

**CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES ACUOSAS HOMOGÉNEAS DE
CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 Y POLIVINILPIRROLIDONA K-90,
EMPLEADAS COMO AGENTES AGLUTINANTES EN LA FABRICACIÓN DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS GRANULADOS DE USO VETERINARIO**



EDITH LOZADA MAFLA

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

**CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES ACUOSAS HOMOGÉNEAS DE
CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 Y POLIVINILPIRROLIDONA K-90,
EMPLEADAS COMO AGENTES AGLUTINANTES EN LA FABRICACIÓN DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS GRANULADOS DE USO VETERINARIO**

Trabajo de grado para optar al título de Químico Farmacéutico

EDITH LOZADA MAFLA

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:

Oscar Barbosa
Evaluador

Roger Moreno
Evaluador

Carolina Mora
Director del proyecto

Zaira Barrero
Director ó Co-director del proyecto.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a las empresas del sector industrial farmacéutico y veterinario, en especial al Laboratorio Carval Colombia, para que por medio de los resultados y las fichas técnicas realizadas, se pueda consultar información pertinente acerca de los polímeros evaluados, permitiendo tomar decisiones acertadas para futuros desarrollos de productos con calidad, que impulse a la industria veterinaria de nuestro país hacia un sector productivo de clase mundial.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, que por medio de su divina providencia, me ha servido de guía, brindándome salud, inteligencia y fortaleza durante el tiempo de estudio.
- A mi familia, por su apoyo y amor incondicional, en especial a mi querida madre Leida Mafla, a mi hijo Jose Alejandro Rivas Lozada y a mi amado compañero Mauricio Rivas que han sido mi fortaleza en los momentos más difíciles.
- A la Comunidad Carval, en especial a la Dra. Cristina Chamorro, la Dra. Zaira Barrero y el Dr. Carlos Mora por abrirnos sus puertas y permitir realizar el presente trabajo de grado.
- A la Química Farmacéutica Juliana Moreno, por guiarme y compartir su conocimiento durante todo el proceso de desarrollo del trabajo de grado.
- A mi Directora de Trabajo de Grado, la profesora Carolina Mora G., M.Sc., por su generosa colaboración y orientación.
- A Katherine Torres España, por su responsabilidad y colaboración en la culminación exitosa de nuestro trabajo de grado.
- A la Universidad Icesi, por los conocimientos y la preparación integral que me ha brindado.

TABLA DE CONTENIDO

	RESUMEN.....	1
	ABSTRACT.....	2
1.	INTRODUCCIÓN.....	3
2.	DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO.....	6
2.1	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
3.	MARCO DE REFERENCIA.....	9
3.1	APORTE AL DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE TIPO GRANULADO DE USO VETERINARIO.....	9
3.2	GRANULACIÓN.....	10
3.2.1	Granulación por vía seca.....	10
3.2.2	Granulación por vía húmeda.....	10
3.3	ETAPAS DEL PROCESO DE GRANULACIÓN POR VÍA HUMEDA.....	11
3.3.1	Aglutinación y granulación.....	11
3.3.2	Agentes aglutinantes en estudio.....	11
3.4.	MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE GRANULADOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	14
3.5.	VARIABLES EVALUADAS EN EL ESTUDIO.....	15
3.5.1	Variables evaluadas a los polímeros objeto de estudio en dispersión acuosa.....	15
3.5.2	Variables analizadas a los granulados obtenidos.....	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.....	18

4.	OBJETIVOS.....	19
4.1	OBJETIVO GENERAL.....	19
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
5.	METODOLOGÍA.....	20
5.1	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	20
5.1.1	Características organolépticas.....	20
5.1.2	Humedad de los polímeros en estado sólido.....	20
5.2	DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	21
5.3	ENSAYOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	23
5.3.1	pH.....	23
5.3.2	Densidad (Peso específico).....	24
5.3.3	Viscosidad.....	24
5.3.4	Flujo.....	25
5.4	ENSAYOS EN EL EQUIPO DE LECHO FLUIDO.....	25
5.5	ANÁLISIS DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	27
5.5.1	Granulometría.....	27
5.5.2	Ángulo de reposo.....	28
5.5.3	Densidad aparente.....	29
5.5.4	Densidad compactada.....	30
5.6	TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	31
5.7	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA.....	32
5.8	CRONOGRAMA DE DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA.....	32
5.9	MATRIZ DE MARCO LÓGICO.....	34
6.	RESULTADOS.....	35
6.1	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	35

6.2	DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	35
6.3	ENSAYOS A LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO	36
6.3.1	Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90.....	36
6.3.2	Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300.....	39
6.3.3	Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio.....	41
6.3.3.1	Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90 a diferentes concentraciones.....	42
6.3.3.2	Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a diferentes concentraciones.....	43
6.4	ENSAYOS REALIZADOS A LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	45
6.4.1	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90.....	45
6.4.2	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300.....	47
6.5	TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	50
6.5.1	Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v.....	50
6.5.2	Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 al 1,6 % p/v.....	53
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	55
7.1	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO.....	55
7.2	DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	55
7.3	DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	57

7.4	EVALUACIÓN DE FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	58
7.5	ENSAYOS REALIZADOS A LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN.....	59
7.5.1	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90.....	59
7.5.2	Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Carboximetilceluosa sódica F1-300.....	61
7.6	TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	63
8.	CONCLUSIONES.....	64
9.	RECOMENDACIONES.....	66
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	67
11.	LISTADO DE ABREVIATURAS.....	71
12.	ANEXOS.....	72

LISTADO DE ANEXOS

Anexo 1.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA EN EL ANÁLISIS DE FLUJO, ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO Y DE FLUIDEZ.....	72
Anexo 2.	FICHAS TÉCNICAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	105
Anexo 3.	RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS RELIZADOS A LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	140
Anexo 4.	CERTIFICADOS DE ANÁLISIS EMITIDOS POR EL PROVEEDOR PARA LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS.....	145
Anexo 5.	REPORTE DE ANÁLISIS EMITIDO POR EL LABORATORIO CARVAL COLOMBIA PARA LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS.....	152

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1.	CONDICIONES DE REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS DE GRANULACIÓN EN EL EQUIPO DE LECHO FLUIDO.....	26
Tabla 2.	TAMICES UTILIZADOS EN DETERMINACIÓN GRANULOMÉTRICA.....	28
Tabla 3.	PARÁMETROS PARA CLASIFICACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO	26
Tabla 4.	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PRUEBA MICROBIOLÓGICA.....	32
Tabla 5.	MATRIZ DE MARCO LÓGICO.....	34
Tabla 6.	ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS ESTUDIADOS EN ESTADO SÓLIDO.....	35
Tabla 7.	MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO.....	35
Tabla 8.	DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	37
Tabla 9.	DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	39
Tabla 10.	EVALUACIÓN DE FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	42
Tabla 11.	EVALUACIÓN DE FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	43

Tabla 12.	DATOS DEL ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO Y DE FLUIDEZ DEL GRANULADO DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	45
Tabla 13.	DATOS OBTENIDOS EN EL PROCESO DE GRANULACIÓN DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	46
Tabla 14.	DATOS DEL ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO Y DE FLUIDEZ DEL GRANULADO DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	47
Tabla 15.	DATOS OBTENIDOS EN EL PROCESO DE GRANULACIÓN DE LACTOSA MONOHIDRATO UTILIZANDO COMO AGENTE AGLUTINANTE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 A DIFERENTES CONCENTRACIONES.....	48
Tabla 16.	PARÁMETROS DE CALIFICACIÓN PARA LAS VARIABLES DE FLUIDEZ DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS.....	50
Tabla 17.	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL PRIMER ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DEL POLÍMERO PVP K-90 AL 7 % p/v.....	50
Tabla 18.	RESULTADOS DEL PRIMER ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO REALIZADO A LA DISPERSIÓN ACUOSA DE PVP K-90 AL 7 % p/v AL DÉCIMO DÍA DE EXPOSICIÓN	51
Tabla 19	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL SEGUNDO ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DEL POLÍMERO PVP K-90 AL 7 % p/v.....	51
Tabla 20.	RESULTADOS DEL SEGUNDO ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO REALIZADO A LA DISPERSIÓN ACUOSA DE PVP K-90 AL 7 % p/v AL QUINTO DÍA DE EXPOSICIÓN.....	52
Tabla 21	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL TERCER ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DEL POLÍMERO PVP K-90 AL 7 % p/v.....	52

Tabla 22.	RESULTADOS DEL TERCER ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO REALIZADO A LA DISPERSIÓN ACUOSA DE PVP K-90 AL 7 % p/v AL SEXTO DÍA DE EXPOSICIÓN.....	53
Tabla 23.	CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS DE LA DISPERSIÓN ACUOSA DEL POLÍMERO CMC-Na F1-300 AL 1,6 % p/v.....	53
Tabla 24.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO REALIZADO A LA DISPERSIÓN ACUOSA DE CMC-Na F1-300 AL 1,6 % p/v AL DÉCIMO DÍA DE EXPOSICIÓN.....	54

LISTADO DE GRÁFICAS

Gráfica 1.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 VS PESO ESPECÍFICO.....	38
Gráfica 2.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 VS VISCOSIDAD.....	38
Gráfica 3.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 VS pH.....	39
Gráfica 4.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 VS PESO ESPECÍFICO.....	40
Gráfica 5.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 VS VISCOSIDAD.....	41
Gráfica 6.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 VS pH.....	41
Gráfica 7.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 VS FLUJO.....	43
Gráfica 8.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 VS FLUJO.....	44
Gráfica 9.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 VS TIEMPO DE GRANULACIÓN.....	46
Gráfica 10.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 VS PORCENTAJE DE POLVO FINO.....	47

Gráfica 11.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 VS TIEMPO DE GRANULACIÓN.....	49
Gráfica 12.	CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300 VS PORCENTAJE DE POLVO FINO.....	49

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1.	PROCESO DE GRANULACIÓN EN EL EQUIPO DE LECHO FLUIDO.....	14
Figura 2.	EQUIPO KARL FISCHER.....	21
Figura 3.	ESTUFA DE SECADO.....	21
Figura 4.	POTENCIÓMETRO.....	23
Figura 5.	VISCOSÍMETRO BROOKFIELD.....	25
Figura 6.	TERMOBALANZA.....	26
Figura 7.	GRANULADOR LECHO FLUIDO MFB-III	27
Figura 8.	EQUIPO CRIBADOR.....	28
Figura 9.	MONTAJE PARA DETERMINACIÓN DE FLUJO - ÁNGULO DE REPOSO.....	29
Figura 10.	APISONADOR LOGAN TAP-2S.....	30
Figura 11.	TERMOHIGRÓMETRO.....	31

RESUMEN

Para el diseño y desarrollo de una forma farmacéutica granulada es importante evaluar las características y condiciones de aplicación de las dispersiones que serán empleadas como aglutinante dentro de la formulación. Con ello se estará garantizando la obtención de información oportuna, en la etapa de preformulación, que conducirá a la reproducibilidad de los ensayos a escala industrial con la elaboración de productos de alta calidad.

En este trabajo de grado se presentan los resultados obtenidos de la evaluación del cambio de concentración de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 (0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v) y Polivinilpirrolidona K-90 (3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v), identificando la influencia que este cambio tiene en las propiedades de densidad, pH, viscosidad y flujo para cada polímero en estudio. Además, se presentan características de funcionalidad o desempeño con respecto al uso proyectado como agentes aglutinantes, que corresponden a los resultados del análisis granulométrico y de fluidez de los granulados obtenidos del proceso de granulación de un diluyente de uso habitual, Lactosa monohidrato grado alimenticio, con tres de las concentraciones de cada polímero, en un granulador de lecho fluido. Se realizó el tratamiento estadístico de los datos, logrando evidenciar cuales granulados presentaron las características más apropiadas, lo cual permite disponer de información acerca de las características físicas y químicas de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes en estudio, para ser empleadas en el diseño y desarrollo de productos farmacéuticos granulados.

Por lo tanto, con este trabajo de grado se brinda información acerca de las dispersiones acuosas homogéneas de los polímeros estudiados, dando respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo influye el cambio de concentración de las dispersiones acuosas de cada agente aglutinante en los parámetros de pH, densidad, viscosidad y flujo, y cuáles son las mejores condiciones y características del granulado obtenido a partir de Lactosa monohidrato y las dispersiones a diferentes concentraciones, que permiten disponer de información útil para iniciar el proceso de diseño y desarrollo de una forma farmacéutica estable y de calidad, logrando disminuir los tiempos en proceso?.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo de grado, se da respuesta a la pregunta de investigación, y se ofrece como principal aporte al Laboratorio Carval Colombia las fichas técnicas de cada una de las dispersiones evaluadas, que permitirá la obtención de información útil para los procesos de implementación y desarrollo de nuevos productos de tipo granulado de uso veterinario.

Palabras claves: Agentes aglutinantes, Polivinilpirrolidona K-90, Carboximetilcelulosa Sódica F1-300, Propiedades fisicoquímicas, Granulación en lecho fluido, Concentración, Viscosidad, Granulados, Fichas técnicas.

ABSTRACT

For the design and development of a granulated dosage form it is important to assess the characteristics and applying conditions of the dispersions that are going to be used as binders inside the formulation. Thereby guaranteeing the obtaining of opportune information, in the preformulation stage, that will lead to the reproducibility of the assays at an industrial scale with the elaboration of high quality products.

In this degree work the obtained results of the assessment of a change in concentration of homogeneous aqueous dispersions of the binders sodium carboxymethyl cellulose F1-300 (0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % and 2,0 % w/v) and polyvinylpyrrolidone K-90 (3 %, 4 %, 5 %, 6 % and 7% w/v) are presented, identifying the influence of this change in the properties of density, pH, viscosity and flow for each polymer in study.

Moreover, functionality and performance characteristics are shown relative to the projected use as binders, corresponding to the results of the sieve analysis and fluidity of the granules obtained in the granulation process of a commonly used diluent, Lactose monohydrate food grade, with three concentrations of each polymer in a fluid bed granulator.

The statistical treatment of the data was performed, obtaining evidence of which granules presented the most appropriate features, allowing to have information about the physical and chemical characteristics of aqueous dispersions of binders in the study, to be employed in the design and development of granulated pharmaceutical products.

Therefore, this degree work provides information about aqueous homogeneous dispersions of the studied polymers, giving answer to the following research question: How does the change in concentration of the aqueous dispersions of each binder on the parameters of pH, density, viscosity and flow, and the best conditions and characteristics of the granules obtained from Lactose monohydrate and dispersions at different concentrations are that elicit useful information to begin the process of designing and developing a high quality and stable dosage form, achieving lower process times?.

From the results obtained in this degree work, response to the research question is given, and is offered as the main contribution to Colombia's Carval Laboratory, the data sheets of each of the evaluated dispersions that will allow obtaining useful information for the implementation and development processes of new granulate products for veterinary use.

Keywords: Binders, polyvinylpyrrolidone K-90, Sodium Carboxymethyl cellulose F1-300, physicochemical properties, Fluidized Bed granulation, Viscosity, Concentration, Granulates, Data sheets.

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica en el campo de la producción de medicamentos de uso veterinario, ha venido tomando gran posicionamiento debido a la puesta en marcha de nuevos desarrollos relacionados con este tipo de productos, que permiten ofrecer al mercado los medicamentos que necesitan de forma segura, confiable y eficaz. Para ello, ha sido necesario el trabajo constante de los laboratorios que ofrecen estos productos farmacéuticos, fortaleciendo sus áreas de investigación y desarrollo, con estudios a escala piloto que proporcionen un elevado grado de seguridad de que un proceso específico conduce a la obtención de un producto con las especificaciones y atributos de calidad previstos.

Los laboratorios farmacéuticos en Colombia han invertido una gran cantidad de recursos financieros para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que permiten asegurar que los medicamentos veterinarios se fabrican de acuerdo con las condiciones exigidas para su comercialización. Según los empresarios del sector, el mercado de productos veterinarios ha crecido y la producción nacional se está posicionando a nivel de Centro América, el Caribe y Suramérica. Lo anterior se debe a que el producto colombiano es fabricado con altos estándares de calidad en plantas certificadas con las Buenas Prácticas de Manufactura y a la posición geográfica del país, que lo convierte en plataforma exportadora para la conquista de nuevos mercados (ICEX, 2005).

En la actualidad, este sector cuenta con importantes laboratorios que producen medicamentos de uso veterinario de alta calidad, como VECOL S.A., Laboratorios Laverlam S.A., Genfar, Tecnoquímicas, Compañía California, Chalver Veterinaria Colombia Ltda., entre muchos otros. Estas empresas fabrican medicamentos en diferentes formas farmacéuticas como sólidos, semi-sólidos, granulados, polvos y líquidos (ICEX, 2005).

El Laboratorio Carval Colombia hace parte de este selecto grupo, contando con gran reconocimiento en el mercado, gracias a la calidad de sus productos. Desde sus inicios esta empresa ha trabajado en la investigación, fabricación y comercialización de productos de salud animal, así como en la mejora de la productividad de la industria ganadera, el sector avícola, porcícola y de mascotas (Carval, 2014).

La compañía ha venido desarrollando productos tipo granulados haciendo uso de diferentes agentes aglutinantes en dispersión acuosa. Por lo cual requiere tener información acerca del comportamiento de varios de estos materiales con los que espera trabajar en futuros proyectos asociados al desarrollo de nuevos productos, en especial a formas farmacéuticas de tipo granulados. Estos aglutinantes son utilizados en el proceso de granulación vía húmeda para impartir cualidades

cohesivas a los materiales en polvo, de esta manera los granulados obtenidos mejoran las cualidades de flujo, con la dureza y el tamaño deseados. Generalmente, estos agentes aglutinantes están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión en medio acuoso, dejan después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas (Vila, 2001).

De otro lado, el Laboratorio Carval Colombia también busca conocer la influencia que tiene el cambio de concentración de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes en estudio respecto a los tiempos del proceso de granulación empleando un equipo de lecho fluido.

En este contexto, el presente trabajo de grado se enfoca en la evaluación acerca de la influencia que tiene el cambio de concentración de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300, en las características de los granulados obtenidos a partir de un excipiente de prueba, por medio de la técnica de fluidización. La información generada durante los ensayos fue recopilada y analizada permitiendo la creación de las fichas técnicas, que servirán como una herramienta de consulta para conocer las mejores condiciones que presentan los agentes aglutinantes a las concentraciones estudiadas, lo cual permitirá proyectar su uso.

El desarrollo de este trabajo involucró inicialmente la evaluación de las características organolépticas y la humedad de los polímeros en estado sólido. Posteriormente, se prepararon las dispersiones de los agentes aglutinantes a las concentraciones de 3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v para el polímero Polivinilpirrolidona K-90 y a las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v para el polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300, determinando las propiedades de pH, viscosidad, densidad (peso específico) y flujo.

Luego, se obtuvieron los granulados, empleando Lactosa monohidrato como excipiente de referencia, con tres de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes en estudio, a los cuales se les realizó la evaluación de las propiedades granulométricas y análisis de fluidez; se evaluó la influencia de la concentración del agente aglutinante en las características de desempeño de los polímeros, para cada granulado obtenido, con las determinaciones de 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. Finalmente, se analizó la información recopilada dando respuesta a los comportamientos encontrados.

El presente trabajo de grado aporta las fichas técnicas de los polímeros estudiados en dispersión acuosa, que contienen información útil que servirá como referente de consulta para el Laboratorio Carval Colombia, interesado en desarrollar productos granulados de calidad. Adicionalmente, permitirá comparar los resultados obtenidos y analizar los cambios en los tiempos de proceso en función de la concentración de los agentes aglutinantes, ya que al trabajar con dispersiones más concentradas su aplicación se realizará en menor tiempo.

2. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

2.1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En el diseño y desarrollo de una formulación farmacéutica es importante contar con la evaluación de las materias primas, en la etapa de preformulación, para evaluar las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y de los excipientes que van a conformar dicha formulación. Es así que se deben tener en cuenta unas consideraciones previas en el desarrollo del producto para que éste posea las características finales adecuadas que conlleven a producir la respuesta terapéutica esperada. Es necesario considerar aspectos como: la cristalinidad y polimorfismo, punto de fusión, solubilidad, fluidez, viscosidad, estabilidad y compatibilidad del material, los cuales van a influir en el desarrollo de la forma farmacéutica final, acorde con los parámetros de aceptación establecidos. De esta manera, la evaluación de materiales en la etapa de preformulación se convierte en una parte primordial y estará garantizando la obtención de una formulación adecuada que conduce a la fabricación de un producto que cumpla con los estándares de calidad.

Es importante resaltar que los excipientes desempeñan funciones farmacéuticas variadas y especializadas dentro de la formulación. Son los aditivos de los preparados farmacéuticos, los que entre otras cosas actúan como diluentes, desintegrantes, lubricantes, aglutinantes, agentes suspensores, conservantes, agentes emulsificantes, o mejoran las características organolépticas, con el fin de obtener distintos productos o presentaciones (York, 2004).

Este trabajo de investigación es relevante para el diseño y formulación de productos farmacéuticos, teniendo en cuenta la necesidad de producir medicamentos a escala industrial, contando con un mayor conocimiento de los aspectos físicos y fisicoquímicos de los componentes del sistema, como son los excipientes de uso farmacéutico. Para este caso fueron de especial relevancia los excipientes que actúan como aglutinantes en el proceso de granulación por vía húmeda para la obtención de formas farmacéuticas sólidas tipo granulado.

Teniendo en cuenta lo anterior y para generar productos farmacéuticos granulados de uso veterinario de calidad, se hace necesario documentar la información acerca del comportamiento y forma de preparación de los agentes aglutinantes, cuyo uso va a ser definido por las concentraciones peso/volumen de las dispersiones acuosas, ensayadas en las formulaciones durante la etapa de investigación y desarrollo.

En el desarrollo del presente trabajo de grado se estudiaron los agentes aglutinantes Polivinilpirrolidona K-90 a las concentraciones del 3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v, y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v; haciendo una evaluación de las dispersiones acuosas preparadas y analizando la variación de las propiedades de viscosidad, pH, densidad (peso específico) y flujo, en función de la variación de la concentración de cada polímero en dispersión acuosa.

Estos agentes aglutinantes fueron elegidos principalmente porque son de amplio uso industrial, además la Polivinilpirrolidona K-90 hace parte de varios de los productos en desarrollo por el Laboratorio Carval Colombia, siendo importante el análisis a las diferentes concentraciones planteadas, pudiendo evaluar su comportamiento mediante la obtención de un granulado a través de la técnica de fluidización. El otro aglutinante escogido, Carboximetilcelulosa sódica F1-300, se propone como una alternativa para posteriores desarrollos de este tipo de productos, de tal manera que se cuente con la información de la concentración adecuada tanto para el proceso piloto como para el proceso a escala industrial.

En este orden de ideas, son importantes los resultados de la caracterización de desempeño y el análisis del comportamiento de las dispersiones acuosas de los polímeros en estudio al ser atomizadas haciendo uso del equipo granulador de lecho fluido, trabajando con Lactosa monohidrato grado alimenticio como excipiente de prueba. Éste último fue escogido porque es uno de los excipientes tipo diluentes más empleado en la formulación de formas farmacéuticas sólidas en mayor proporción y muchos de los productos que actualmente comercializa el Laboratorio Carval Colombia cuentan con esta materia prima en su formulación.

Todo lo anterior evidencia la necesidad de contar con información puntual acerca de la influencia que tiene el cambio de concentración de los polímeros estudiados en dispersión acuosa y cómo afecta este hecho el proceso de obtención de un granulado empleando un excipiente de prueba, así como también los tiempos de aplicación de las dispersiones aglutinantes y las características granulométricas del producto final, es decir, determinar como el tamaño de granulo, medido como el diámetro medio aritmético, la fluidez del granulado y el tiempo de aplicación de las dispersiones utilizadas, se ven afectados con dichos cambios.

De acuerdo a la importancia de la evaluación de las materias primas en la etapa de preformulación y los ensayos a escala piloto que deben realizarse, se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cómo influye el cambio de concentración de las dispersiones acuosas de cada agente aglutinante en los parámetros de pH, densidad, viscosidad y flujo, y cuáles son las mejores condiciones y características del granulado obtenido a partir de Lactosa monohidrato y las dispersiones a diferentes concentraciones, que permiten disponer de información útil para iniciar el proceso de diseño y desarrollo de una forma farmacéutica estable y de calidad, logrando disminuir los tiempos en proceso?.

Con el desarrollo de este trabajo se aporta las fichas técnicas que contienen la información recopilada de los ensayos realizados a las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio. Los resultados de la presente investigación se constituyen en un referente de consulta para aquellas personas interesadas en disponer de información acerca de la evaluación de estos agentes aglutinantes a las concentraciones presentadas, permitiendo facilitar y comparar procesos y resultados.

3. MARCO DE REFERENCIA

3.1 APORTE AL DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE TIPO GRANULADO DE USO VETERINARIO

La forma farmacéutica final del producto está íntimamente relacionada con el uso último que se pretende para éste, es así, que antes de proceder a desarrollar la presentación más adecuada, se debe investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales, tanto de la molécula del fármaco, como de los excipientes que harán parte de dicha formulación. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del preparado. Esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación (Wells, 2004).

Los excipientes desempeñan muchas funciones y son la parte de la formulación que presenta más dificultades. Dependiendo de la forma farmacéutica que se desee desarrollar se incluirán determinados tipos de excipientes, de esta manera para formas farmacéuticas sólidas tipo granulado es necesario trabajar con diluentes, aglutinantes y desintegrantes. Los excipientes diluentes otorgan fluidez al granel, los aglutinantes mantienen los polvos unidos luego de la granulación; en tanto que los excipientes desintegrantes ayudan a la dispersión de las formas farmacéuticas en el tubo digestivo (Ando & Radebaugh, 2003).

Todo esto hace que el desarrollo de una formulación sea una tarea difícil para la industria farmacéutica en la fase temprana de desarrollo, ya que se requiere contar con la información necesaria acerca de cada componente y la cantidad de los nuevos ingredientes farmacéuticos activos para encontrar la formulación correcta (Kivikero, Murtomaa, Antikainen, Hatara, Juppo, & Sandler, 2011). La evaluación de los excipientes y el principio activo, en esta etapa, se convierte entonces en la base para el desarrollo de los procesos siguientes, aportando al conocimiento de las mejores condiciones y características de una formulación, pudiendo predecir posibles problemas dentro de la misma e identificando los mejores métodos que permitirán la optimización de los procesos de escalonamiento.

