	RSD	20,87	0,00	0,00	0,0	2,50

En la tabla 15 se presentan los datos obtenidos durante el proceso de granulación de Lactosa monohidrato, por medio de la técnica de fluidización: Tiempo de granulación y humedad final del granulado.

Tabla 15. Datos obtenidos en el proceso de granulación de Lactosa monohidrato, utilizando como agente aglutinante Alginato de sodio a diferentes concentraciones

Dispersión aglutinante	Tiempo de granulación (min)	Humedad final del granulado (%)
Alginato de sodio 2 % p/v	25	0,37
Alginato de sodio 3 % p/v	15	0,42
Alginato de sodio 4 % p/v	11	0,59

En las gráficas 11 y 12 se evidencia el comportamiento de las variables tiempo de granulación y porcentaje de polvos finos en función del cambio de concentración de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio.

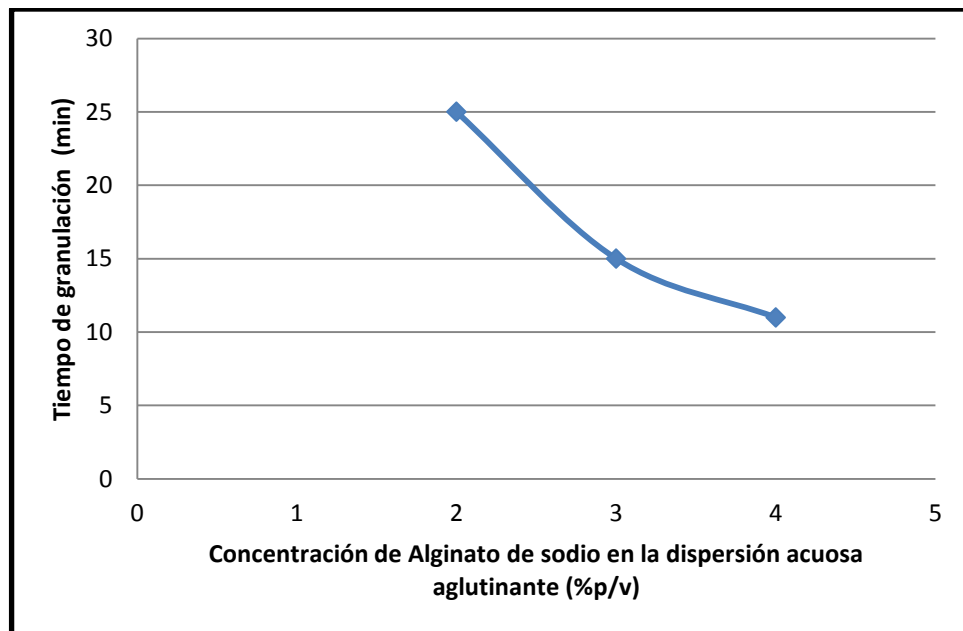


Gráfico 11. Concentración de Alginato de sodio en dispersión acuosa aglutinante vs Tiempo de granulación

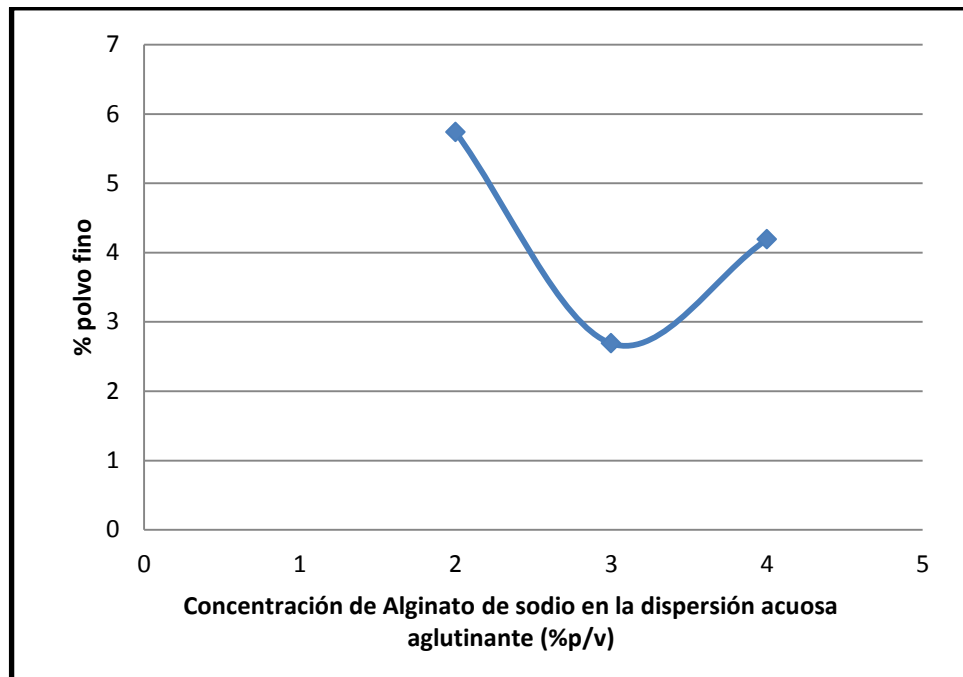


Gráfico 12. Concentración de Alginato de sodio en dispersión acuosa aglutinante vs Porcentaje de polvos finos

En la tabla 16 se presentan los parámetros de calificación para las variables que determinan la fluidez de un granulado: Ángulo de reposo, índice de Hausner e índice de compresibilidad.

Tabla 16. Parámetros de calificación para las variables de fluidez de los granulados obtenidos (The United States Pharmacopeial Convention, 2013)

Fluidez	Ángulo de Reposo (°)	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

6.5. TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

Se analizaron microbiológicamente ambos polímeros objeto de estudio a la concentración a la cual presentaron los mejores resultados en los ensayos granulométricos y el menor tiempo de aplicación, eligiendo la Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v y el Alginato de sodio al 4 % p/v.

6.5.1. Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7% p/v

En la tabla 17 y 18 se presentan las condiciones de realización del primer y segundo ensayo microbiológico, a la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v.

Tabla 17. Condiciones para la realización del primer ensayo microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v

Fecha de preparación de la muestra	14-04-28 (aa-mm-dd)
Fecha en la que se observó contaminación a simple vista	14-05-05 (aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	7 días
Condiciones ambientales del ensayo	25°C, 60 % Humedad relativa
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio, tapado, previamente esterilizado

Debido a que la muestra (primer ensayo) presentó contaminación visible al séptimo día de exposición, se preparó nuevamente, y se realizó el análisis microbiológico al sexto día de exposición.

Tabla 18. Condiciones para la realización del segundo ensayo microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v

Fecha de preparación de la muestra	14-05-07 (aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	6 días
Condiciones del ensayo	25°C, 60 % Humedad relativa
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio, tapado, previamente esterilizado

En la tabla 19 se reportan los resultados obtenidos en el segundo análisis microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v, correspondientes al sexto día de exposición de la muestra.

Tabla 19. Resultados del análisis microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v al sexto (6) día de exposición de la muestra

Análisis	Método	Especificación	Resultado
Rec. Total de Aerobios Mesófilos UFC/g	USP	<1000	>10.000
Recuento de Mohos UFC/g	USP	<100	<10
Recuento de Levaduras UFC/g	USP	<100	<10
Investigación de <i>Estafilococo aureus</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>E. coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

Al sexto día de exposición la muestra analizada presenta Rec. Total de Aerobios mesófilos elevado, por lo que se realiza el ensayo nuevamente y se evalúa la muestra al tercer y quinto día de exposición.

En la tabla 20 se presentan las condiciones en las que se llevaron a cabo el tercer y cuarto ensayo microbiológico, a la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v.

Tabla 20. Condiciones para la realización del tercer y cuarto ensayo microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v

Fecha de preparación de la muestra	14-05-21(aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	3 y 5 días
Condiciones del ensayo	25°C, 60 % Humedad relativa
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio, tapado, previamente esterilizado

En las tablas 21 y 22 se muestran los resultados obtenidos en el tercer y cuarto ensayo microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH 7 % p/v, realizados al tercer y quinto día de exposición de la muestra.

Tabla 21. Resultados del análisis microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v al tercer (3) día de exposición de la muestra

Análisis	Método	Especificación	Resultado
Rec. Total de Aerobios Mesófilos UFC/g	USP	<1000	<10
Recuento de Mohos UFC/g	USP	<100	<10
Recuento de Levaduras UFC/g	USP	<100	<10
Investigación de <i>Estafilococo aureus</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>E. coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

Al tercer día de exposición la muestra analizada no presenta contaminación microbiana.

Tabla 22. Resultados del análisis microbiológico de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 7 % p/v al quinto (5) día de exposición de la muestra

Análisis	Método	Especificación	Resultado
Rec. Total de Aerobios Mesófilos UFC/g	USP	<1000	>10.000
Recuento de Mohos UFC/g	USP	<100	<10
Recuento de Levaduras UFC/g	USP	<100	<10
Investigación de <i>Estafilococo aureus</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>E. coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

Al quinto día de exposición la muestra analizada presenta Rec. Total de Aerobios mesófilos elevado.

6.5.2. Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4% p/v

En la tabla 23 se presentan las condiciones de realización del ensayo microbiológico a la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v.

Tabla 23. Condiciones para la realización del ensayo microbiológico de la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v

Fecha de preparación de la muestra	14-04-28 (aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	10 días (No se observó presencia de microorganismos)
Condiciones del ensayo	25°C, 60 % Humedad relativa

Debido a que a los diez (10) días de exposición la muestra no presentó contaminación visible, se le realizó análisis microbiológico.

En la tabla 24 se muestran los resultados obtenidos en el análisis microbiológico de la dispersión acuosa de Alginato de sodio 4 % p/v, al décimo día de exposición de la muestra.

Tabla 24. Resultados del análisis microbiológico de la dispersión acuosa de Alginato de sodio 4 % p/v al décimo (10) día de exposición de la muestra

Análisis	Método	Especificación	Resultado
Rec. Total de Aerobios Mesófilos UFC/g	USP	<1000	<10
Recuento de Mohos UFC/g	USP	<100	<10

Recuento de Levaduras UFC/g	USP	<100	<10
Investigación de <i>Estafilococo aureus</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>E. coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

Continuación tabla 24.

La muestra analizada cumple con los parámetros establecidos.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis de resultados se llevó a cabo teniendo en cuenta los datos obtenidos de cada una de las pruebas realizadas a los polímeros en estado sólido y en dispersión acuosa a las diferentes concentraciones.

A continuación se describen los aspectos relevantes encontrados en cada una de las fases de la investigación.

7.1. ENSAYO DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO

En esta etapa de la investigación se pudo establecer que las características organolépticas de los polímeros objeto de estudio reportadas en el trabajo, se encuentran en ambos casos, conforme con lo que especifica el Handbook of pharmaceutical excipients (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La humedad del polímero en estado sólido para la Hidroxipropilmetil Celulosa RH fue de 2,96 % y para el Alginato de sodio fue de 11,66 %. Ambos valores se encuentran dentro de las especificaciones reportadas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31, donde se especifica que la Hidroxipropilmetil Celulosa pierde no más del 5,0 % de su peso y el Alginato de sodio pierde no más del 15,0 % de su peso (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

7.2. DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

Las dispersiones acuosas de HPMC RH y Alginato de sodio se comportan como hidrogeles, después de su completa hidratación con el agua, formando una organización reticulada a través de interacciones moleculares entre el polímero y el agua. La estructura y propiedades de un hidrogel son extremadamente importantes en la selección de un material para una aplicación específica (Barbucci, 2009). Los hidrogeles son una red polimérica tridimensional entrecruzada que puede retener una enorme cantidad de agua debido a sus grupos funcionales hidrófilos unidos al esqueleto polimérico, mientras que su resistencia a la disolución surge de enlaces cruzados entre cadenas de la red polimérica (Vitor & Ferreira, 2012).

De acuerdo con las observaciones realizadas a las dispersiones preparadas utilizando los tres métodos, se estableció que la mejor forma para la elaboración de las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH fue con agua a temperatura ambiente (23°C), y sin la adición de un agente humectante como la glicerina. En este caso, se obtuvo una dispersión completamente translúcida y homogénea indicando la completa hidratación del polímero en medio acuoso. Para

ello las cadenas de la HPMC se fueron extendiendo e interactuando con el agua por medio de puentes de hidrógeno, formando una estructura reticulada que incrementó la viscosidad del sistema.

En el ensayo realizado para la preparación en caliente de la dispersión acuosa de HPMC RH se observó una separación de fases. Esto se puede explicar ya que las sustituciones en la celulosa, poco solubles en agua, como el grupo hidroxipropilmetil en HPMC, le permite disolver en medio acuoso únicamente a temperatura ambiente.

La HPMC forma un gel muy débil debido a la incorporación de grupos hidroxipropil. A una temperatura relativamente baja, el agua se estructura en torno a los grupos hidrófobos del polímero HPMC (efecto hidrofóbico). Cuando se calienta la dispersión, la estructura del agua se descompone con el incremento de la temperatura y por lo tanto se genera un aumento en la entropía del sistema, permitiendo que los grupos hidrófobos puedan interactuar provocando la gelificación.

Aunque los grupos metoxi son responsables de la gelificación del polímero, se ha reportado que la presencia de los grupos hidroxipropil altera las características de gelificación que son termo-dependientes significativamente. La fuerza del gel disminuye aún más con el aumento del grado de sustitución hydroxipropil. Debido a que no hay enlaces covalentes que se forman durante el proceso de gelificación, los geles formados a partir de dispersiones acuosas de HPMC son físicamente reticulados y completamente reversibles. Este comportamiento termorreversible de HPMC se ve afectado por sus propiedades y la concentración en el medio disolvente, la naturaleza de los aditivos, y el medio ambiente térmico al que están expuestos (Stein, 2009).

Las dispersiones acuosas de Alginato de sodio se prepararon con agua a temperatura ambiente (23°C), y no fue necesario el uso de un agente humectante como la glicerina. En el caso del Alginato de sodio, la temperatura de preparación no afecta su dispersión en el medio acuoso, y tampoco el tiempo que se demora el polímero en estar totalmente disperso, razón por la cual no es necesario utilizar agua a altas temperaturas.

Respecto al método en el que se realizó la previa humectación de los polímeros con glicerina y se adicionó posteriormente el agua a temperatura ambiente, se evidenció que el tiempo necesario para la completa dispersión del polímero en el medio aumenta considerablemente. Este hecho no es favorable considerando que aumentaría el tiempo necesario para la preparación en un proceso productivo a escala industrial.

7.3. DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES

Las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH al 3 %, 4 %, 5 %, 6% y 7 % p/v, y el Alginato de sodio al 0,5 %, 1 %, 2%, 3 % y 4 % p/v, fueron evaluadas fisicoquímicamente analizando tres variables: pH, densidad (peso específico) y viscosidad.

Las cinco dispersiones acuosas de HPMC RH presentan un pH entre 7,50 y 7,20. Esto indica, que hay una variación máxima de $\pm 0,3$ (Ver Gráfica 2). La Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31 establece que el pH para esta materia prima se debe encontrar entre 5,0 y 8,0, por lo tanto, los resultados se encuentran conforme las especificaciones (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

Por otro lado, las cinco dispersiones acuosas estudiadas para el Alginato de sodio presentan un pH entre 7,43 y 7,29, lo que indica, que hay una variación máxima de $\pm 0,2$ (Ver Gráfica 5). En el Handbook of pharmaceutical excipients se reporta que el pH para esta materia prima debe ser aproximadamente 7,2 (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). De esta manera se evidencia que los resultados obtenidos son cercanos a los reportados en la literatura.

La mínima variabilidad de pH encontrada para ambos polímeros a las concentraciones evaluadas corrobora que no existe una variación significativa de este parámetro dentro del rango de concentraciones evaluadas.

La densidad relativa o peso específico de las dispersiones acuosas de HPMC RH y Alginato de sodio estudiadas, aumentó progresivamente a medida que se aumentaba la concentración del polímero en la dispersión (Ver Gráfica 1 y 4). Esto debido a que el peso específico del líquido es el cociente que se obtiene al dividir la masa del líquido contenido en el picnómetro, la cual aumenta cuando se eleva la concentración del polímero en la dispersión, sobre la masa del agua contenida en éste.

De otro lado, se determinó la viscosidad dentro de un intervalo de concentraciones para cada uno de los polímeros y se representó gráficamente en función de la concentración (Ver Gráfica 3 y 6). La viscosidad de las dispersiones acuosas de los polímeros estudiados aumento progresivamente a medida que se aumentaba la concentración del polímero en la dispersión.

La viscosidad es una de las propiedades más importantes de las dispersiones poliméricas y depende de la estructura química del polímero, de las interacciones con el disolvente y de la masa molecular del mismo. En ambos casos, la viscosidad de las dispersiones de los polímeros se incrementa con el aumento de

la concentración de estos en medio acuoso, debido a inmovilización de las moléculas de agua dentro de la red polimérica.

Al comparar los valores de viscosidad obtenidos para las dispersiones de HPMC RH y Alginato de sodio, en las concentraciones del 3 % y 4 % p/v, se observa que los sistemas preparados con Alginato de sodio presentan una mayor viscosidad (115,8 cP y 385,0 cP) que los obtenidos con HPMC RH (54,7 cP y 118,2 cP). Esto se explica por el tipo de interacciones moleculares que se dan entre estos dos polímeros con el agua, donde, en el caso del Alginato de sodio se presentan interacciones de tipo ion-dipolo y puente de hidrógeno con este solvente, mientras que la HPMC RH interactúa con el agua únicamente mediante puentes de hidrógeno.

Además, es importante mencionar que normalmente, una las moléculas de un polímero cuya masa molar sea alta, y se encuentre disperso en un buen disolvente, adquiere un gran volumen hidrodinámico y la viscosidad de la dispersión aumenta. En el caso de los polielectrolitos, el volumen hidrodinámico depende, no sólo de la masa molecular, sino también del número y distribución de grupos iónicos en la cadena del polímero. Los grupos iónicos pueden causar repulsión entre las cadenas, lo cual da lugar a una expansión de la molécula y, en consecuencia, a un incremento de la viscosidad de la dispersión (Fernández, 2001).

7.4. EVALUACIÓN DEL FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA RH Y ALGINATO DE SODIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES

La variable flujo se evaluó para cada uno de las cinco concentraciones estudiadas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH y Alginato de sodio, con el propósito de determinar la capacidad de las dispersiones acuosas aglutinantes para fluir por medio de la bomba peristáltica asociada al granulador de lecho fluido.

En el caso del Alginato de sodio, se evidenció que al permanecer en reposo por más de 1 hora tiende a sedimentar, por lo que se evaluó el flujo sin agitación y con agitación constante para las dispersiones acuosas de este polímero.

Estadísticamente se evidenció que las cinco dispersiones acuosas de los dos polímeros objeto de estudio tienen una tasa de flujo similar. En el caso del Alginato de sodio, no influye el factor con agitación y sin agitación (Ver Gráfica 7 y 8), es decir, que no existe una diferencia significativa entre los resultados obtenidos (Ver anexo 1). Con base en esto, se puede afirmar que la bomba peristáltica utilizada para la realización del ensayo posee la fuerza necesaria para hacer que fluyan estas dispersiones acuosas poliméricas sin que el flujo se vea afectado por el grado de viscosidad de cada una de ellas.

7.5. ENSAYOS REALIZADOS A LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN

7.5.1. Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Hidroxipropilmetil Celulosa RH

En esta fase de la investigación se evaluó el efecto de las características fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de HPMC RH en un granulado de Lactosa monohidrato obtenido por medio de la técnica de fluidización. Se realizó el proceso de granulación tres veces, utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de HPMC RH al 3 %, 5 % y 7 % p/v, es decir, la menor, mayor y un valor medio de las cinco concentraciones analizadas.

Inicialmente se determinó la distribución del tamaño de las partículas por medio del tamizado, uno de los métodos más sencillos y utilizados para realizar una clasificación por tamaños, seguida por la determinación del peso de cada fracción.

Se evidenció que al elevar la concentración de polímero en la dispersión aglutinante, el diámetro medio aritmético de las partículas aumenta. Estadísticamente, se presentan dos grupos en el estudio. El primero conformado por las dispersiones acuosas al 5 % y 7 % p/v (555,21 μm y 524,69 μm) entre las cuales la variable analizada no muestra una diferencia estadísticamente significativa, y el segundo grupo conformado por la dispersión acuosa al 3 % p/v (428,10 μm).

La relación entre el diámetro medio aritmético y la concentración polimérica de la dispersión acuosa, aumenta proporcionalmente, debido a que al aplicar mayor cantidad de polímero en la dispersión aglutinante aumenta la cohesión de las partículas favoreciendo la etapa de nucleación, por lo que se genera un granulo más grande. De otro lado, también se debe tener en cuenta que las dispersiones acuosas más concentradas presentan un grado de viscosidad más alto, lo que genera un cono de aspersion de la pistola acoplada al equipo de lecho fluido pequeño, con un tamaño de gota grande, proporcionando a los gránulos mayor adhesión entre las partículas que lo conforman y mayor tamaño promedio.

El granulado obtenido utilizando como agente aglutinante la HPMC RH al 3 % p/v, visualmente presento un tamaño de granulo más grande que los granulados obtenidos utilizando las dispersiones acuosas del polímero al 5 % y 7 % p/v, pero al realizar el análisis granulométrico por tamizaje, se determinó que el diámetro promedio aritmético obtenido a esta concentración es considerablemente más bajo que en los otros dos casos, razón por la cual surge la necesidad de determinar el porcentaje de polvos finos de cada uno de los granulados obtenidos.

El porcentaje de polvos finos es significativamente mayor en el granulado obtenido utilizando como dispersión acuosa aglutinante la HPMC RH al 3 % p/v, esto se debe a que al estar el polímero en baja concentración no se genera una buena

adhesión de las partículas en los gránulos, confiriendo una alta friabilidad al granulado final (Ver Gráfica 10).

De otro lado, se realizó un análisis de la fluidez de cada uno de los granulados obtenidos, determinando el ángulo de reposo, el índice de Hausner y el índice de compresibilidad.

El ángulo de reposo de los tres granulados obtenidos no presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los datos, es decir, la concentración de las dispersiones acuosas del polímero no afecta la fluidez de los gránulos (Ver anexo 1). Los tres granulados se encuentran calificados como excelentes según los parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 formulario Nacional 31 (Ver tabla 16). Sin embargo, el análisis estadístico muestra la formación de dos grupos, el primero conformado por la dispersión acuosa de HPMC RH al 3 % p/v (28,06°) y el segundo conformado por las dispersiones acuosas al 5 % p/v (29,25°) y 7 % p/v (29,25°).

Los datos obtenidos en el análisis estadístico del índice de compresibilidad y el índice de Hausner presentaron un comportamiento similar, en ambos casos, existe una diferencia estadísticamente significativa entre los datos reportados, mostrando dos grupos, el primero conformado por el granulado obtenido utilizando la dispersión acuosa de HPMC RH al 7 % p/v, con una calificación buena según la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31, y el segundo grupo formado por los granulados obtenidos utilizando las dispersiones acuosas de HPMC RH al 3 % y 5 % p/v, con una calificación excelente (Ver tabla 16).

La fluidez es dependiente de la adherencia y la cohesión, los cuales son fenómenos que ocurren en las superficies, por lo que el tamaño de las partículas debe influir. En general, las partículas finas con una relación muy alta entre superficie y masa son más cohesivas que las partículas más gruesas, sobre las que actúa en mayor medida la fuerza de la gravedad. Las partículas mayores de 250 µm suelen fluir con relativa libertad, razón por la cual los valores de fluidez de los tres granulados analizados obtuvieron una calificación considerablemente buena.

Durante el proceso de elaboración del granulado se determinó el tiempo de granulación, es decir, el tiempo necesario para atomizar la dispersión aglutinante sobre el polvo por medio de la bomba peristáltica acoplada al granulador y el secado del granulado. Debido a que se determinó un porcentaje peso/peso del polímero dentro de la mezcla, en este caso el 2,0 % p/p, el volumen de las dispersiones varió según la concentración, siendo la dispersión acuosa de HPMC RH al 7 % p/v la de menor volumen de aplicación, por lo tanto, también fue la dispersión que necesitó el menor tiempo para ser atomizada por el equipo (Ver Gráfica 9).

Finalmente, con base en todos los datos obtenidos se definió la dispersión acuosa de HPMC RH que presentó las mejores condiciones según el propósito de aplicación, en este caso, el uso como agente aglutinante en la producción de granulados como forma farmacéutica. La dispersión acuosa de HPMC RH al 7 % p/v, generó las siguientes características en el granulado final: diámetro medio aritmético alto (524 μm), menor tiempo de granulación (18 min) y propiedades de flujo buenas, por lo que se define como la dispersión acuosa del polímero objeto de estudio más apropiada.

El tratamiento estadístico de los datos se encuentra en el anexo 1 (Ver A1.2.1 Variables involucradas en el análisis de fluidez y granulometría de los granulados obtenidos utilizando como agente aglutinante Hidroxipropilmetil Celulosa RH).

7.5.2. Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Alginato de sodio

En esta fase de la investigación se evaluó el efecto de las características fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Alginato de sodio en un granulado de Lactosa monohidrato obtenido por medio de la técnica de fluidización. Se realizó el proceso de granulación tres veces, utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Alginato de sodio al 2 %, 3 % y 4 % p/v, es decir, las tres concentraciones más altas de las cinco evaluadas.

Se definieron las tres concentraciones mencionadas anteriormente para el proceso de granulación, debido a que el porcentaje peso/peso del polímero en la mezcla fue del 1,0 %, por lo cual era necesario un volumen de agua muy alto para alcanzar las concentraciones más bajas (0,5 % y 1 % p/v), lo que imposibilitó el uso de las mismas.

Inicialmente se determinó la distribución del tamaño de las partículas por medio del tamizado, uno de los métodos más sencillos y utilizados para realizar una clasificación por tamaños, seguida por la determinación del peso de cada fracción.

Se evidenció que al elevar la concentración de polímero en la dispersión aglutinante, el diámetro medio aritmético de las partículas aumenta. Estadísticamente, se presentaron tres grupos en el estudio, es decir, que cada dispersión aglutinante muestra un comportamiento diferente, 2 % p/v (370,79 μm), 3 % p/v (495,09 μm) y 4 % p/v (534,88 μm). Existe una diferencia estadísticamente significativa entre los granulados obtenidos utilizando como aglutinante el Alginato de sodio a las tres concentraciones evaluadas.

La relación entre el diámetro medio aritmético y la concentración polimérica de la dispersión acuosa, aumenta proporcionalmente, debido a que al aplicar mayor cantidad de polímero en la dispersión aglutinante aumenta la cohesión de las partículas favoreciendo la etapa de nucleación, por lo que se genera un granulo

más grande. De otro lado, también se debe tener en cuenta que las dispersiones acuosas más concentradas presentan un grado de viscosidad más alto, lo que genera un cono de aspersión de la pistola acoplada al equipo de lecho fluido pequeño, con un tamaño de gota grande, proporcionando a los gránulos mayor adhesión entre las partículas que lo conforman y mayor tamaño promedio.

El porcentaje de polvos finos es cercano en los tres casos analizados, por lo que se puede afirmar que a estas tres concentraciones las dispersiones acuosas aglutinantes de Alginato de sodio presentan una buena capacidad de adhesión de las partículas para la formación de los gránulos, confiriendo una baja friabilidad al granulado final (Ver Gráfica 12). De acuerdo con la experiencia de los profesionales de investigación y desarrollo de la empresa interesada, un porcentaje de polvos finos menor al 10 % es aceptable.

De otro lado, se realizó un análisis de la fluidez de cada uno de los granulados obtenidos, determinando el ángulo de reposo, el índice de Hausner y el índice de compresibilidad.

El ángulo de reposo de los tres granulados obtenidos presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los datos, es decir, la concentración de las dispersiones acuosas del polímero afecta la fluidez de los gránulos, 2 % p/v (29,25°), 3 % p/v (27,47°) y 4 % p/v (26,25°). Los tres granulados se encuentran calificados como excelentes según los parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 formulario Nacional 31 (Ver tabla 16).

Los datos obtenidos en el análisis estadístico del índice de compresibilidad y el índice de Hausner presentaron un comportamiento similar, en ambos casos existe una diferencia estadísticamente significativa entre los datos reportados, mostrando dos grupos, el primero conformado por el granulado obtenido utilizando la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v, obteniendo una calificación buena según la Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31, y el segundo grupo formado por los granulados obtenidos utilizando las dispersiones acuosas de HPMC RH al 2 % y 3 % p/v, con una calificación buena (Ver tabla 16).

La fluidez es dependiente de la adherencia y la cohesión, los cuales son fenómenos que ocurren en las superficies, por lo que el tamaño de las partículas debe influir. En general, las partículas finas con una relación muy alta entre superficie y masa son más cohesivas que las partículas más gruesas, sobre las que actúa en mayor medida la fuerza de la gravedad. Las partículas mayores de 250 μm suelen fluir con relativa libertad (Aulton, 2004), razón por la cual los valores de fluidez de los tres granulados analizados obtuvieron una calificación considerablemente buena.

Durante el proceso de elaboración del granulado se determinó el tiempo de granulación, es decir, el tiempo necesario para atomizar la dispersión aglutinante sobre el polvo por medio de la bomba peristáltica acoplada al granulador de lecho fluido, y el secado del granulado. Debido a que se determinó un porcentaje peso/peso del polímero dentro de la mezcla, en este caso el 1,0 %, el volumen de las dispersiones cambió según la concentración, siendo la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v la de menor cantidad de aplicación, por lo tanto, también fue la dispersión que necesito el menor tiempo para ser atomizada por el equipo (Ver Gráfica 11).

Finalmente, con base en todos los datos obtenidos se definió la dispersión acuosa de Alginato de sodio que presentó las mejores condiciones según el propósito de aplicación, en este caso, el uso como agente aglutinante en la producción de granulados como forma farmacéutica. La dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v, produjo en el granulado las siguientes características: diámetro medio aritmético alto (534,88 μm), menor tiempo de granulación (11 min) y propiedades de flujo buenas, por lo que se define como la dispersión acuosa del polímero objeto de estudio más apropiada.

El tratamiento estadístico de los datos se encuentra en el Anexo 1 (Ver A1.2.2 Variables involucradas en el análisis de fluidez y granulometría de los granulados obtenidos utilizando como agente aglutinante Alginato de sodio).

7.6 TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

En esta fase del trabajo de investigación se determinó el tiempo que las dispersiones en medio acuoso de los polímeros objeto de estudio no presentan contaminación microbiológica por mesófilos, mohos, levaduras y patógenos (*Estafilococo aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella*).

Para la realización de este ensayo se utilizaron las dispersiones acuosas de HPMC RH al 7 % p/v y Alginato de sodio 4 % p/v.

En el caso de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa al 7 % p/v, se evidenció que después de mantenerla expuesta durante tres (3) días, bajo las condiciones del ensayo, ésta cumple con las especificaciones del control microbiológico realizado, lo que confirma que puede ser almacenada en las condiciones establecidas en la metodología durante 3 días.

En el caso de la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v, se observó que después de mantenerla expuesta a las condiciones establecidas, durante diez (10) días, los resultados del análisis microbiológico realizado cumplen con la especificación, lo que confirma que la dispersión puede ser almacenada en las condiciones definidas en la metodología durante 10 días.

8. CONCLUSIONES

- Las fichas técnicas creadas por medio de esta investigación para cada una de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio, son útiles para el laboratorio Carval Colombia, puesto que permiten recopilar información relacionada con el comportamiento fisicoquímico de los polímeros en estado sólido y en dispersión acuosa, y la influencia de estas características en el proceso de granulación y el granulado obtenido.
- Las fichas técnicas propuestas para cada una de las dispersiones acuosas de los polímeros HPMC RH y Alginato de sodio, contienen parámetros cuali-cuantitativos que facilitan el uso de esta información en los procesos de investigación y desarrollo que se llevan a cabo dentro de la empresa interesada.
- Se determinó el método de preparación más adecuado para cada polímero objeto de estudio teniendo en cuenta su estructura química y el medio acuoso en donde ocurre el proceso de dispersión. En ambos casos, el procedimiento de elaboración más apropiado fue utilizando agua a temperatura ambiente (23 °C), sin previa humectación de los polímeros.
- Se evidenció que la viscosidad y la densidad aumentan en la medida en que se incrementa la concentración de la dispersión acuosa de los polímeros. De otro lado, el pH es un parámetro con una variabilidad muy baja, es decir, no se ve afectado por el cambio de la concentración.
- Se encontró que el aumento en la concentración de las dispersiones acuosas de los polímeros de interés, influye directamente sobre las variables fisicoquímicas como el peso específico y la viscosidad, y a su vez estas variables confieren características a los granulados obtenidos a partir de Lactosa monohidrato, como el incremento del diámetro medio aritmético y sus propiedades de fluidez.
- El flujo determinado en la bomba peristáltica acoplada al equipo de lecho fluido, para cada una de las dispersiones acuosas de los polímeros fue similar, razón por la cual se puede afirmar que este parámetro no se ve afectado por el grado de viscosidad que presentaron las dispersiones acuosas evaluadas, en el rango de concentración en que fueron estudiadas.
- La variación en la concentración de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio es inversa con respecto al tiempo de granulación, debido a que a medida que la concentración polimérica en la dispersión es más elevada, el volumen de la dispersión disminuye, generando un menor tiempo de aplicación de la misma.

- Se estableció que el polímero Hidroxipropilmetil Celulosa RH (comercialmente denominada como Methocel E15) en dispersión acuosa homogénea al 7 % p/v, es el más indicado para ser utilizado en la producción de granulados como forma posológica, debido a que el granulado obtenido a partir de esta dispersión, presenta un diámetro medio aritmético considerablemente alto, además, las características de fluidez conferidas al granulado se encuentran calificadas como excelentes. De otro lado, se evidenció que al ser la dispersión acuosa más concentrada de las cinco estudiadas, posee un volumen de aplicación bajo, generando el menor tiempo de granulación, lo que a nivel de producción a gran escala puede generar un menor tiempo en proceso.
- Se determinó que el polímero Alginato de sodio en dispersión acuosa homogénea al 4 % p/v, es el más apropiado para ser empleado en la producción de granulados como forma posológica, debido a que los granulados obtenidos presentan un diámetro medio aritmético considerablemente alto, además, sus características de fluidez se encuentran calificadas como buenas. De otro lado, se evidenció que al ser la dispersión acuosa más concentrada de las cinco estudiadas, posee un volumen de aplicación bajo, generando el menor tiempo de granulación, lo cual puede disminuir los tiempos en el proceso productivo a escala industrial.
- En el caso de la dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa al 7 % p/v, se evidenció que después de mantenerla expuesta durante tres (3) días, bajo las condiciones del ensayo, ésta cumple con las especificaciones del control microbiológico realizado. Así mismo, la dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v, cumplió con las especificaciones del análisis microbiológico, después de mantenerla expuesta a las condiciones establecidas, durante diez (10) días.
- La dispersiones acuosas de HPMC RH al 7 % p/v y de Alginato de sodio 4 % p/v, pueden ser almacenadas, en las condiciones establecidas en la metodología, durante 3 y 10 días respectivamente.

9. RECOMENDACIONES

- Las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio recomendadas en este trabajo, para uso en la fabricación de granulados por medio de la técnica de fluidización, deben ser evaluados en la etapa de pre-formulación con respecto al principio activo y otros excipientes que se puedan incorporar en la elaboración de granulados, ya que durante este trabajo de investigación se evaluó las dispersiones de los polímeros respecto a un excipiente de prueba (Lactosa monohidrato), lo cual cambiará cuando el ingrediente farmacéutico activo se encuentre presente dentro de una formulación.
- Es importante que el laboratorio Carval Colombia realice una verificación del ensayo de tiempo de conservación de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio, con volúmenes mayores. El ensayo realizado en este trabajo de investigación se hizo a escala de laboratorio con cantidades pequeñas (50 mL), y es necesario verificar si a mayor escala se presentan los mismos resultados obtenidos con relación al tiempo de almacenamiento determinado de las dispersiones acuosas de HPMC RH y Alginato de sodio.
- Debido a que ya se cuenta con una metodología definida para la caracterización de desempeño de polímeros de uso farmacéutico en dispersión acuosa, utilizados en la elaboración de granulados, es recomendable ampliar el estudio involucrando otros polímeros hidrófilos para ser evaluados a diferentes concentraciones dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de los mismos.
- Se espera que los resultados de este trabajo y las fichas técnicas generadas, sirvan como sitio de consulta para la empresa interesada, especialmente en el desarrollo de nuevos productos por el área de investigación y desarrollo.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, I., & Kasraian, K. (2002). Pharmaceutical challenges in veterinary product development . *Advance drug delivery reviews*.
- Ando, H., & Radebaugh, G. (2003). Preformulación. En *Farmacía, Remington* (Vigesima ed., pág. 815). Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Aulton, M. (2004). *Farmacía, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (Segunda ed.). Madrid: Elsevier.
- Barbucci, R. (2009). *Hydrogels. Biological properties and applications* . Milan : Springer .
- Bharate, S., & Vishwakarma, R. (2013). Impac of preformulation on drug development. *Expert opinion on drug delivery* .
- Carval Colombia. (07 de Octubre de 2009). Manejo Nevera Haceb. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0716*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo Analizador de Humedad. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0593*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo Balanza Analítica. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0555*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo Balanza de Precisión. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0554*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo de la Plancha de Calentamiento. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0667*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (07 de Mayo de 2010). Manejo de Viscosímetro. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0618*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (12 de Mayo de 2010). Manejo Estufa de Secado. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0732*. Cali, Valle, Colombia.

- Carval Colombia. (06 de Junio de 2010). Manejo Termohigrómetros. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0594*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (11 de Julio de 2011). Manejo Granulador Lecho Fluido MFB-III. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-3-I0706*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (11 de Julio de 2011). Manejo Maquina Cribadora RETSCH AS 200 digit. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-3-I0700*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (12 de Noviembre de 2013). Manejo del potenciómetro y conductivímetro (Sevenmulti). *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0553*. Cali, Valle del Cauca, Colombia.
- Carval Colombia. (s.f.). *Historia de Laboratorios Carval de Colombia*. Recuperado el 10 de Noviembre de 2013, de <http://www.carval.com.co/historia>
- CIMA Industries Inc. Pharmaceutical equipment. (2008). Manual de operación Lecho fluido MFB-III MO-LF-001-08.
- Díaz, A. (2009). *Diseño estadístico de experimento* (Segunda ed.). Medellín: Universidad de Antioquia.
- Fernández, I. (2001). Polímeros en solución y aplicación de los polímeros en la industria petrolera. *Unidad de investigación y desarrollo de petroleos de venezuela S.A.*
- Gennaro, A. (2003). *Remington Farmacia Tomo II* (Vigesima ed.). Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
- Lerín, I., Santamaría, F., & Busquets, M. (2008). Diseño de variables en proceso de escalonamiento en granulación - recubrimiento en lecho fluido . *Tecnología industrial* .
- Lipsanen, T., Antikainen, O., Raikkonen, H., Airaksinen, S., & Yliruusi, J. (2007). Novel description of a desing space for fluidised bed granulation . *Science direct* .
- Ma, J., Lin, Y., Chen, X., Zhaoa, B., & Zhanga, J. (2014). Flow behavior, thixotropy and dynamical viscoelasticity of sodium alginate aqueous solutions . *Food hydrocolloids* .

- Osbornea, J., Sochona, R., Catwrightb, J., Doughtyb, D., Hounslowa, M., & Salam, A. (2010). Binder addition methods and binder distribution in high shear and fluidised bed granulation. *Chemical engineering research and desing* .
- Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Sexta ed.). Chicago: Pharmaceutical Press.
- Solanki, H., Basuri, T., Thakkar, J., & Patel, C. (2010). Recent advances in granulation technology. *International journal of pharmaceutical sciences* .
- Stein, D. (2009). *Handbook of hydrogels: Properties, preparation & applications* . New York: Nova science publishers .
- The United States Pharmacopeial Convention. (2013). *Farmacopea de los Estados Unidos de América 36 Formulario Nacional 31*. Rockville.
- Universidad Icesi. (17 de Junio de 2011). Procedimiento para el manejo y limpieza de las balanzas kern PCB350-3, PCB 1000-2 y PCB 2500-2. *Procedimiento Operativo Estandarizado QFFC-002-00*. Cali, Valle, Colombia.
- Universidad Icesi. (01 de Diciembre de 2011). Procedimiento para el manejo y limpieza del apisonador logan TAP-2S. *Procedimiento Operativo Estandarizado QFFC-001-00*. Cali , Valle, Colombia.
- Villa, J. (2001). *Tecnología Farmacéutica* (Vol. II Formas farmacéuticas). Vallehermoso: Síntesis.
- Vitor, F., & Ferreira, L. (2012). *Hidrogels. Synthesis, characterization and applications* . New York : Nova Science Publishers.
- Zhou, Y., Xu, B., Yu, A., & Zulli, P. (2001). An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres. *Power technology*.

11. LISTADO DE ABREVIATURAS

BPM: Buenas prácticas de manufactura

cP: Centipoise

g : Gramo

HPMC RH: Hidroxipropilmetil Celulosa RH

ICA: Instituto Colombiano Agropecuario

min: Minuto

mL: Mililitro

RSD: Desviación estándar relativa

Temp.: Temperatura

USP 36 NF 31: Farmacopea de los Estados Unidos de América 36. Formulario Nacional 31.