Es de especial relevancia en este trabajo los materiales que actúan como agentes aglutinantes impartiendo cohesión a los materiales en polvo, garantizando la compactabilidad de la granulación. Los aglutinantes se pueden añadir a los polvos de distintas formas: como polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la compactación (aglutinante seco) y en forma de solución que se usa como líquido de aglomeración durante la granulación húmeda (Aldern, 2004). Para ello, es interesante estudiar el comportamiento de los polímeros en dispersión acuosa que se emplean como aglutinantes y aportar información para los procesos de diseño de formas sólidas tipo granulado.

3.2 GRANULACIÓN

La granulación tiene como objetivo la transformación de las partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. (Vila, 2001).

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son: prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, mejorar las propiedades de flujo de la mezcla, aumentar las características de compresión de la mezcla, favorecer la expulsión de aire interpuesto, reducir la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación, reducir la higroscopicidad de la mezcla, mejorar la velocidad de disolución, entre otras (Vila, 2001). La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, según que se emplee o no la adición de un disolvente.

3.2.1 Granulación por vía seca

Este método es utilizado cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, no soportan altas temperaturas durante el secado, o son excesivamente solubles en los líquidos de humectación utilizados, y si además, poseen suficientes propiedades cohesivas (Vila, 2001). El granulado se produce por formación de enlaces de Van der Waals que son enlaces formados por la fusión de planos creados recientemente entre las partículas que se cruzan por acción mecánica. Esto produce una solidificación parcial del material durante la compresión (Jones, Walker, Ma, & Andrews, 2010).

3.2.2 Granulación por vía húmeda

El método más ampliamente utilizado de preparación de comprimidos es el método de granulación húmeda (Rudnic & Schwartz, 2003). Los pasos principales del proceso son: mezclado de los polvos secos, humectación de polvos (aglutinación) con agua o con una solución aglutinante, granulación de masa húmeda, secado del granulado, adición de componentes extragranulares, lubricación y compresión. Los excipientes habituales en la granulación por vía húmeda son los diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes, a los cuales se añaden en ocasiones otros excipientes, como estabilizantes, colorantes, saborizantes y pigmentos (Vila, 2001).

El líquido de granulación puede usarse solo o, más habitualmente, como un disolvente que contiene un adhesivo disuelto (aglutinante) que se usa para garantizar la adhesión de las partículas una vez que el granulado está seco (Malcolm & Aulton, 2004).

3.3 ETAPAS DEL PROCESO DE GRANULACIÓN POR VÍA HÚMEDA

Antes de que un polvo se pueda comprimir en una tableta o para el llenado en una cápsula, debe poseer ciertas características físicas relacionadas con la fluidez, la cohesión de las partículas, la compresibilidad y la lubricación. Dado que la mayoría de los materiales farmacéuticos rara vez poseen todas estas propiedades, los métodos de granulación se utilizan con frecuencia para impartir las características requeridas (Porter, 2009).

De acuerdo con el alcance del presente trabajo de investigación la explicación se centrará en las etapas de aglutinación y granulación.

3.3.1 Aglutinación y granulación

Durante la granulación por vía húmeda se añade un líquido a la mezcla de polvos, el cual se distribuye como películas que rodean y se introducen entre las partículas de los polvos (Malconm & Aulton, 2004). Este líquido puede contener agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo y se denominan aglutinantes. Estos compuestos otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las características de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados (Rudnic & Schwartz, 2003). Hay tres estados de distribución de agua entre las partículas: el estado pendular con niveles de humedad bajos y aún hay aire entre las partículas, el estado capilar que se alcanza cuando se desplaza el aire que había entre las partículas, el estado funicular que representa un estado intermedio entre los dos anteriormente descritos, y el estado de suspensión que depende de la tensión superficial del líquido utilizado.

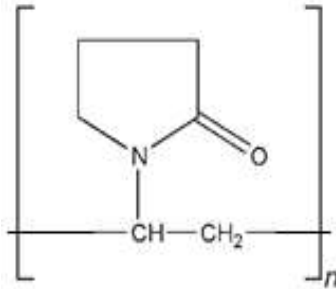
La cantidad del aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características del granulado y de los comprimidos. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son el almidón, la gelatina, los azúcares como sacarosa y glucosa, además de las gomas naturales y sintéticas, donde se pueden encontrar la goma arábica, el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, la metilcelulosa y la polivinilpirrolidona, entre otras (Vila, 2001).

3.3.2 Agentes aglutinantes en estudio

Polivinilpirrolidona (PVP)

La povidona se produce como un polvo fino, de color blanco a color blanco cremoso, inodoro, higroscópico. Povidonas con valores K igual o inferior a 30 se fabrican mediante secado por pulverización y se producen en forma de esferas. Povidonas K-90 y con valores K superiores son fabricadas por secado en tambor y se producen en forma de placas (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Estructura química (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):



Nombres comunes: E1201; Kollidon; Plasdone; poli [1 - (2-oxo-1-pirrolidinil) etileno]; polividona; polivinilpirrolidona; povidonum; Povipharm; PVP; 1 -polímero vinil-2-pirrolidinona (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Categoría Funcional: Desintegrante; aglutinante de tabletas; agente suspensor; potenciador de la disolución (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Propiedades fisicoquímicas: pH acidez/alcalinidad = 3,0 - 7,0 (5 % p/v de solución acuosa), pH = 4,0 - 7,0 (5 % p/v de solución acuosa) para Povidona K-90. Densidad (a granel) 0,29 a 0,39 g/cm³. Densidad (compactada) 0,39 a 0,54 g/cm³. Densidad (verdadera) 1,180 g/cm³. Fluidez: 20 g/s de povidona K-15; 16 g/s de povidona K-29/32. Punto de fusión: 150°C. Higroscópico. Distribución de tamaño de partículas: Kollidon 25/30: 90 % > 50 mm, 50 % > 100 mm, 5 % > 200 mm; Kollidon 90: 90 % > 200 mm, 95 % > 250 mm. Solubilidad: Totalmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95 %), cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceites minerales. Viscosidad (dinámica): la viscosidad de soluciones acuosas de povidona depende tanto de la concentración y el peso molecular del polímero empleado (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

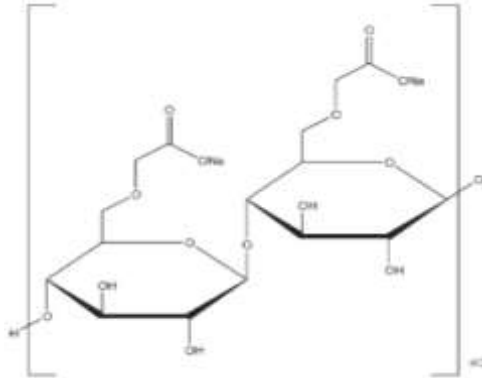
Carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na)

La carboximetilcelulosa (CMC) es un compuesto orgánico, derivado de la celulosa, compuesto por grupos carboximetil enlazados a algunos grupos hidroxilo presentes en polímeros de la glucopiranososa. Es usado a menudo como carboximetilcelulosa de sodio. Se produce como un polvo blanco, inodoro, insípido, granular. Es higroscópico después del secado.

La no toxicidad, biodegradabilidad y biocompatibilidad de CMC lo convierten en uno de los derivados de la celulosa más importantes. La CMC se disuelve fácilmente en agua para formar dispersiones viscosas con una gama de viscosidad, estabilización y propiedades de formación de película. Estas propiedades hacen que los polímeros de CMC sean atractivos para aplicaciones industriales y de consumo, incluidos los textiles, la comida, la industria farmacéutica, los nanotubos de carbono, el procesamiento de minerales y la industria de la pulpa y el papel (Arinaitwe & Pawlik, 2014).

Las múltiples aplicaciones de la CMC-Na en los diferentes sectores de la industria alimentaria hacen de esta materia prima un elemento casi indispensable. La CMC-Na es un polímero aniónico derivado de la celulosa, soluble en agua, que tiene las siguientes funciones y propiedades: retiene el agua, regula las propiedades de flujo y actúa como agente de control reológico, es fisiológicamente inerte.

Estructura química (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):



Categoría funcional: Agente de recubrimiento, agente estabilizante; agente suspensor; desintegrante en cápsulas y tabletas; aglutinante de tabletas, agente que aumenta la viscosidad; agente absorbente de agua (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Propiedades fisicoquímicas: Densidad (a granel) 0.52 g/cm^3 . Densidad (compactada) 0.78 g/cm^3 . Constante de disociación $\text{pKa} = 4,30$. Punto de fusión aproximado: $227 \text{ }^\circ\text{C}$. Contenido de humedad: contiene típicamente menos de 10% de agua, sin embargo, la carboximetilcelulosa de sodio es higroscópica y absorbe cantidades significativas de agua a temperaturas de hasta $37 \text{ }^\circ\text{C}$ a humedades relativas de alrededor del 80 %. Solubilidad: prácticamente insoluble en acetona, etanol (95 %), éter y tolueno. Dispersa fácilmente en agua a todas las temperaturas formando dispersiones coloidales claras; la solubilidad acuosa varía con el grado de sustitución. Viscosidad: Varios grados de carboximetilcelulosa sódica tienen viscosidades diferentes, entre baja, media y alta viscosidad (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Incompatibilidad: la Carboximetilcelulosa sódica es incompatible con soluciones ácidas y las sales solubles de hierro y otros metales, tales como aluminio, mercurio y zinc. También es incompatible con la goma xantana. Puede precipitar a $\text{pH} < 2$, y también cuando se mezcla con etanol (95%). La CMC-Na forma coacervados complejos con gelatina y pectina. También forma un complejo con colágeno y es capaz de precipitar ciertas proteínas cargadas positivamente (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

3.4 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE GRANULADOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN

En la industria farmacéutica se usan tres tipos principales de granuladores para realizar el proceso de granulación por vía húmeda. Los granuladores por cizallamiento, mezcladores granuladores de alta velocidad y los granuladores de lecho fluido. Este último se logra a partir de la técnica de fluidización. El concepto es atomizar una dispersión aglutinante en las partículas de polvo suspendidas, que luego deberán secarse con rapidez mediante el suministro de aire caliente. La velocidad en la adición del aglutinante, la temperatura en el lecho de las partículas; la temperatura, el volumen y la humedad del aire, ejercen un papel importante en la calidad del producto final (Rudnic & Schwartz, 2003).

La técnica de lecho fluido, descrita por Wuster, para el mezclado, el secado y el recubrimiento de comprimidos, tiene aplicación también en la granulación húmeda en una sola etapa. Los componentes, incluido el principio activo en forma de polvo fino, se suspenden en una corriente de aire dentro de un cilindro o columna cónica, produciéndose el mezclado (Vila, 2001). A continuación se atomiza una solución adhesiva, en la misma corriente de aire, de forma que el aglutinante agrega las partículas mientras se evapora el solvente. Este método presenta ciertas ventajas respecto al método de granulación convencional, ya que se realiza en una unidad ahorrando costos laborales, pérdidas por transferencia y en lo que se refiere a la disminución del tiempo de duración del proceso (Patel & Makwana, 2010).

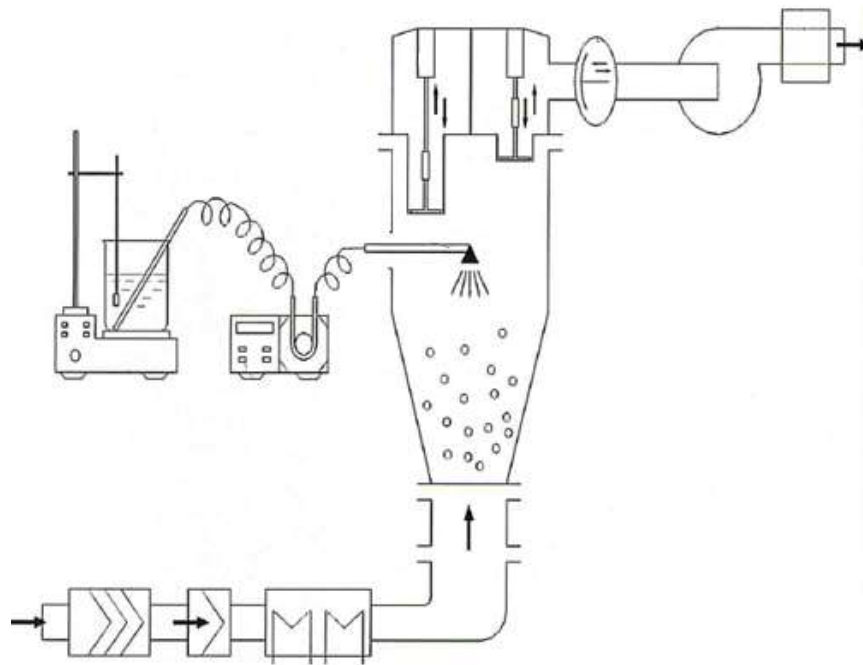


Figura 1. Proceso de granulación en lecho fluido (CIMA Industries Inc. Pharmaceutical equipment, 2008).

El Lecho fluido que se utilizó para la realización de este trabajo de grado es un equipo que trabaja bajo la técnica de fluidización, una vez activado el extractor de aire (húmedo) el flujo de aire pasa por un dispositivo de filtrado, la válvula de entrada, el sistema de calentamiento, la tubería y finalmente el plato de distribución de aire o para peletizado, el plato rotatorio. Después el aire pasa a la cámara de granulación de lecho fluido y se inicia la agitación del producto original, originándose un proceso de fluidización mezclándose continuamente. Por otro lado la solución y el aire comprimido entran al cabezal de la pistola de aspersión (para este trabajo se usó atomizado superior Top spray). El aire comprimido atomiza el líquido y lo convierte en pequeñas partículas de líquido que al esparcirse en la cámara de fluidizado se mezclan con el polvo o granel, formando un granulo o producto recubierto, mientras que al mismo tiempo este granulo se va secando con el aire caliente. Parte del polvo fino se eleva hasta alcanzar el filtro de manga donde es colectado, estos filtros se limpian constantemente mediante sacudido para que el material se libere y llegue nuevamente a la cámara de fluidizado en donde se incorpora al proceso nuevamente.

3.5 VARIABLES EVALUADAS EN EL ESTUDIO

En el anterior marco de referencia se ha incluido la información más relevante relacionada con el proceso de granulación por vía húmeda, utilizando agentes aglutinantes, mediante el uso del equipo de lecho fluido. Con ello, se pretende enmarcar las consideraciones primordiales de los polímeros objeto de estudio en el trabajo de grado para lograr una adecuada evaluación de las propiedades de pH, densidad (peso específico), viscosidad, flujo y tiempo de conservación de las dispersiones acuosas de PVP y CMC-Na preparadas a las diferentes concentraciones.

3.5.1 Variables evaluadas a los polímeros objeto de estudio en dispersión acuosa

pH

El pH es una medida de la alcalinidad o acidez de un compuesto disuelto o disperso en medio acuoso. Por medio de la determinación de esta propiedad a cada dispersión preparada de los polímeros objeto de estudio, se pretende conocer si está dentro de los parámetros correspondientes según su naturaleza y certificación del proveedor.

Densidad (peso específico)

La densidad se refiere a la cantidad de masa respecto al volumen determinado de una sustancia. Para líquidos, esta propiedad se determina mediante el cálculo del peso específico, considerando la masa del material en relación con la masa del agua. La determinación de esta propiedad a las dispersiones acuosas de los polímeros a las diferentes concentraciones también se incluye dentro de la

evaluación de las mismas, pudiendo generar una comparación de ésta con respecto a la concentración.

Viscosidad

Las concentraciones de los polímeros en estudio que se analizan en este trabajo, generan diferentes fuerzas de atracción polímero-disolvente, comportamiento que depende en particular del tipo de grupos funcionales que forman el polímero, de la manera y la proporción en que dichos grupos funcionales están distribuidos, de la masa molecular y de la proporción del polímero contenido en el medio dispersante (Fernández, 2001), por lo cual la determinación de la viscosidad en cada caso es un parámetro relevante en el proceso de evaluación de las dispersiones acuosas de los polímeros.

Flujo

Este parámetro medido haciendo uso de la bomba peristáltica acoplada al equipo de lecho fluido, permite conocer si existe variación en las cantidades de dispersión aglutinante aplicadas en un minuto de tiempo, relacionada con la concentración de cada dispersión.

Tiempo de conservación

Al evaluar el tiempo de conservación de las dispersiones se busca conocer cuáles son las mejores condiciones de almacenamiento y la duración del mismo, en las cuales podrían mantenerse las dispersiones para su posterior uso, cumpliendo con los estándares de calidad definidos para el recuento de microorganismos de un producto farmacéutico no estéril.

3.5.2 Variables analizadas a los granulados obtenidos

A los granulados que se prepararon por medio de la técnica de fluidización con Lactosa monohidrato grado alimenticio y las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes en estudio, se les realizó una evaluación de sus características, con los parámetros que se mencionan a continuación:

Diámetro medio aritmético

No todas las poblaciones de partículas se caracterizan por una distribución normal simétrica de sus tamaños, casi todos los polvos (o granulados) contienen partículas con un gran número de diámetros equivalentes distintos. Por ello se hacen estimaciones de la distribución del tamaño de partícula encontrando un diámetro medio equivalente entre ellas (Staniforth, 2004). Uno de los métodos más usado es el tamizado mecánico en seco, que con agitación mecánica o electromagnética, induce un cierto grado de oscilación o movimiento. Este método es el más adecuado si la mayoría de las partículas superan aproximadamente los 75 μm (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

Ángulo de reposo

Existen varios métodos para evaluar las propiedades de flujo de un granulado, entre estos se encuentran los métodos angulares, donde se puede determinar el parámetro del ángulo de reposo. Estos métodos consisten en dejar caer determinada cantidad de sólido pulverulento en una superficie horizontal, y se formará un montículo de material de forma cónica, cuyas dimensiones están relacionadas con las propiedades de flujo del material. Con este montículo se puede determinar el ángulo entre la superficie lateral del cono con la superficie horizontal, el cual se denomina ángulo de reposo (Chik & Vallejo, 2005).

El ángulo de reposo es una de las medidas más habituales para conocer la capacidad de flujo de un granulado y está relacionado con la fricción interna o cohesión entre las partículas. Teniendo en cuenta la teoría se puede decir que a menor ángulo de reposo se tendrá mayor fluidez porque existirán menores fuerzas de cohesión, es decir que las partículas no tendrán tanta interacción y podrán fluir mejor (Vila, 2001).

Índice de compresibilidad de Carr e Índice de Hausner

El índice de compresibilidad de Carr y el índice de Hausner son parámetros que permiten valorar la capacidad de flujo de un polvo comparando su densidad aparente y su densidad compactada (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad compactada}} \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Densidad compactada}}{\text{Densidad aparente}} \times 100$$

3.6 EMPRESA PARA EL CASO DE ESTUDIO: LABORATORIO CARVAL COLOMBIA

3.6.1 Reseña histórica

La historia de Carval comenzó en 1959 con una granja dedicada exclusivamente a las aves de corral. En la actualidad, es una empresa dedicada al desarrollo, investigación, fabricación y comercialización de productos de salud animal, así como a la mejora de la productividad de la industria ganadera. Cuenta con una amplia experiencia y conocimiento del mercado. La empresa tiene dos plantas de producción, que han sido certificadas en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), ubicadas en Cali, Colombia, y en Valencia, Venezuela. También se encuentra con oficinas en

Argentina, Ecuador, República Dominicana y Venezuela, y tienen nuevos proyectos de expansión a otros mercados.

El Laboratorio Carval Colombia se reconoce en todo el mercado latinoamericano como una empresa sólida, cuyos productos se consumen por el apoyo técnico y excelencia en el servicio. Carval busca fortalecer su posición trabajando de la mano con sus clientes y proveedores, es por eso que se encuentra en la búsqueda de nuevas oportunidades de mercado para la comercialización de sus productos veterinarios (Historia del Laboratorio Carval Colombia, en: <http://www.carval.com.co/en/historia>, consultado 03 noviembre de 2013).

Laboratorios Carval de Colombia cuenta con: Certificación ISO 9001-2008, Certificación Business Alliance for Secure Commerce (BASC) y Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) 2004 (Certificaciones del Laboratorio Carval Colombia, en: <http://www.carval.com.co/certificaciones>, consultado 03 noviembre de 2013).

3.6.2 Portafolio de productos del Laboratorio Carval Colombia

Actualmente la compañía fabrica y comercializa varias líneas de productos, las cuales incluyen:

- **Línea Avícola:** Respiratorios (Antimicoplásmicos orales, Broncosecretolíticos, Antibacterianos), Desinfectantes, Entéricos, Medio ambiental.
- **Línea Premix** (Productos de uso en porcicultura): Antimicrobianos, Antiparasitarios, Incrementadores de desarrollo, Insecticidas.
- **Línea Ganadería:** Antiparasitarios, Pesticidas, Antibióticos, Hemoparasiticida, Anabólicos, Antiinflamatorios, Vitaminas, Desinfectantes, Rodenticidas, Broncosecretolíticos y Expectorantes.
- **Línea Mascotas:** Ectoparasiticidas, Farmacéuticos, Antibióticos y Biológicos.

(Productos del Laboratorio Carval Colombia, en: <http://www.carval.com.co/productos>, consultado 04 junio de 2014).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Polivinilpirrolidona K-90 en las concentraciones de 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, y 7 % p/v y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v, estableciendo las que generen una mejor respuesta respecto a las características granulométricas y de fluidez que presenten los granulados obtenidos a partir de un excipiente de referencia y el tiempo de aplicación de las dispersiones de estos polímeros durante la elaboración de los granulados.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir los procedimientos adecuados para la preparación de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y Polivinilpirrolidona K-90, de acuerdo con las propiedades que tiene cada uno.
- Evaluar la influencia que tiene el cambio en la concentración de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 (0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v) y Polivinilpirrolidona K-90 (3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v), con relación a las variables respuesta pH, flujo, viscosidad y densidad (peso específico).
- Obtener un granulado a partir de un excipiente de referencia (Lactosa monohidrato) con las dispersiones acuosas seleccionadas de los agentes aglutinantes en estudio, considerando las variaciones en el tiempo de aplicación de estas dispersiones, y evaluar las características propias de los granulados obtenidos como son: tamaño de partícula y fluidez.

5. METODOLOGÍA

En la siguiente metodología se describen los ensayos realizados a los polímeros en estado sólido y en dispersión acuosa (Polivinilpirrolidona K-90 en las concentraciones de 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, y 7 % p/v y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v). Se presenta el procedimiento para los ensayos que se realizaron en el equipo granulador de lecho fluido y la evaluación granulométrica y de fluidez de los granulados obtenidos, al igual que el estudio del tiempo de conservación para una de las dispersiones acuosas de cada uno de los polímeros, con la cual se obtuvo las mejores características del granulado.

5.1 ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO

5.1.1 Características organolépticas

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), Fabricante amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), Fabricante BASF.

Equipos e instrumentos: Material de vidrio; espátula.

Metodología

Se realizó la evaluación de los polímeros en estudio en estado sólido, observando la apariencia, el color, olor y la posible presencia de material extraño.

5.1.2 Humedad de los polímeros en estado sólido

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), Fabricante amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), Fabricate BASF.

Equipos e instrumentos: Karl Fischer (METTLER TOLEDO – DL31); estufa de secado (Binder); balanza Analítica 210 g ± 0,01 mg (METTLER TOLEDO, 5-1-10555); pesa sustancias de vidrio; espátula.

Metodología

Para la determinación de humedad del polímero Polivinilpirrolidona K-90 se siguió el método establecido en la USP36 NF31 (The United States Pharmacopeial Convention, 2013). Este método involucro el uso del equipo de Karl Fisher y se trata de un procedimiento de análisis químico basado en la oxidación de dióxido de azufre con yodo en una solución de hidróxido metílico. Se colocó una cantidad del material a analizar y se generó la reacción hasta alcanzar el equilibrio (lo cual depende de la cantidad de agua que contiene el material). Cuando el equipo termina la prueba genera el resultado (Manejo Karl Fischer, Carval Colombia, 2013).



Figura 2. Equipo de Karl Fischer.

Para la determinación de la humedad del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 se siguió el método establecido en la USP36 NF31 (The United States Pharmacopeial Convention, 2013), de pérdida por secado durante tres horas. Inicialmente se tomaron aproximadamente 2,0 g (\pm 0,01 mg) del material y se pesaron en el pesa sustancias, luego se establecieron las condiciones de la estufa de secado a 105 °C y se sometió a calentamiento el material pesado. Pasado el tiempo de la prueba se calculó la pérdida de peso que sufre la muestra después de ser sometida al proceso de calentamiento (Manejo de estufa de secado, Carval Colombia, 2010).



Figura 3. Estufa de secado.

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

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K90 (KOLLIDON 90 F), BASF; glicerina USP; agua purificada tipo II del laboratorio de control de calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Balanza de precisión 2000 g \pm 0,01 g (METTLER TOLEDO, PB4002-S); plancha de calentamiento con agitación (CORNING PC-420D); material de vidrio graduado y/o aforado; termómetro.

Metodología

Métodos de hidratación y consideración de la temperatura

- Con agua a temperatura ambiente (23 °C):

En un vaso de precipitados de 200 mL se adicionó el 50 % de la cantidad total de agua a utilizar (100 mL). Posteriormente se adicionó de forma constante y espolvoreada el polímero (en polvo) al agua que estaba en permanente agitación en la plancha de agitación magnética. Al observar una incorporación completa de la totalidad del polímero se llevó a volumen con el agua restante. Finalmente al observar una dispersión homogénea se suspendió la agitación.

- Con agua caliente (70 °C):

En un vaso de precipitados de 200 mL se adicionó el 50 % de la cantidad total de agua a utilizar (100 mL) y se sometió a calentamiento hasta alcanzar una temperatura de 70 °C. Posteriormente se adicionó de forma constante y espolvoreada el polímero (en polvo) al agua caliente que estaba en permanente agitación en la plancha de agitación magnética. Al observar una incorporación completa de la totalidad del polímero se llevó a volumen con el agua restante que se encontraba a 70 °C. Finalmente al observar una dispersión homogénea se suspendió la agitación.

Método de humectación a temperatura ambiente

- Utilizando como agente humectante glicerina que es uno de los materiales más empleado a nivel de uso farmacéutico.