UFC: Unidades formadoras de colonias

µm: Micrómetro

X : Promedio

ρ : Densidad

α : Angulo de reposo

% p/p: Porcentaje peso/peso

% p/v: Porcentaje peso/volumen

12. ANEXOS

Anexo 1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

A1.1. EVALUACIÓN DE FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

A1.1.1 Evaluación del flujo de Hidroxipropilmetil Celulosa RH

Clase de diseño: Factor Categórico Individual

Grados de libertad para el error: 5

Aleatorizar: Sí

Tabla A1. 1. Factores implicados en el diseño experimental

Factores	Niveles	Unidades
Concentración	5	%p/v

Tabla A1. 2. Respuestas implicadas en el diseño experimental

Respuestas	Unidades
Flujo	(mL/min)

Tabla A1. 3. Tabla ANOVA para Flujo por Concentración de HPMC RH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,6	4	0,15	0,21	0,9196
Intra grupos	3,5	5	0,7		
Total (Corr.)	4,1	9			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Flujo en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 0,214286, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la razón F es mayor o igual que 0,05, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Flujo entre un nivel de Concentración y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Prueba de Múltiples Rangos para Flujo por Concentración de HPMC RH

Tabla A1. 4. Prueba de Múltiples rangos para Flujo por Concentración de HPMC RH

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
7	2	22,5	X
5	2	22,5	X
4	2	22,5	X
6	2	23,0	X
3	2	23,0	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

Se ha identificado un grupo homogéneo, según la alineación de las X's en columna. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

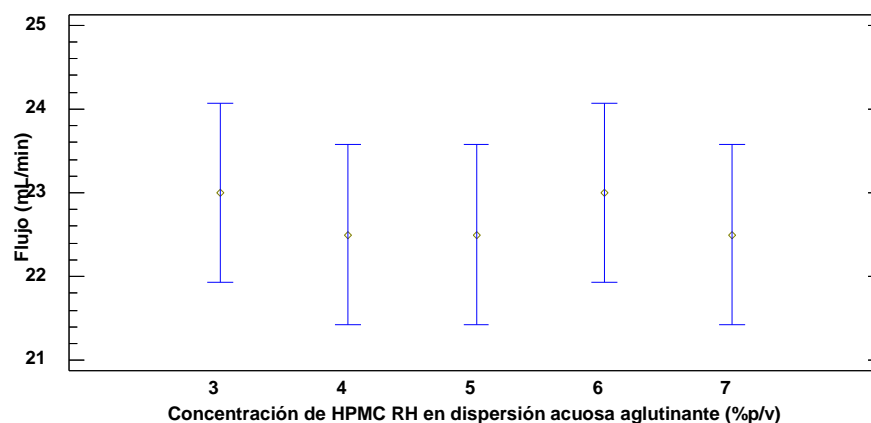
Tabla A1. 5. Contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
3 - 4		0,5	2,15071
3 - 5		0,5	2,15071
3 - 6		0	2,15071
3 - 7		0,5	2,15071
4 - 5		0	2,15071
4 - 6		-0,5	2,15071
4 - 7		0	2,15071
5 - 6		-0,5	2,15071
5 - 7		0	2,15071
6 - 7		0,5	2,15071

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. No hay diferencias estadísticamente significativas entre cualquier par de medias, con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

Medias y 95,0% de Fisher LSD



Gráfica A1. 1. Prueba de Múltiples Rangos

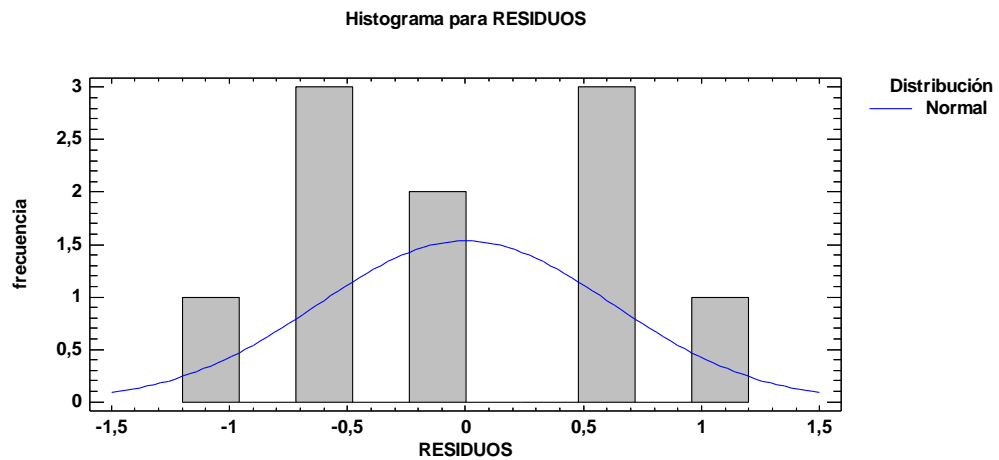
Verificación de supuestos

Normalidad

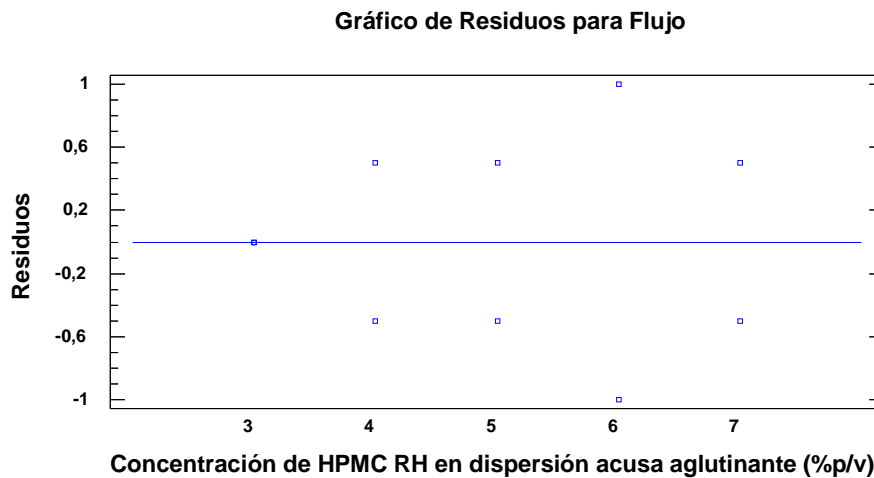
Tabla A1. 6. Prueba de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,941161	0,549519

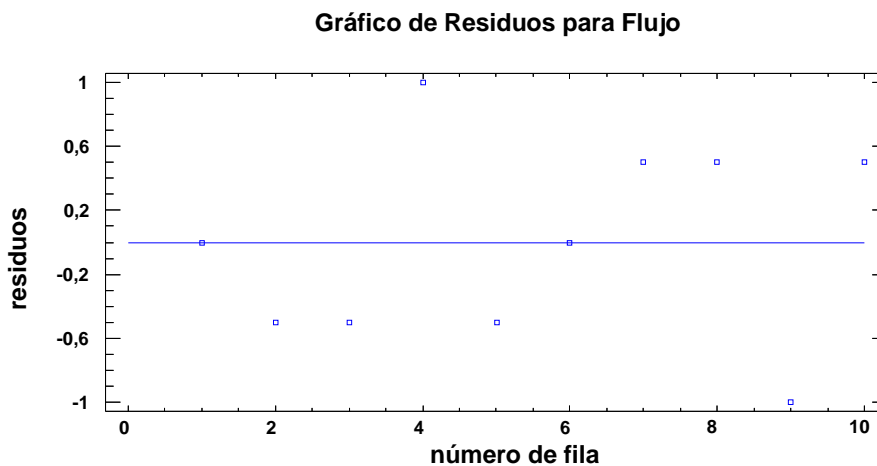
Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 2. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 3. Homogeneidad de la varianza



Gráfica A1. 4. Independencia del error

A1.1.2 Evaluación del flujo de Alginato de sodio

Clase de diseño: Modelo multifactorial categórico

Factores:

A. Concentración

B. Agitación

Respuesta: Flujo

Tabla A1. 7. Análisis de Varianza para Flujo - Suma de Cuadrados Tipo III

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Concentracion	3,3	4	0,825	0,66	0,6336
B:Agitacion	0,05	1	0,05	0,04	0,8455
INTERACCIONES					
AB	2,7	4	0,675	0,54	0,7102
RESIDUOS	12,5	10	1,25		
TOTAL (CORREGIDO)	18,55	19			

Todas las razones F se basan en el cuadrado medio del error residual.

La tabla ANOVA descompone la variabilidad de Flujo en contribuciones debidas a varios factores. Puesto que se ha escogido la suma de cuadrados Tipo III (por omisión), la contribución de cada factor se mide eliminando los efectos de los

demás factores. Los valores P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que ningún valor P es menor que 0,05, ninguno de los factores o interacciones tiene un efecto estadísticamente significativo sobre Flujo con un 95,0% de nivel de confianza.

Tabla A1. 8. Prueba de Múltiple Rangos para Flujo por Concentración de HPMC RH

Concentración	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
3,0%	4	25,75	0,559017	X
1,0%	4	26,25	0,559017	X
0,5%	4	26,25	0,559017	X
2,0%	4	26,5	0,559017	X
4,0%	4	27,0	0,559017	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

En la tabla A1. 8., se ha identificado un grupo homogéneo, según la alineación de las X's en columna. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

Tabla A1. 9. Contraste entre múltiples rangos

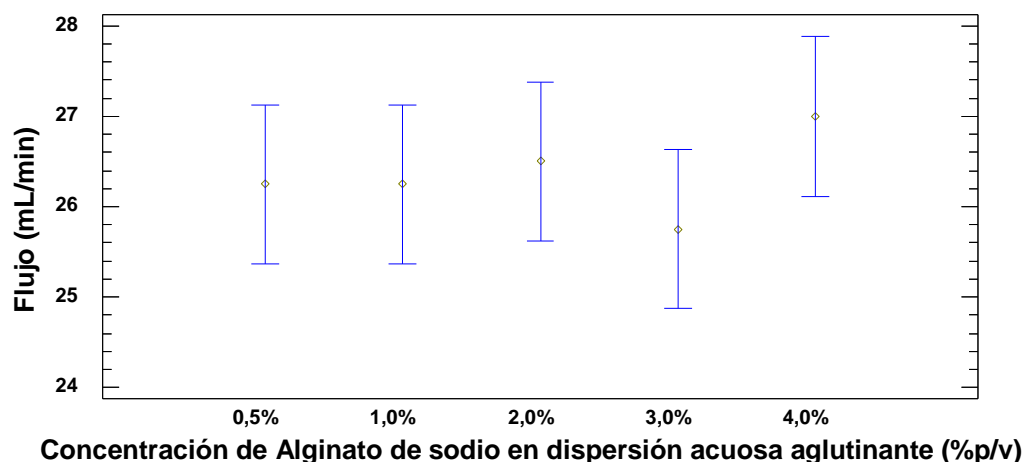
Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
0,5% - 1,0%		0	1,7615
0,5% - 2,0%		-0,25	1,7615
0,5% - 3,0%		0,5	1,7615
0,5% - 4,0%		-0,75	1,7615
1,0% - 2,0%		-0,25	1,7615
1,0% - 3,0%		0,5	1,7615
1,0% - 4,0%		-0,75	1,7615
2,0% - 3,0%		0,75	1,7615
2,0% - 4,0%		-0,5	1,7615
3,0% - 4,0%		-1,25	1,7615

* indica una diferencia significativa.

Continuación de la Tabla A1. 9.

En la tabla A1. 9. se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. No hay diferencias estadísticamente significativas entre cualquier par de medias, con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

Medias y 95,0% de Fisher LSD



Grafica A1. 5. Prueba de multiples rangos

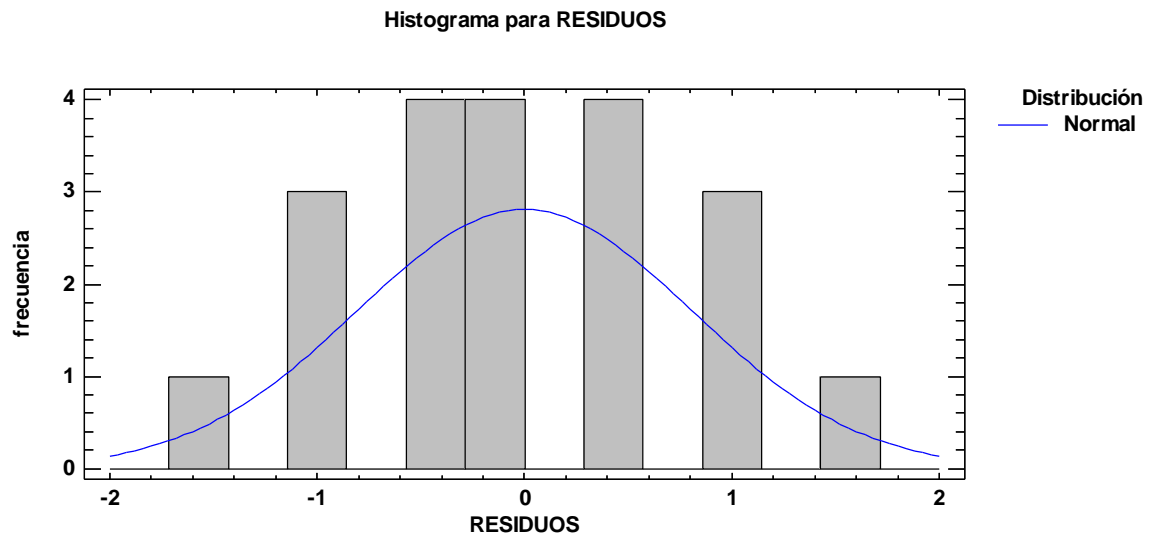
Verificación de supuestos

Normalidad

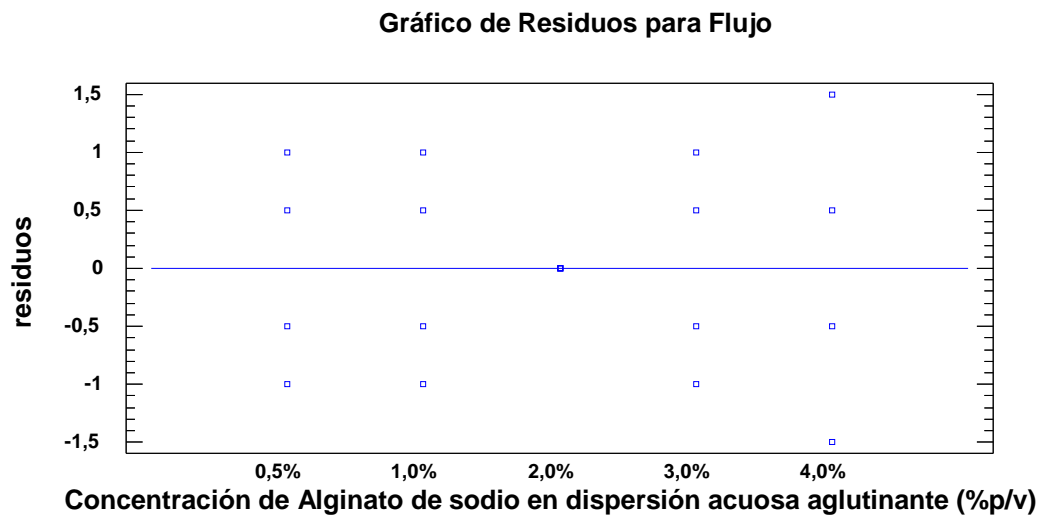
Tabla A1. 10. Prueba de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,961315	0,573806

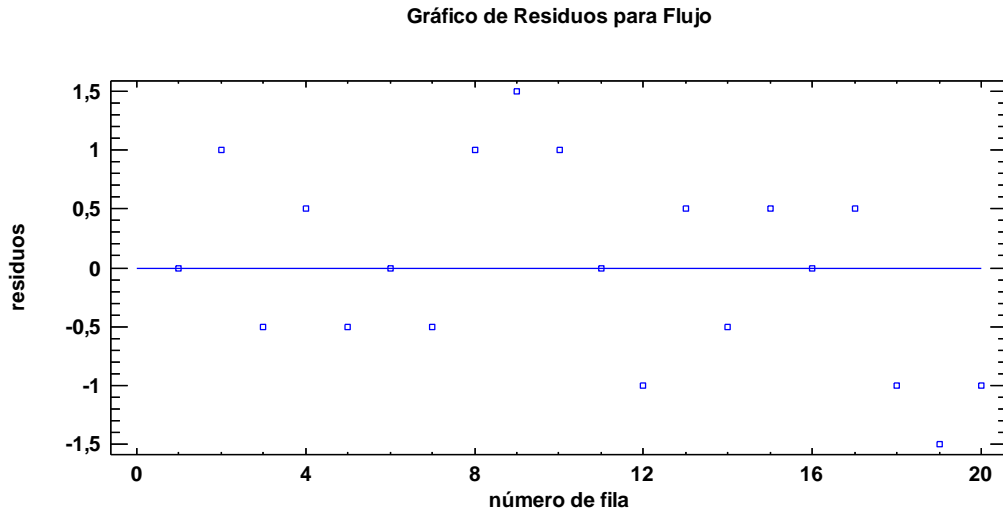
Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 6. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 7. Homogeneidad de varianza



Gráfica A1. 8. Independencia del error

A1.2 VARIABLES INVOLUCRADAS EN EL ANÁLISIS DE FLUIDEZ Y GRANULOMETRÍA DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS

A1.2.1 Variables involucradas en el análisis de fluidez y granulometría de los granulados obtenidos utilizando como agente aglutinante Hidroxipropilmetil Celulosa RH

Clase de diseño: Factor Categórico Individual
Aleatorizar: Sí

Tabla A1. 11. Factores implicados en el diseño experimental

Factores	Niveles	Unidades
Concentración	3	% p/v

Tabla A1. 12. Respuestas implicadas en el diseño experimental

Respuestas	Unidades
Diámetro Aritmético	μm
Angulo de Reposo	$^{\circ}$
Índice de Hausner	-
Índice de Compresibilidad	%

Diseño completamente aleatorio que consiste de 9 corridas. El diseño deberá ser ejecutado en un solo bloque. El orden de los experimentos ha sido completamente aleatorizado. Esto aportará protección contra el efecto de variables ocultas.

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO

Tabla A1. 13. Tabla ANOVA para Diámetro Medio Aritmético por Concentración de HPMC RH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	26569,7	2	13284,9	19,75	0,0023
Intra grupos	4035,98	6	672,664		
Total (Corr.)	30605,7	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Diámetro Medio Aritmético en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 19,7496, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Diámetro Medio Aritmético entre un nivel de Concentración de HPMC RH y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 14. Prueba de Múltiples Rangos para Diámetro Medio Aritmético por Concentración de HPMC RH

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	428,097	X
7	3	525,8	X
5	3	555,213	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

Se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

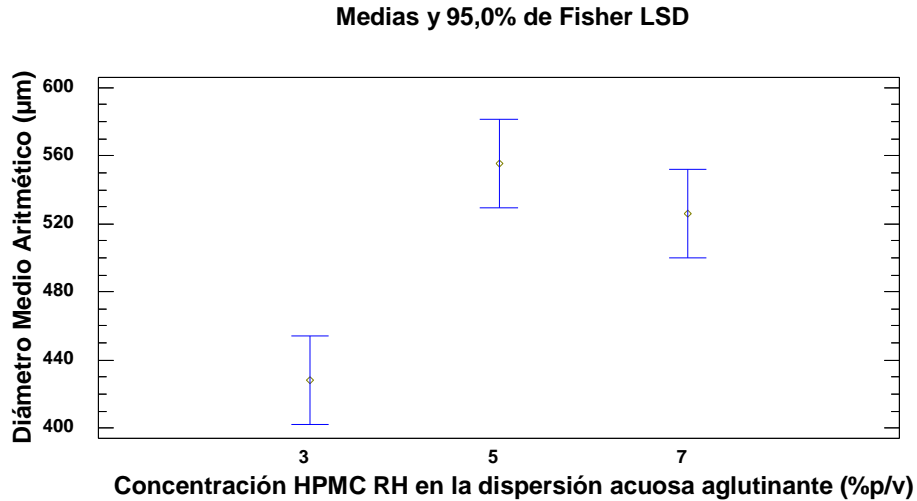
Tabla A1. 15. Prueba de contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
3 - 5	*	-127,117	51,8171
3 - 7	*	-97,7033	51,8171
5 - 7		29,4133	51,8171

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia

mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.



Gráfica A1. 9. Prueba de Múltiples rangos

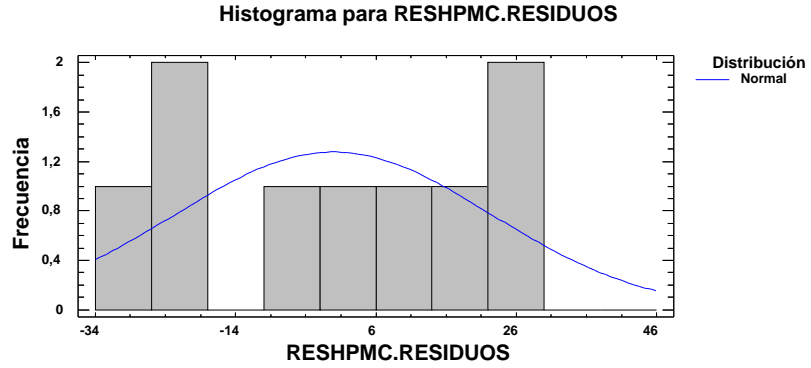
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad

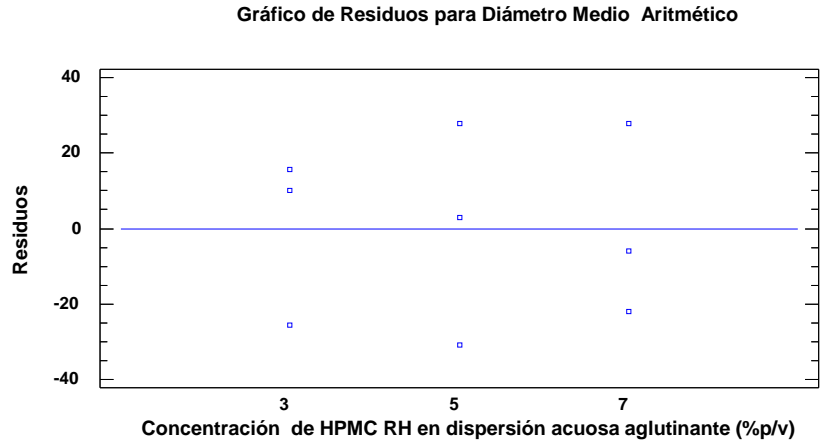
Tabla A1. 16. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,923323	0,414438

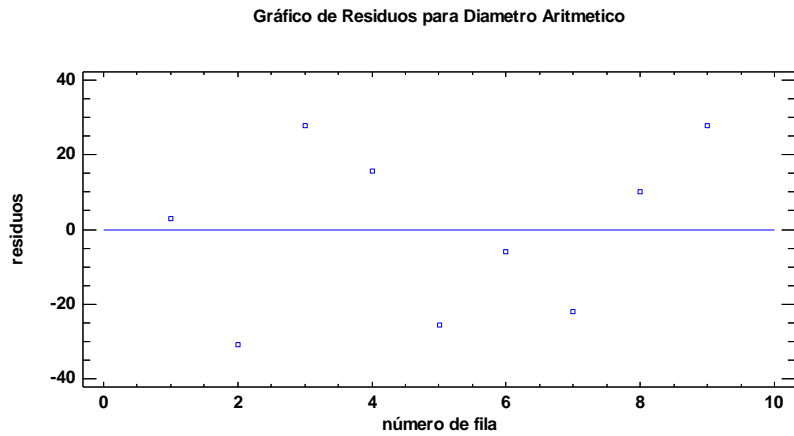
Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 10. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 11. Homogeneidad de la varianza



Gráfica A1. 12. Independencia del error

ÁNGULO DE REPOSO

Tabla A1. 17. Tabla ANOVA para Ángulo de Reposo por Concentración HPMC RH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2,81636	2	1,40818	4,00	0,0787
Intra grupos	2,11227	6	0,352044		
Total (Corr.)	4,92862	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Ángulo de Reposo en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 4,0, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la razón F es mayor o igual que 0,05, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Ángulo de Reposo entre un nivel de Concentración y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 18. Prueba de Múltiples Rangos para Ángulo de Reposo por Concentración HPMC RH

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	28,0633	X
7	3	29,25	X
5	3	29,25	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

Se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

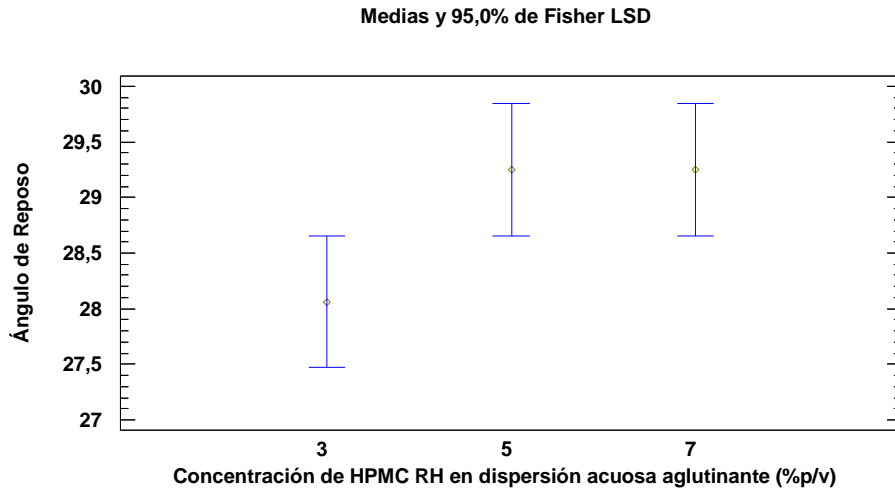
Tabla A1. 19. Prueba de contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
3 - 5	*	-1,18667	1,18542
3 - 7	*	-1,18667	1,18542
5 - 7		0	1,18542

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia

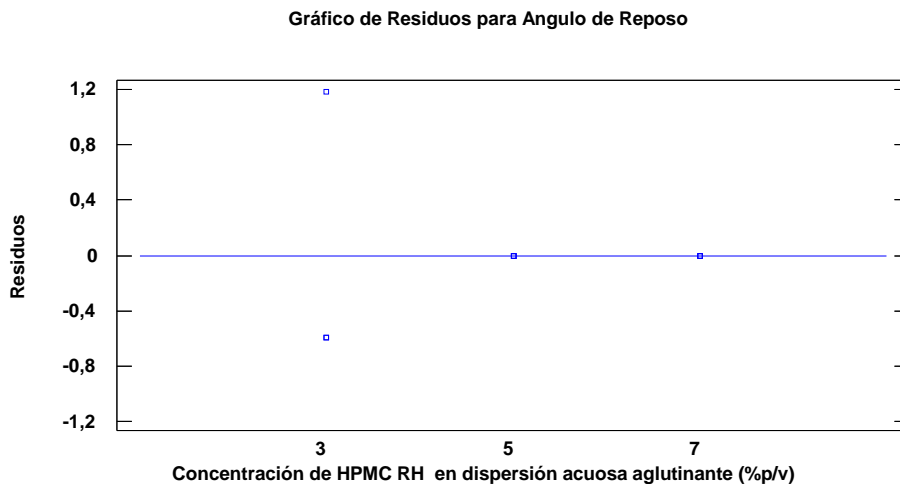
mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual.



Gráfica A1. 13. Prueba de Múltiples rangos

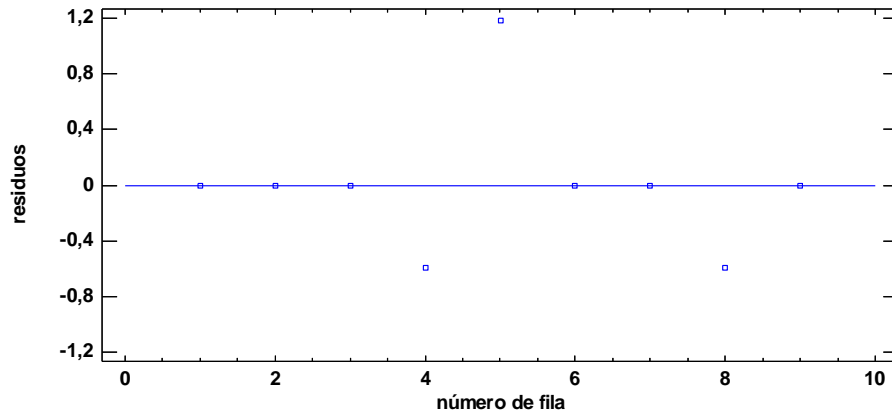
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad: No cumple la prueba de normalidad, los datos no presentan un comportamiento normal.



Gráfica A1. 14. Homogeneidad de la varianza

Gráfico de Residuos para Angulo de Reposo



Gráfica A1. 15. Independencia del error

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD

Tabla A1. 20. Tabla ANOVA para Índice de Compresibilidad por Concentración HPMC RH

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	14,6489	2	7,32444	9,36	0,0143
Intra grupos	4,69333	6	0,782222		
Total (Corr.)	19,3422	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Índice de Compresibilidad en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 9,36364, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Índice de Compresibilidad entre un nivel de Concentración y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 21. Pruebas de Múltiple Rangos para Índice de compresibilidad por Concentración HPMC RH

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	8,8	X
5	3	9,33333	X
7	3	11,7333	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

Se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

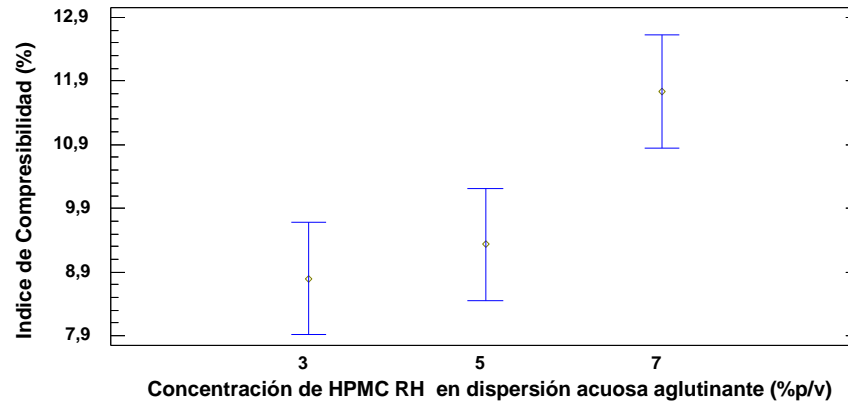
Tabla A1. 22. Prueba de contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
3 - 5		-0,533333	1,76701
3 - 7	*	-2,933333	1,76701
5 - 7	*	-2,4	1,76701

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

Medias y 95,0% de Fisher LSD



Gráfica A1. 16. Prueba de Múltiples rangos

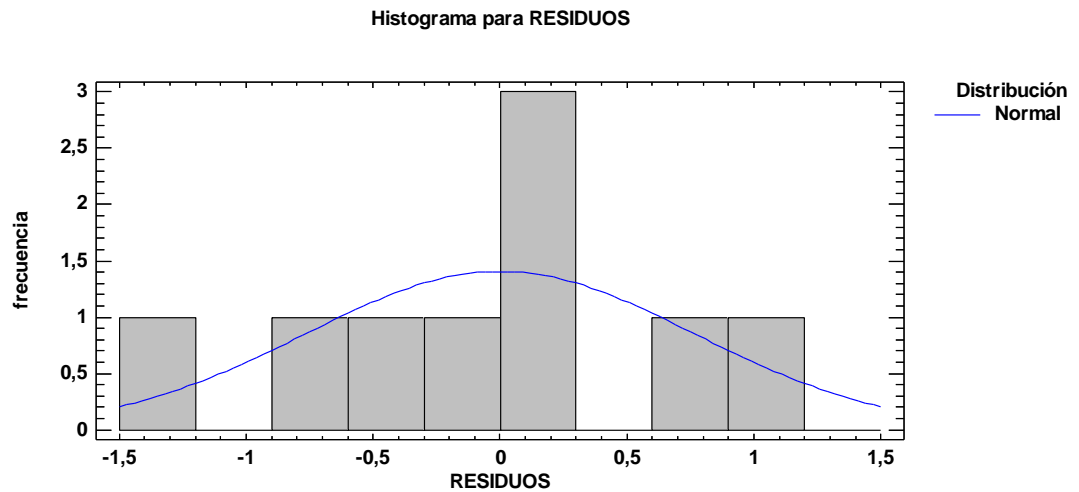
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad

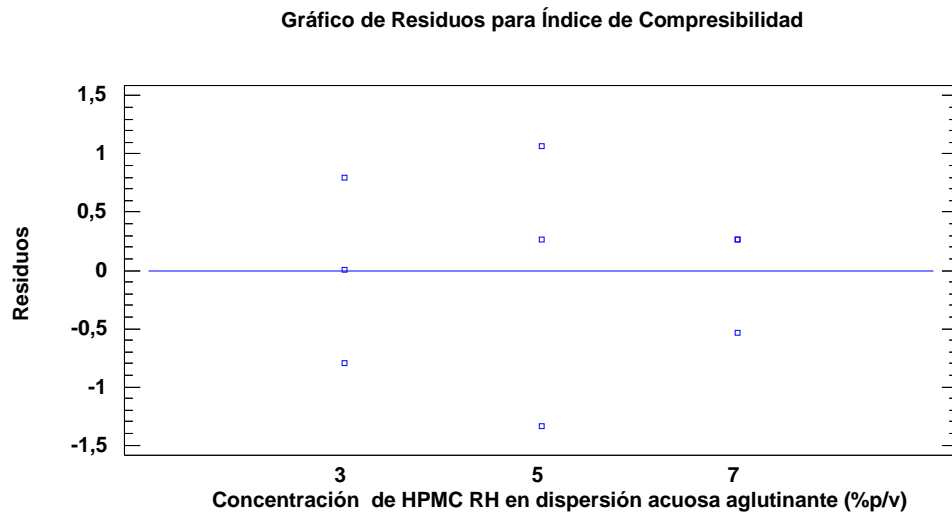
Tabla A1. 23. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,954254	0,730414

Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.

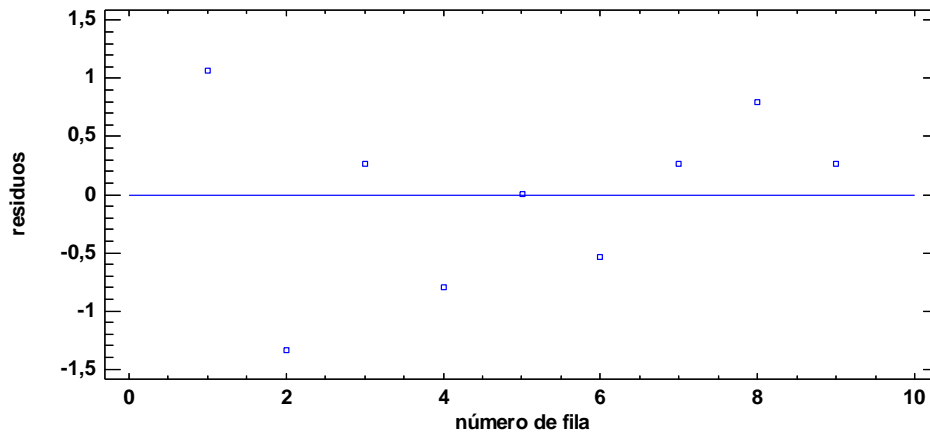


Gráfica A1. 17. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 18. Homogeneidad de las varianzas

Gráfico de Residuos para Índice de Compresibilidad



Gráfica A1. 19. Independencia del error

ÍNDICE DE HAUSNER

Tabla A1. 24. Tabla ANOVA para Índice de Hausner por Concentración HPMC RH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,00228889	2	0,00114444	9,36	0,0143
Intra grupos	0,000733333	6	0,000122222		
Total (Corr.)	0,00302222	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Índice de Hausner en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 9,36364, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Índice de Hausner entre un nivel de Concentración y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 25. Pruebas de Múltiple Rangos para Índice de Hausner por Concentración HPMC RH

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	1,1	X
5	3	1,10667	X
7	3	1,13667	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

Se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

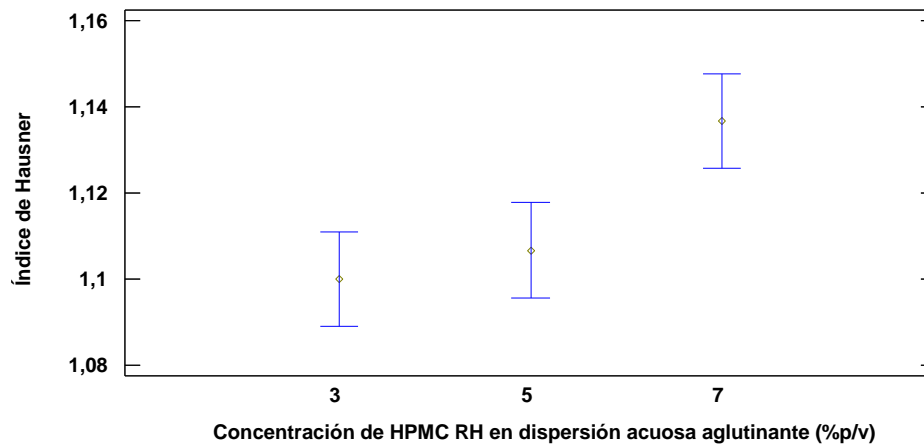
Tabla A1. 26. Prueba de contraste para múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
3 - 5		-0,00666667	0,0220876
3 - 7	*	-0,0366667	0,0220876
5 - 7	*	-0,03	0,0220876

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

Medias y 95,0% de Fisher LSD



Gráfica A1. 20. Prueba de Múltiples Rangos

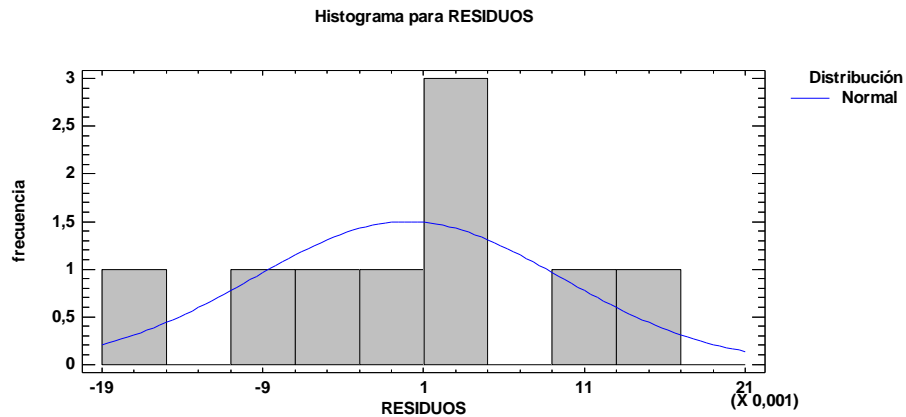
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad

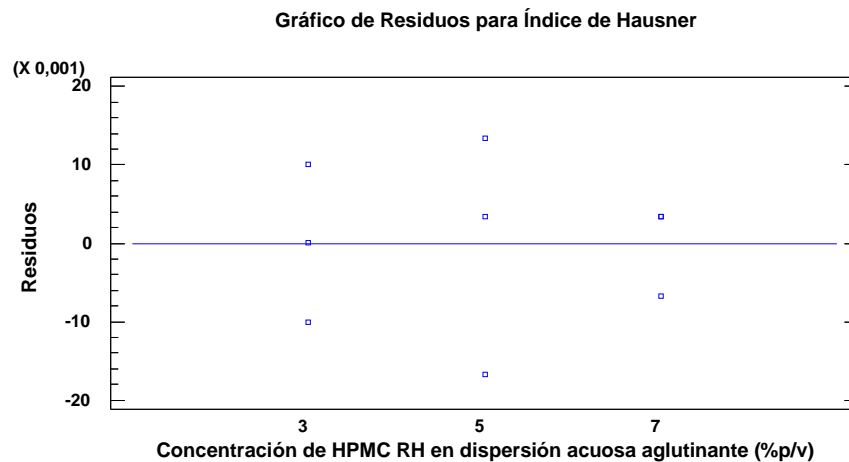
Tabla A1. 27. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,954253	0,730407

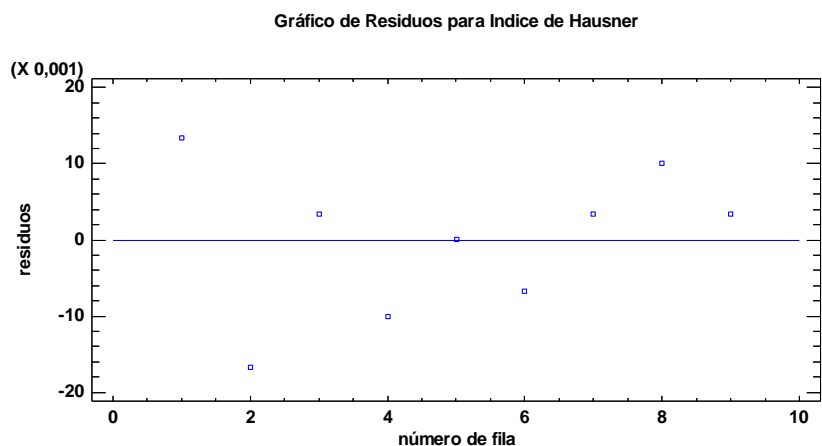
Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 21. Normalidad



Gráfica A1. 22. Homogeneidad de la varianza



Gráfica A1. 23. Independencia del error

A1.2.2 Variables involucradas en el análisis de fluidez y granulometría de los granulados obtenidos utilizando como agente aglutinante Alginato de sodio

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO

Tabla A1. 28. Tabla ANOVA para Diámetro medio aritmético por Concentración de Alginato de Sodio

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	43958,7	2	21979,3	67,40	0,0001
Intra grupos	1956,51	6	326,086		
Total (Corr.)	45915,2	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Diámetro medio aritmético en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 67,4036, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Diámetro medio aritmético entre un nivel de Concentración de Alginato de sodio y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 29. Prueba de Múltiple Rangos

Nivel	Casos	Media	Grupos Homogéneos
2	3	370,79	X
3	3	495,087	X
4	3	534,88	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

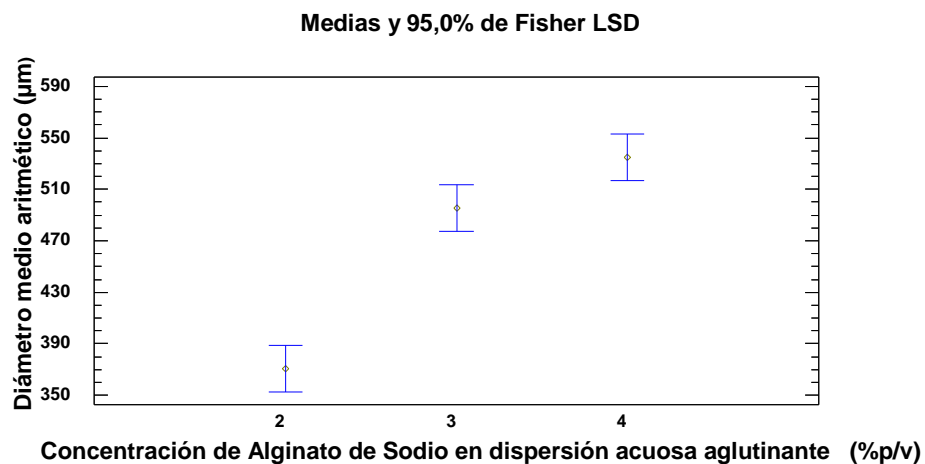
Se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

Tabla A1. 30. Contraste ente múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
2 - 3	*	-124,297	36,0778
2 - 4	*	-164,09	36,0778
3 - 4	*	-39,7933	36,0778

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 3 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.