En un vaso de precipitado de 200 mL se adicionó la cantidad total de la muestra del polímero en estudio y se procedió a humectarlo con glicerina (20 mL de glicerina fueron utilizados para la humectación de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y 30 mL para la humectación de Polivinilpirrolidona K-90). Luego, se adicionó el 50 % del total de agua (23 °C) a utilizar (100 mL), en permanente agitación en la plancha de agitación magnética. Al observar una incorporación completa de la totalidad del polímero se llevó a volumen con el agua restante. Finalmente al observar una dispersión homogénea se suspendió la agitación.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las pruebas descritas anteriormente (numeral 5.2), se eligieron las mejores condiciones para la preparación de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Polivinilpirrolidona K-90 en las concentraciones de 3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v y

Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v. Se prepararon 500 mL de cada una de las dispersiones de los polímeros a las diferentes concentraciones propuestas, y se realizaron los ensayos de pH, densidad (peso específico), viscosidad y flujo; por triplicado para cada dispersión, para lo cual se emplearon los materiales y equipos requeridos (Manejo de balanza de precisión, Carval de Colombia, 2010), (Manejo de plancha de calentamiento, Carval Colombia, 2010).

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

A continuación se presentan los ensayos realizados a las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y Polivinilpirrolidona K-90 que se prepararon a las diferentes concentraciones. Los siguientes ensayos fueron realizados por triplicado, excepto la determinación de flujo que se realizó por duplicado bajo dos condiciones: con y sin agitación.

5.3.1 pH

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), BASF; agua purificada tipo II del laboratorio de control de calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Potenciómetro y Conductivímetro (METTLER TOLEDO – SevenMulti); material de vidrio calibrado y/o aforado; frasco lavador.

Metodología

Se midió el pH de una muestra de cada dispersión, la cual estaba a una temperatura entre 20 °C a 25 °C. El equipo determinó el valor de pH de la dispersión el cual se pudo imprimir (Manejo del Potenciómetro y Conductivímetro, Carval Colombia, 2013).



Figura 4 Potenciómetro.

5.3.2 Densidad (Peso específico)

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), BASF; agua purificada tipo II del laboratorio de control de calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Balanza Analítica 210 g \pm 0,01 mg (METTLER TOLEDO, 5-1-I0555); picnómetro de vidrio 25 mL.

Metodología

Para realizar la determinación de la densidad de las dispersiones preparadas, inicialmente se pesó el picnómetro limpio y seco y luego con agua destilada aproximadamente a 25 °C. Este procedimiento se realizó por triplicado. Seguido de esto se realizó el mismo proceso descrito, pero utilizando las dispersiones acuosas de los polímeros evitando derramar la muestra por fuera del mismo. Este procedimiento se realizó por triplicado. Finalmente con los datos obtenidos se calculó el peso específico de cada dispersión dividiendo la masa de la muestra de dispersión sobre la masa del agua y posteriormente se obtuvo el promedio de estos resultados (Manejo de balanza analítica, Carval Colombia, 2010), (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

5.3.3 Viscosidad

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), BASF; agua purificada tipo II del laboratorio de Control de calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Viscosímetro Brookfield; material de vidrio graduado y/o aforado; nevera, Haceb.

Metodología

Para la realización de este ensayo se utilizaron aproximadamente 200 mL de las dispersiones preparadas. Las dispersiones debían estar a 20 °C \pm 2 °C, por lo cual fueron acondicionadas en nevera mientras alcanzaron dicha temperatura. Luego, se determinó la viscosidad, introduciendo la aguja correspondiente a la dispersión y operando el equipo para que la aguja girara y generara el resultado (Manejo del viscosímetro, Carval Colombia, 2010), (Manejo Nevera Haceb, Carval Colombia, 2009).



Figura 5. Viscosímetro Brookfield.

5.3.4 Flujo

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), BASF; agua purificada tipo II del laboratorio de control de Carval.

Equipos e instrumentos: Bomba peristáltica acoplada al Lecho fluido Multifuncional (CIMA, MFB-III); Material de vidrio graduado y/o aforado.

Metodología

La determinación de flujo se realizó por duplicado bajo dos condiciones: con y sin agitación.

Este parámetro fue medido haciendo uso de la bomba peristáltica la cual estaba acoplada al equipo de lecho fluido, con lo cual se pretendía conocer si existía variación en las cantidades de dispersión aglutinante que fluían a través de la manguera acoplada a la bomba en un minuto de tiempo, respecto a la viscosidad de cada dispersión. Para ello, se hicieron pasar cada una de las dispersiones preparadas a las diferentes concentraciones de cada uno de los polímeros en estudio por la manguera acoplada a la bomba peristáltica con una velocidad de bomba de 30 rpm. Se monitoreó el tiempo de 1 minuto y se midió el volumen de la dispersión de los polímeros, que había pasado, usando una probeta graduada (Manejo granulador lecho fluido MFB-III, Carval Colombia, 2011).

5.4 ENSAYOS EN EL EQUIPO DE LECHO FLUIDO

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), BASF; agua purificada tipo II del laboratorio de control de Calidad de Carval; Lactosa monohidrato grado alimenticio.

Equipos e instrumentos: Secador de Lecho Fluido Multifuncional (CIMA, MFB-III); analizador de humedad (METTLER TOLEDO – HB43); material de vidrio graduado y/o aforado.

Metodología

Para la obtención de los granulados se hicieron los ensayos en el equipo secador de lecho fluido con la bomba peristáltica, utilizando 800 g del excipiente Lactosa monohidrato grado alimenticio, y las concentraciones elegidas para cada polímero en estudio. Para el polímero Polivinilpirrolidona K-90 las concentraciones de las dispersiones fueron: 3 %, 5 % y 7 % p/v, y para el polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 las concentraciones de las dispersaron correspondieron a: 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v.

La concentración p/p del agente aglutinante dentro de la formulación fue de 2,25 % p/p para el agente aglutinante Polivinilpirrolidona K-90 y 1,0 % p/p para Carboximetilcelulosa sódica F1-300. La granulación se realizó atomizando la dispersión del aglutinante al excipiente Lactosa mientras éste se fluidificaba en el lecho del equipo. Finalmente se obtuvieron los granulados y se determinó su humedad en el analizador de humedad. Los ensayos se realizaron bajo las siguientes condiciones del equipo (Tabla 1):

Tabla 1. Condiciones de realización de los ensayos de granulación en el equipo de lecho fluido.

Parámetro	PVP K-90	CMC-Na F1-300
Temperatura del Producto	25 °C-30 °C	25 °C-30 °C
Frecuencia del Extractor (Hz)	15-60	15-60
Velocidad de la Bomba	5 rpm - 10 rpm	5 rpm - 15 rpm
Tiempo de sacudido del 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



Figura 6. Termobalanza.



Figura 7. Granulador de lecho fluido MFB-III.

5.5 ANÁLISIS DE LOS GRANULADOS OBTENIDOS POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE FLUIDIZACIÓN

5.5.1 Granulometría

Materiales: Granulado obtenido con las dispersiones elegidas de cada uno de los agentes aglutinantes en estudio (Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300).

Equipos e instrumentos: Equipo Cribador (RETSCH – AS200 digit); Balanza de precisión 2000 g \pm 0,01 g (METTLER TOLEDO, PB4002-S).

Metodología

Inicialmente se pesaron los tamices limpios y secos y se organizaron en el equipo cribador de mayor a menor número de malla de forma ascendente. Se pesaron 100 g (\pm 0,10 g) del granulado a procesar y se colocaron en la batería de tamices (en el tamiz superior con número de malla menor). Se realizó el proceso de tamización por 15 minutos con una amplitud de oscilación de 1,3 mm, donde los tamices se golpetearon en el agitador de tamices automático. Se pesaron los tamices con el material que se distribuyó entre ellos. Los datos obtenidos fueron procesados en Excel y analizados estadísticamente (Ver sección de resultados). (Manejo Máquina Cribadora RESTSCH AS 200 digit, Carval Colombia, 2011).

Tabla 2. 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 8. Equipo cribador.

5.5.2 Ángulo de reposo

Materiales: Granulados obtenidos con las dispersiones elegidas de cada uno de los agentes aglutinantes en estudio (Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300).

Equipos e instrumentos: Soporte universal; embudo de acero inoxidable; base de acero inoxidable; regla milimetrada.

Metodología

El ángulo de reposo fue calculado con los datos que se obtuvieron al hacer fluir una cantidad suficiente de los granulados por medio de un embudo, y dejando caer el material a la base que se encontraba a 5 cm. Luego, se midió la altura del montículo formado con la regla (en centímetros). Los datos fueron procesados en una tabla de Excel y se clasificaron los ángulos de reposo obtenidos según las especificaciones de la USP 36 NF 31 (Tabla 3) (The United States Pharmacopeial Convention, 2013):

Tabla 3. Parámetros para la clasificación del ángulo de reposo.

Fluidez	Angulo 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 9. Montaje para la determinación del flujo (Ángulo de reposo).

5.5.3 Densidad aparente

Materiales: Granulados obtenidos con las dispersiones elegidas de cada uno de los agentes aglutinantes en estudio (Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300).

Equipos e instrumentos: Probeta de precisión de 250 mL; balanza de precisión 1000 g \pm 0,01 g (Kern).

Metodología

Se obtuvo el peso de una cantidad de granulado que ocupaba el volumen de la probeta de 250 mL antes de iniciar el proceso de golpeteo. Se determinó la densidad aparente del granulado haciendo la diferencia entre la masa y el volumen.

5.5.4 Densidad compactada

Materiales: Granulados obtenidos con las dispersiones elegidas de cada uno de los agentes aglutinantes en estudio (Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300).

.Equipos e instrumentos: Apisonador TAP-2S Logan con probeta de 250 mL; Material de vidrio graduado; Balanza de precisión 1000 g \pm 0,01 g (Kern).

Metodología

Se graduó el sistema apisonador a 1500 golpes según el método 1 de la USP36 NF31 (The United States Pharmacopeial Convention, 2013) que es el más utilizado, y la probeta de 250 mL que contenía el granulado pesado se acopló al equipo, luego se puso en marcha el sistema apisonador. Al terminar el proceso de golpeteo, se midió el volumen ocupado por el granulado dentro de la probeta. Con los datos obtenidos de masa del granulado y volumen ocupado por este se realizaron los cálculos correspondientes para obtener la densidad compactada (Procedimiento para el manejo y limpieza del apisonador Logan TAP-2S, Universidad Icesi, 2011).



Figura 10. Apisonador Logan TAP-2S.

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

Materiales: Carboximetilcelulosa sódica (GELYCEL F1 300), amtex; Polivinilpirrolidona K-90 (KOLLIDON 90 F), BASF; agua purificada tipo II del Laboratorio de control de Calidad de Carval.

Equipos e instrumentos: Termohigrómetro, Lufft; nevera, HACEB; material de vidrio.

Metodología

Este análisis microbiológico sólo fue realizado a la concentración de la dispersión acuosa de cada polímero con la que se preparó el granulado y el cual presentó las mejores características. Las concentraciones de las dispersiones fueron 7 % para el polímero Polivinilpirrolidona y 1,6 % para la Carboximetilcelulosa sódica F1-300.

Se prepararon dos muestras de la dispersión acuosa de cada uno de los polímeros bajo condiciones asépticas, en recipientes estériles y utilizando agua purificada (siguiendo el método de preparación que se eligió para cada polímero en dispersión acuosa). Éstas muestras se expusieron por 10 días a dos condiciones: una de las muestras se almacenó a temperatura ambiente (25 °C) y la otra muestra en refrigeración (2 °C – 8 °C), Las muestras estuvieron tapadas y protegidas de contaminación y fueron observadas diariamente durante los diez días para detectar la posible presencia de microorganismos o turbidez.

Las muestras expuestas a temperatura ambiente (25 °C), en las que durante el tiempo de la prueba, no se observó enturbiamiento, se enviaron a los 10 días a laboratorio externo Angel - Bioindustrial, para realizar en ellas el respectivo análisis microbiológico (Manejo Termohigrómetros, Carval Colombia, 2010), (Manejo Nevera Haceb, Carval Colombia, 2009).



Figura 11. Termohigrómetro.

Tabla 4. Criterios de aceptación prueba microbiológica.

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

*Farmacopea Americana Vigente.

5.7 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

Los datos obtenidos de la evaluación de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Polivinilpirrolodona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300, fueron analizados mediante la herramienta estadística de Excel. Dentro del análisis se incluyeron las concentraciones a las cuales fueron evaluadas cada una de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes. Los resultados que se obtuvieron en las pruebas de densidad (peso específico), pH, viscosidad y flujo fueron graficados en función de la concentración de las dispersiones para tener un modelo gráfico que permitiera visualizar la tendencia de los resultados y establecer las conclusiones pertinentes.

La información recopilada se presenta en la respectiva ficha técnica realizada para cada polímero.

De otro lado, los resultados de la evaluación del flujo, los datos obtenidos en el análisis granulométrico, la determinación del ángulo de reposo, el índice de Hausner y el índice de compresibilidad fueron analizados por medio de un diseño estadístico completamente al azar (Díaz, 2009), usando el software de análisis de datos estadísticos: Statgraphics.

5.8 CRONOGRAMA DE DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA

Este trabajo de grado se ejecutó en tres fases, desde el 13 de enero de 2014 hasta el 05 de junio de 2014, así:

1. En la primera etapa, comprendida entre el 13 de enero al 05 marzo de 2014, se evaluó el mejor método de preparación de las dispersiones acuosas homogéneas de los polímeros Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y se realizó los respectivos ensayos a las dispersiones acuosas preparadas.

2. En la segunda etapa, que comprendió desde el 14 de marzo hasta el 14 de abril de 2014, se prepararon los granulados en el equipo secador de lecho fluido, con las dispersiones elegidas de los polímeros, utilizando lactosa monohidrato grado alimenticio como excipiente de prueba, y realizando el análisis estadístico de los datos obtenidos.
3. En la tercera etapa, comprendida desde el 21 de abril de 2014 hasta el 05 de junio de 2014, se realizó el seguimiento microbiológico de las dispersiones a las concentraciones en las que se obtuvo el granulado con las mejores características, se realizó el tratamiento estadístico de los datos, el análisis de la información obtenida, y se realizaron las fichas técnicas para cada agente aglutinante objeto de estudio. 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>Evaluar las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Polivinilpirrolidona K-90 en las concentraciones de 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, y 7 % p/v y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v, estableciendo las que generen una mejor respuesta respecto a las características granulométricas y de fluidez que presenten los granulados obtenidos a partir de un excipiente de referencia y el tiempo de aplicación de las dispersiones de estos polímeros durante la elaboración de los granulados.</p>	<p>Definir los procedimientos adecuados para la preparación de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y Polivinilpirrolidona K-90, de acuerdo con las propiedades que tiene cada uno.</p>	<p>Realizar una revisión bibliográfica y un análisis de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y Polivinilpirrolidona K-90.</p>	<p>Etapas del procedimiento ejecutadas / etapas del procedimiento definidas</p>	<p>No disposición de las materias primas para preparar las dispersiones acuosas y posteriormente realizar las pruebas. Contaminación o presencia de material extraño en la materia prima de trabajo y posteriormente en las dispersiones. Falla en el funcionamiento adecuado de los equipos e instrumentos con obtención de resultados erróneos.</p>
		<p>Establecer una metodología de preparación de las dispersiones considerando las características físicas y químicas de cada agente aglutinante en estudio, estableciendo el tiempo de hidratación, temperatura de preparación, velocidad y tiempo de agitación.</p>		
	<p>Evaluar la influencia que tiene el cambio en la concentración de las dispersiones acuosas homogéneas de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 (0,4%, 0,8%, 1,2%, 1,6% y 2,0% p/v) y Polivinilpirrolidona K-90 (3%, 4%, 5%, 6% y 7% p/v), con relación a las variables respuesta pH, flujo, viscosidad y densidad.</p>	<p>Ejecución de los procesos para medir la viscosidad, densidad y flujo de las dispersiones acuosas de los agentes aglutinantes Carboximetilcelulosa sódica F1-300 y Polivinilpirrolidona K-90.</p>	<p>Número de ensayos realizados con resultados reproducibles/ número de ensayos planeados</p>	
<p>Obtener un granulado a partir de un excipiente de referencia (lactosa monohidrato) con las dispersiones acuosas seleccionadas de los agentes aglutinantes en estudio, para evaluar las características propias de los granulados obtenidos, como son: las variaciones en el tiempo de aplicación, tamaño de partícula y fluidez.</p>	<p>Pruebas de comportamiento de la dispersión acuosa con las mejores características en un equipo de lecho fluido y realización del proceso para obtención del granulado.</p> <p>Evaluación del granulado obtenido con el excipiente de prueba.</p> <p>Realización de fichas técnicas con los resultados obtenidos.</p>	<p>Número de ensayos realizados a los granulados que cumplen con parámetros establecidos/ número de ensayos realizados</p>		

6. RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados obtenidos a partir de la investigación realizada a los polímeros objeto de estudio:

6.1 ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO

La humedad y las características organolépticas de los polímeros Polivinilpirrolidona K- 90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en estado sólido fueron evaluadas y los resultados se presentan a continuación (tabla 6):

Tabla 6. Ensayos de los polímeros estudiados en estado sólido.

Polímero	Características Organolépticas	Humedad
Polivinilpirrolidona K- 90	Polvo cristalino fino, inodoro y sin presencia de partículas extrañas a simple vista	2,28 %
Carboximetilcelulosa sódica F1-300	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista	6,52 %

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

Las dispersiones acuosas de los polímeros en estudio fueron preparadas teniendo en consideración varios aspectos como la temperatura y la humectación, en la tabla 7 se describen las características de cada dispersión preparada.

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

Polímero	Método de preparación	Método de preparación
Polivinilpirrolidona K-90	Frío	La dispersión se preparó con agua a temperatura ambiente (23 °C). No se humectó. Se obtuvo una dispersión translúcida.
	Caliente	Se preparó con agua a 70 °C. Se obtuvo una dispersión translúcida. El tiempo empleado para la hidratación fue cercano al del método de preparación en frío.

Polivinilpirrolidona K-90	Humectación en frío	La dispersión se preparó humectando el polímero en estado sólido y con agua a temperatura ambiente (23 °C). No se obtuvo una dispersión translúcida y fue aparentemente más viscosa que al prepararse sin humectación.
Carboximetilcelulosa sódica F1-300	Frío	La dispersión se preparó con agua a temperatura ambiente (23 °C). No se humectó. Se obtuvo una dispersión translúcida, altamente viscosa. El proceso de hidratación fue más lento que empleando agua caliente.
	Caliente	Se preparó con agua a 70 °C. Se obtuvo una dispersión translúcida y viscosa. El tiempo de hidratación fue menor respecto al invertido en la preparación de la dispersión en agua fría.
	Humectación en frío	La dispersión se preparó humectando el polímero en estado sólido y con agua a temperatura ambiente (23 °C). Se observó formación de grumos. No se obtuvo una dispersión homogénea.

Continuación tabla 7.

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

Las dispersiones acuosas de los polímeros en estudio a diferentes concentraciones fueron evaluadas haciendo los ensayos de determinación de pH, densidad (peso específico) y viscosidad, cuyos resultados se presentan a continuación:

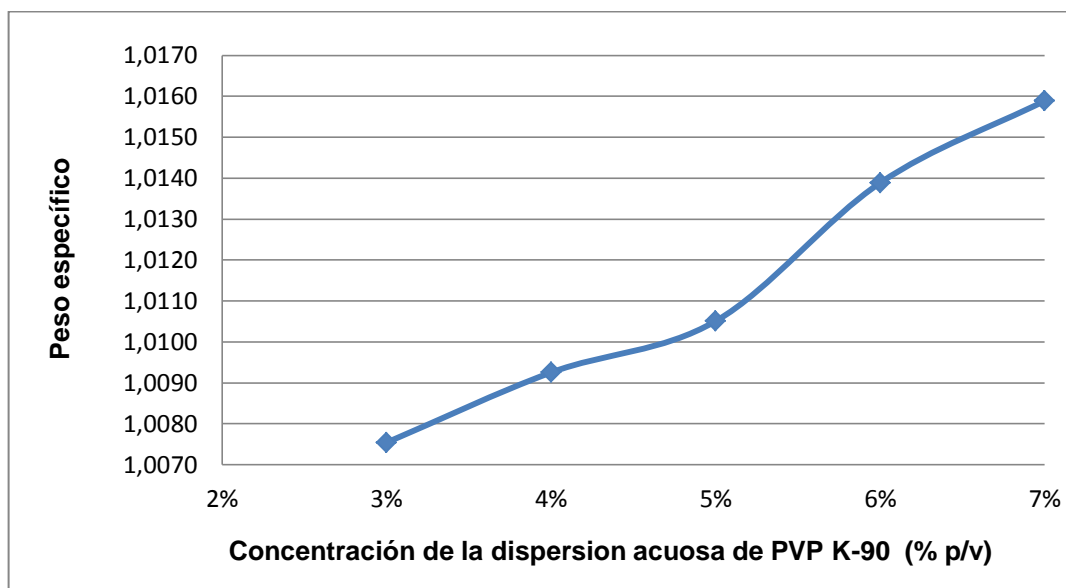
6.3.1 Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90

La tabla 8 contiene los resultados de los ensayos realizados a las dispersiones acuosas del polímero Polivinilpirrolidona K-90 a las diferentes concentraciones evaluadas.

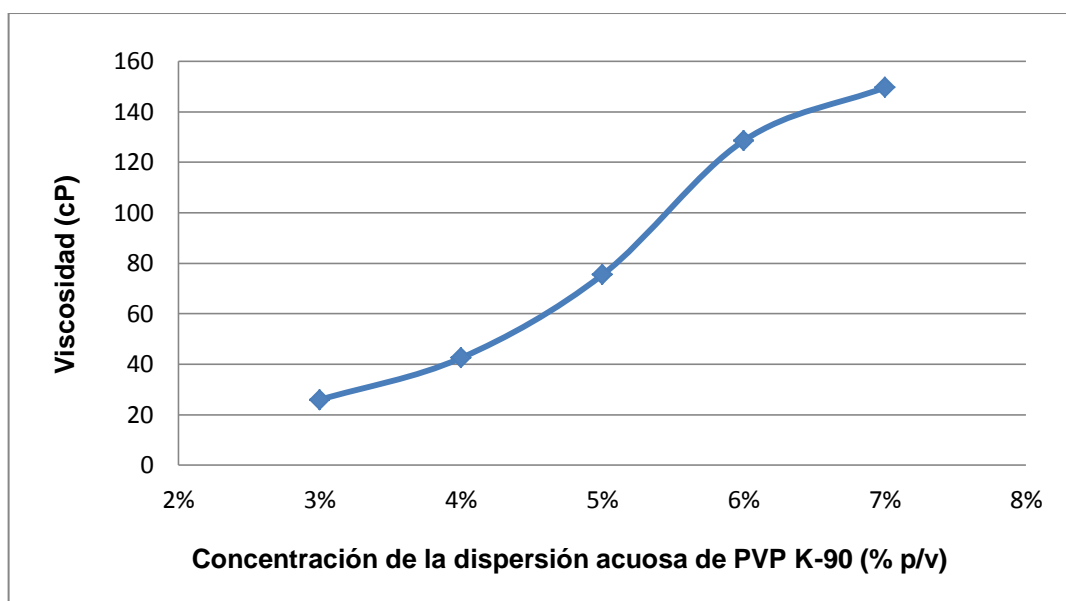
Tabla 8. Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de PVP K-90 a diferentes concentraciones.

Dispersión	Repetición	Peso específico	Condiciones para medir viscosidad					pH	
			Viscosidad (cP)	Temp. (°C)	Aguja	rpm	Torque	pH	Temp. (°C)
PVP K-90 7 % p/v	1	1,0159	155,1	20	62	100	51,7	4,92	19,2
	2	1,0159	147,3	20	62	100	49,1	4,89	20,0
	3	1,0158	146,4	20	62	100	48,8	4,88	20,0
	\bar{X}	1,0159	149,6	20	62	100	49,9	4,90	19,7
	RSD	0,0042	3,2	0	0	0	3,2	0,43	2,3
PVP K-90 6 % p/v	1	1,0139	128,7	20	62	100	42,9	4,92	23,3
	2	1,0139	128,4	20	62	100	42,8	4,88	23,2
	3	1,0139	128,4	20	62	100	42,8	4,89	22,9
	\bar{X}	1,0139	128,5	20	62	100	42,8	4,90	23,1
	RSD	0,0019	0,1	0	0	0	0,1	0,43	0,9
PVP K-90 5 % p/v	1	1,0105	75,5	20	61	50	62,9	4,93	20,4
	2	1,0105	75,4	20	61	50	62,8	4,93	20,8
	3	1,0105	75,2	20	61	50	62,7	4,95	21,1
	\bar{X}	1,0105	75,4	20	61	50	62,8	4,94	20,8
	RSD	0,0015	0,2	0	0	0	0,2	0,23	1,7
PVP K-90 4 % p/v	1	1,0093	42,4	20	61	60	42,4	4,98	19,9
	2	1,0092	42,5	20	61	60	42,5	4,92	20,0
	3	1,0093	42,5	20	61	60	42,5	4,92	20,1
	\bar{X}	1,0093	42,5	20	61	60	42,5	4,94	20,0
	RSD	0,0020	0,1	0	0	0	0,1	0,70	0,5
PVP K-90 3% p/v	1	1,0075	25,86	20	61	100	43,1	4,97	20,0
	2	1,0075	25,92	20	61	100	43,2	4,92	20,2
	3	1,0075	25,92	20	61	100	43,2	4,91	20,3
	\bar{X}	1,0075	25,90	20	61	100	43,2	4,93	20,2
	RSD	0,0011	0,13	0	0	0	0,1	0,65	0,8

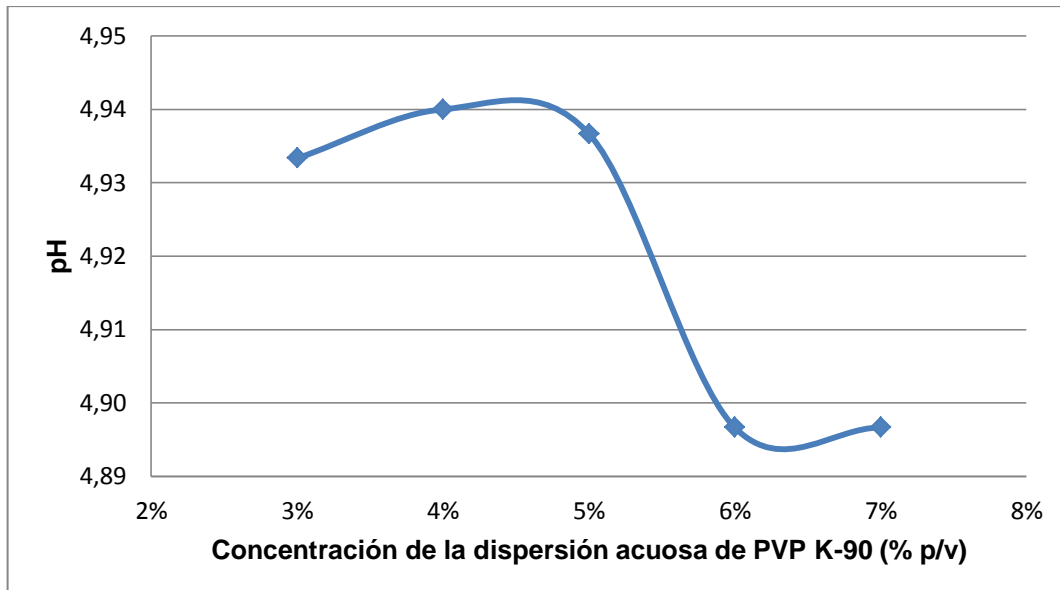
En las siguientes gráficas (1, 2 y 3) se representan los cambios que se generan en las variables peso específico, viscosidad y pH con relación al cambio de concentración de las dispersiones acuosas del polímero Polivinilpirrolidona K-90.