Gráfica A1. 24. Prueba de Múltiples rangos

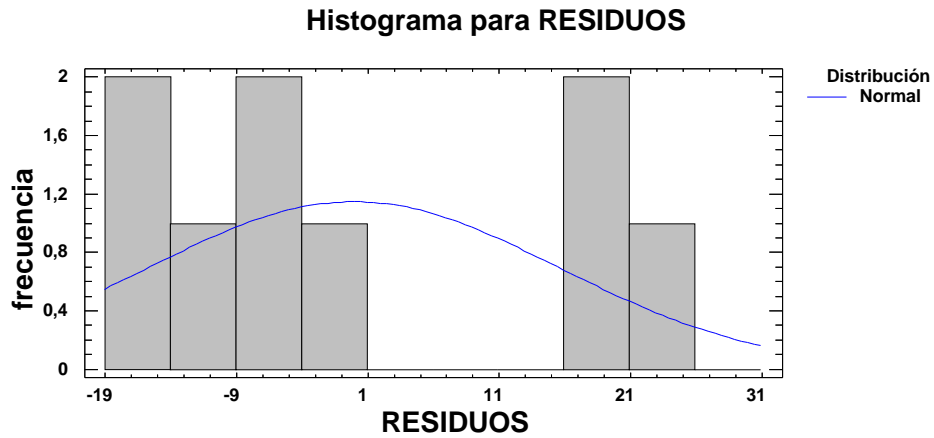
VALIDACIÓN DE SUPUESTOS

NORMALIDAD

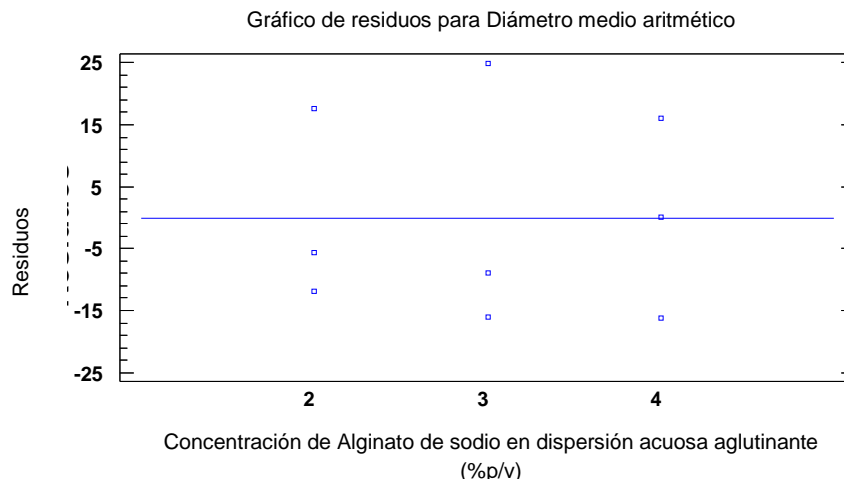
Tabla A1. 31. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,88217	0,162687

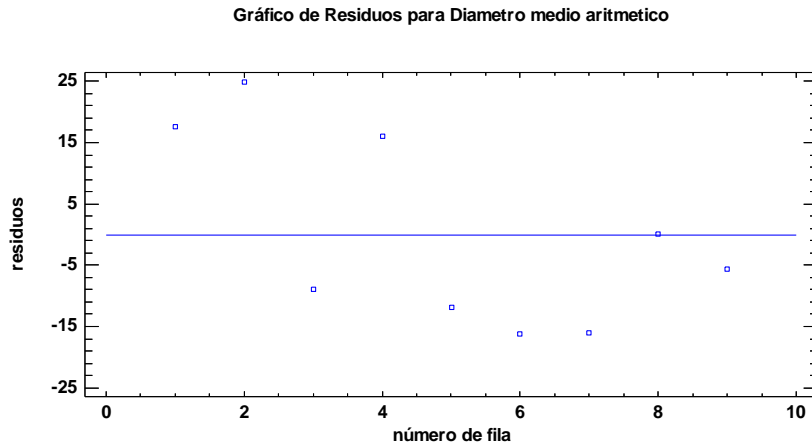
Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 25. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 26. Homogeneidad de las varianzas



Gráfica A1. 27. Independencia del error

ÁNGULO DE REPOSO

Tabla A1. 32. Tabla ANOVA para Ángulo de reposo por Concentración Alginato de Sodio

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	13,6568	2	6,8284	18,35	0,0028
Intra grupos	2,2326	6	0,3721		
Total (Corr.)	15,8894	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Angulo de reposo en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 18,351, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Ángulo de reposo entre un nivel de Concentración Alginato de sodio y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 33. Prueba de Múltiples Rangos para Ángulo de reposo por Concentración Alginato de Sodio

Nivel	Casos	Media	Grupos Homogéneos
4	3	26,25	X
3	3	27,47	X
2	3	29,25	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

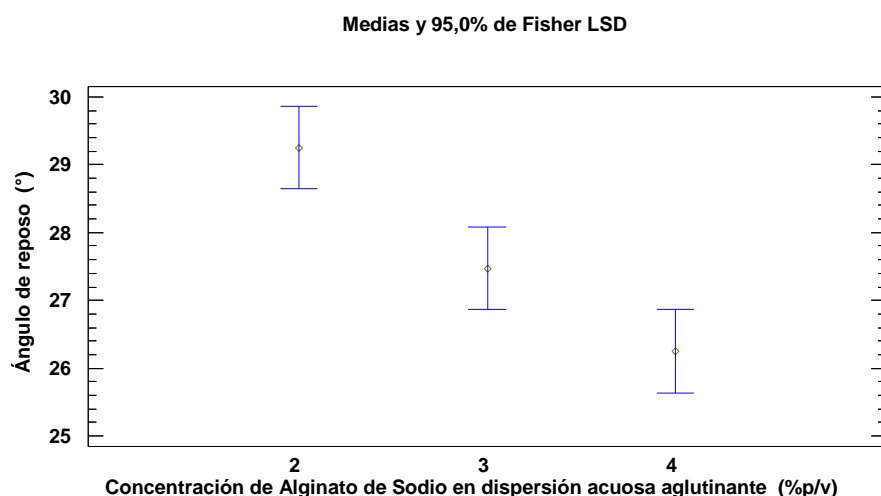
Se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

Tabla A1. 34. Contraste de múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
2 - 3	*	1,78	1,21872
2 - 4	*	3,0	1,21872
3 - 4	*	1,22	1,21872

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 3 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.



Gráfica A1. 28. Prueba de Múltiples rangos

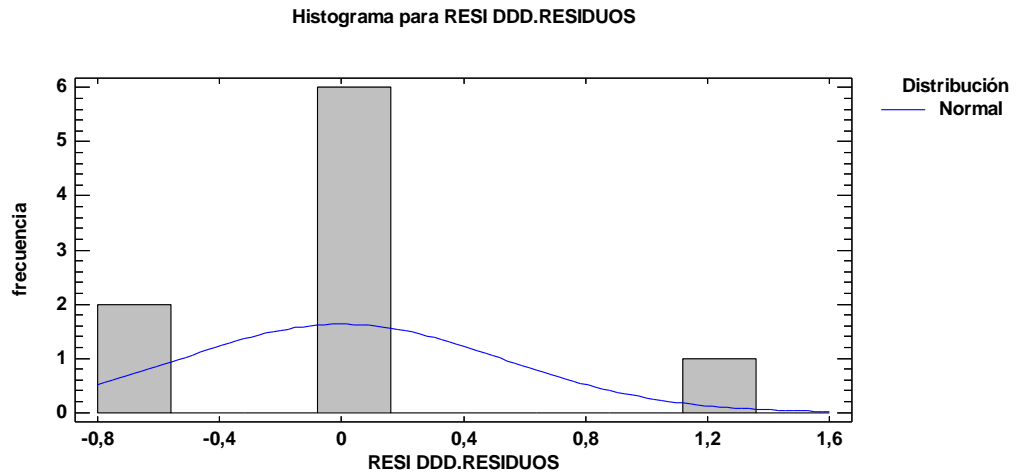
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad

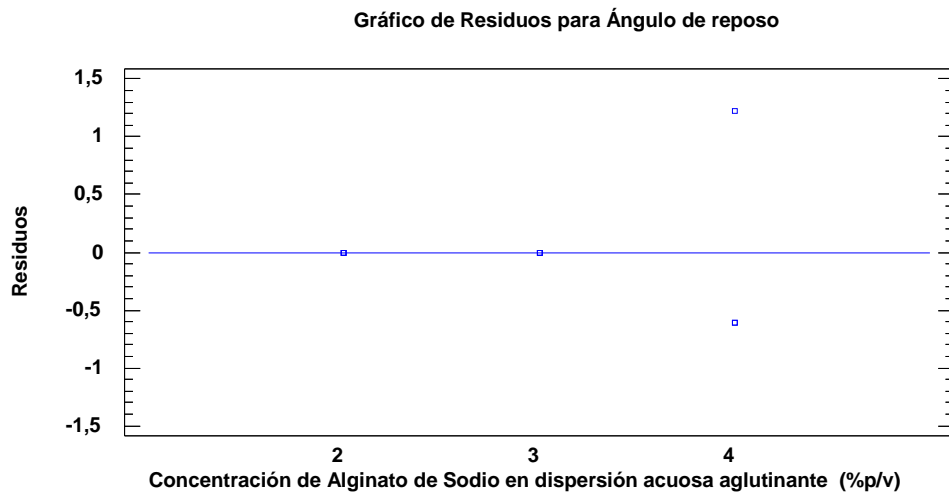
Tabla A1. 35. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,723913	0,00307389

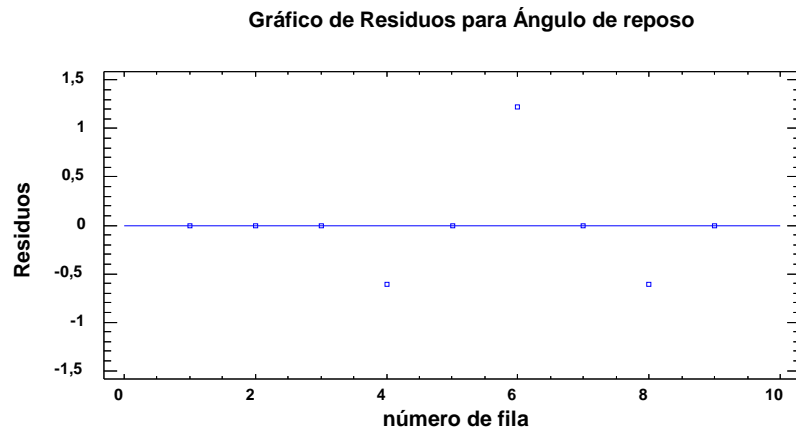
Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es menor a 0,05, se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 29. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 30. Homogeneidad de varianzas



Gráfica A1. 31. Independencia del Error

Debido a que los datos no cumplen normalidad son transformados:

Transformaciones de Potencia - Ángulo de reposo

Datos/Variable: Ángulo de reposo

Número de observaciones = 9

Transformación Box-Cox

Potencia (lambda1): 3,349

Cambio (lambda2): 0,0

(Optimizar)

Media geométrica = 27,6245

Este procedimiento está diseñado para permitir comparar el efecto de diferentes transformaciones de potencia sobre la normalidad de Ángulo de reposo. La transformación actual toma la forma:

$$1 + (\text{Ángulo de reposo}^{3,349-1}) / (3,349 * 27,6245^{2,349})$$

Esta es una transformación Box-Cox con una potencia determinada de tal forma que se minimice el cuadrado medio del error (CME). Seleccione la tabla de Comparación CME para comparar estos resultados contra los datos sin transformar.

Tabla A1. 36. Tabla ANOVA para Ángulo de reposo por Concentración Alginato de Sodio

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	13,8682	2	6,93408	22,41	0,0016
Intra grupos	1,85693	6	0,309488		
Total (Corr.)	15,7251	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Angulo de reposo en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 22,405, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Ángulo de reposo entre un nivel de Concentración Alginato de sodio y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 37. Prueba de Múltiple Rangos para Ángulo de reposo por Concentración Alginato de Sodio

Nivel	Casos	Media	Grupos Homogéneos
4	3	7,98235	X
3	3	9,09498	X
2	3	10,9893	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

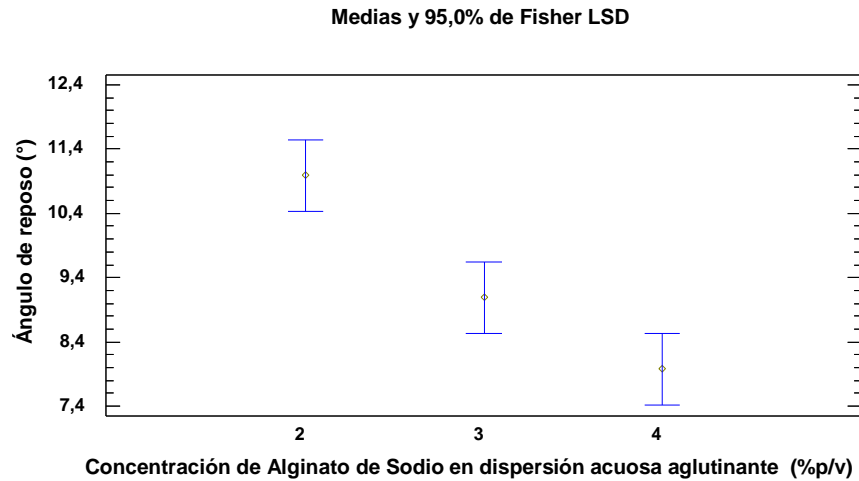
Se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

Tabla A1. 38. Contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
2 - 3	*	1,89432	1,11147
2 - 4	*	3,00695	1,11147
3 - 4	*	1,11263	1,11147

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 3 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.



Gráfica A1. 32. Prueba de Múltiples rangos

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad

Pruebas de Normalidad

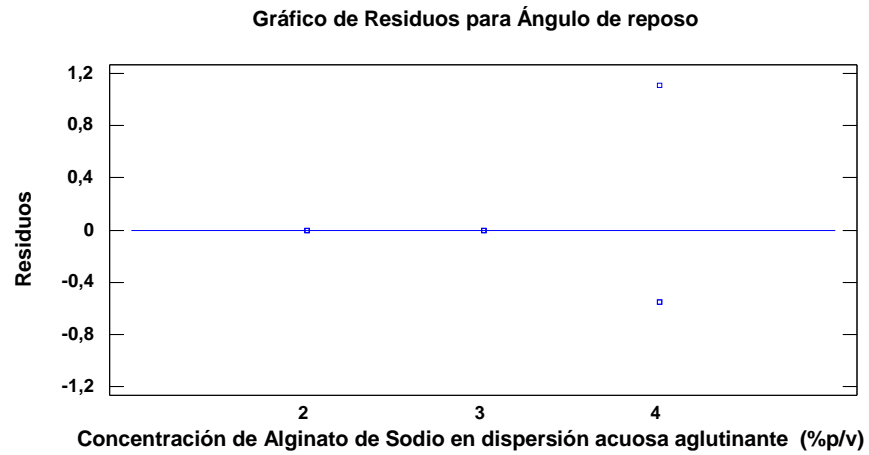
Potencia (λ_1): 3,349

Cambio (λ_2): 0,0

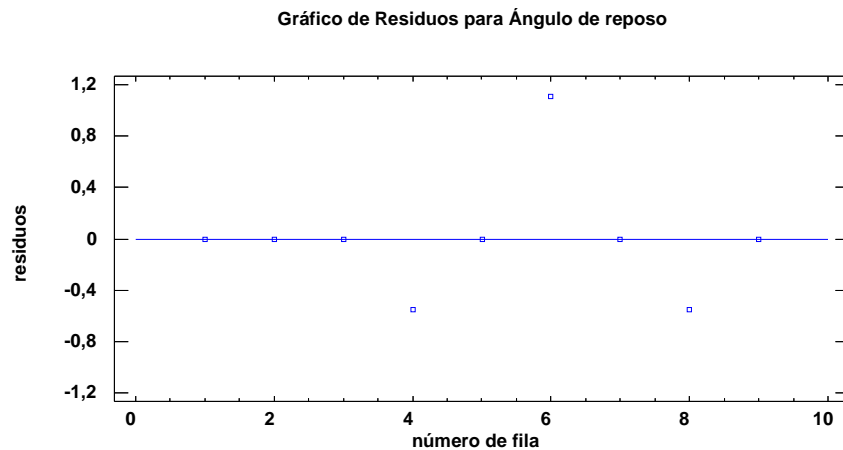
Tabla A1. 39. Prueba de normalidad

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,840451	0,0581122

Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas ejecutadas para determinar si los valores transformados de ángulo de reposo pueden modelarse adecuadamente por la distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk se basa en comparar los cuantiles de la distribución normal ajustada con los cuantiles de los datos. Debido a que el valor P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que ángulo de reposo proviene de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1. 33. Homogeneidad de la varianza



Gráfica A1. 34. Independencia del error

ÍNDICE HAUSNER

Tabla A1. 40. Tabla ANOVA para Índice Hausser por Concentración Alginato de Sodio

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,000422222	2	0,000211111	9,50	0,0138
Intra grupos	0,000133333	6	0,0000222222		
Total (Corr.)	0,000555556	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Índice Hausser en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 9,5, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Índice Hausser entre un nivel de Concentración Alginato de sodio y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 41. Prueba de Múltiple Rangos para Índice Hausser por Concentración Alginato de Sodio

Nivel	Casos	Media	Grupos Homogéneos
4	3	1,13333	X
3	3	1,14333	X
2	3	1,15	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

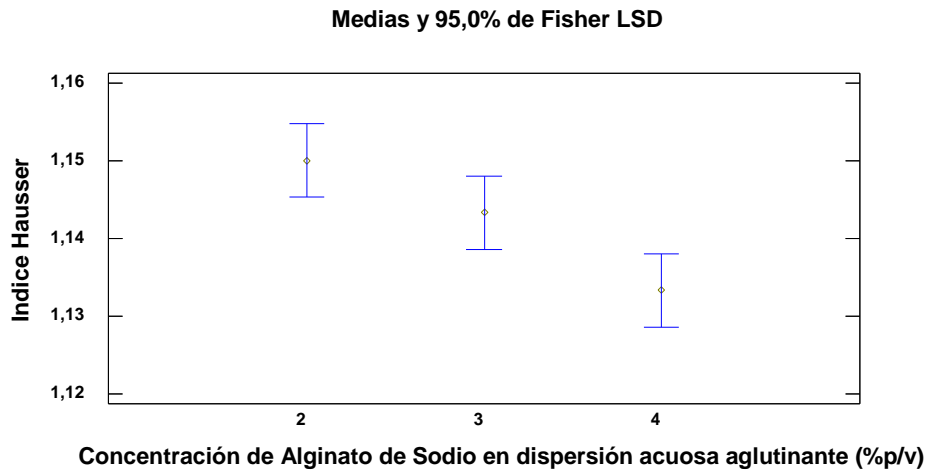
Se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

Tabla A1. 42. Contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
2 - 3		0,00666667	0,00941819
2 - 4	*	0,01666667	0,00941819
3 - 4	*	0,01	0,00941819

* indica una diferencia significativa.

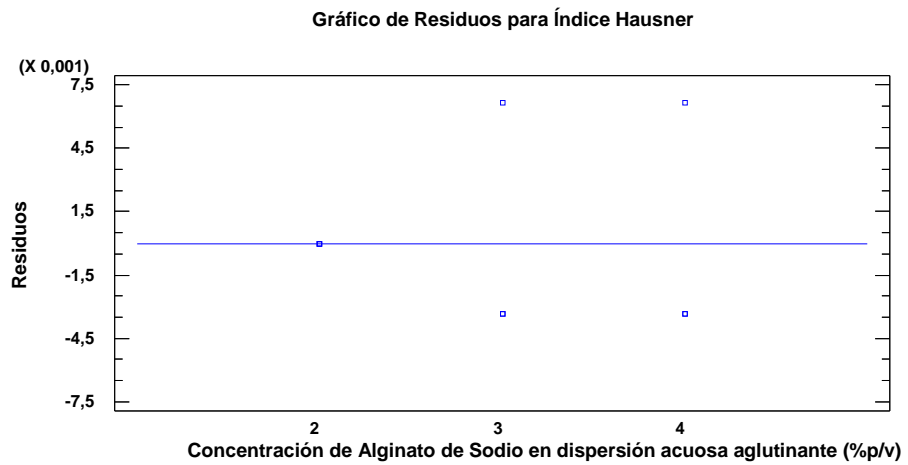
Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.



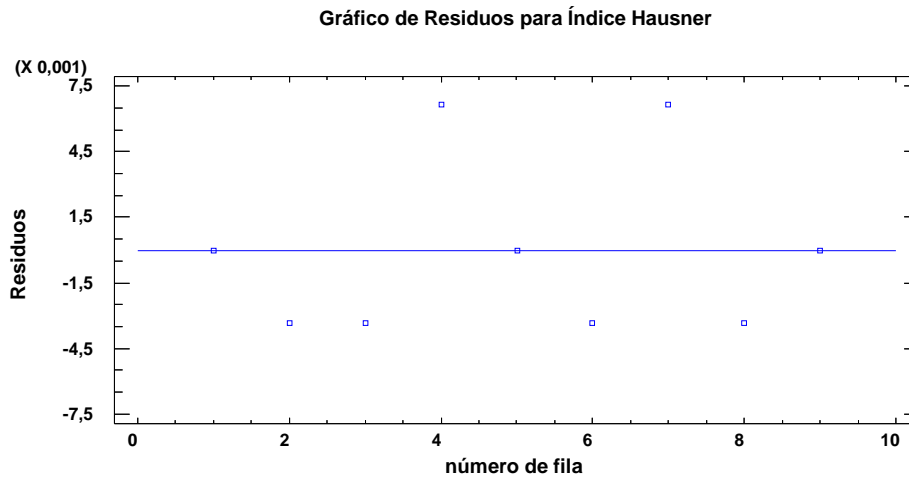
Gráfica A1. 35. Prueba de Múltiples rangos

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad: Los datos no cumplen con un comportamiento normal.



Gráfica A1. 36. Homogeneidad de las varianzas



Grafica A1. 37. Independencia del error

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD:

Tabla A1. 43. Tabla ANOVA para Índice compresibilidad por Concentración Alginato de Sodio

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2,70222	2	1,35111	9,50	0,0138
Intra grupos	0,853333	6	0,142222		
Total (Corr.)	3,55556	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza de Índice compresibilidad en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón F, que en este caso es igual a 9,5, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro de grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0,05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Índice compresibilidad entre un nivel de Concentración Alginato de sodio y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1. 44. Prueba de Múltiples Rangos para Índice compresibilidad por Concentración Alginato de Sodio

Nivel	Casos	Media	Grupos Homogéneos
4	3	11,4667	X
3	3	12,2667	X
2	3	12,8	X

Método: 95,0 porcentaje LSD

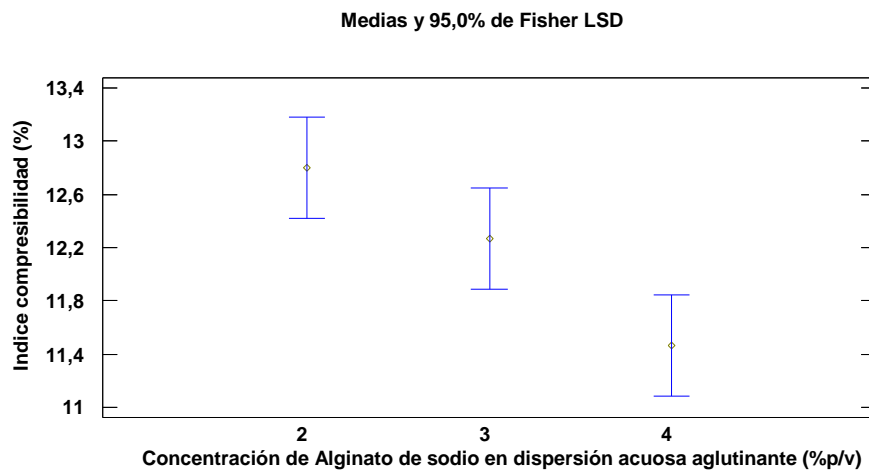
Se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

Tabla A1. 45. Contraste entre múltiples rangos

Contraste	Sig.*	Diferencia	+/- Límites
2 - 3		0,533333	0,753455
2 - 4	*	1,333333	0,753455
3 - 4	*	0,8	0,753455

* indica una diferencia significativa.

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. Se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.



Gráfica A1. 38. Prueba de Múltiples rangos

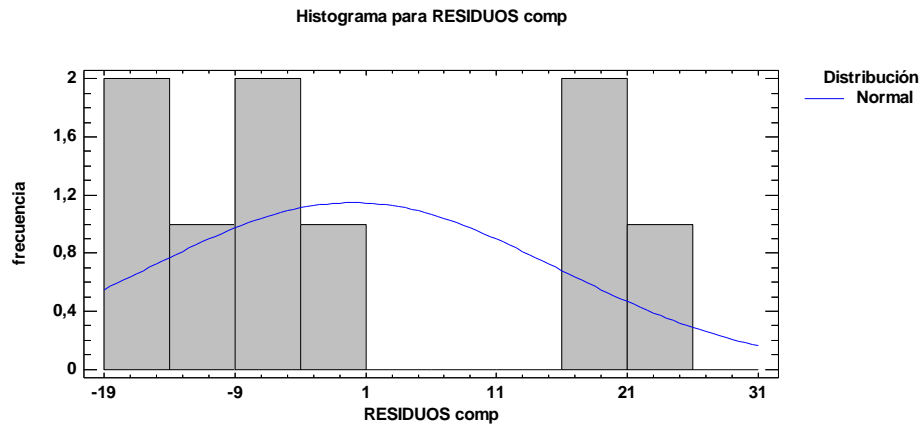
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

Normalidad

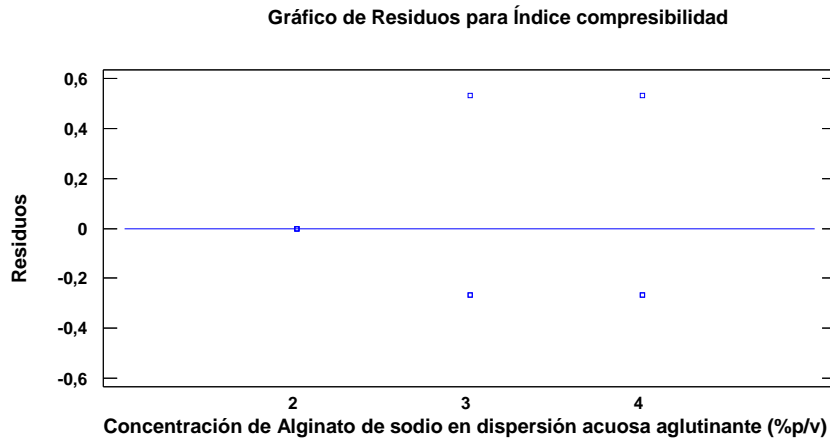
Tabla A1. 46. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,88217	0,162687

Esta ventana muestra los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos. Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.

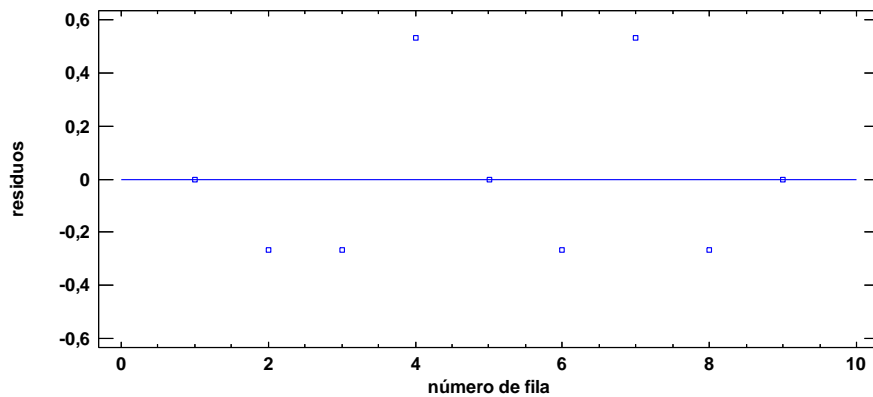


Gráfica A1. 39. Prueba de Normalidad



Gráfica A1. 40. Homogeneidad de las varianzas

Gráfico de Residuos para Índice compresibilidad



Gráfica A1. 41. Independencia del error

Anexo 2. FICHAS TÉCNICAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Hidroxipropilmetil Celulosa RH	LOTE DE MATERIA PRIMA:	0000033323	
PROVEEDOR:	Colorcon	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-17	
APARIENCIA	Polvo fino, voluminoso, color blanco, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)		2,94 %		
DENSIDAD				
Concentración		3 % p/v		
Peso Picnómetro vacío		16,8453 g		
Peso Picnómetro + Agua		27,3034 g		
Peso picnómetro + Muestra		27,3293 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0025		
pH				
Concentración		7,20		
Temperatura		22,9 °C		
Concentración		3 % p/v		
VISCOSIDAD cps				
Concentración		54,7		
Concentración		3 % p/v		
Aguja		61		
rpm		50		
% Torque		45,6 %		
Temperatura		20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración		7 % p/v		
Cantidad preparada		100 mL		
Temperatura de preparación		23 °C		
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación		90 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación		25 °C		
Tiempo de Conservación				
OBSERVACIONES:				
La dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa 3 % p/v fue utilizada en un proceso de granulación por medio de la técnica de secado en lecho fluido, y se evaluaron los granulados obtenidos, por lo tanto se anexan las plantillas de Fluidez y Análisis granulométrico .				

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

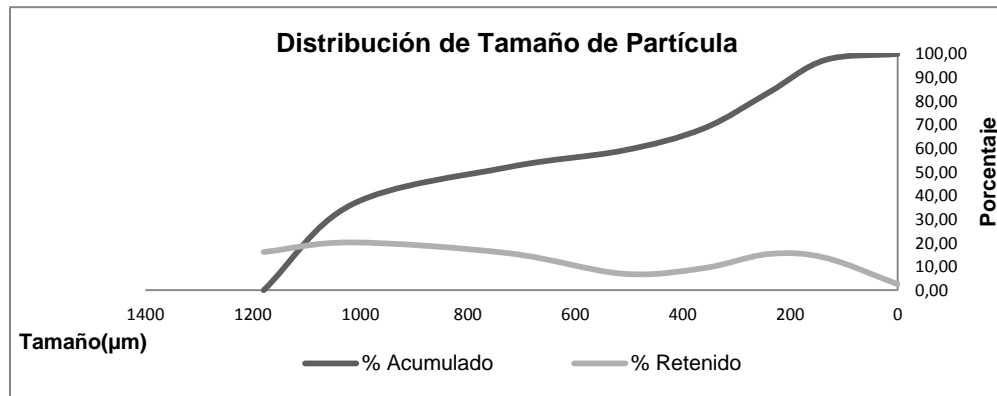
Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + HPMC RH 1 % p/p (8g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,06	427,31	16,250	16,16	0,00	--
20	850	1015	394,25	414,58	20,330	20,22	36,38	20524,12
30	600	725	384,62	400,38	15,760	15,68	52,06	11364,63
40	425	513	365,82	372,86	7,040	7,00	59,06	3588,62
50	300	363	357,66	367,00	9,340	9,29	68,35	3367,57
80	180	240	334,58	350,00	15,420	15,34	83,69	3680,92
170	90	135	340,63	354,45	13,820	13,75	97,43	1855,68
FONDO	0	0	364,89	367,47	2,580	2,57	100,00	--

Total retenido	100,54
Peso Muestra (g)	100,42
% Pérdida	-0,12 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	443,82	micrómetros
----------------------------------	---------------	-------------



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + HPMC RH 1 % p/p (8g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,06	425,49	14,430	14,29	0,00	--
20	850	1015	394,25	411,69	17,440	17,27	31,56	17529,81
30	600	725	384,62	397,76	13,140	13,01	44,57	9434,05
40	425	513	365,82	371,96	6,140	6,08	50,65	3116,21
50	300	363	357,66	367,22	9,560	9,47	60,12	3431,87
80	180	240	334,58	352,71	18,130	17,95	78,07	4308,97
170	90	135	340,63	358,71	18,080	17,90	95,98	2417,11
FONDO	0	0	364,89	368,95	4,060	4,02	100,00	--

Total retenido

100,98

Peso Muestra (g)

100,60

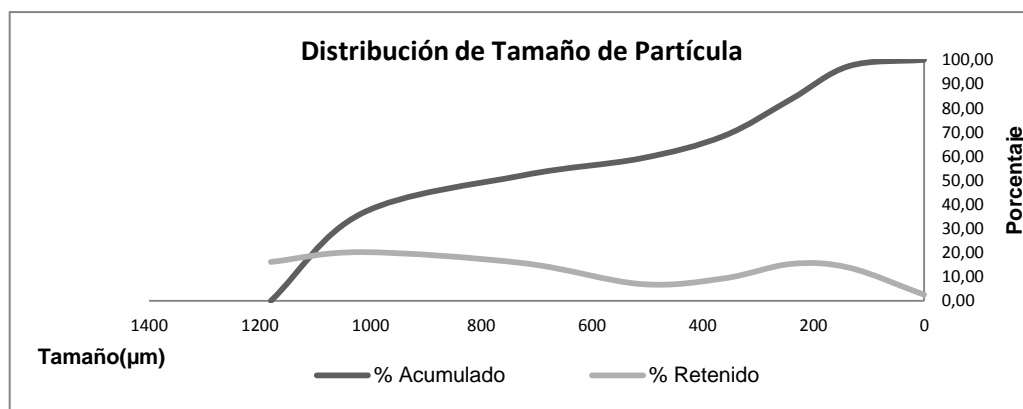
% Pérdida

-0,38 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

402,38

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + HPMC RH 1 % p/p (8g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,06	426,40	15,340	15,28	0,00	--
20	850	1015	394,25	413,77	19,520	19,44	34,72	19733,86
30	600	725	384,62	399,90	15,280	15,22	49,94	11033,86
40	425	513	365,82	372,83	7,010	6,98	56,92	3578,31
50	300	363	357,66	368,03	10,370	10,33	67,25	3744,15
80	180	240	334,58	351,35	16,770	16,70	83,95	4008,76
170	90	135	340,63	353,35	12,720	12,67	96,62	1710,36
FONDO	0	0	364,89	368,28	3,390	3,38	100,00	--

Total retenido

100,40

Peso Muestra (g)

100,25

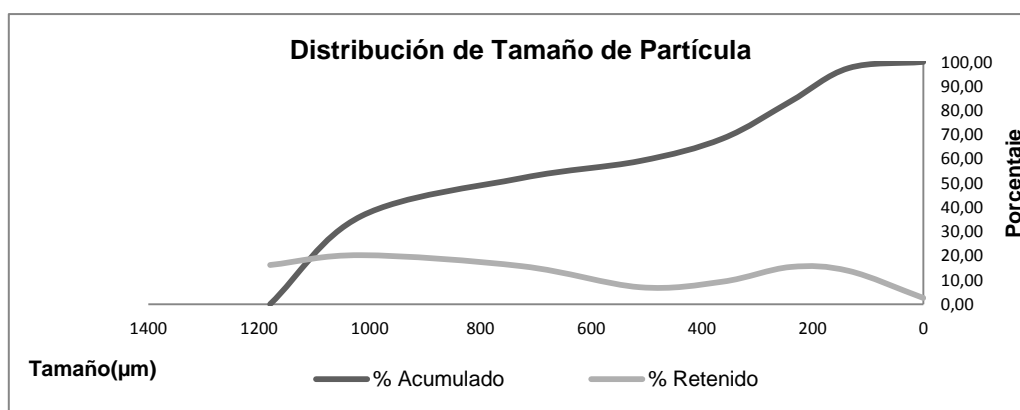
% Pérdida

-0,15 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

438,09

micrómetros



FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16 g en 535 mL H₂O, 3% p/v)

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,30	128,06	250,0	230,0
1,40	124,58	250,0	228,0
1,30	125,63	250,0	226,0

ρ aparente	0,512	0,498	0,503
ρ asentamiento	0,557	0,546	0,556
α	27,47	29,25	27,47
Índice de Compresibilidad (%)	8,00	8,80	9,60
Índice de Hausner	1,09	1,10	1,11

ρ : Densidad; α : Angulo de reposo

Fluidez	Ángulo de Reposo	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

OBSERVACIONES

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Hidroxipropilmetil Celulosa RH	LOTE DE MATERIA PRIMA:	0000033323	
PROVEEDOR:	Colorcon	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-17	
APARIENCIA	Polvo fino, voluminoso, color blanco, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)		2,94 %		
DENSIDAD				
Concentración		4 % p/v		
Peso Picnómetro vacío		16,8454 g		
Peso Picnómetro + Agua		27,3034 g		
Peso picnómetro + Muestra		27,3614 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0055		
pH				
Concentración		7,29		
Temperatura		18,2 °C		
Concentración		4 % p/v		
VISCOSIDAD cps				
Concentración		118,2		
Concentración		4 % p/v		
Aguja		62		
rpm		100		
% Torque		39,4 %		
Temperatura		20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración		7 % p/v		
Cantidad preparada		100 mL		
Temperatura de preparación		23 °C		
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación		90 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación		25 °C		
Tiempo de Conservación				
OBSERVACIONES:				

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Hidroxipropilmetil Celulosa RH	LOTE DE MATERIA PRIMA:	0000033323
PROVEEDOR:	Colorcon	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-17
APARIENCIA	Polvo fino, voluminoso, color blanco, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado)		2,94 %	
DENSIDAD			
Concentración	5 % p/v		
Peso Picnómetro vacío	16,8453 g		
Peso Picnómetro + Agua	27,3091 g		
Peso picnómetro + Muestra	27,3715 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0060		
pH			
	7,28		
Concentración	22,2 °C		
Temperatura	5 % p/v		
VISCOSIDAD cps			
Concentración	211,8		
	5 % p/v		
Aguja	62		
rpm	60		
% Torque	42,4 %		
Temperatura	20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración	7 % p/v		
Cantidad preparada	100 mL		
Temperatura de preparación	23 °C		
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación	90 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación	25 °C		
Tiempo de Conservación			
OBSERVACIONES:	La dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa 5 % p/v fue utilizada en un proceso de granulación por medio de la técnica de secado en lecho fluido, y se evaluaron los granulados obtenidos, por lo tanto se anexan las plantillas de Fluidez y Análisis granulométrico .		