Gráfica 1. Concentración de las dispersiones acuosas de PVP K-90 Vs peso específico



Gráfica 2. Concentración de las dispersiones acuosas de PVP K-90 Vs Viscosidad (20°C).



Gráfica 3. Concentración de las dispersiones acuosas de PVP K-90 Vs pH.

6.3.2 Determinación de las propiedades fisicoquímicas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300

En la tabla 9 se presentan los resultados de los ensayos realizados a las dispersiones acuosas del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a las diferentes concentraciones evaluadas.

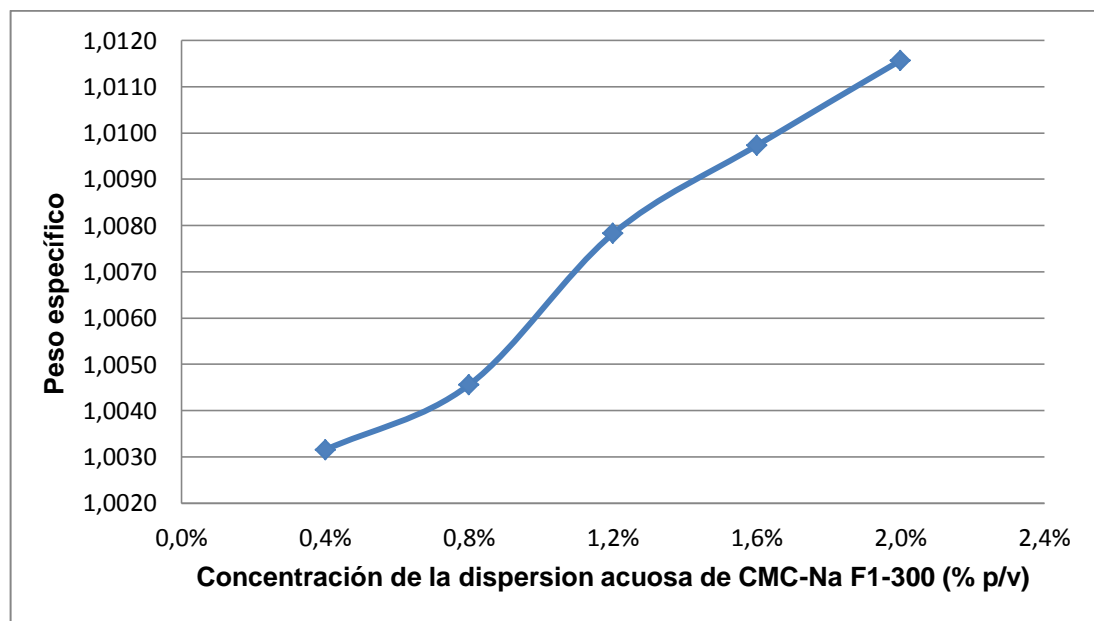
Tabla 9. Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a diferentes concentraciones.

Dispersión	Repetición	Densidad (g/mL)	Condiciones para medir viscosidad					pH	
			Viscosidad (cP)	Temp (°C)	Aguja	rpm	Torque	pH	Temp. (°C)
CMC-Na F1-300 2,0 % p/v	1	1,0119	2148,0	20	64	100	35,8	6,87	22,7
	2	1,0115	2118,0	20	64	100	35,3	6,91	23,2
	3	1,0113	2106,0	20	64	100	35,1	6,91	23,4
	\bar{X}	1,0116	2124,0	20	64	100	35,4	6,90	23,1
	RSD	0,0347	1,0	0	0	0	1,0	0,33	1,6
CMC-Na F1-300 1,6 % p/v	1	1,0098	1014,0	20	64	100	16,9	6,92	23,0
	2	1,0098	1014,0	20	64	100	16,9	6,93	23,1
	3	1,0096	1014,0	20	64	100	16,9	6,92	23,2
	\bar{X}	1,0097	1014,0	20	64	100	16,9	6,92	23,1
	RSD	0,0085	0,0	0	0	0	0,0	0,08	0,4

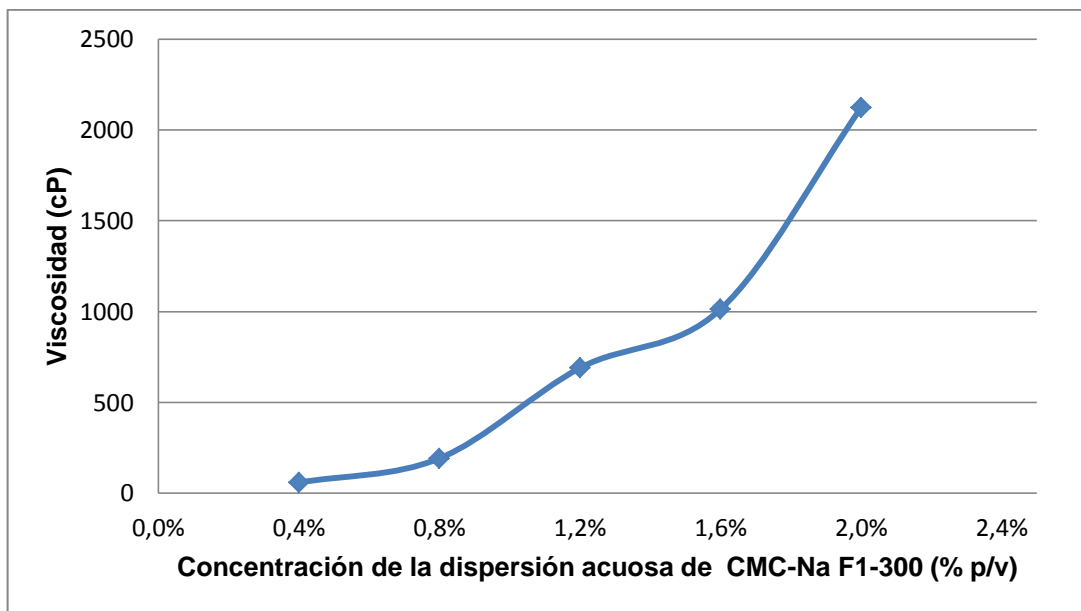
CMC-Na F1-300 1,2 % p/v	1	1,0079	696,0	20	64	100	11,6	6,79	21,9
	2	1,0079	690,0	20	64	100	11,5	6,80	21,7
	3	1,0077	684,0	20	64	100	11,4	6,81	21,6
	\bar{X}	1,0078	690,0	20	64	100	11,5	6,80	21,7
	RSD	0,0085	0,9	0	0	0	0,9	0,15	0,7
CMC-Na F1-300 0,8 % p/v	1	1,0046	192,0	20	63	100	16,0	6,94	21,6
	2	1,0045	191,0	20	63	100	15,9	6,95	21,1
	3	1,0045	193,0	20	63	100	16,1	6,95	20,8
	\bar{X}	1,0046	192,0	20	63	100	16,0	6,95	21,2
	RSD	0,0028	0,5	0	0	0	0,6	0,08	1,9
CMC-Na F1-300 0,4 % p/v	1	1,0032	56,4	20	62	100	18,8	6,96	23,0
	2	1,0031	58,8	20	62	100	19,6	6,97	23,0
	3	1,0031	58,8	20	62	100	19,6	6,97	23,0
	\bar{X}	1,0032	58,0	20	62	100	19,3	6,97	23,0
	RSD	0,0034	2,4	0	0	0	2,4	0,08	0,0

Continuación tabla 9.

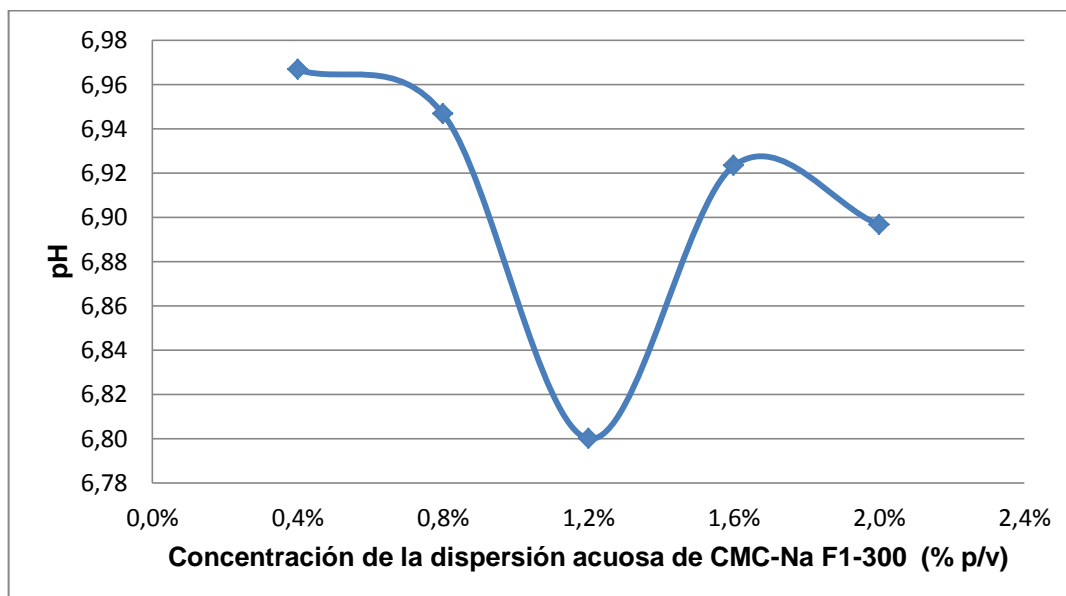
En las gráficas 4, 5 y 6 se representan los cambios generados en las variables peso específico, viscosidad y pH respecto al incremento de la concentración en las dispersiones acuosas del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300.



Gráfica 4. Concentración de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 Vs peso específico



Gráfica 5. Concentración de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 Vs Viscosidad (20°C).



Gráfica 6. Concentración de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 Vs pH.

6.3.3 Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio

Para la evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de los polímeros en estudio a las diferentes concentraciones, se utilizó la bomba peristáltica acoplada

al equipo de lecho fluido. Los resultados de estos ensayos se muestran a continuación:

6.3.3.1 Evaluación de flujo para las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90 a diferentes concentraciones

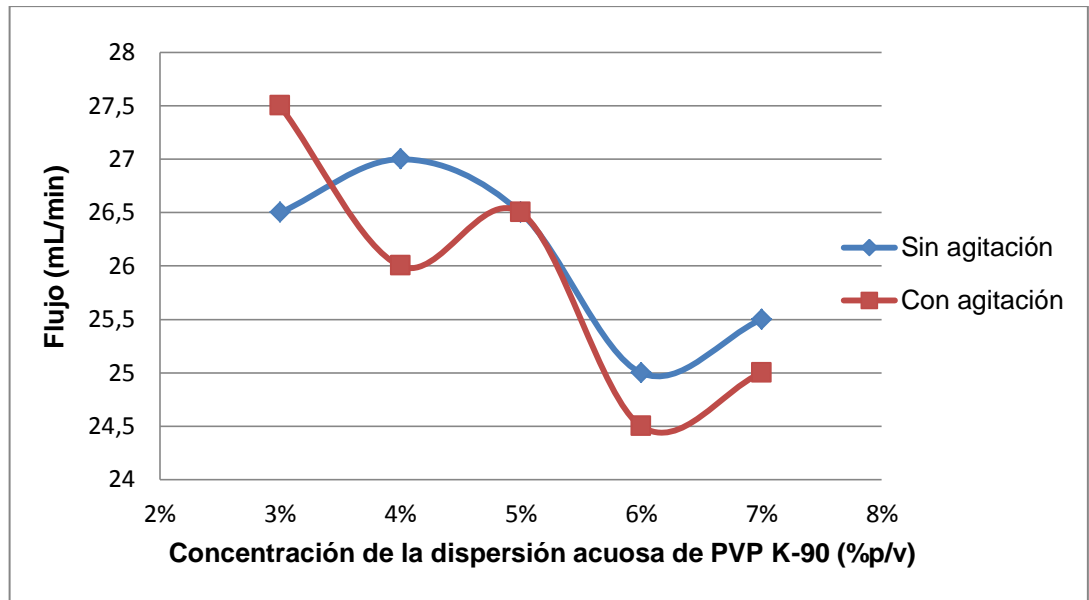
En la tabla 10 se reportan los datos obtenidos de la evaluación de flujo a las dispersiones acuosas del polímero Polivinilpirrolidona K-90 en las diferentes concentraciones. Este ensayo fue realizado bajo dos condiciones: con y sin agitación de la dispersión a trabajar.

Tabla 10. Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de PVP K-90 a las diferentes concentraciones.

Dispersión	Repetición	Flujo*	
		Sin agitación (mL/min)	Con agitación (mL/min)
PVP K-90 7 % p/v	1	25,0	25,0
	2	26,0	25,0
	\bar{X}	25,5	25,0
	RSD	2,8	0,0
PVP K-90 6 % p/v	1	25,0	25,0
	2	25,0	24,0
	\bar{X}	25,0	24,5
	RSD	0,0	2,9
PVP K-90 5 % p/v	1	27,0	28,0
	2	26,0	25,0
	\bar{X}	26,5	26,5
	RSD	2,7	8,0
PVP K-90 4 % p/v	1	28,0	26,0
	2	26,0	26,0
	\bar{X}	27,0	26,0
	RSD	5,2	0,0
PVP K-90 3 % p/v	1	26,0	29,0
	2	27,0	26,0
	\bar{X}	26,5	27,5
	RSD	2,7	7,7

*El flujo se midió en ascenso, a Temp. Amb. 23 °C, 30 rpm, 1 min.

En la gráfica 7 se representa la tendencia de los resultados obtenidos para la evaluación del flujo respecto a las dos condiciones consideradas (con y sin agitación) y el aumento de la concentración de las dispersiones acuosas del polímero Polivinilpirrolidona K-90.



Gráfica 7. Concentración de las dispersiones acuosas de PVP K-90 Vs flujo.

6.3.3.2 Evaluación de flujo de las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a diferentes concentraciones

Los ensayos de la evaluación de flujo a las dispersiones acuosas del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en las diferentes concentraciones, al igual que para los ensayos de flujo de las dispersiones de PVP K-90, fueron realizados bajo dos condiciones: con y sin agitación de la dispersión a trabajar. Los resultados obtenidos se reportan en la tabla 11.

Tabla 11. Evaluación del flujo de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 a diferentes concentraciones.

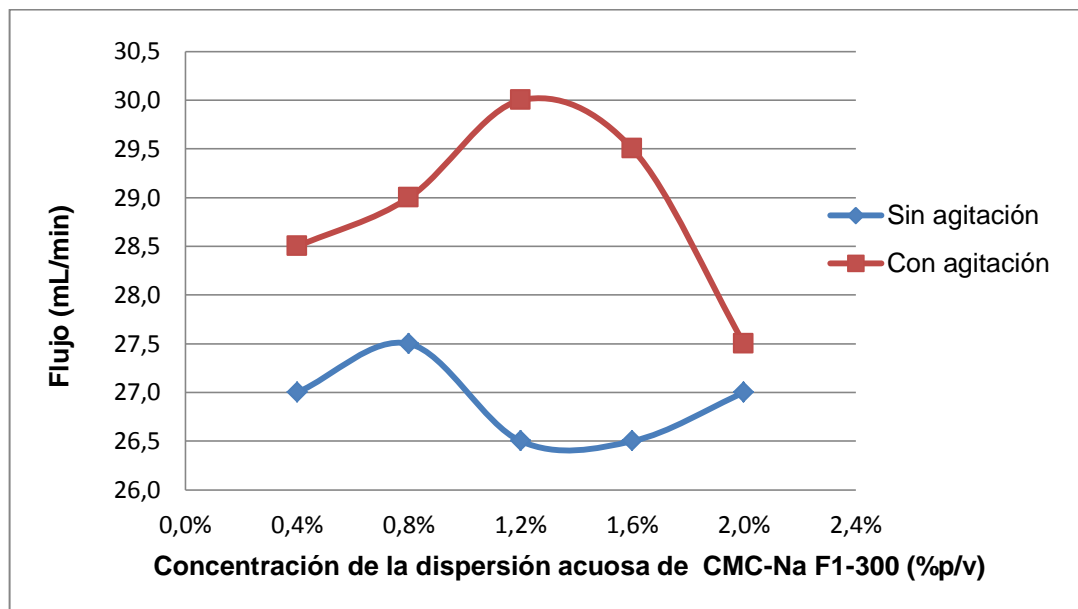
Dispersión	Repetición	Flujo*	
		Sin agitación (mL/min)	Con agitación (mL/min)
CMC-Na F1-300 2,0 % p/v	1	27,0	26,0
	2	27,0	29,0
	\bar{X}	27,0	27,5
	RSD	0,0	7,7
CMC-Na F1-300 1,6 % p/v	1	28,0	28,0
	2	25,0	31,0
	\bar{X}	26,5	29,5
	RSD	8,0	7,2

CMC-Na F1-300 1,2 % p/v	1	26,0	31,0
	2	27,0	29,0
	\bar{X}	26,5	30,0
	RSD	2,7	4,7
CMC-Na F1-300 0,8 % p/v	1	27,0	29,0
	2	28,0	29,0
	\bar{X}	27,5	29,0
	RSD	0,0	3,0
CMC-Na F1-300 0,4 % p/v	1	27,0	28,0
	2	27,0	29,0
	\bar{X}	27,0	28,5
	RSD	0,0	3,0

* El flujo se midió en ascenso, a Temp. Amb. 23 °C, 30 rpm, 1 min.

Continuación tabla 11.

La tendencia de los resultados obtenidos para la evaluación del flujo respecto a las dos condiciones consideradas (con y sin agitación) y el aumento de la concentración de las dispersiones acuosas del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300, se representa en la gráfica 8.



Gráfica 8. Concentración de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 Vs Flujo.

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

Los granulados obtenidos por medio de la técnica de fluidización utilizando Lactosa monohidrato como excipiente de prueba y las dispersiones acuosas de los polímeros objeto de estudio, a tres de las concentraciones preparadas, fueron evaluados haciendo el reporte del análisis granulométrico y las pruebas de fluidez (ángulo de reposo, índice de compresibilidad e índice de Hausner). A continuación se presentan los resultados de los ensayos realizados:

6.4.1 Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Polivinilpirrolidona K-90

En la tabla 12 se reportan los resultados del análisis granulométrico y las pruebas de fluidez, realizadas a los granulados de Lactosa monohidrato con las dispersiones acuosas del polímero Polivinilpirrolidona K-90 a las concentraciones de 7 %, 5 % y 3 %.

Tabla 12. Datos del análisis granulométrico y de fluidez del granulado de Lactosa monohidrato utilizando como agente aglutinante Polivinilpirrolidona K-90 a diferentes concentraciones.

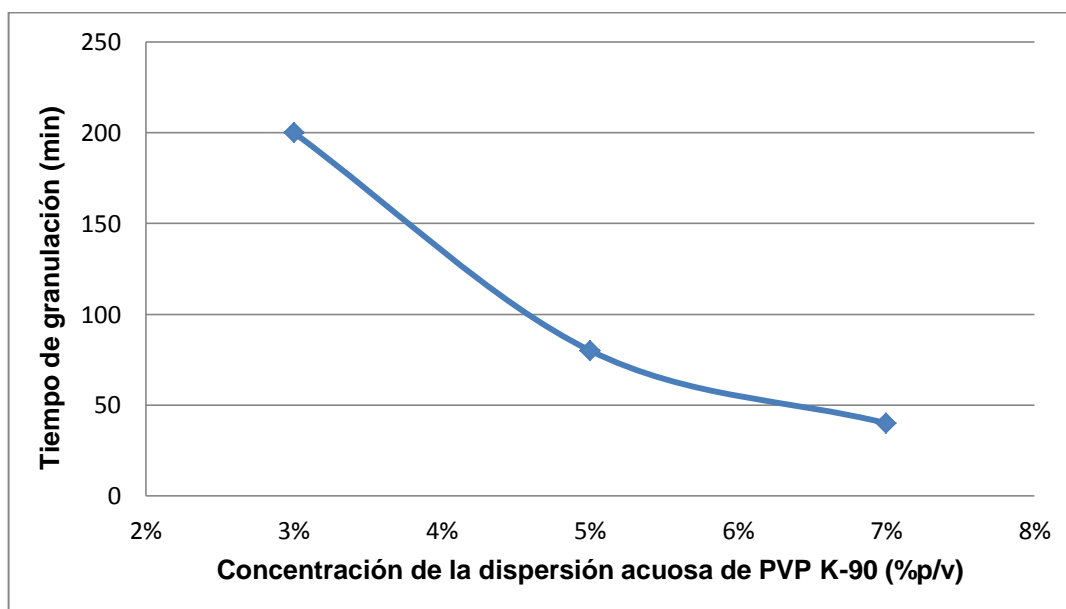
Dispersión	Repetición	Diámetro medio aritmético (µm)	Ángulo de reposo (°)	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	% Polvo fino
PVP K-90 7% p/v	1	551,52	29,25	1,12	10,4	1,61
	2	531,82	29,25	1,14	12,0	1,78
	3	535,58	27,47	1,17	14,4	1,94
	\bar{X}	539,64	28,66	1,14	12,3	1,78
	RSD	1,94	3,59	2,20	16,4	9,29
PVP K-90 5% p/v	1	409,48	30,96	1,17	14,4	6,77
	2	414,59	29,25	1,14	12,0	5,20
	3	416,26	29,25	1,14	12,0	5,97
	\bar{X}	413,44	29,82	1,15	12,8	5,98
	RSD	0,85	3,31	1,51	10,8	13,13
PVP K-90 3% p/v	1	242,79	21,80	1,08	7,2	22,42
	2	239,47	23,75	1,08	7,2	21,55
	3	213,49	25,64	1,09	8,0	17,04
	\bar{X}	231,92	23,73	1,08	7,5	20,34
	RSD	6,92	8,09	0,53	6,2	14,20

El tiempo de granulación y la humedad del granulado obtenido por medio de la técnica de fluidización con Lactosa monohidrato se detallan en la tabla 13, teniendo para este caso como agente aglutinante Polivinilpirrolidona K-90 en dispersión acuosa a las tres concentraciones de estudio.

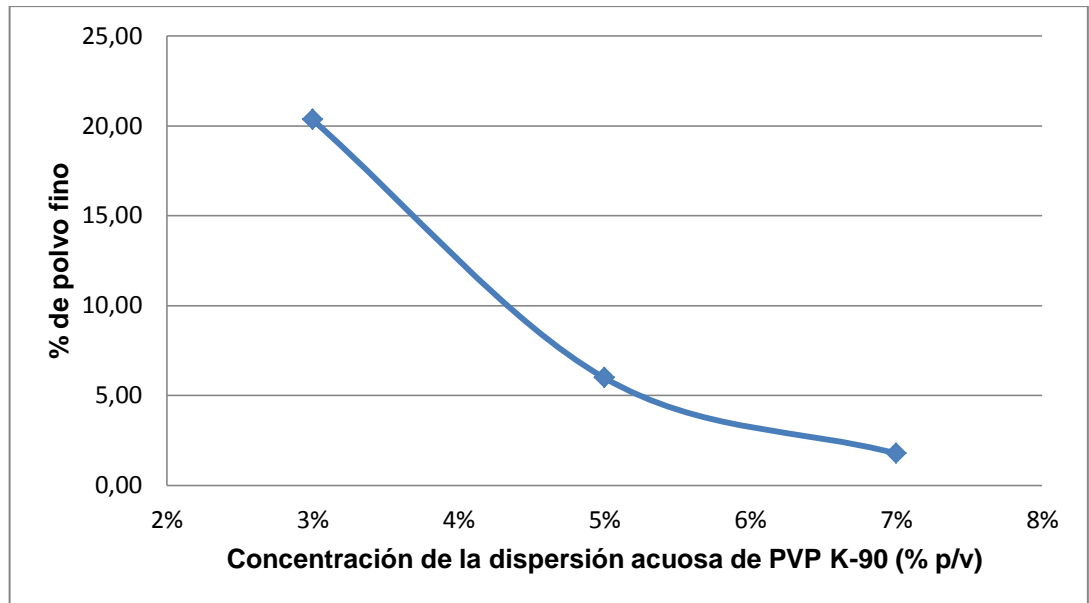
Tabla 13. Datos obtenidos en el proceso de granulación de Lactosa monohidrato utilizando como agente aglutinante Polivinilpirrolidona K-90 a diferentes concentraciones.

Dispersión aglutinante	Tiempo de granulación (min)	Humedad final (%)
PVP K-90 7 % p/v	40	0,75
PVP K-90 5 % p/v	80	0,65
PVP K-90 3 % p/v	200	0,40

En las gráficas 9 y 10 se evidencian los comportamientos de los granulados en función del cambio de concentración de las dispersiones acuosas utilizadas para su preparación, respecto al tiempo de granulación y el porcentaje de polvo fino obtenidos.



Gráfica 9. Concentración de las dispersiones acuosas de PVP K-90 Vs tiempo de granulación.



Gráfica 10. Concentración de las dispersiones acuosas de PVP K-90 Vs porcentaje de polvo fino.

6.4.2 Ensayos realizados al granulado obtenido utilizando como aglutinante las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300

En la tabla 14 se reportan los resultados del análisis granulométrico y las pruebas de fluidez realizadas a los granulados de Lactosa monohidrato con las dispersiones acuosas del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a las concentraciones de 2,0 %, 1,6 % y 1,2 %.