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16 g en 320 mL H₂O, 5 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético + % Retenido
16	1180	--	411,01	412,13	1,120	1,11	0,00	--
20	850	1015	394,25	407,03	12,780	12,63	13,73	12815,35
30	600	725	384,61	420,81	36,200	35,76	49,50	25928,67
40	425	513	365,80	389,39	23,590	23,31	72,80	11944,16
50	300	363	357,65	372,13	14,480	14,31	87,11	5185,73
80	180	240	334,58	342,72	8,140	8,04	95,15	1930,05
170	90	135	340,61	344,34	3,730	3,69	98,83	497,48
FONDO	0	0	364,89	366,07	1,180	1,17	100,00	--

Total retenido

101,22

Peso Muestra (g)

100,06

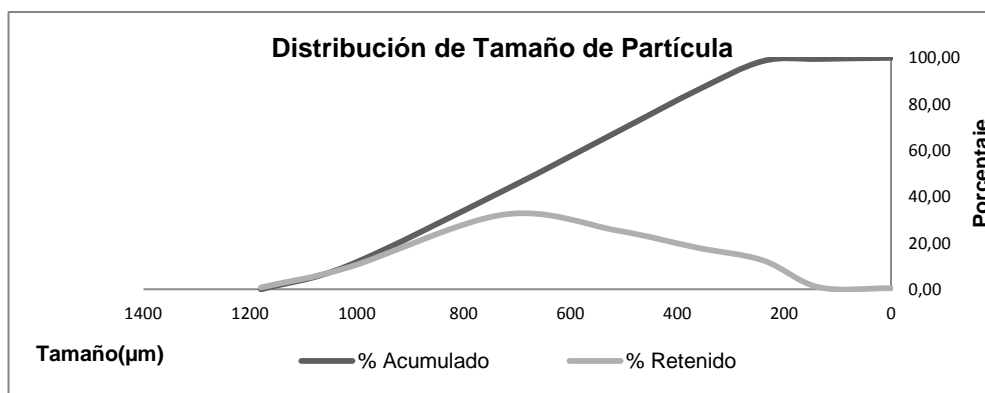
% Pérdida

-1,16 %

**DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO**

583,01

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16 g en 320 mL H₂O, 5 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,70	0,690	0,69	0,00	--
20	850	1015	394,25	402,41	8,160	8,13	8,81	8249,40
30	600	725	384,61	413,87	29,260	29,14	37,96	21128,98
40	425	513	365,80	390,57	24,770	24,67	62,63	12644,05
50	300	363	357,65	376,47	18,820	18,75	81,37	6795,07
80	180	240	334,58	347,06	12,480	12,43	93,80	2983,27
170	90	135	340,61	345,35	4,740	4,72	98,53	637,35
FONDO	0	0	364,89	366,37	1,480	1,47	100,00	--

Total retenido

100,40

Peso Muestra (g)

100,05

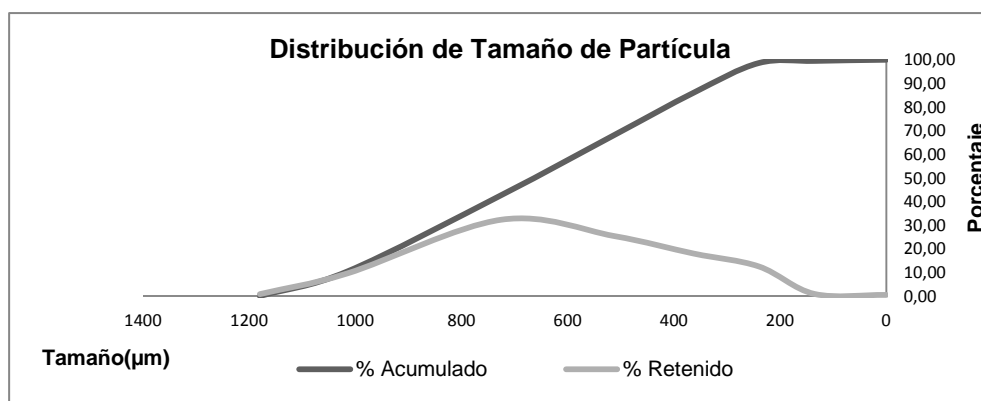
% Pérdida

-0,35 %

DIÁMETRO
MEDIO
ARITMÉTICO

524,38

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

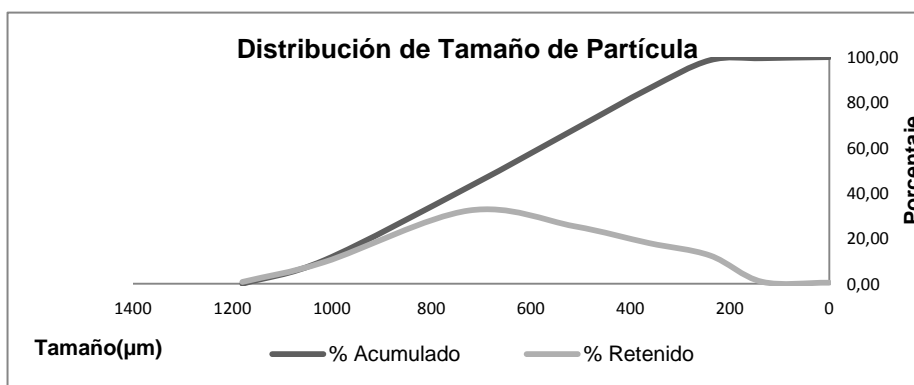
Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2 % p/p (16 g en 320 mL H₂O, 5 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,79	0,780	0,82	0,00	--
20	850	1015	394,25	403,35	9,100	9,60	10,42	9741,09
30	600	725	384,61	415,25	30,640	32,31	42,73	23427,55
40	425	513	365,80	389,88	24,080	25,40	68,13	13015,19
50	300	363	357,65	374,69	17,040	17,97	86,10	6514,45
80	180	240	334,58	346,46	11,880	12,53	98,63	3006,96
170	90	135	340,61	341,45	0,840	0,89	99,51	119,60
FONDO	0	0	364,89	365,35	0,460	0,49	100,00	--

Total retenido	94,82
Peso Muestra (g)	100,08
% Pérdida	5,26 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	558,25	micrómetros
---------------------------	--------	-------------



FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16g en 320 mL H₂O, 5 % p/v)

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,40	105,83	250,0	224,0
1,40	105,38	250,0	230,0
1,40	104,87	250,0	226,0

ρ aparente	0,423	0,422	0,419
ρ asentamiento	0,472	0,458	0,464
α	29,25	29,25	29,25
Índice de Compresibilidad (%)	10,40	8,00	9,60
Índice de Hausner	1,12	1,09	1,11

ρ : Densidad ; ε : Porosidad ; α : Angulo de reposo

Fluidez	Ángulo de Reposo	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

OBSERVACIONES

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Hidroxipropilmetil Celulosa RH	LOTE DE MATERIA PRIMA:	0000033323
PROVEEDOR:	Colorcon	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-17
APARIENCIA	Polvo fino, voluminoso, color blanco, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado)		2,94 %	
DENSIDAD			
Concentración	6 % p/v		
Peso Picnómetro vacío	16,8454 g		
Peso Picnómetro + Agua	27,3091 g		
Peso picnómetro + Muestra	27,4463 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0131		
pH			
	7,44		
Concentración	20,5 °C		
Temperatura	6 % p/v		
VISCOSIDAD cps			
	381,0		
Concentración	6 % p/v		
Aguja	62		
rpm	30		
% Torque	38,1 %		
Temperatura	20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración	7 % p/v		
Cantidad preparada	100 mL		
Temperatura de preparación	23 °C		
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación	90 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación	25 °C		
Tiempo de Conservación			
OBSERVACIONES:			

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Hidroxipropilmetil Celulosa RH	LOTE DE MATERIA PRIMA:	0000033323	
PROVEEDOR:	Colorcon	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-17	
APARIENCIA	Polvo fino, voluminoso, color blanco, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)		2,94 %		
DENSIDAD				
Concentración		7 % p/v		
Peso Picnómetro vacío		16,8455 g		
Peso Picnómetro + Agua		27,3086 g		
Peso picnómetro + Muestra		27,4792 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0163		
pH		7,50		
Concentración		21,0 °C		
Temperatura		7 % p/v		
VISCOSIDAD cps		419,0		
Concentración		7 % p/v		
Aguja		62		
rpm		30		
% Torque		41,9 %		
Temperatura		20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración		7 % p/v		
Cantidad preparada		100 mL		
Temperatura de preparación		23 °C		
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación		90 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación		25 °C		
Tiempo de Conservación				
OBSERVACIONES:				
La dispersión acuosa de Hidroxipropilmetil Celulosa 7 % p/v fue utilizada en un proceso de granulación por medio de la técnica de secado en lecho fluido, y se evaluaron lo granulados obtenidos, por lo tanto se anexan las plantillas de Fluidez y Análisis granulométrico .				

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2 % p/p (16 g HPMC en 230 mL H₂O, 7% p/v)

Malla	Luz de malla (μm)	Promedio Aritmético (μm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,03	411,05	0,020	0,02	0,00	--
20	850	1015	394,25	397,65	3,400	3,39	3,41	3442,39
30	600	725	384,62	414,12	29,500	29,43	32,84	21334,16
40	425	513	365,82	395,85	30,030	29,96	62,79	15352,00
50	300	363	357,66	376,48	18,820	18,77	81,57	6805,24
80	180	240	334,58	345,93	11,350	11,32	92,89	2717,21
170	90	135	340,64	346,13	5,490	5,48	98,36	739,30
FONDO	0	0	364,89	366,53	1,640	1,64	100,00	--

Total retenido

100,25

Peso Muestra (g)

100,06

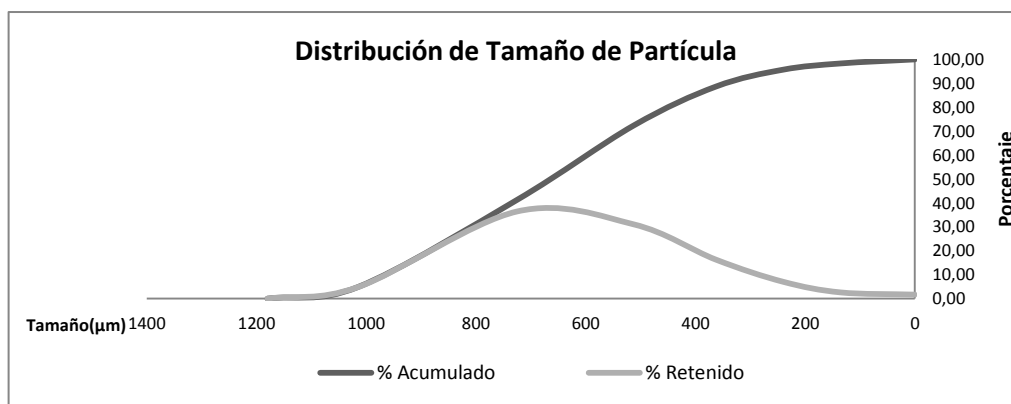
% Pérdida

-0,19 %

DIÁMETRO
MEDIO
ARITMÉTICO

503,90

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16 g en 230 mL H₂O, 7% p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,03	411,08	0,050	0,05	0,00	--
20	850	1015	394,24	397,52	3,280	3,26	3,31	3307,37
30	600	725	384,61	416,62	32,010	31,80	35,11	23055,09
40	425	513	365,82	396,15	30,330	30,13	65,24	15442,21
50	300	363	357,66	377,53	19,870	19,74	84,98	7155,65
80	180	240	334,56	344,44	9,880	9,82	94,79	2355,65
170	90	135	340,64	344,42	3,780	3,76	98,55	506,95
FONDO	0	0	364,86	366,32	1,460	1,45	100,00	--

Total retenido

100,66

Peso Muestra (g)

100,05

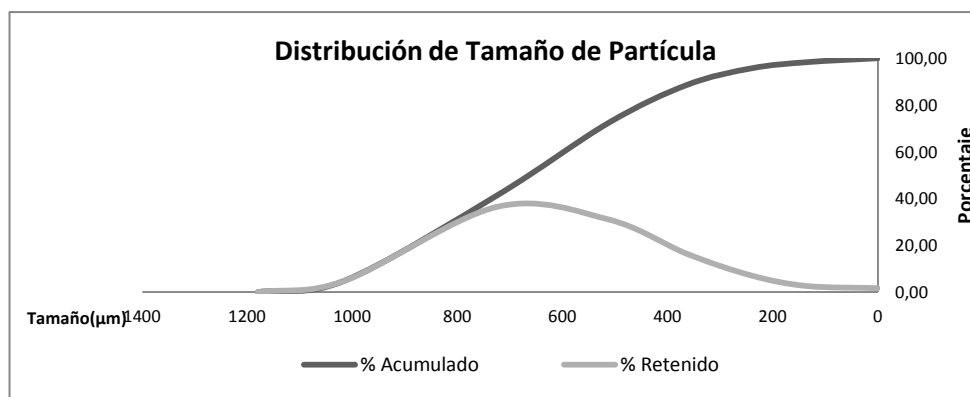
% Pérdida

-0,61 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

518,23

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16 g en 230 mL H₂O, 7% p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,03	411,06	0,030	0,03	0,00	--
20	850	1015	394,24	399,12	4,880	4,83	4,86	4906,59
30	600	725	384,61	421,40	36,790	36,44	41,31	26421,74
40	425	513	365,82	397,17	31,350	31,05	72,36	15915,68
50	300	363	357,66	374,11	16,450	16,30	88,66	5907,01
80	180	240	334,56	341,68	7,120	7,05	95,71	1692,72
170	90	135	340,64	343,27	2,630	2,61	98,32	351,71
FONDO	0	0	364,86	366,56	1,700	1,68	100,00	--

Total retenido

100,95

Peso Muestra (g)

100,06

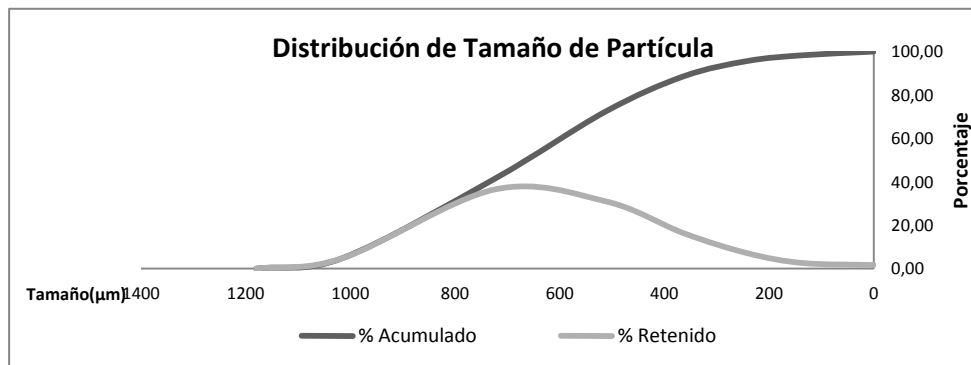
% Pérdida

-0,89 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

551,95

micrómetros



FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (784 g) + HPMC RH 2% p/p (16 g en 230 mL H₂O, 7% p/v)

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,40	106,19	250,0	220,00
1,40	109,12	250,0	222,00
1,40	107,13	250,0	220,00

ρ aparente	0,425	0,436	0,429
ρ asentamiento	0,483	0,492	0,487
α	29,25	29,25	29,25
Índice de Compresibilidad (%)	12,00	11,20	12,00
Índice de Hausner	1,14	1,13	1,14

ρ : Densidad; α : Angulo de reposo

Fluidez	Ángulo de Reposo	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

OBSERVACIONES

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Alginato de sodio	LOTE DE MATERIA PRIMA:	2366-500
PROVEEDOR:	Hunibor S.A	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-15
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado)	11,66 %		
DENSIDAD			
Concentración	0,5 % p/v		
Peso Picnómetro vacío	16,8455 g		
Peso Picnómetro + Agua	27,2997 g		
Peso picnómetro + Muestra	27,3264 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0026		
pH			
Concentración	7,29		
Temperatura	21,7 °C		
	0,5 % p/v		
VISCOSIDAD cps			
Concentración	9,79		
Aguja	0,5 % p/v		
rpm	61		
% Torque	100		
Temperatura	16,3 %		
	20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración	4 % p/v		
Cantidad preparada	100 mL		
Temperatura de preparación	23 °C		
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación	120 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación	25 °C		
Tiempo de Conservación	10 Días		
OBSERVACIONES:			

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Alginato de sodio	LOTE DE MATERIA PRIMA:	2366-500
PROVEEDOR:	Hunibor S.A	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-15
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado)			
		11,66 %	
DENSIDAD			
Concentración		1 % p/v	
Peso Picnómetro vacío		16,8453 g	
Peso Picnómetro + Agua		27,2998 g	
Peso picnómetro + Muestra		27,3431 g	
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0041	
pH			
		7,37	
Concentración		23,2 °C	
Temperatura		1 % p/v	
VISCOSIDAD (Cp)			
		21,0	
Concentración		1 % p/v	
Aguja		61	
rpm		100	
% Torque		35,0 %	
Temperatura		20 °C	
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración		4 % p/v	
Cantidad preparada		100 mL	
Temperatura de preparación		23 °C	
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm	
Tiempo de agitación		120 minutos	
Condiciones de Temperatura para Conservación		25 °C	
Tiempo de Conservación		10 Días	
OBSERVACIONES:			

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Alginato de sodio	LOTE DE MATERIA PRIMA:	2366-500
PROVEEDOR:	Hunibor S.A	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-15
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado)		11,66 %	
DENSIDAD			
Concentración	2 % p/v		
Peso Picnómetro vacío	16,8454 g		
Peso Picnómetro + Agua	27,3001 g		
Peso picnómetro + Muestra	27,3471 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0045		
pH			
	7,43		
Concentración	23,3 °C		
Temperatura	2 % p/v		
VISCOSIDAD cps			
	98,5		
Concentración	2 % p/v		
Aguja	61		
rpm	30		
% Torque	49,2 %		
Temperatura	20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración	4 % p/v		
Cantidad preparada	100 mL		
Temperatura de preparación	23 °C		
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación	120 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación	25 °C		
Tiempo de Conservación	10 Días		
OBSERVACIONES:	La dispersión acuosa de Alginato de sodio al 2 % p/v fue utilizada en un proceso de granulación por medio de la técnica de secado en lecho fluido, y se evaluaron lo granulados obtenidos, por lo tanto se anexan las plantillas de Fluidez y Análisis granulométrico .		

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

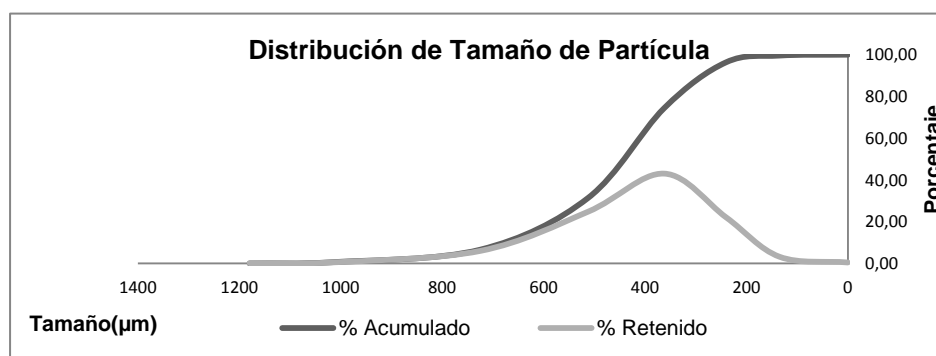
Fecha de
emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 400 mL H₂O, 2 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,11	0,100	0,10	0,00	--
20	850	1015	394,24	394,74	0,500	0,50	0,60	506,18
30	600	725	384,62	390,61	5,990	5,97	6,57	4331,49
40	425	513	365,83	390,66	24,830	24,77	31,34	12692,37
50	300	363	357,66	400,79	43,130	43,02	74,36	15594,08
80	180	240	334,56	356,64	22,080	22,02	96,38	5285,46
170	90	135	340,62	343,82	3,200	3,19	99,57	430,88
FONDO	0	0	364,86	365,29	0,430	0,43	100,00	--

Total retenido	100,26
Peso Muestra (g)	100,06
% Pérdida	-0,20 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	388,40 micrómetros
----------------------------------	---------------------------



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrat0 (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 400 mL H2O, 2 % p/v)

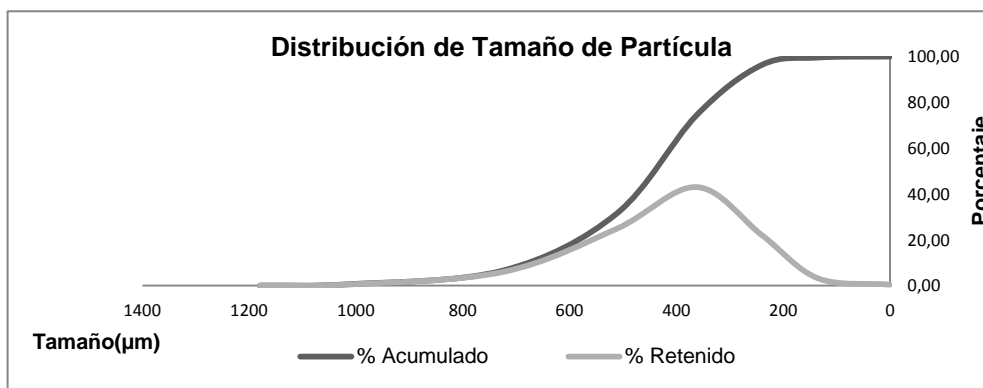
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,08	0,070	0,07	0,00	--
20	850	1015	394,24	394,52	0,280	0,28	0,35	282,56
30	600	725	384,62	388,76	4,140	4,12	4,46	2984,19
40	425	513	365,83	385,90	20,070	19,95	24,42	10226,56
50	300	363	357,66	399,32	41,660	41,42	65,84	15014,66
80	180	240	334,56	361,72	27,160	27,00	92,84	6480,81
170	90	135	340,62	347,32	6,700	6,66	99,50	899,28
FONDO	0	0	364,86	365,36	0,500	0,50	100,00	--