Tabla 14. Datos del análisis granulométrico y de fluidez del granulado de Lactosa monohidrato utilizando como agente aglutinante Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a diferentes concentraciones.

Dispersión	Repetición	Diámetro medio aritmético (μm)	Ángulo de reposo ($^{\circ}$)	Índice de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	% Polvo fino
CMC-Na F1-300 2,0 % p/v	1	423,99	27,47	1,16	13,60	9,17
	2	433,58	25,64	1,17	14,40	7,45
	3	429,50	27,47	1,15	12,80	8,84
	\bar{X}	429,02	26,86	1,16	13,60	8,49
	RSD	1,12	3,93	0,86	5,88	10,76

CMC-Na F1-300 1,6 % p/v	1	551,67	29,25	1,15	12,80	3,48
	2	554,95	27,47	1,15	12,80	3,38
	3	566,13	27,47	1,14	12,00	2,74
	\bar{X}	557,58	28,06	1,15	12,53	3,20
	RSD	1,36	3,66	0,50	3,69	12,55
CMC-Na F1-300 1,2 % p/v	1	442,45	30,96	1,10	8,80	12,31
	2	446,18	38,66	1,11	9,60	10,03
	3	437,85	34,22	1,10	8,80	11,26
	\bar{X}	442,16	34,61	1,10	9,07	11,20
	RSD	0,94	11,17	0,52	5,09	10,19

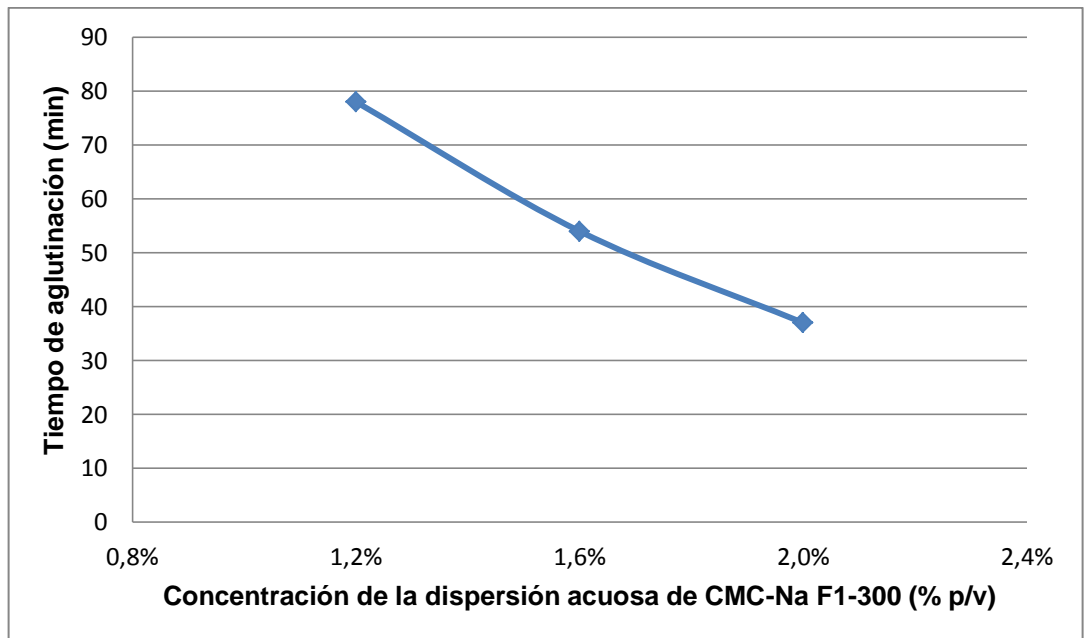
Continuación tabla 14.

El tiempo de granulación y la humedad del granulado obtenido por medio de la técnica de fluidización con Lactosa monohidrato se detallan en la tabla 15, teniendo para este caso como agente aglutinante Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en dispersión acuosa, a las tres concentraciones definidas para este ensayo.

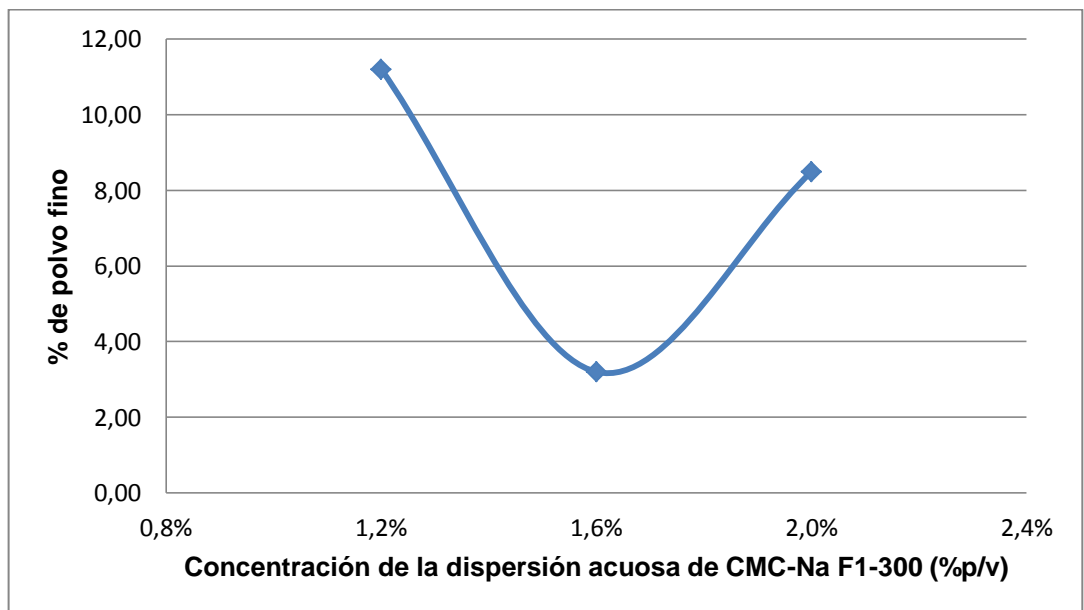
Tabla 15. Datos obtenidos en el proceso de granulación de lactosa monohidrato utilizando como agente aglutinante Carboximetilcelulosa sódica F1-300 a diferentes concentraciones.

Dispersión aglutinante	Tiempo de granulación (min)	Humedad final (%)
CMC-Na F1-300 2,0 % p/v	37	0,52
CMC-Na F1-300 1,6 % p/v	54	0,64
CMC-Na F1-300 1,2 % p/v	78	0,97

En las gráficas 11 y 12 se observan los comportamientos de los granulados en función del cambio de concentración de las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 utilizadas para su preparación, respecto al tiempo de granulación y el porcentaje de polvo fino obtenidos.



Gráfica 11. Concentración de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 Vs tiempo de granulación.



Gráfica 12. Concentración de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 Vs porcentaje de polvo fino.

La tabla 16 presenta la escala de fluidez aceptada comúnmente para el ángulo de reposo y los índices de compresibilidad y de Hausner (The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

Tabla 16. Parámetros de calificación para las variables de fluidez de los granulados obtenidos.

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 ACUASAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

A continuación se presentan los resultados del análisis microbiológico realizado a las dispersiones acuosas de los polímeros Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 al 1,6 % p/v, considerando que los granulados obtenidos con dichas dispersiones fueron los que presentaron las mejores características granulométricas.

6.5.1 Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v

El tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v fue evaluado bajo ciertas condiciones de almacenamiento como se establece en la tabla 17.

Tabla 17. Condiciones para la realización del primer ensayo microbiológico de la dispersión acuosa del polímero PVP K-90 al 7 % p/v.

Fecha de preparación de la muestra	14-04-28 (aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	10 días
Condiciones del ensayo	Temperatura: 25°C Humedad relativa: 60 %
Fecha en la que se observó contaminación a simple vista	Durante los 10 días del ensayo no se observó contaminación en la muestra y se envió a análisis microbiológico.
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio estéril con tapa.

En la tabla 18 se muestran los resultados del primer análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa del polímero Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v

Tabla 18. Resultados del primer análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v, al décimo día de exposición.

ANÁLISIS	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de Aerobios Mesofilos UFC/g	USP	<1000	> 10.000
Recuentos de Mohos UFC/g	USP	<100	<10
Recuento de Levaduras UFC/g	USP	<100	>10.000
Investigación de <i>estafilococo aureus</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Escherichia Coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

*Farmacopea Americana vigente.

La muestra de PVP K-90 al 7 % p/v analizada a los 10 días, presentó un resultado por fuera de especificación para el recuento total de aerobios mesófilos y recuento de levaduras, por lo que se decidió preparar otras muestras y enviarlas a análisis microbiológico los días 5 y 6.

El tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v para el segundo ensayo también fue analizado bajo ciertas condiciones de almacenamiento como se establece en la tabla 19.

Tabla 19. Condiciones para la realización del segundo análisis microbiológico de la dispersión acuosa del polímero PVP K-90 al 7 % p/v.

Fecha de preparación de la muestra	14-05-21 (aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	5 días
Condiciones del ensayo	Temperatura: 25°C Humedad relativa: 60 %
Fecha en la que se observó contaminación a simple vista	Durante los 5 días no se observó contaminación y la muestra se envió a análisis microbiológico.
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio estéril con tapa.

En la tabla 20 se muestran los resultados del segundo análisis microbiológico que fue efectuado a la dispersión acuosa de Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v.

Tabla 20. Resultados del segundo análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v, al quinto día de exposición.

ANÁLISIS	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de Aerobios Mesofilos UFC/g	USP	<1000	<10
Recuentos 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>Escherichia Coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

*Farmacopea Americana vigente.

La muestra de la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v analizada a los 5 días de exposición, cumple con los parámetros establecidos y no presenta resultados por fuera de especificación.

En la tabla 21 se presentan las condiciones y las fechas para el tercer ensayo microbiológico realizado a la dispersión acuosa de polímero PVP K-90 al 7 % p/v.

Tabla 21. Condiciones para la realización del tercer análisis microbiológico de la dispersión acuosa del polímero PVP K-90 al 7 % p/v.

Fecha de preparación de la muestra	14-04-21 (aa-mm-dd)
Tiempo de exposición de la muestra	6 días
Condiciones del ensayo	Temperatura: 25°C Humedad relativa: 60 %
Fecha en la que se observó contaminación a simple vista	Durante los 6 días no se observó contaminación a simple vista y se envió a análisis microbiológico.
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio estéril con tapa.

En la tabla 22 se muestran los resultados del tercer análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa del polímero Polivinilpirrolidona K-90 al 7 % p/v.

Tabla 22. Resultados del tercer análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v, al sexto día de exposición.

ANÁLISIS	MÉTODO*	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de Aerobios Mesofilos UFC/g	USP	<1000	120
Recuentos de Mohos UFC/g	USP	<100	<10
Recuento de Levaduras UFC/g	USP	<100	120
Investigación de <i>estafilococo aureus</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Escherichia Coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

*Farmacopea Americana vigente.

La muestra de la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v analizada a los 6 días de exposición, cumple con las especificaciones del control microbiológico realizado y no presenta resultados por fuera de especificación.

6.5.2 Tiempo de conservación de la dispersión acuosa de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 al 1,6 % p/v

En la tabla 23 se describen las condiciones para el ensayo microbiológico realizado a la dispersión acuosa del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 al 1,6 % p/v, el cual fue evaluado bajo ciertas condiciones de almacenamiento.

Tabla 23. Condiciones para la realización de los ensayos microbiológicos de la dispersión acuosa del polímero CMC-Na F1-300 al 1,6 % p/v.

Fecha de preparación de la muestra	14-04-28
Tiempo de exposición de la muestra	10 días
Condiciones del ensayo	Temperatura: 25°C Humedad relativa: 60 %
Fecha en la que se observó contaminación a simple vista	Durante los 10 días no se observó contaminación a simple vista y se envió a análisis microbiológico
Condiciones del envase que contenía la muestra	Frasco de vidrio estéril con tapa.

En la tabla 24 se muestran los resultados del análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300 al 1,6 % p/v.

Tabla 24. Resultados del análisis microbiológico realizado a la dispersión acuosa de CMC-Na F1-300 al 1,6 %p/v, al décimo día de exposición.

ANÁLISIS	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de Aerobios Mesofilos UFC/g	USP	<1000	<10
Recuentos 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>Escherichia Coli</i>	USP	Ausencia	Ausencia
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	Ausencia	Ausencia

*Farmacopea Americana vigente.

La muestra de la dispersión acuosa de CMC-Na al 1,6 %p/v analizada a los 10 días, cumplió con los parámetros establecidos según las especificaciones.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis de resultados se llevó a cabo teniendo en cuenta los datos obtenidos de los ensayos a los polímeros Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en estado sólido y en dispersión acuosa. También se incluye el análisis realizado a los datos obtenidos de la evaluación de los granulados, producto de la granulación en lecho fluido con las dispersiones acuosas de estos polímeros.

A continuación se describen los aspectos relevantes encontrados en los ensayos realizados a cada polímero objeto de estudio. Los parámetros que fueron analizados se establecieron conforme a las necesidades de la empresa para el caso de estudio.

7.1 ENSAYOS DE LOS POLÍMEROS EN ESTADO SÓLIDO

En esta fase del desarrollo de la parte experimental se evaluaron las características organolépticas de los polímeros Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300 en estado sólido, y se encontró que la valoración de su apariencia y características como el color y el olor corresponden con lo descrito en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). (Ver Tabla 6).

La humedad presente en los polímeros en polvo también fue determinada, teniendo una humedad de 2,28 % para el polímero Polivinilpirrolidona K-90 y de 6,52 % para el polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300, resultados que cumplen con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 36) (The United States Pharmacopeial Convention, 2013), donde se establece que al realizarse la prueba de pérdida por secado para la CMC-Na durante tres horas a 105 °C no pierde más de 10 % de su peso, y para el polímero Polivinilpirrolidona se define que al hacer la determinación de agua no contiene más de 5 % (Ver tabla 6).

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

Los hidrogeles son geles de polímero muy hidratados con redes macromoleculares tridimensionales que se hinchan, pero no se disuelven en agua. Estos polímeros están física o químicamente reticulados y la capacidad que tienen los hidrogeles de absorber (o retener) agua surge de los grupos funcionales hidrofílicos unidos al esqueleto polimérico, mientras que su resistencia a la disolución surge de enlaces cruzados entre las cadenas de la red polimérica (Vitor & Ferreira, 2012).

La Polivinilpirrolidona (PVP) es un polímero sintético con una buena biocompatibilidad y transparencia que con la acción de diferentes estímulos

(radiación, calor, presión, productos químicos, etc.), se somete a reticulación y puede formar hidrogeles. El tipo de interacción molecular que se presenta entre este polímero y el agua es a través de la formación de enlaces de hidrógeno, que se generan especialmente por el oxígeno del grupo carbonilo. Debido a su compatibilidad con los tejidos, los hidrogeles de PVP son muy prometedores para diferentes aplicaciones biomédicas (Vitor & Ferreira, 2012). Su preparación puede hacerse en agua, en solución alcohólica o en una mezcla de ambas.

En este caso, la preparación de las dispersiones acuosas homogéneas del polímero PVP K-90 se realizó con agua a temperatura ambiente (23 °C). Según los resultados obtenidos en los ensayos para la preparación de este polímero, en agua a temperatura de 70 °C no se observó un cambio significativo en la apariencia de la dispersión, sin embargo, considerando que el tiempo de preparación de las dispersiones tanto en frío como en caliente fue similar, se decidió preparar las dispersiones de PVP K-90 a temperatura ambiente. Además, en los ensayos que se realizaron haciendo la humectación con glicerina no hubo evidencia de que el polímero tendiera a absorber el agua con mayor rapidez, ya que el tiempo de hidratación y obtención de una dispersión homogénea fue más difícil.

La CMC (Carboximetilcelulosa) es un derivado de celulosa con grupos carboxilo e hidroxilo polares unidos al esqueleto de celulosa, proporcionando una solubilidad en agua, reactividad química y alta hidrofiliidad. La presencia de estos grupos funcionales permite que este polímero genere interacciones de tipo ion-dipolo y puente de hidrogeno con el agua, favoreciendo la hidratación del mismo. Estas características dan a la CMC propiedades atractivas y prometedoras en sus diversas aplicaciones, incluyendo sistemas de liberación controlada de fármacos. Además debido a su biocompatibilidad, alta abundancia y bajo precio ha sido ampliamente utilizada en muchos campos (Vitor & Ferreira, 2012).

Respecto a los ensayos de preparación de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300, se observó que se dispersó más fácilmente en agua caliente que en agua fría, es así que el tiempo para que el polímero estuviera completamente disperso disminuyó cuando se realizaron los ensayos en caliente (70 °C). Este hecho se puede explicar por el aumento en la entropía del sistema debido al suministro de calor, conduciendo a que se favorezca la extensión de las cadenas de la CMC-Na y la interacción de las mismas con el agua a través de los grupos polares presentes en las moléculas del polímero. En los ensayos que se realizaron con la aplicación de glicerina se observó un ligero enturbiamiento de la mezcla y se generó un gel muy viscoso por lo cual no se consideró este método de preparación.

Teniendo en cuenta estos resultados se decidió preparar las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 en agua caliente, lo cual disminuye los tiempos de hidratación de este polímero en el medio acuoso.

7.3 EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

En esta etapa se evaluaron las propiedades de pH, densidad (peso específico) y viscosidad a las dispersiones acuosas preparadas a las concentraciones de 3 %, 4 %, 5 %, 6 % y 7 % p/v del polímero Polivinilpirrolidona K-90, y las concentraciones de 0,4 %, 0,8 %, 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v del polímero Carboximetilcelulosa sódica F1-300.

Respecto al pH de dispersiones acuosas de povidonas con un valor nominal de K mayor de 30, el rango debe encontrarse entre 4,0 a 7,0 (The United States Pharmacopeial Convention, 2013). Los resultados en la determinación del pH de las dispersiones acuosas de PVP K-90 se encuentran dentro de especificación variando en un rango de 4,90 a 4,94 (Ver gráfica 2). Para la Carboximetilcelulosa sódica F1-300, el pH para una dispersión acuosa debe encontrarse entre 6,5 – 8,5 (The United States Pharmacopeial Convention, 2013). En los ensayos realizados para la determinación del pH de las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 se obtuvieron valores dentro de especificación, los cuales varían en un rango de 6,80 a 6,97 (Ver gráfica 5).

Al encontrar una mínima variabilidad de pH para ambos polímeros a las concentraciones evaluadas, se corrobora la inalterabilidad de este parámetro dentro del rango de concentraciones evaluadas.

Con relación a la densidad relativa (peso específico) se observó un aumento de este parámetro en función del incremento de la concentración de los polímeros en las dispersiones acuosas. Este hecho puede explicarse considerando que el peso específico se calcula mediante el cociente entre la masa del líquido que tiene dispersos los polímeros de CMC-Na F1-300 o PVP K-90 y la masa del agua contenida en el picnómetro. La masa del líquido se incrementa en la medida en que la concentración de los polímeros aumenta (Ver gráfica 1 y 4).

La viscosidad es una de las propiedades más importantes de las dispersiones poliméricas. La viscosidad depende de la estructura química del polímero, de las interacciones con el disolvente y de la masa molecular. Normalmente, una molécula de alto peso molecular en un disolvente apropiado adquiere un gran volumen hidrodinámico y la viscosidad de la solución aumenta. En el caso de los poli-electrolitos, el volumen hidrodinámico depende, no sólo del peso 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).

Para la viscosidad de las dispersiones acuosas de los polímeros estudiados se observa un incremento con relación al aumento en la concentración. Para el polímero Polivinilpirrolidona K-90, las interacciones polímero-disolvente, dejan

percibir que la viscosidad presenta un incremento gradual debido a que se reporta dentro de un rango entre 25,9 y 149,6 cPs, en paralelo con las dispersiones de CMC-Na F1-300 que oscilaron entre 58,0 y 2124,0 cPs (Ver gráficas 2 y 5).

Es interesante observar como las dispersiones de CMC-Na F1-300, aun estando en menor concentración que las dispersiones de PVP K-90, presentan una mayor viscosidad, ya que este polímero tiene interacciones favorables con el agua de tipo ion-dipolo y puentes de hidrógeno, permitiendo inmovilizar una mayor cantidad de agua dentro de la red polimérica; mientras que el polímero Polivinilpirrolidona interacciona con el agua solo mediante puentes de hidrógeno. Además, la viscosidad de la CMC-Na F1-300 se incrementa de forma proporcional al aumentar la concentración de las dispersiones, como consecuencia del creciente contenido de grupos carboxílicos que causan repulsión más fuerte y se extienden entre las cadenas del polímero (Chatterjee & Das, 2013).

7.4 EVALUACIÓN DEL FLUJO DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

En la gráfica 7 se puede observar la tendencia de los datos respecto a la evaluación del flujo para las diferentes concentraciones de las dispersiones acuosas de PVP K-90. Estos datos fueron muy similares al hacer los ensayos para la determinación de esta propiedad con y sin agitación (Ver tabla 10). Para analizar esta tendencia se realizó un análisis estadístico a los datos, obteniendo que no existe una diferencia estadísticamente significativa para el factor de agitación (Anexo 1), identificando de esta manera que este factor no influyó en los resultados obtenidos para el flujo de las dispersiones poliméricas.

En el caso del incremento de la concentración se determinó que este parámetro no afecta de manera importante al flujo de las dispersiones acuosas de PVP K-90 (Anexo 1). Este hecho puede justificarse, considerando que el rango de variación de viscosidad entre las dispersiones trabajadas no superó la capacidad de la bomba peristáltica acoplada al equipo donde se realizaron las determinaciones de flujo.

De otro lado, los datos obtenidos de la evaluación del flujo para las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300, muestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de flujo obtenidos para las dispersiones a diferente concentración (Anexo 1). Sin embargo, se evidencia que la agitación si tiene un efecto estadísticamente significativo sobre el flujo (Ver gráfica 8). Este comportamiento puede explicarse considerando un arreglo macromolecular estable cuando la dispersión se encuentra sin agitación y un cambio en las redes poliméricas que otorga menor resistencia a fluir cuando se agita la dispersión.

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 Polivinilpirrolidona K-90

En esta parte se eligieron tres de las concentraciones del polímero PVP K-90 en dispersión acuosa, las cuales fueron 3 %, 5 % y 7 % p/v, para preparar los granulados con Lactosa monohidrato, y posteriormente hacer el análisis granulométrico y los ensayos de fluidez.

Respecto al diámetro medio aritmético se observa que hay un aumento significativo con relación a la concentración. Mediante el tratamiento realizado a los datos se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media del diámetro medio aritmético en función de los niveles de concentración de las dispersiones acuosas con las que se prepararon los granulados (231,92 μm , 413,44 μm y 539,64 μm para las dispersiones al 3 %, 5 % y 7 % p/v respectivamente) (Ver anexo 1).

Este comportamiento se puede explicar debido a que al aumentarse la concentración del polímero se genera en el sistema de la pistola del granulador de lecho fluido un cono de aspersion menor, con un tamaño de gota más grande, que contiene mayor cantidad del agente aglutinante, lo que produce la formación de gránulos de mayor tamaño. Otra parte importante es que en la formación de los gránulos se generan uniones entre las partículas de polvo para que se adhieran entre sí, las cuales deben ser lo suficientemente fuertes como para prevenir la fragmentación del gránulo durante las operaciones de manipulación siguientes.

En este orden de ideas, el porcentaje de polvo fino generado al hacer la evaluación granulométrica de los granulados obtenidos con las dispersiones acuosas de PVP K-90, presentó un aumento en la medida en que disminuyó la concentración del polímero, considerando con este hecho, que los granulados de mayor diámetro medio presentaron mayores interacciones de adhesión entre las partículas, ya que las dispersiones contenían más cantidad del agente aglutinante y para estos casos el porcentaje de polvo fino fue menor (Ver gráfica 8).

Es importante tener en cuenta que el criterio de aceptación, para el Laboratorio Carval Colombia, es un diámetro medio aritmético del producto granulado de al menos 300 micras. En este caso, los granulados obtenidos con las dispersiones acuosas de PVP K-90 al 7 % y 5 % p/v cumplen con esta especificación, mientras que el granulado preparado con la dispersión acuosa de PVP K-90 al 3 % p/v se encuentran con un diámetro medio aritmético por debajo de lo establecido, con un promedio de 231,92 μm , evidenciándose que este último no cumple con la especificación definida por la empresa.

En el análisis de fluidez de los granulados se consideró la evaluación del ángulo de reposo y la determinación de los índices de compresibilidad y de Hausner; para estos parámetro en el Laboratorio Carval Colombia el criterio de aceptación es que la fluidez del material granulado debe ser al menos ADECUADA, de acuerdo con la tabla comparativa establecida en la farmacopea americana (Ver tabla 16) (The United States Pharmacopeial Convention, 2013), ángulo de reposo ≤ 40 , índice de compresibilidad (%) ≤ 20 e índice de Hausner $\leq 1,25$.

De acuerdo con lo anterior, se encontró que para los granulados analizados existe una diferencia estadísticamente significativa para todos los parámetros evaluados (índice de compresibilidad, índice de Hausner y ángulo de reposo) entre un nivel de concentración y otro, presentándose para estos tres parámetros la formación de dos grupos. Un grupo se formó con los granulados obtenidos con las dispersiones acuosas de PVP K-90 al 5 % y 7 % p/v y otro con la dispersión al 3 % p/v (Ver anexo 1).

La formación de estos grupos es resultado de la notoria variabilidad entre el granulado obtenido con la dispersión acuosa al 3 % p/v y las del 5 % y 7% p/v, ya que con estas últimas los granulados presentaron resultados más cercanos respecto a la determinación del ángulo de reposo (28,66 y 29,82, valores que indican propiedades de flujo excelente), índice de Hausner (1,14 y 1,15, valores que indican fluidez buena) e índice de compresibilidad (12,3 y 12,8, valores que indican fluidez buena), mientras que con la dispersión del polímero al 3 % p/v los granulados tuvieron otro comportamiento.

Aunque el granulado preparado con la dispersión acuosa del polímero al 3 % p/v presentó un alto porcentaje de polvo fino, los resultados de los índices de compresibilidad (7,5 %) y de Hausner (1,08) permitieron clasificar este granulado en la categoría de excelente. Para el ángulo de reposo el valor que fue determinado (23,73 °) no está dentro de la clasificación de las propiedades de flujo (Tabla 16), pero se acerca notoriamente a la de excelente, sin embargo, debe aclararse que para poder realizar la prueba de determinación del ángulo de reposo para este último granulado (3 %) fue necesario generar una ayuda mecánica haciendo golpeteos constantes al embudo, ya que el granulado se quedaba atascado en la parte más angosta del recipiente debido a su heterogeneidad en el tamaño de partícula, por la presencia de grandes aglomerados y un alto porcentaje de polvo fino (20,34 %).

Siguiendo con el análisis de estos granulados estudiados se encontró que el tiempo de granulación disminuyó a medida que aumento la concentración de los polímeros en las dispersiones, esto se explica principalmente considerando que para preparar las dispersiones se utilizó una concentración p/p del polímero, lo cual hizo que para alcanzar la concentración establecida fuera necesario variar la cantidad de agua según cada preparación, de esta forma la dispersión al 3 % contenía mayor cantidad de agua y la dispersión al 7 % menos cantidad,

influyendo notoriamente en los tiempos de proceso para lograr obtener el granulado (ver gráfica 9).

Con lo mencionado en este apartado, se concluye que la dispersión acuosa con la cual se obtuvo un granulado con las mejores características fue la concentración al 7% p/v, además que con ésta se tuvo un menor tiempo de granulación, y un menor porcentaje de polvo fino (Ver gráfica 10). El tratamiento estadístico de los datos se encuentra en el Anexo 1.

7.5.2 Ensayos realizados a los granulados obtenidos con las dispersiones acuosas de Carboximetilcelulosa sódica F1-300

Para estas pruebas se eligieron tres de las concentraciones de CMC-Na F1-300 en dispersión acuosa, las cuales fueron 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v, para preparar los granulados y posteriormente hacer el análisis granulométrico y los ensayos de fluidez.

Respecto al diámetro medio aritmético, se realizó el análisis de los datos encontrando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media del diámetro medio aritmético entre un nivel de concentración y otro (442,16 μm , 557,58 μm y 429,02 μm para las dispersiones al 1,2 %, 1,6 % y 2,0 % p/v respectivamente) (Ver anexo 1).

Este hecho coincide con el comportamiento obtenido para los datos del diámetro medio de los granulados preparados con PVP K-90. Sin embargo, en este caso el diámetro no aumenta en relación con el incremento de la concentración, como ocurre con los granulados obtenidos con PVP K-90, y se evidencia que para el granulado preparado con la concentración de 1,6 % el diámetro medio aritmético es mayor (557,58 μm), con un porcentaje de polvo fino menor que para los otros casos (Ver gráfica 12). Este comportamiento puede explicarse considerando que al 2 % p/v la dispersión de CMC-Na F1-300 cuenta con una alta viscosidad lo que genera que no haya una distribución uniforme en el momento de la aplicación de la dispersión a la Lactosa monohidrato para formar el granulado. Se ha de tener en cuenta que el tamaño de gotícula aumenta con la viscosidad, por lo que la viscosidad es un factor crítico que debe controlarse (Lerín, Santamaría, & Busquets, 2008).

De otro lado, para la dispersión al 1,2 % p/v se tuvo un mayor porcentaje de polvo fino, entendiéndose que no se generó una fuerte unión de las partículas del polvo en el momento de obtenerse el granulado (Ver gráfica 9).

Los valores del diámetro medio aritmético obtenidos con cada uno de los granulados que fueron evaluados cumplen con la especificación del tamaño de partícula establecido por el Laboratorio Carval Colombia (300 micras).

En el análisis de fluidez se consideró la evaluación del ángulo de reposo y la determinación de los índices de compresibilidad y de Hausner. Para los granulados evaluados se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media para todos los parámetros evaluados entre un nivel de concentración y otro, presentándose en todos los casos la formación de dos grupos, uno con los granulados obtenidos con las dispersiones acuosas de CMC-Na F1-300 al 1,6 % y 2,0 % p/v y otro con la dispersión al 1,2 % p/v (Ver anexo 1).

En el caso del ángulo de reposo, la fluidez de los granulados se clasifica como excelente para el primer grupo y buena para el segundo. Según la teoría el valor del ángulo de reposo será alto si el polvo es cohesivo y bajo si no lo es. Entonces, se puede decir que a menor ángulo de reposo existe mayor fluidez porque se generan menores fuerzas de cohesión, es decir que las partículas no van a tener tanta interacción y podrán fluir mejor (Staniforth, 2004). Estos resultados de la fluidez de los granulados son acordes con la especificación establecida por la empresa objeto de estudio. Para los resultados de los índices de Hausner y de compresibilidad se tuvo que los granulados obtenidos con las dispersiones del primer grupo se clasifican en la escala de fluidez como buenos comparados con el granulado obtenido con la dispersión acuosa de CMC-Na F1-300 al 1,2 % p/v que se clasifica según este mismo criterio como excelente. No obstante, cabe reiterar que con este último se obtuvo un mayor porcentaje de finos y con el granulado preparado con la dispersión acuosa de CMC-Na F1-300 al 1,6 % p/v el menor porcentaje de estos.

Continuando con los resultados obtenidos para el tiempo de granulación, se evidencia que éste disminuyó a medida que aumentó la concentración del polímero en las dispersiones acuosas. Esto se explica principalmente considerando que para preparar las dispersiones se utilizó una concentración p/p del polímero, lo cual hizo que para alcanzar la concentración establecida fuera necesario variar la cantidad de agua según cada preparación, de esta forma la dispersión al 1,2 % contenía mayor cantidad de agua y la dispersión al 2,0 % menor cantidad, influyendo notoriamente en los tiempos de proceso para lograr obtener el granulado (Ver gráfica 11).

Con lo mencionado en este apartado, se concluye que la dispersión acuosa con la cual se obtuvo un granulado con las mejores características fue la concentración al 1,6 % p/v, partiendo del hecho de que fue el granulado con el mayor diámetro medio aritmético y para el propósito de obtener productos tipo granulado se hace necesario contar con partículas con tamaños ligeramente grandes que permitan su posterior almacenamiento y distribución sin afectar la integridad del gránulo. El tratamiento estadístico de los datos se encuentra en el Anexo 1.

7.6 TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO

El tiempo de conservación para la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v fue determinado para establecer las condiciones de almacenamiento y duración de la dispersión preparada, reportándose para el primer ensayo microbiológico una contaminación alta por levaduras y aerobios mesófilos luego de 10 días de exposición a temperatura ambiente (25 °C); por lo que se decidió hacer un nuevo ensayo al quinto y sexto día de exposición. Los resultados de estos últimos análisis revelaron que las muestras de las dispersiones acuosas del polímero PVP K-90 al 7 % p/v analizadas al quinto y sexto días de exposición cumplen con los parámetros establecidos y no presentan resultados por fuera de especificación.

El tiempo de conservación para la dispersión acuosa de CMC-Na F1-300 al 1,6 % también fue evaluado para establecer las condiciones de almacenamiento y duración de esta dispersión. Se pudo establecer el cumpliendo con las especificaciones al realizar los análisis microbiológicos en un primer ensayo, luego de 10 días de exposición a temperatura ambiente (25 °C).

Al comparar los resultados obtenidos de los análisis microbiológicos para las dispersiones acuosas de PVP K-90 al 7 % p/v y CMC-Na F1-300 al 1,6 %, esta última resulto con contaminación microbiológica en un mayor tiempo de exposición que la dispersión acuosa de PVP K-90.

En este aspecto, es importante mencionar que aunque la Carboximetilcelulosa sódica es hemisintética y tiene en su estructura un componente de origen natural, lo cual hace que exista un riesgo mayor de contaminación microbiológica para este polímero, es decir que se esperaría que resultara contaminada en poco tiempo, por su misma composición, sin embargo se obtuvo un mayor tiempo de conservación. Este hecho se explica debido a la concentración menor que tenía la dispersión de CMC-Na F1-300 comparada con la concentración a la cual fue analizada la dispersión de PVP K-90, lo cual estaría influenciando este resultado.

Es importante resaltar que los resultados aplican solamente a las muestras analizadas, las cuales fueron preparadas bajo condiciones asépticas, en recipientes estériles y con agua purificada, como se indica en la metodología. Sin embargo, se recomienda repetir los ensayos teniendo en cuenta que éstos fueron realizados con una cantidad de muestra pequeña y se requiere tener una valoración que sea consistente con las cantidades futuras que se necesitaran preparar para hacer un lote de producción.

8. CONCLUSIONES

- Las fichas técnicas construidas con los datos obtenidos de los ensayos realizados a las diferentes concentraciones de las dispersiones acuosas homogéneas de los polímeros Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300, contienen información útil para el Laboratorio Carval Colombia, puesto que permitirán disponer de información relacionada con las características fisicoquímicas y de funcionalidad de estos agentes aglutinantes, contribuyendo al avance en nuevos desarrollos de productos sólidos tipo granulados.
- La evaluación en estado sólido de los polímeros Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300, mostró resultados conforme con lo descrito en el Handbook of Pharmaceutical Excipients para las características organolépticas y con lo establecido en la farmacopea americana (USP36 NF31) con relación a la humedad.
- El método de preparación de las dispersiones acuosas homogéneas del agente aglutinante PVP K-90 fue mejor en agua a temperatura ambiente (23 °C) y para la CMC-Na F1-300 el proceso de obtención de una dispersión homogénea se hizo más óptimo en caliente, con agua a 70 °C, de acuerdo con las propiedades que presenta cada polímero en dispersión acuosa.
- El pH de las dispersiones acuosas de PVP K-90 y CMC-Na F1-300 tuvo una mínima variabilidad para ambos polímeros a las concentraciones estudiadas, lo cual corrobora la inalterabilidad de este parámetro dentro del rango de concentraciones evaluadas.
- La densidad relativa (peso específico) aumentó en función del incremento de la concentración de los polímeros en las dispersiones acuosas, considerando que la masa del líquido se incrementa en la medida en que la concentración de los polímeros aumenta.
- Los resultados de la evaluación de las dispersiones acuosas homogéneas de los polímeros objeto de estudio muestran una tendencia del aumento de la viscosidad en relación con el incremento de la concentración, teniendo una influencia considerable en las características granulométricas y de fluidez de los granulados obtenidos mediante la técnica de fluidización.

- El flujo de las dispersiones acuosas de PVP K-90 y de CMC-Na no tuvo una influencia significativa con respecto al cambio de concentración, considerando que el rango de variación de la viscosidad entre las dispersiones trabajadas no alteró la capacidad de la bomba peristáltica acoplada al equipo donde se realizaron las determinaciones de flujo.
- De la evaluación que se realizó al polímero PVP K-90 (comercialmente denominada como Kollidon K-90) en dispersión acuosa homogénea al 7 % p/v se obtuvo un granulado con un diámetro medio aritmético considerablemente alto que puede ser utilizado en la producción de granulados, además con las características de fluidez que se le analizaron estuvo en la clasificación de excelente y bueno. De otro lado, se evidenció que al ser la dispersión acuosa más concentrada de las cinco estudiadas, pudo prepararse con un volumen bajo de agua, generando el menor tiempo de granulación, lo que a nivel de producción a gran escala puede generar un menor tiempo en proceso.
- El polímero CMC-Na F1-300 en dispersión acuosa homogénea al 1,6 % p/v, presentó un granulado con el mayor diámetro medio aritmético lo que es adecuado en la producción de granulados como forma posológica, además, las características de fluidez conferidas al granulado se encuentran calificadas como excelente para el ángulo de reposo y buenas con relación a los índices de Compresibilidad y de Hausner, considerándose también que fue el granulado con el que se generó un menor porcentaje de polvo fino.
- El tiempo de conservación de la dispersión acuosa de PVP K-90 al 7 % p/v fue menor comparado con la dispersión acuosa de Carboximetilcelulosa sódica F1-300 al 1,6 % p/v que al ser analizada al décimo día de exposición cumplió con los parámetros establecidos según las especificaciones, resultados que se relacionan con las diferencias de concentración trabajadas para cada polímero.
- Se espera que la información sintetizada en este trabajo para el Laboratorio Carval Colombia, contribuya de manera significativa a los futuros desarrollos y estudios en la etapa de preformulación, asegurando la reproducibilidad de los ensayos y la calidad de los productos.
- Las formas farmacéuticas sólidas tipo granulado 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 producto con buena fluidez y un bajo porcentaje de finos.

9. RECOMENDACIONES

- Con el desarrollo del presente trabajo se logró obtener las fichas técnicas de los agentes aglutinantes Polivinilpirrolidona K-90 y Carboximetilcelulosa sódica F1-300, donde se sintetiza la información recopilada de los análisis realizados, con las cuales puede iniciarse el planteamiento de nuevos ensayos a nivel de investigación y desarrollo optimizando los procesos y logrando implementar el uso de estos polímeros según sus mejores condiciones y características propias, para contribuir al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas sólidas tipo granulado de uso veterinario.
- Considerando que los ensayos para establecer el tiempo y condiciones de conservación de las dispersiones fueron realizados a una escala piloto, es importante realizar el análisis microbiológico de una cantidad mayor del agente aglutinante que se prepara a nivel industrial para verificar los resultados que se obtuvieron en pequeña escala y obtener resultados reproducibles del ensayo.
- Es relevante, que los laboratorios interesados en la fabricación de productos con alta calidad, seguridad y eficacia, cuenten con áreas de investigación y desarrollo enfocadas en la evaluación de características fisicoquímicas y de funcionalidad de las materias primas y de los materiales que se incluirán en la formulación del producto final, con el fin de disponer de la información pertinente que les proporcione las bases para hacer la extrapolación a procesos de escala industrial.
- Es importante considerar que los resultados de los granulados evaluados fueron obtenidos al trabajar con una matriz específica de Lactosa monohidrato, lo que pone de manifiesto que se debe considerar hacer los ensayos con principio activo, para comparar como la incorporación de otros materiales influye en los resultados del presente trabajo.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Alderborn, G. (2004). Comprimidos y Compactación. En M. Aulton, *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (págs. 407 - 408). Madrid: Elsevier.
- Ando, H., & Radebaugh, G. (2003). Preformulación. En J. Remington, *Farmacia: ciencia y práctica de la farmacia* (págs. 816-836). Buenos Aires: Médica panamericana.
- Arinaitwe, E., & Pawlik, M. (02 de Enero de 2014). Dilute solution properties of carboxymethyl celluloses of various molecular weights and degrees of substitution. *Carbohydrate Polymers*, 99, 423 - 431.
- Barbucci, R. (2009). *Hydrogels. Biological properties and applications* . Milan : Springer .
- Carval Colombia. (06 de Junio de 2010). Manejo Termohigrómetro. *Procedimiento operativo estandarizado 5-1-I0594*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (07 de Octubre de 2009). Manejo Nevera Haceb. *Procedimiento operativo estandarizado 5-1-I0716*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo Analizador de Humedad. *Procedimiento operativo estandarizado 5-1-I0593*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo Balanza de Precisión. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0554*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo de la Plancha de Calentamiento. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-I0667*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (07 de Mayo de 2010). Manejo del Viscosímetro. *Procedimiento operativo estandarizado 5-1-I0618*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (07 de Julio de 2011). Manejo Granulador Lecho Fluido MFB-III. *Procedimiento operativo estandarizado 5-3-I0706*. Cali, Valle, 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 5-1-10553*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (25 de Octubre de 2013). Manejo Karl Fischer. *Procedimiento operativo estandarizado 5-1-10592*. Cali, Valle, Colombia.
- Carval Colombia. (s.f.). *Certificaciones del Laboratorio Carval Colombia*. Recuperado el 03 de Noviembre de 2013, de <http://www.carval.com.co/certificaciones>
- Carval Colombia. (s.f.). *Historia del laboratorio Carval Colombia*. Recuperado el 03 de Noviembre de 2013, de Carval: <http://www.carval.com.co/historia>
- Carval Colombia. (s.f.). *Productos del laboratorio Carval colombia*. Recuperado el 04 de Junio de 2014, de <http://www.carval.com.co/productos>
- Carval de Colombia. (01 de Junio de 2010). Manejo Balanza Analítica. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-10555*. Cali, Valle , Colombia.
- Carval de Colombia. (12 de Mayo de 2010). Manejo Estufa de Secado. *Procedimiento Operativo Estandarizado 5-1-10732*. Cali, Valle, Colombia.
- Chatterjee, A., & Das, B. (2013). Radii of gyration of sodium carboxymethylcellulose in aqueous and mixed solvent media from viscosity measurement. *Carbohydrate Polymers*, 1297-1303.
- Chik, Z., & Vallejo, L. E. (2005). Characterization of the angle of repose of binary granular materials. *Canadian Geotechnical Journal*, 42(2), 683-692. doi:10.1139/T04-118.
- CIMA Industries Inc. Pharmaceutical equipment. (2008). manual de operación lacho Fluido MFB-III MO-LF-001-08.
- Díaz, A. (2009). *Diseño Estadístico de experimentos* (Segunda ed.). Medellín: Universidad de Antioquia.
- Fernández, I. J. (2001). Polímeros en solución y aplicaciones de los polímeros en la industria petrolera. *PDVSA-Intevep*.

- ICEX, I. E. (2005). *El sector de productos farmacéuticos para uso veterinario en Colombia*. Recuperado el 29 de 05 de 2014, de Notas sectoriales: Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Bogotá: http://www.exportapymes.com/documentos/productos/le1901_colombia_productos_farmacuticos_veteri.pdf
- Jones, D., Walker, G., Ma, H., & Andrews, G. (Noviembre de 2010). Low shear granulation of pharmaceutical powders: Effect of formulation on granulation and tablet properties. *Chemical Engineering Journal*, 164, 442 - 448.
- Kivikero, N., Murtomaa, M., Antikainen, O., Hatara, J., Juppo, A., & Sandler, N. (2011). Rapid formulation screening with a Multipart Microscale Fluid bed Powder processor . *Pharmaceutical Development & Technology*, 358 - 366.
- Lerín, I., Santamaría, F., & Busquets, M. (Marzo-Abril de 2008). Diseño de variables en procesos de escalonado granulación-recubrimiento en lecho fluido. *Tecnología Industrial(139)*, 68-77.
- Malcom, S., & Aulton, M. (2004). Granulación. En M. Aulton, *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (págs. 365-373). Barcelona: Elsevier.
- Patel, T. B., & Makwana, S. H. (2010). Influence of process variables on physicochemical properties of the granulation mechanism of diclofenac sodium in fluid bed granulation. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review & Research*, 61 - 65.
- Porter, W. R. (2009). Drug stability and degradation studies. En Y. Qui, Y. Chen, & G. Zhang, *Developing solid oral dosage forms pharmaceutical theory and practice* (pág. 116). New York: Elsevier.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients* (Sexta ed.). Chicago: Pharmaceutical press.
- Rudnic, E., & Schwartz, J. (2003). Formas farmacéuticas orales sólidas. En J. Remington, *Remington: ciencia y practica de la farmacia* (págs. 996 - 1010). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Staniforth, J. (2004). Flujo de polvo. En M. Aulton, *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (pág. 201). Barcelona: Elsevier.

- The United States Pharmacopeial Convention. (2013). *Farmacopea de los Estados Unidos de America 36. Formulario nacional 31*. Rockville.
- Uniersidad 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.
- Vila, J. L. (2001). Formas sólidas orales. En J. L. Vila, *Tecnología farmacéutica, formas farmacéuticas* (págs. 94 - 121). Madrid: Síntesis S.A.
- Vitor, F., & Ferreira, L. (2012). *Hydrogels. Synthesis, Charaterization and Applications*. New York: Nova Science Publishers.
- Wells, J. (2004). Preformulacion farmacéutica: propiedades fisicoquímicas de las sustancias farmacológicas. En M. Aulton, *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (pág. 114). Madrid: Elsevier.
- York, P. (2004). Principios científicos del diseño de las formas farmacéuticas. En M. Aulton, *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (pág. 01). Barcelona: Elsevier.

11. LISTADO DE ABREVIATURAS

Amb.: Ambiente.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

BASC: Business Alliance for Secure Commerce (Alianza Empresarial para un Comercio Seguro).

CMC-Na: Carboximetilcelulosa sódica.

cP: Centipoise.

g: Gramos.

min: Minuto.

mL: Mililitro.

PVP K-90: Polivinilpirrolidona K-90

RSD: Desviación estándar relativa.

Temp.: Temperatura.

USP36 NF31: Farmacopea de los Estados Unidos de América 36. Formulario Nacional 31.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

ρ : Densidad.

μm : Micrómetro.

\bar{X} : Promedio.

12. ANEXOS

Anexo 1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA EN EL ANÁLISIS DE FLUJO, ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO Y DE FLUIDEZ

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

Clase de diseño: Modelo multifactorial categórico.

Factores:

A: Concentración (% p/v)

B: Agitación

Respuesta: Flujo (mL/min).

A1.1.1. EVALUACIÓN DEL FLUJO PARA LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (PVP K-90)

Tabla A1.1. Análisis de Varianza para Flujo - Suma de Cuadrados Tipo III.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Concentración	14,5	4	3,625	2,79	0,0858
B:Agitación	0,2	1	0,2	0,15	0,7031
INTERACCIONES					
AB	2,3	4	0,575	0,44	0,7757
RESIDUOS	13,0	10	1,3		
TOTAL (CORREGIDO)	30,0	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 A1.2. Prueba de múltiples rangos para flujo por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD.

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
6%	4	24,75	X
7%	4	25,25	XX
5%	4	26,50	XX
4%	4	26,50	XX
3%	4	27,00	X

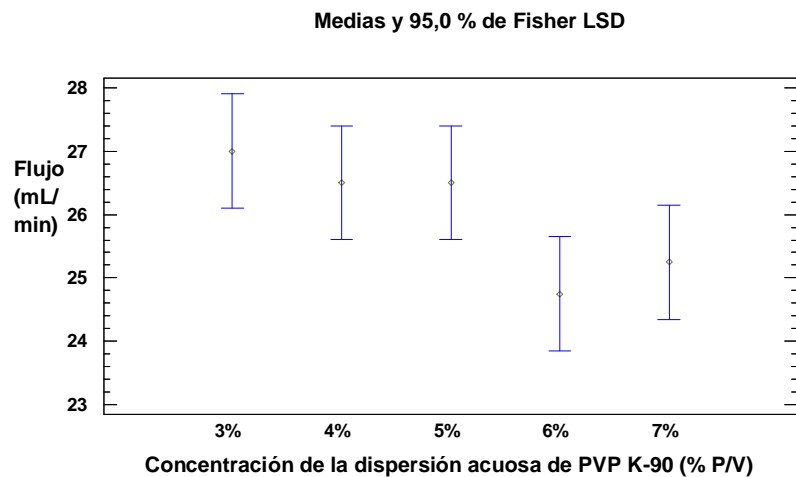
En la tabla A1.2 se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's.

En la tabla A1.3 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. En la tabla se muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. Se ha colocado un asterisco junto a 1 par, indicando que este par muestra 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.

Tabla A1.3. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
3% - 4%		0,5	1,79639
3% - 5%		0,5	1,79639
3% - 6%	*	2,25	1,79639
3% - 7%		1,75	1,79639
4% - 5%		0	1,79639
4% - 6%		1,75	1,79639
4% - 7%		1,25	1,79639
5% - 6%		1,75	1,79639
5% - 7%		1,25	1,79639
6% - 7%		-0,5	1,79639

* indica una diferencia significativa.



Gráfica A1.1. Prueba de múltiples rangos.

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

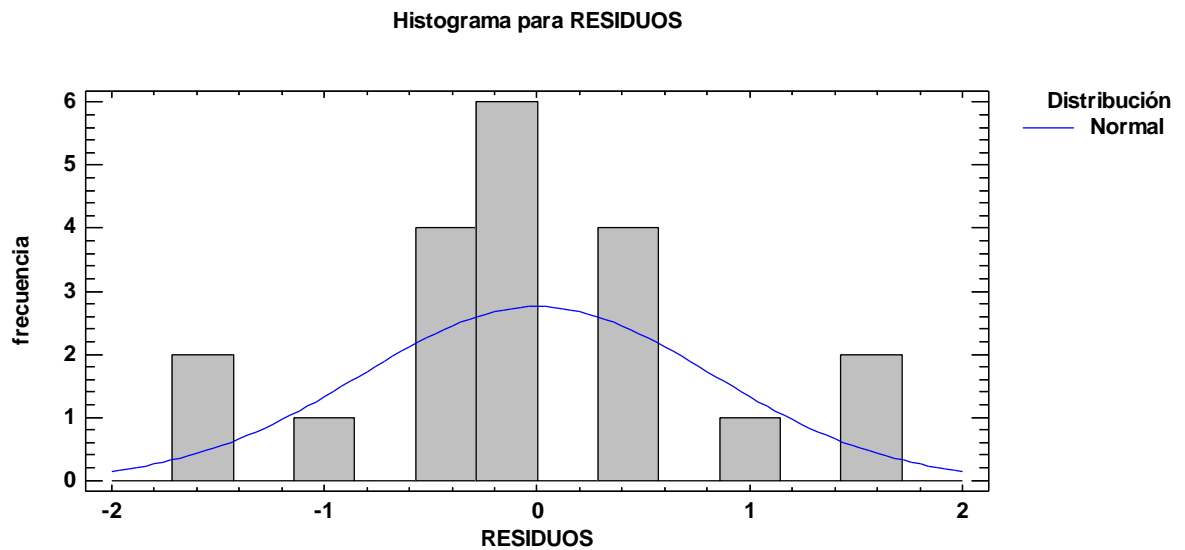
NORMALIDAD

En la tabla A1.4 se muestran 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.

Tabla A1.4. Pruebas de Normalidad para residuos.

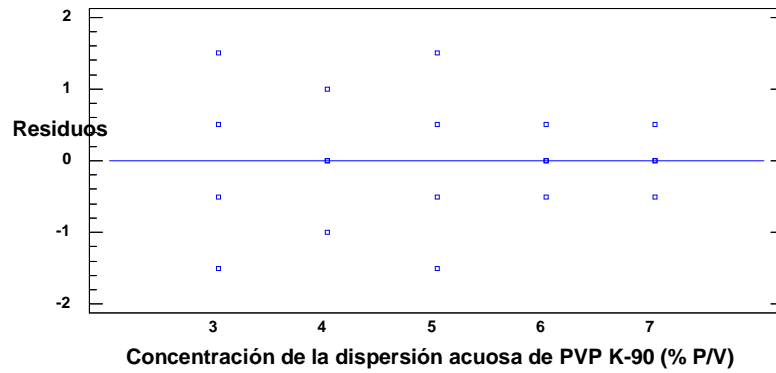
Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,945167	0,311815

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.