Total retenido 100,58

Peso Muestra (g) **100,00**

% Pérdida -0,58 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	358,88	micrómetros
----------------------------------	---------------	-------------



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 400 mL H₂O, 2 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,08	0,070	0,07	0,00	--
20	850	1015	394,24	394,55	0,310	0,31	0,38	312,99
30	600	725	384,62	389,19	4,570	4,55	4,92	3295,78
40	425	513	365,83	387,14	21,310	21,20	26,12	10863,80
50	300	363	357,66	398,99	41,330	41,11	67,23	14903,14
80	180	240	334,56	361,04	26,480	26,34	93,57	6321,70
170	90	135	340,62	346,66	6,040	6,01	99,58	811,10
FONDO	0	0	364,86	365,28	0,420	0,42	100,00	--

Total retenido

100,53

Peso Muestra (g)

100,05

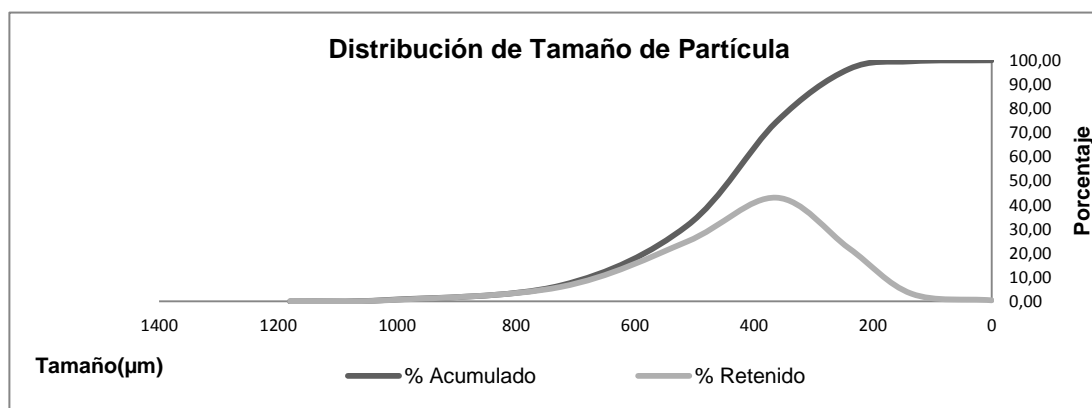
% Pérdida

-0,48 %

DIÁMETRO
MEDIO
ARITMÉTICO

365,09

micrómetros



FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 400 mL H₂O, 2 % p/v)

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,30	120,79	250,0	218,0
1,30	122,47	250,0	218,0
1,30	121,02	250,0	218,0

ρ aparente	0,483	0,490	0,484
ρ asentamiento	0,554	0,562	0,555
α	29,25	29,25	29,25
Índice de Compresibilidad (%)	12,80	12,80	12,80
Índice de Hausner	1,15	1,15	1,15

ρ : Densidad; α : Angulo de reposo

Fluidez	Angulo de Reposo	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

OBSERVACIONES

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Alginato de sodio	LOTE DE MATERIA PRIMA:	2366-500
PROVEEDOR:	Hunibor S.A	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-15
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado) 11,66 %			
DENSIDAD			
Concentración	3 % p/v		
Peso Picnómetro vacío	16,8453 g		
Peso Picnómetro + Agua	27,3036 g		
Peso picnómetro + Muestra	27,3928 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0085		
pH 7,41			
Concentración	23,3 °C		
Temperatura	3 % p/v		
VISCOSIDAD cps 115,8			
Concentración	3 % p/v		
Aguja	62		
rpm	60		
% Torque	23,1 %		
Temperatura	20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración	4 % p/v		
Cantidad preparada	100 mL		
Temperatura de preparación	23 °C		
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación	120 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación	25 °C		
Tiempo de Conservación	10 Días		
OBSERVACIONES:			
La dispersión acuosa de Alginato de sodio al 3 % p/v fue utilizada en un proceso de granulación por medio de la técnica de secado en lecho fluido, y se evaluaron lo granulados obtenidos, por lo tanto se anexan las plantillas de Fluidez y Análisis granulométrico .			

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,40	0,390	0,39	0,00	--
20	850	1015	394,24	399,35	5,110	5,10	5,49	5174,23
30	600	725	384,62	411,78	27,160	27,09	32,58	19643,85
40	425	513	365,83	396,16	30,330	30,26	62,84	15506,91
50	300	363	357,66	382,26	24,600	24,54	87,38	8896,15
80	180	240	334,56	345,19	10,630	10,60	97,98	2545,09
170	90	135	340,62	342,30	1,680	1,68	99,66	226,26
FONDO	0	0	364,86	365,20	0,340	0,34	100,00	--

Total retenido

100,24

Peso Muestra (g)

100,09

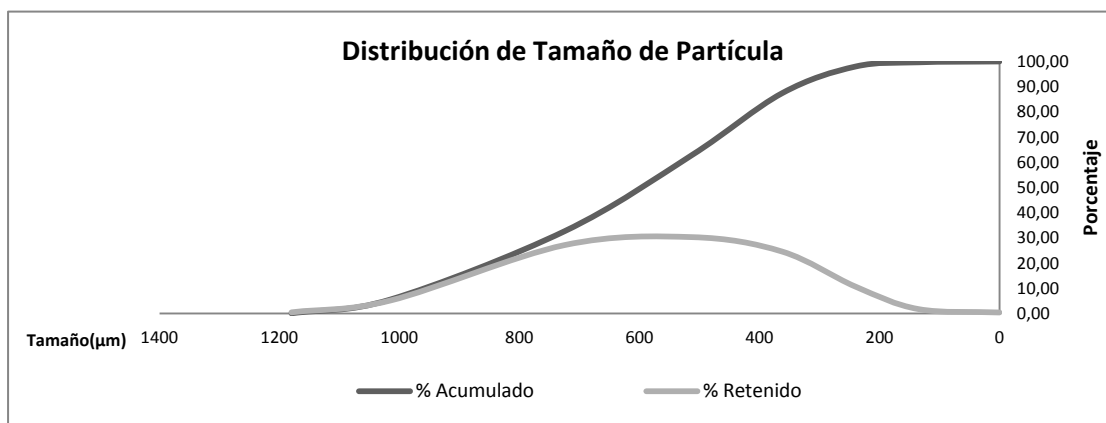
% Pérdida

-0,15 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

519,92

micrómetros



ANALISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,31	0,300	0,30	0,00	--
20	850	1015	394,24	398,14	3,900	3,90	4,20	3956,13
30	600	725	384,62	406,84	22,220	22,21	26,40	16099,84
40	425	513	365,83	395,47	29,640	29,62	56,03	15181,39
50	300	363	357,66	384,12	26,460	26,44	82,47	9586,00
80	180	240	334,56	348,65	14,090	14,08	96,55	3379,57
170	90	135	340,62	343,73	3,110	3,11	99,66	419,60
FONDO	0	0	364,86	365,20	0,340	0,34	100,00	--

Total retenido

100,06

Peso Muestra (g)

100,07

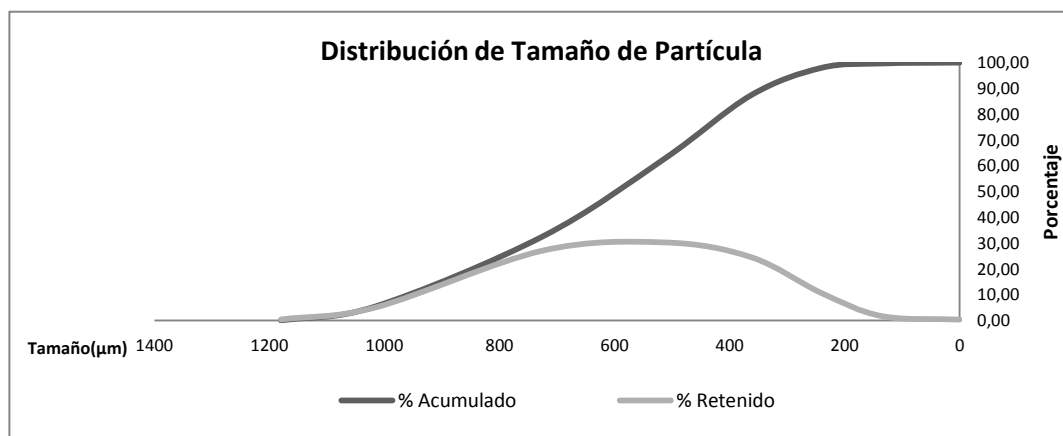
% Pérdida

0,01 %

**DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO**

486,23

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Malla	Luz de malla (μm)	Promedio Aritmético (μm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,23	0,220	0,22	0,00	--
20	850	1015	394,24	397,41	3,170	3,15	3,37	3197,72
30	600	725	384,62	404,78	20,160	20,04	23,40	14525,94
40	425	513	365,83	397,72	31,890	31,69	55,10	16242,92
50	300	363	357,66	386,16	28,500	28,32	83,42	10267,59
80	180	240	334,56	348,64	14,080	13,99	97,42	3358,38
170	90	135	340,62	342,99	2,370	2,36	99,77	317,98
FONDO	0	0	364,86	365,09	0,230	0,23	100,00	--

Total retenido

100,62

Peso Muestra (g)

100,05

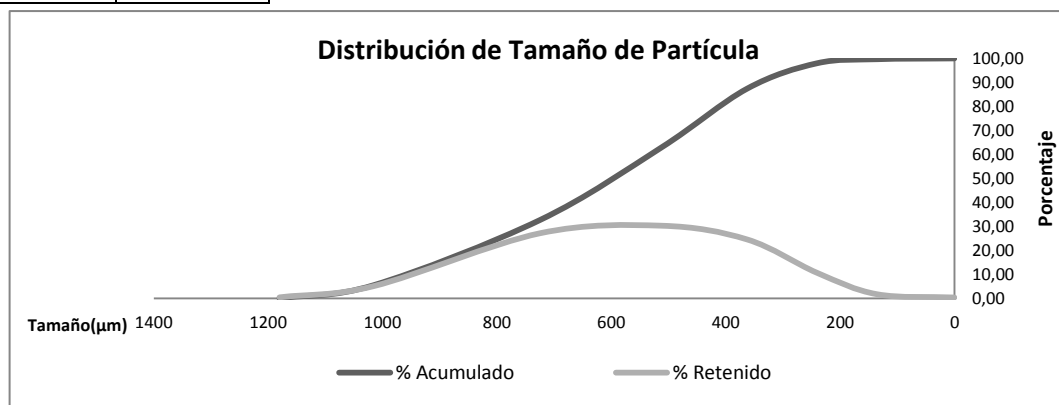
% Pérdida

-0,57 %

DIÁMETRO
MEDIO
ARITMÉTICO

479,11

micrómetros



FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato(792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 268 mL H₂O, 3 % p/v)

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,30	127,79	250,0	220,00
1,20	128,09	250,0	220,00
1,20	125,85	250,0	218,00

ρ aparente	0,511	0,512	0,503
ρ asentamiento	0,581	0,582	0,577
α	29,29	26,56	26,56
Índice de Compresibilidad (%)	12,00	12,00	12,80
Índice de Hausner	1,14	1,14	1,15

ρ : Densidad; α : Angulo de reposo

Fluidez	Ángulo de Reposo	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

OBSERVACIONES

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO:	Alginato de sodio	LOTE DE MATERIA PRIMA:	2366-500
PROVEEDOR:	Hunibor S.A	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA:	nov-15
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico, y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Perdida por secado)	11,66 %		
DENSIDAD			
Concentración	4 % p/v		
Peso Picnómetro vacío	16,8454 g		
Peso Picnómetro + Agua	27,3038 g		
Peso picnómetro + Muestra	27,4117 g		
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0103		
pH	7,33		
Concentración	23,7 °C		
Temperatura	4 % p/v		
VISCOSIDAD cps	385,0		
Concentración	4 % p/v		
Aguja	62		
rpm	30		
% Torque	38,5 %		
Temperatura	20 °C		
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración	4 % p/v		
Cantidad preparada	100 mL		
Temperatura de preparación	23 °C		
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm		
Tiempo de agitación	120 minutos		
Condiciones de Temperatura para Conservación	25 °C		
Tiempo de Conservación	10 Dias		
OBSERVACIONES:	La dispersión acuosa de Alginato de sodio al 4 % p/v fue utilizada en un proceso de granulación por medio de la técnica de secado en lecho fluido, y se evaluaron los granulados obtenidos, por lo tanto se anexan las plantillas de Fluidez y Análisis granulométrico .		

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-25

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 200 mL H₂O, 4 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,42	0,410	0,41	0,00	--
20	850	1015	394,24	402,25	8,010	7,98	8,39	8100,18
30	600	725	384,62	414,33	29,710	29,60	37,99	21460,35
40	425	513	365,83	391,12	25,290	25,20	63,19	12913,35
50	300	363	357,66	379,61	21,950	21,87	85,06	7927,54
80	180	240	334,56	345,85	11,290	11,25	96,30	2699,61
170	90	135	340,62	343,60	2,980	2,97	99,27	400,82
FONDO	0	0	364,86	365,59	0,730	0,73	100,00	--

Total retenido

100,37

Peso Muestra (g)

100,04

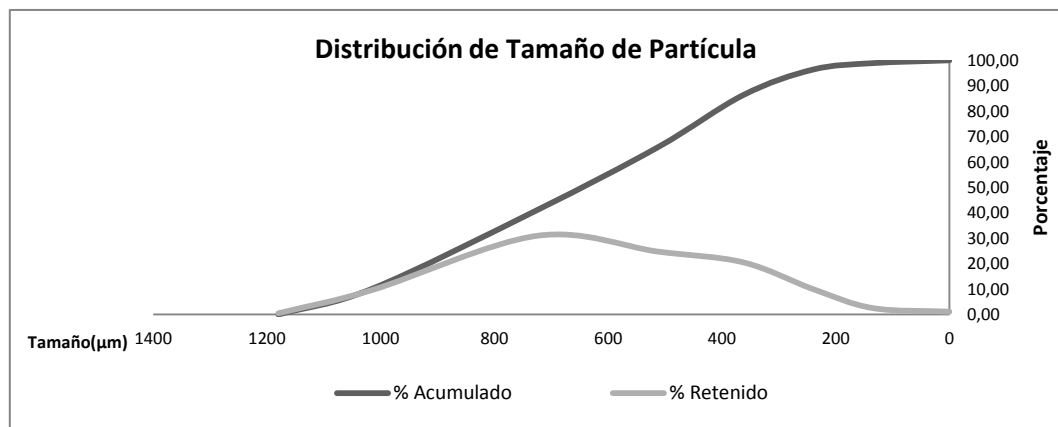
% Pérdida

-0,33 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

535,02

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 200 mL H₂O, 4 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,31	0,300	0,30	0,00	--
20	850	1015	394,24	401,54	7,300	7,28	7,58	7386,60
30	600	725	384,62	412,87	28,250	28,16	35,74	20417,95
40	425	513	365,83	390,48	24,650	24,57	60,31	12594,08
50	300	363	357,66	379,15	21,490	21,42	81,74	7766,05
80	180	240	334,56	347,64	13,080	13,04	94,78	3129,50
170	90	135	340,62	344,87	4,250	4,24	99,01	571,98
FONDO	0	0	364,86	365,85	0,990	0,99	100,00	--

Total retenido

100,31

Peso Muestra (g)

100,07

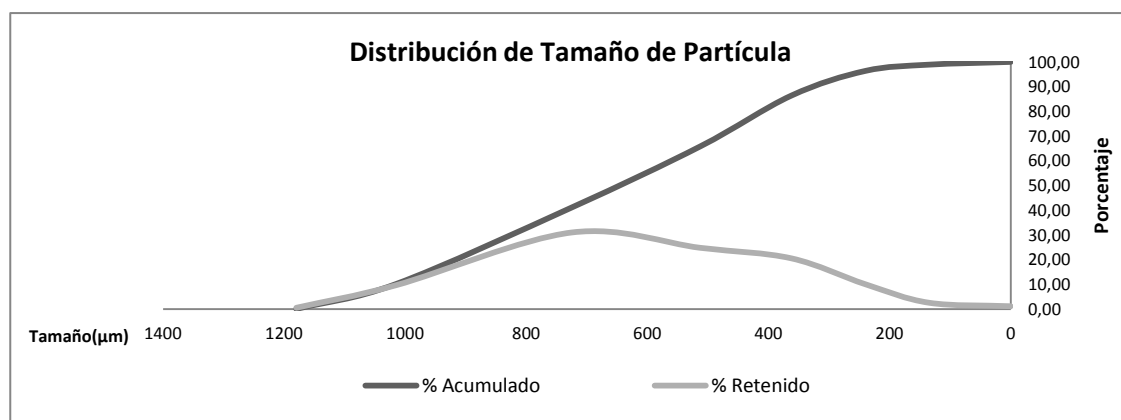
% Pérdida

-0,24 %

DIÁMETRO MEDIO
ARITMÉTICO

518,66

micrómetros



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

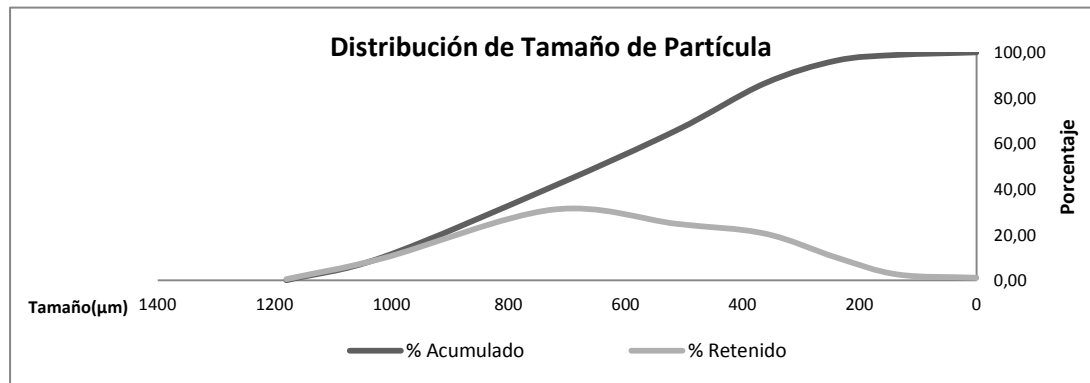
Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 200 mL H₂O, 4 % p/v)

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + mtra (g)	Cantidad Retenida (g)	%Retenido	%Acumulado	Promedio Aritmético * % Retenido
16	1180	--	411,01	411,50	0,490	0,49	0,00	--
20	850	1015	394,24	403,88	9,640	9,64	10,13	9783,62
30	600	725	384,62	415,59	30,970	30,97	41,10	22451,00
40	425	513	365,83	390,58	24,750	24,75	65,84	12683,11
50	300	363	357,66	378,17	20,510	20,51	86,35	7434,13
80	180	240	334,56	344,57	10,010	10,01	96,36	2402,16
170	90	135	340,62	343,15	2,530	2,53	98,89	341,52
FONDO	0	0	364,86	365,97	1,110	1,11	100,00	--

Total retenido	100,01
Peso Muestra (g)	100,08
% Pérdida	0,07 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	550,96	micrómetros
----------------------------------	---------------	-------------



FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de
Emisión
14-05-24

PRODUCTO: Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + Alginato de sodio 1 % p/p (8 g en 200 mL H₂O, 4 % p/v)

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,20	123,55	250,0	220,00
1,30	125,42	250,0	222,00
1,20	125,83	250,0	222,00

ρ aparente	0,494	0,502	0,503
ρ asentamiento	0,562	0,565	0,567
α	25,64	27,47	25,64
Índice de Compresibilidad (%)	12,00	11,20	11,20
Índice de Hausner	1,14	1,13	1,13

ρ : Densidad; α : Angulo de reposo

Fluidez	Ángulo de Reposo	Índice de compresibilidad (%)	Índice de Hausner
Excelente	25-30	≤ 10	1.00 – 1.11
Buena	31-35	11-15	1.12 – 1.18
Adecuada	36-40	16-20	1.19 – 1.25
Aceptable	41-45	21-25	1.26 – 1.34
Pobre	46-55	26-31	1.35 – 1.45
Muy pobre	56-65	32-37	1.46 – 1.59
Extremadamente pobre	>66	>38	> 1.60

OBSERVACIONES

**ANEXO 3. RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS
REALIZADOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS
OBJETO DE ESTUDIO**

**ANEXO 4. CERTIFICADOS DE ANÁLISIS EMITIDOS POR EL PROVEEDOR DE
CADA UNA DE LAS MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS**

**ANEXO 5. REPORTE DE ANÁLISIS EMITIDO POR EL LABORATORIO
CARVAL COLOMBIA PARA LAS MATERIAS PRIMAS EMPLEADAS**