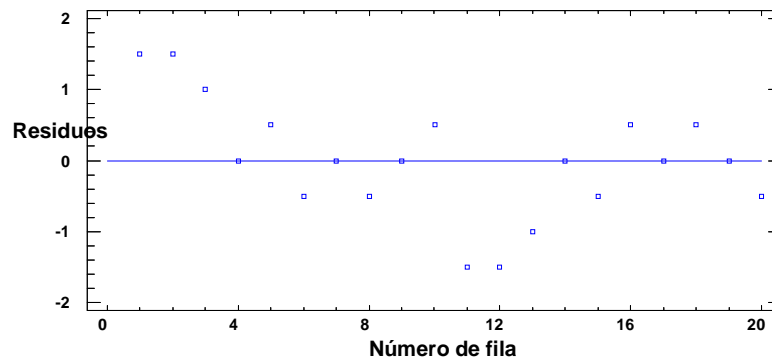
Gráfica A1.2. Prueba de normalidad.

Gráfico de Residuos para Flujo



Gráfica A1.3. Homogeneidad de la varianza.

Gráfico de Residuos para Flujo



Gráfica A1.4. Independencia del error.

A1.1.2. EVALUACIÓN DEL FLUJO PARA LAS DISERSIONES ACUOSAS DE CARBOXIMILCELULOSA SÓDICA F1-300

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.

Tabla A1.5. Análisis de Varianza para Flujo - Suma de Cuadrados Tipo III.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Concentración	2,8	4	0,7	0,41	0,7965
B:Agitación	20,0	1	20,0	11,76	0,0064
INTERACCIONES					
AB	6,0	4	1,5	0,88	0,5083
RESIDUOS	17,0	10	1,7		
TOTAL (CORREGIDO)	45,8	19			

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

Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que un valor-P es menor que 0,05, este factor (agitación) tiene un efecto estadísticamente significativo sobre Flujo con un 95,0% de nivel de confianza.

En la tabla A1.6, 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 A1.6. Prueba de múltiples rangos para flujo por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD.

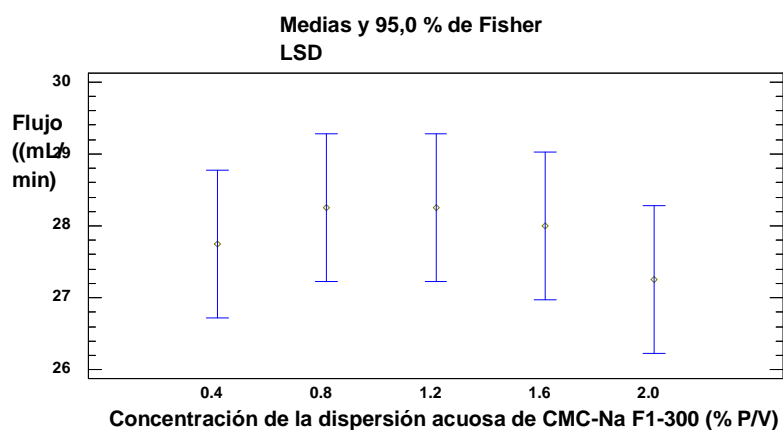
Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
2.0	4	27,25	X
0.4	4	27,75	X
1.6	4	28,0	X
1.2	4	28,25	X
0.8	4	28,25	X

En la tabla A1.7 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La tabla muestra 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.

Tabla A1.7. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0.4 - 0.8		-0,5	2,05425
0.4 - 1.2		-0,5	2,05425
0.4 - 1.6		-0,25	2,05425
0.4 - 2.0		0,5	2,05425
0.8 - 1.2		0	2,05425
0.8 - 1.6		0,25	2,05425
0.8 - 2.0		1,0	2,05425
1.2 - 1.6		0,25	2,05425
1.2 - 2.0		1,0	2,05425
1.6 - 2.0		0,75	2,05425

* indica una diferencia significativa.



Grafica A1.5. Prueba de múltiples rangos.

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

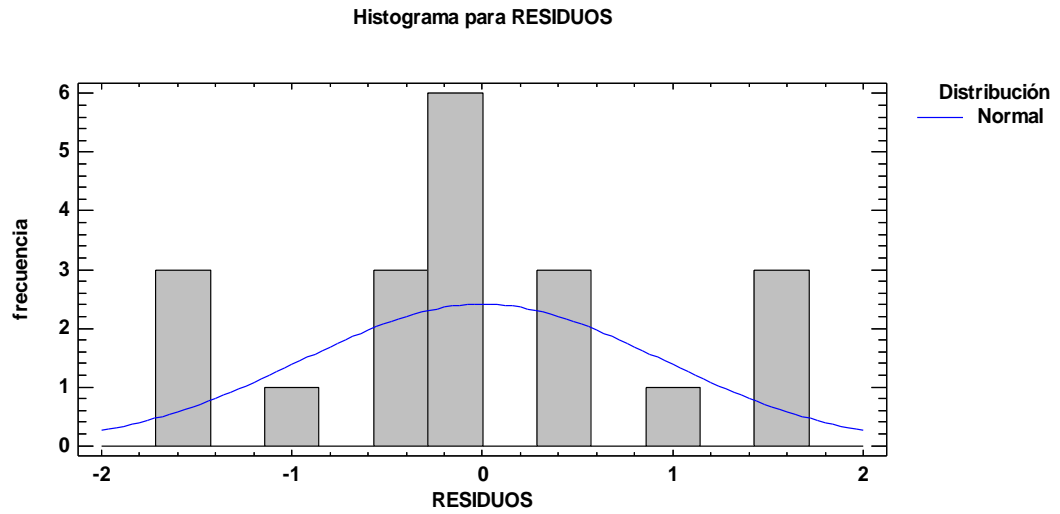
NORMALIDAD

La tabla A1.8 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.

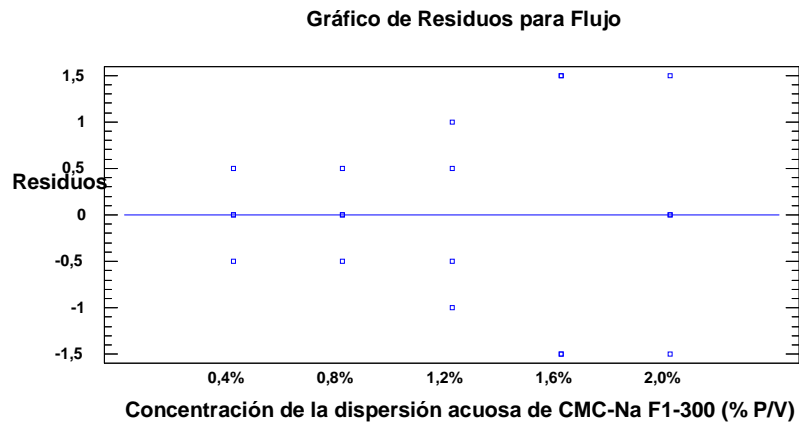
Tabla A1.8. Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,926761	0,141447

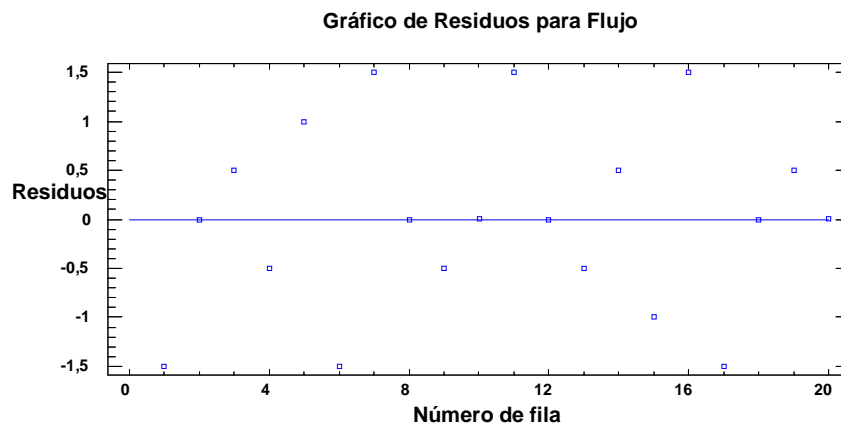
Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1.6. Prueba de normalidad.



Gráfica A1.7. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.8. Independencia del error.

A1.2. VARIABLES INVOLUCRADAS EN EL ANÁLISIS GRANULMÉTRICO Y DE FLUIDEZ PARA LOS GRANULADOS OBTENIDOS CON LAS DISPERSIONES ACUOSAS DE LOS POLÍMEROS EN ESTUDIO

Clase de diseño: Modelo ANOVA.

Factor: Concentración % p/v (tres niveles).

Respuesta: Diámetro medio aritmético (μm), Ángulo de reposo ($^\circ$), índice de Hausner, índice de compresibilidad (%).

A1.2.1. POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (PVP K-90)

A1.2.1.1. DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO

Tabla A1.9. ANOVA para diámetro medio aritmético por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	143571,	2	71785,6	567,81	0,0000
Intra grupos	758,551	6	126,425		
Total (Corr.)	144330,	8			

La tabla ANOVA (A1.9) descompone la varianza del 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 567,81, 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 y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

En la tabla A1.10 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 A1.10. Prueba de múltiples rangos para diámetro medio aritmético por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD.

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	231,917	X
5	3	413,443	X
7	3	539,64	X

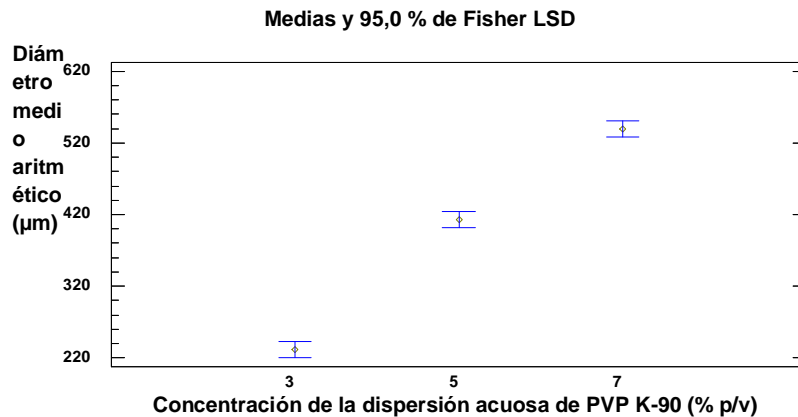
En la tabla A1.11 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La tabla muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.

Tabla A1.11. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
3 - 5	*	-181,527	22,4642
3 - 7	*	-307,723	22,4642
5 - 7	*	-126,197	22,4642

* indica una diferencia significativa.

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 A1.9. Prueba de múltiples rangos.

VERIFICCIÓN DE SUPUESTOS

NORMALIDAD

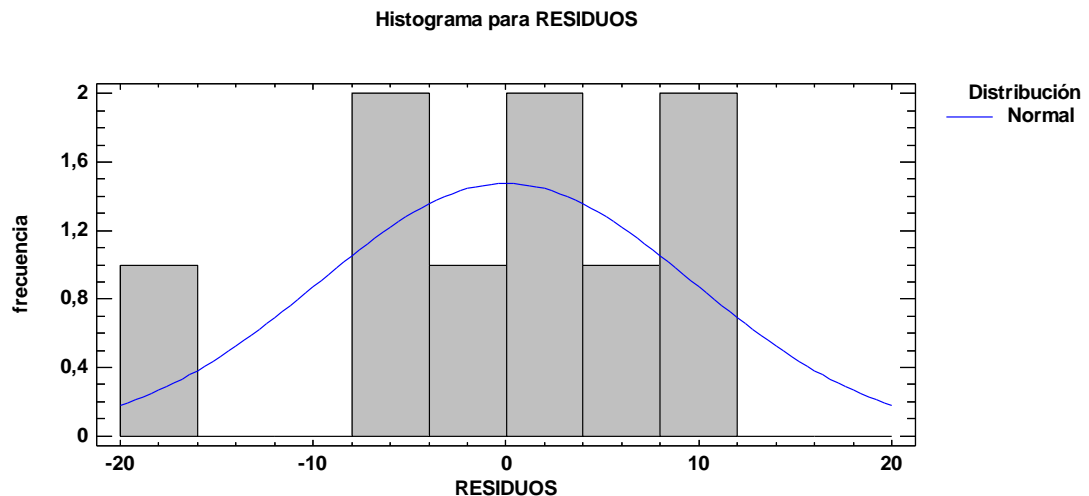
En la tabla A1.12 se muestran los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos.

Tabla A1.12. Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,951232	0,697198

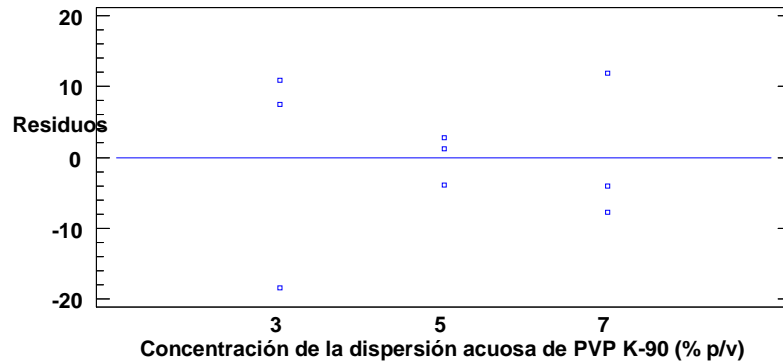
En la tabla A1.12 se muestran los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk está basada en la comparación de los cuartiles de la distribución normal ajustada a los datos.

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.



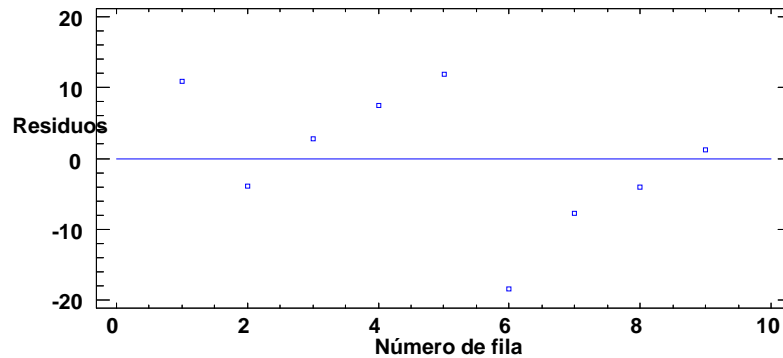
Gráfica A1.10. Prueba de normalidad.

Gráfico de Residuos para diámetro medio aritmético



Gráfica A1.11. Homogeneidad de la varianza.

Gráfico de Residuos para diámetro medio aritmético



Gráfica A1.12. Independencia del error.

A1.2.1.2 ÁNGULO DE REPOSO

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 16,4529, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos.

Tabla A1.13. ANOVA para ángulo de reposo por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	62,7135	2	31,3567	16,45	0,0037
Intra grupos	11,4351	6	1,90584		
Total (Corr.)	74,1486	8			

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 y otro, con un nivel del 95,0% de confianza

En la tabla A1.14 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 A1.14. Prueba de múltiple rangos para ángulo de reposo por concentración
Método: 95,0 porcentaje LSD.

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	23,73	X
7	3	28,6567	X
5	3	29,82	X

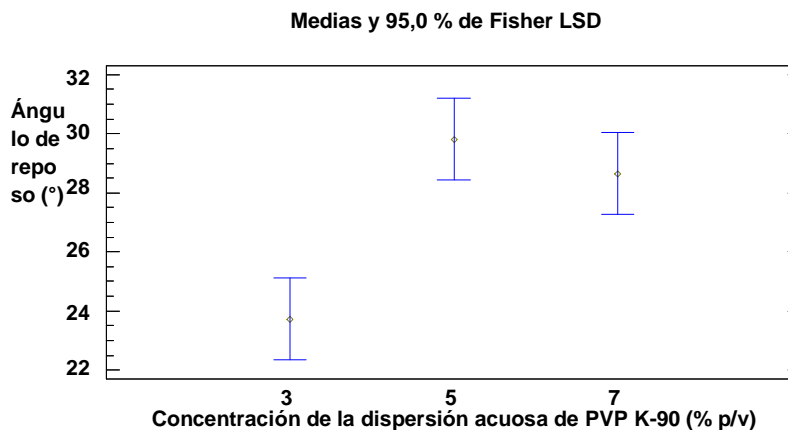
En la tabla A1.15 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras y se muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.

Tabla A1.15. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
3 - 5	*	-6,09	2,75815
3 - 7	*	-4,92667	2,75815
5 - 7		1,16333	2,75815

* indica una diferencia significativa.

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.



Gráfica A1.13. Prueba de múltiples rangos.

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

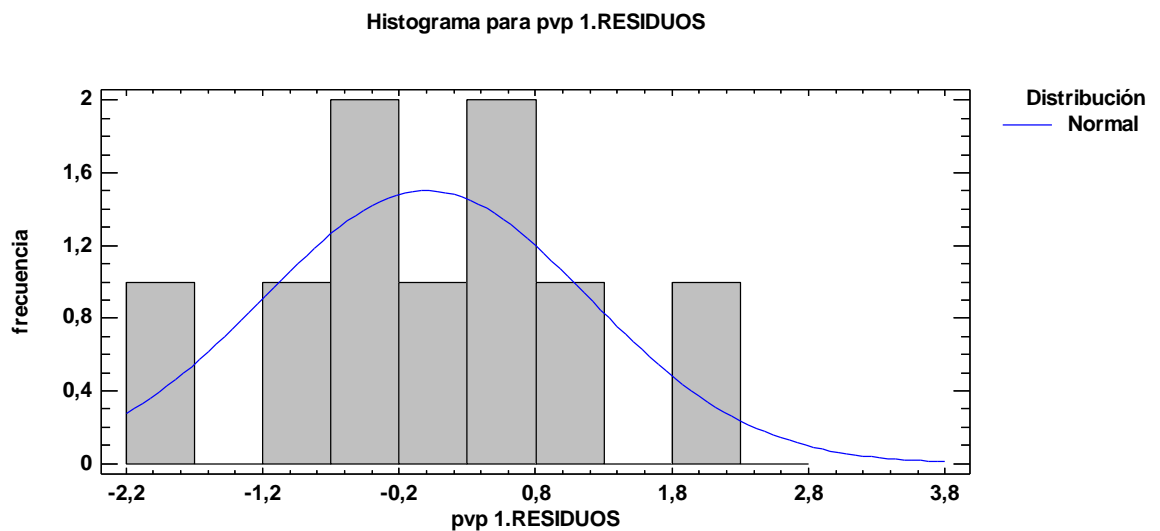
NORMALIDAD

En la tabla A1.16 se presentan 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.

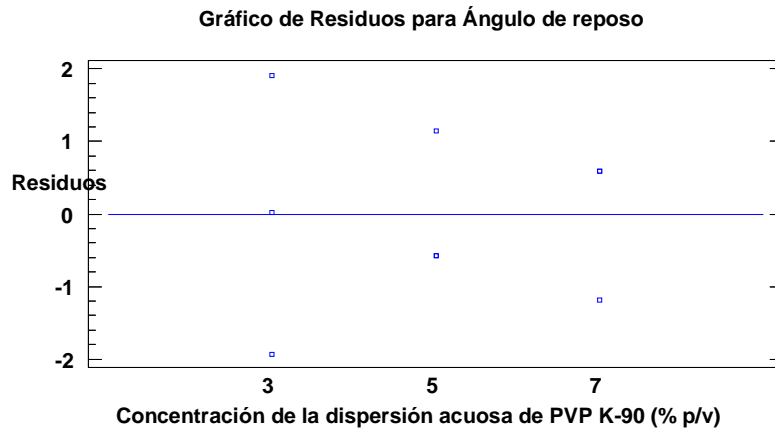
Tabla A1.16. Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,985624	0,984659

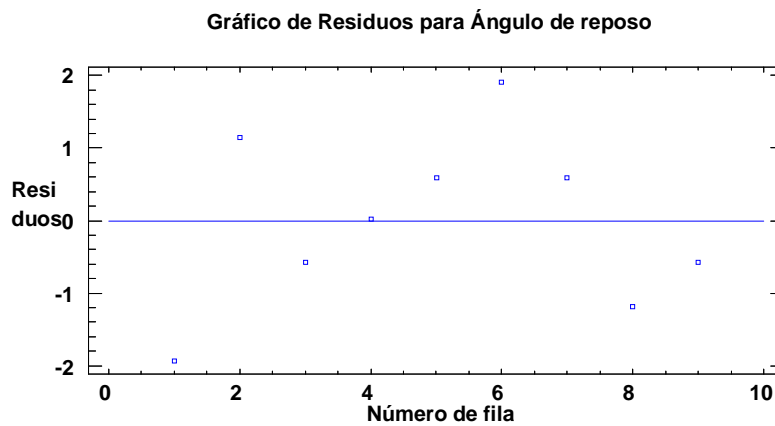
Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1.14. Prueba de normalidad.



Gráfica A1.15. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.16. Independencia del error.

A1.2.1.3. ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD

Tabla A1.17. ANOVA para índice de compresibilidad por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	51,7689	2	25,8844	12,55	0,0072
Intra grupos	12,3733	6	2,06222		
Total (Corr.)	64,1422	8			

La tabla ANOVA descompone la varianza del 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 12,5517, 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.

En la tabla A1.18 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 A1.18. Pruebas de Múltiple Rangos para índice de compresibilidad por concentración Método: 95,0 porcentaje LSD

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	7,46667	X
7	3	12,2667	X
5	3	12,8	X

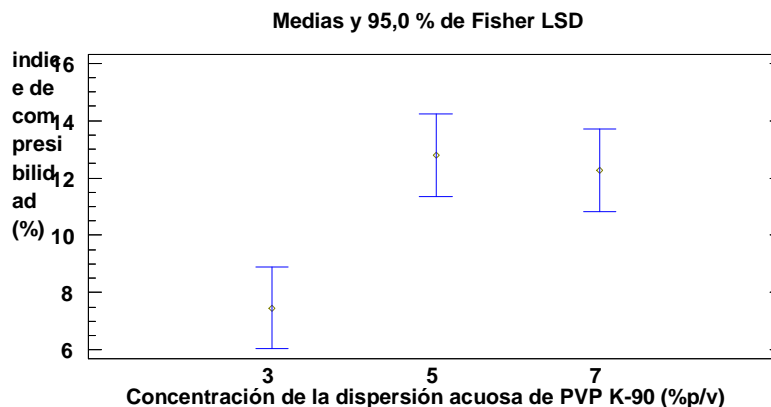
En la tabla A1.19 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras y se muestran las diferencias estimadas entre cada par de medias.

Tabla A1.19. Comparación de múltiples rangos

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
3 - 5	*	-5,33333	2,86907
3 - 7	*	-4,8	2,86907
5 - 7		0,533333	2,86907

* indica una diferencia significativa.

El asterisco al lado de los 2 pares indica que estos muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza.



Gráfica A1.17. Prueba de múltiples rangos

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

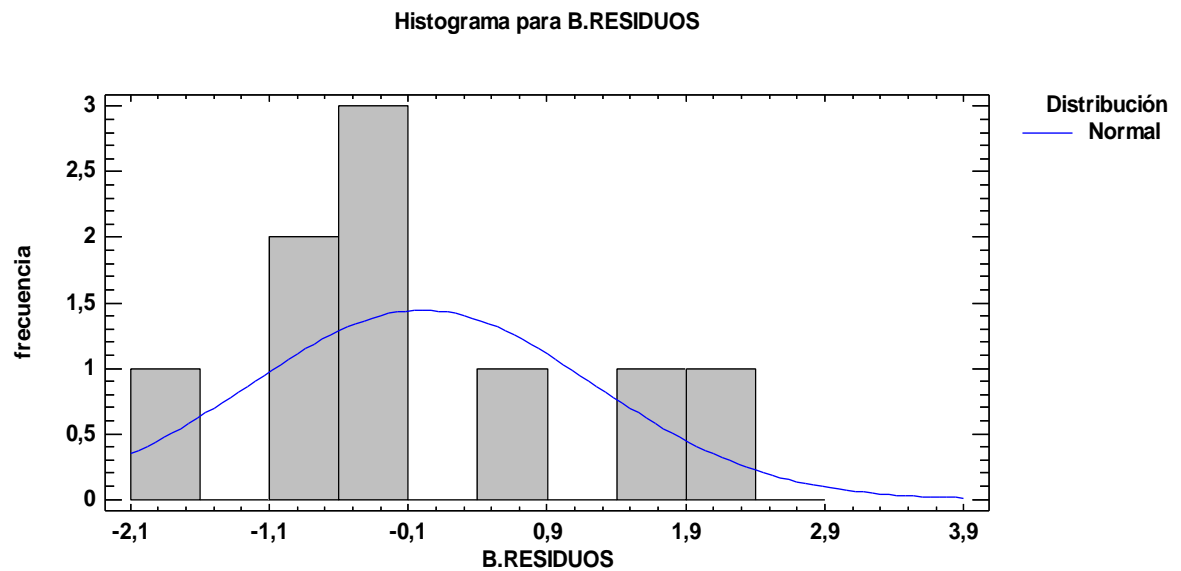
NORMALIDAD

En la tabla A1.20 se encuentran 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.

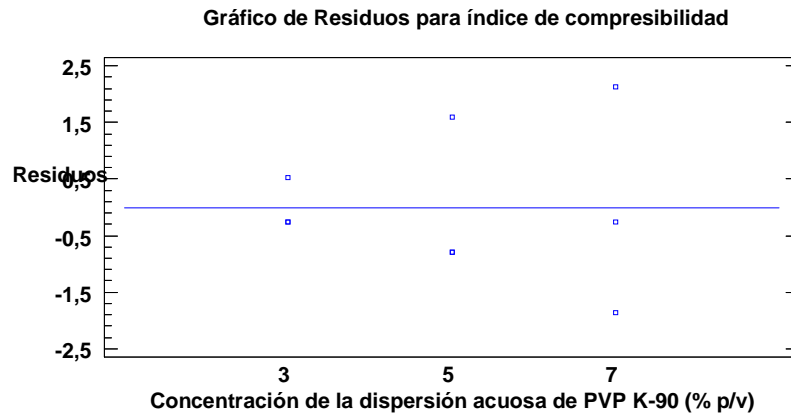
Tabla A1.20 Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,9325	0,499096

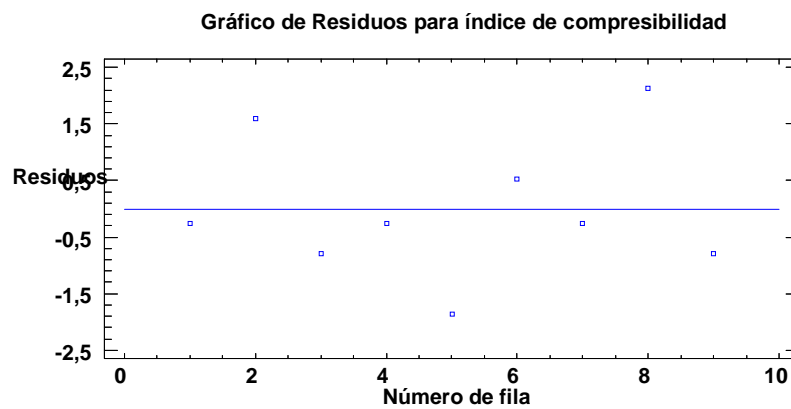
Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor ó igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que B.RESIDUOS proviene de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1.18. Prueba de normalidad.



Gráfica A1.19. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.20. Independencia del error.

A1.2.1.4. ÍNDICE DE HAUSNER

La tabla ANOVA (A1.21) descompone la varianza del 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 12,5517, es el cociente entre el estimado entre grupos y el estimado dentro de grupos.

Tabla A1.21. ANOVA para índice de Hausner por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,00808889	2	0,00404444	12,55	0,0072
Intra grupos	0,00193333	6	0,000322222		
Total (Corr.)	0,0100222	8			

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.

En la tabla A1.22 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 múltiple rangos para índice de Hausner por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD.

concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
3	3	1,08333	X
7	3	1,14333	X
5	3	1,15	X

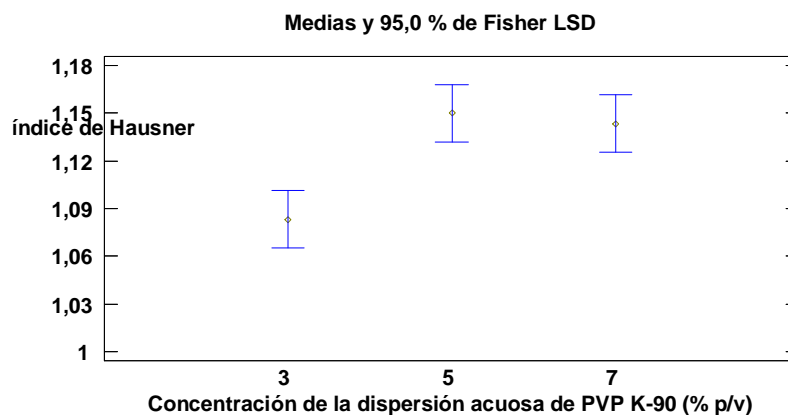
En la tabla A1.23 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras y se muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.

Tabla A1.23. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
3 - 5	*	-0,0666667	0,0358634
3 - 7	*	-0,06	0,0358634
5 - 7		0,00666667	0,0358634

* indica una diferencia significativa.

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.



Gráfica A1.21. Prueba de múltiples rangos.

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.

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

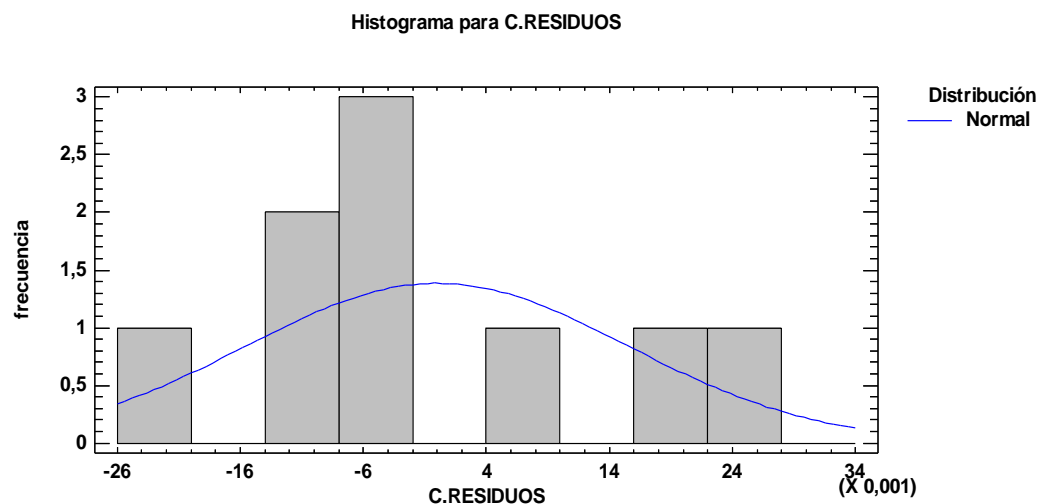
NORMALIDAD

En la tabla A1.24 se presentan 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.

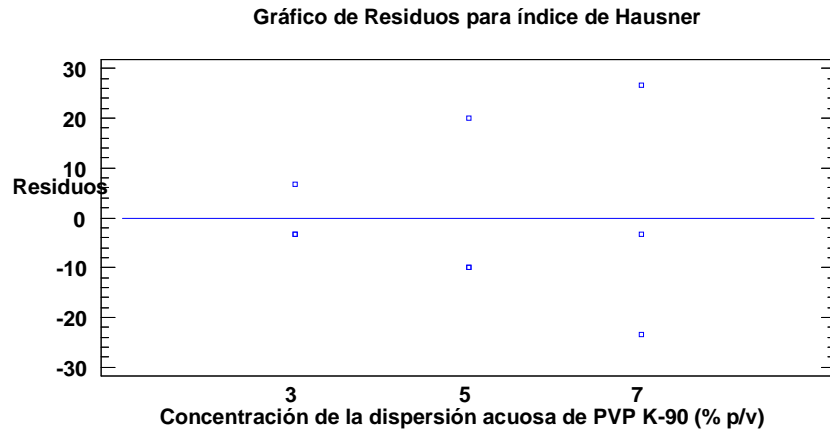
Tabla A1.24. Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,9325	0,499095

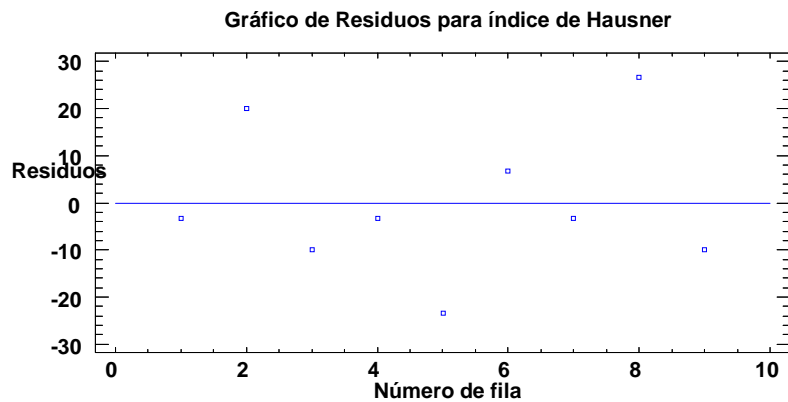
Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que residuos proviene de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1.22. Prueba de normalidad.



Gráfica A1.23. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.24. Independencia del error.

A1.2.2. CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA F1-300

A1.2.2.1. DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO

La tabla ANOVA (A1.25) descompone la varianza del diámetro aritmético en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 270,286, 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 aritmético entre un nivel de concentración y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1.25. Tabla ANOVA para diámetro medio aritmético por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	28418,5	2	14209,2	270,29	0,0000
Intra grupos	315,426	6	52,571		
Total (Corr.)	28733,9	8			

En la tabla A1.26 se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas.

Tabla A1.26. Prueba de múltiple rangos para diámetro medio aritmético por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD

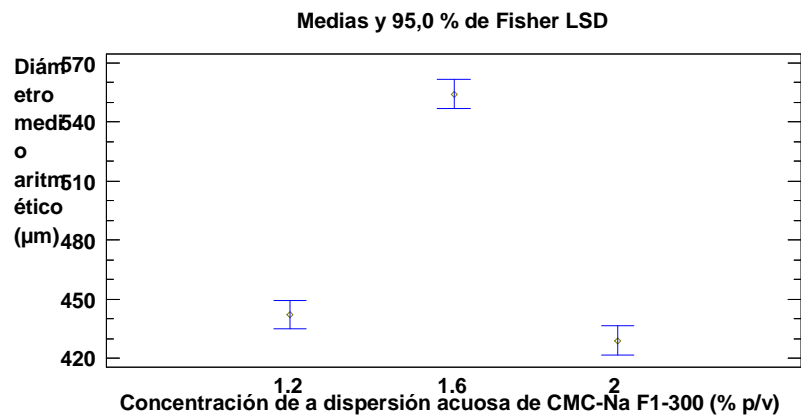
Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
2	3	429,023	X
1.2	3	442,16	X
1.6	3	554,25	X

En la tabla A1.27 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. El asterisco que se encuentra al lado de los 2 pares indica que estos presentan diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla A1.27. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1.2 - 1.6	*	-112,09	14,486
1.2 - 2		13,1367	14,486
1.6 - 2	*	125,227	14,486

* indica una diferencia significativa.



Gráfica A1.25. Homogeneidad de la varianza.

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.

VERIFICACION DE SUPUESTOS

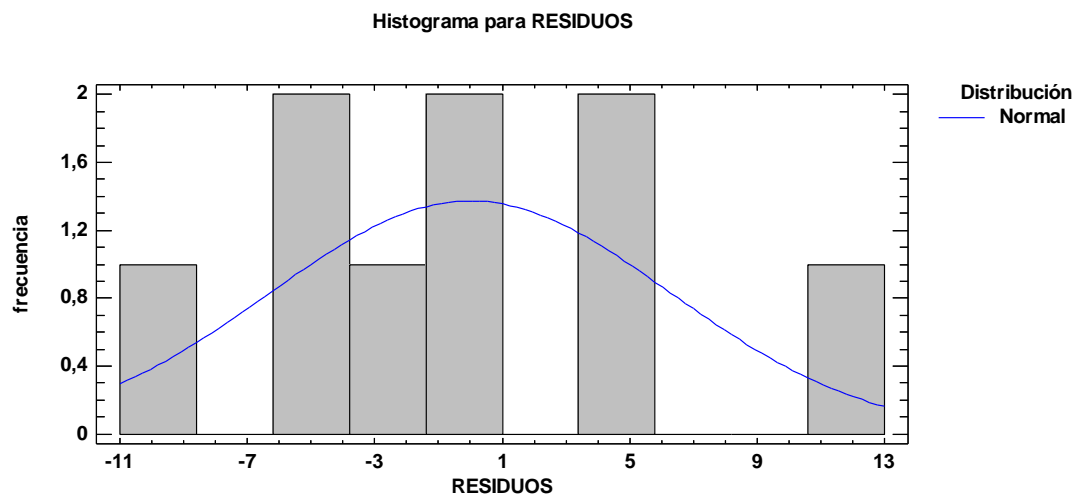
NORMALIDAD

En la tabla 28 se muestran 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.

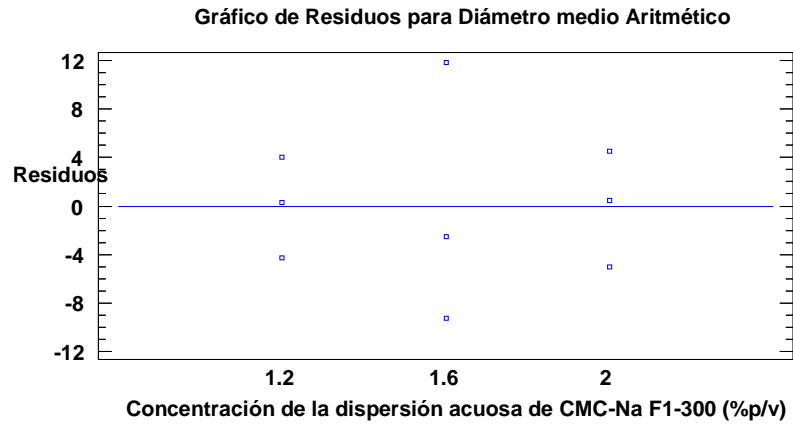
Tabla A1.28. Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,97248	0,910309

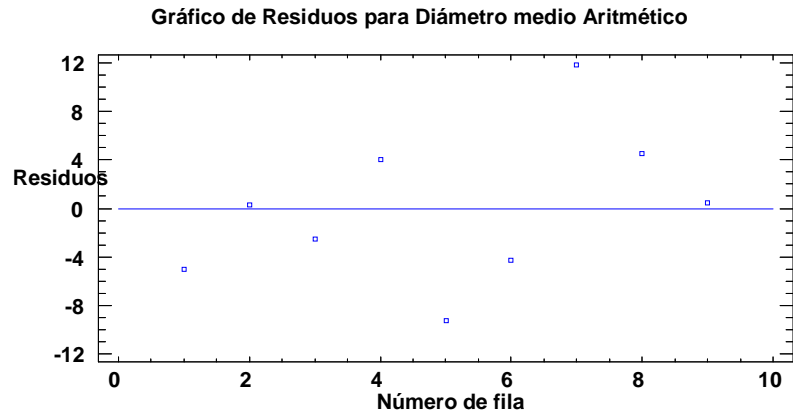
Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1.26. Prueba de normalidad.



Gráfica A1.27. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.28. Independencia del error.

A1.2.2.2. ÁNGULO DE REPOSO

Tabla A1.29. ANOVA para Angulo de Reposo por Concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	105,516	2	52,7581	9,27	0,0146
Intra grupos	34,1435	6	5,69058		
Total (Corr.)	139,66	8			

La tabla ANOVA (A1.29) descompone la varianza del 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 9,27114, 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 del ángulo de reposo entre un nivel de concentración y otro, con un nivel del 95,0% de confianza.

En la tabla A1.30 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 A1.30. Prueba de Múltiples Rangos para ángulo de reposo por Concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD.

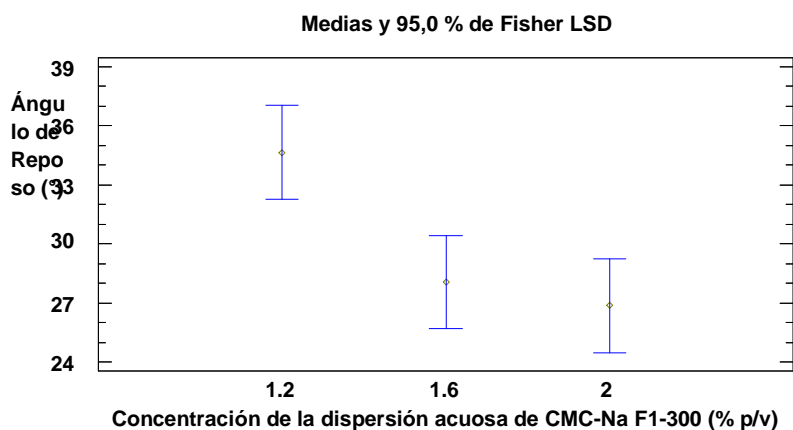
Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
2	3	26,86	X
1.6	3	28,0633	X
1.2	3	34,65	X

En la tabla A1.31 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La tabla muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.

TablaA1.31. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1.2 - 1.6	*	6,58667	4,76598
1.2 - 2	*	7,79	4,76598
1.6 - 2		1,20333	4,76598

* indica una diferencia significativa.



Gráfica A1.29. Independencia del error.

VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

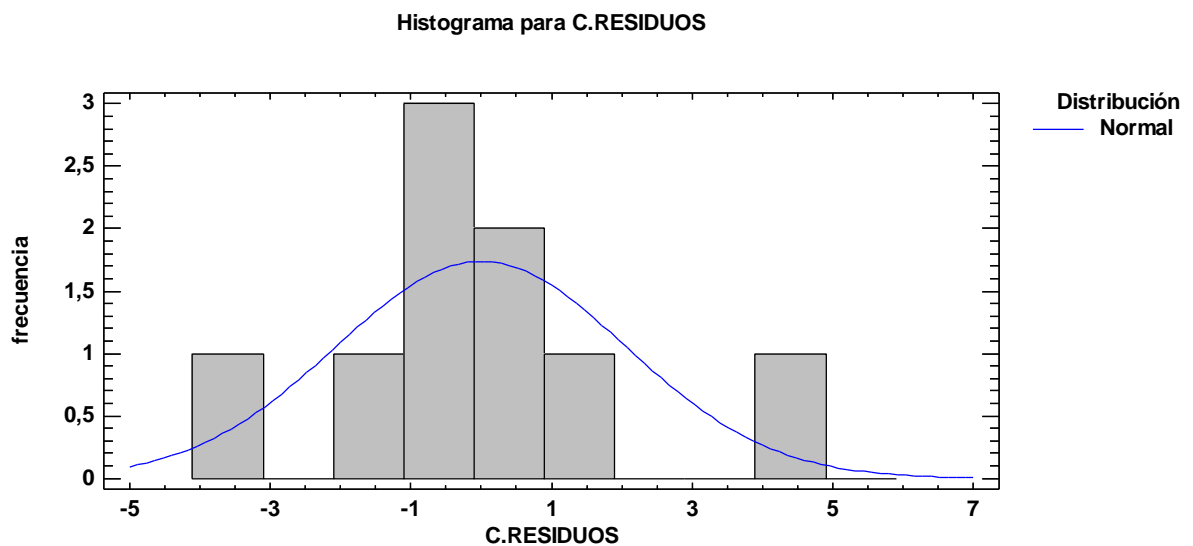
NORMALIDAD

En la tabla A1.32 se muestran 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.

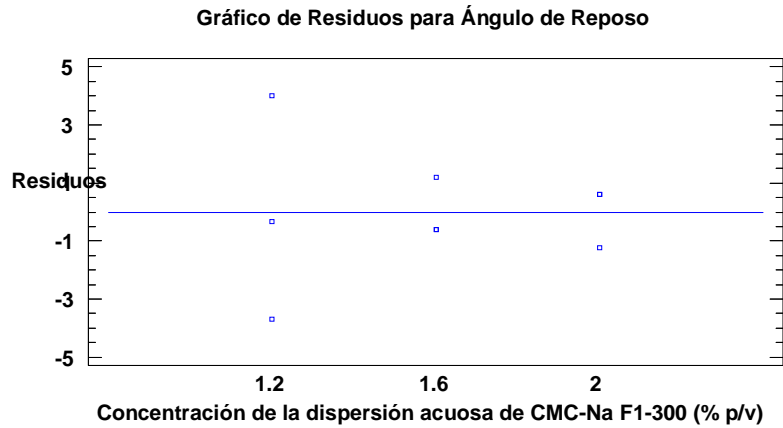
Tabla A1.32. Pruebas de Normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,936599	0,540081

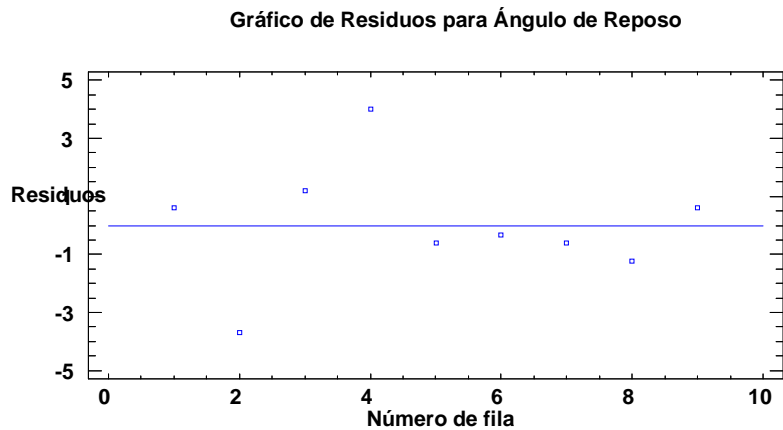
Debido a que el valor-P más pequeño de las pruebas realizadas es mayor o igual a 0,05, no se puede rechazar la idea de que los residuos provienen de una distribución normal con 95% de confianza.



Gráfica A1.30. Prueba de normalidad.



Gráfica A1.31. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.32. Independencia del error.

A1.2.2.3. ÍNDICE DE HAUSNER

La tabla ANOVA (A1.33) descompone la varianza de índice de Hausner en dos componentes: un componente entre grupos y un componente dentro de grupos.

Tabla A1.33. ANOVA para índice de Hausner por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,00526667	2	0,00263333	47,40	0,0002
Intra grupos	0,000333333	6	0,0000555556		
Total (Corr.)	0,0056	8			

La razón-F, que en este caso es igual a 47,4, 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.

En la tabla A1.34 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 A1.34. Prueba de múltiples rangos para índice de Hausner por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
1.2	3	1,10333	X
1.6	3	1,14667	X
2	3	1,16	X

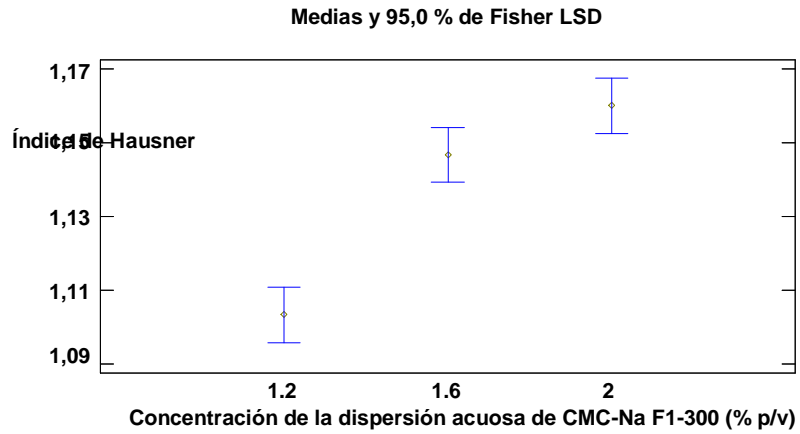
En la tabla A1.35 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La tabla muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.

Tabla A1.35. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1.2 - 1.6	*	-0,0433333	0,0148915
1.2 - 2	*	-0,0566667	0,0148915
1.6 - 2		-0,0133333	0,0148915

* indica una diferencia significativa.

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 A1.33. Prueba de múltiples rangos.

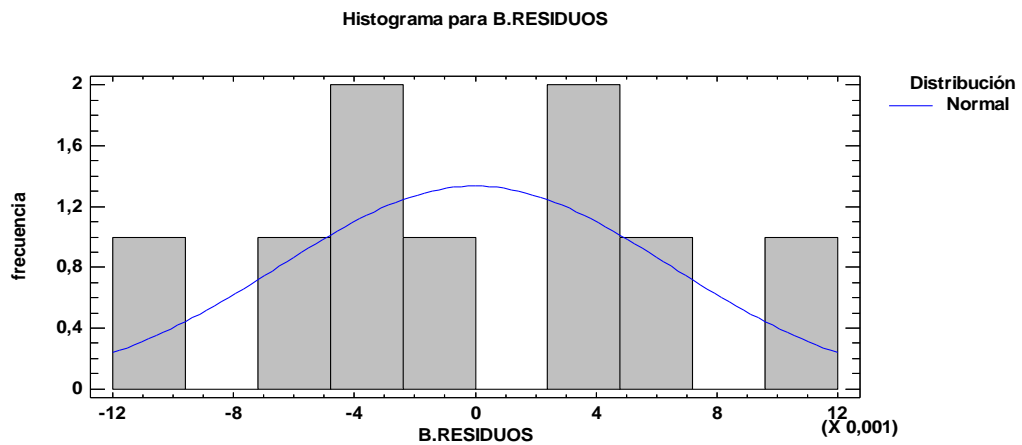
VERIFICACIÓN DE SUPUESTOS

NORMALIDAD

En la tabla A1.36 se muestran 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.

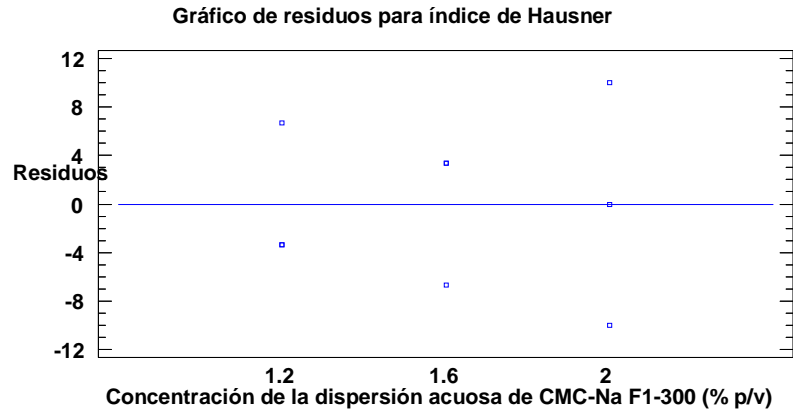
Tabla A1.36. Pruebas de normalidad para residuos.

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,979002	0,955251

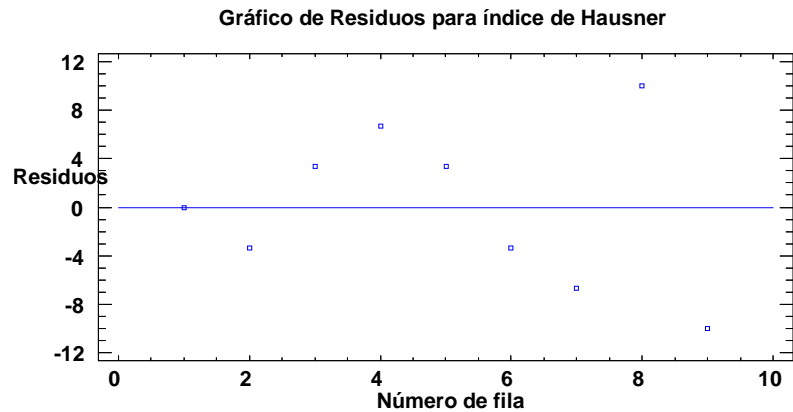


Gráfica A1.34. Prueba de normalidad.

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 A1.35. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.36. Independencia del error.

A1.2.2.4. ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD

Tabla A1.37. Tabla ANOVA para Índice de compresibilidad por concentración.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	33,7067	2	16,8533	47,40	0,0002
Intra grupos	2,13333	6	0,355556		
Total (Corr.)	35,84	8			

La tabla ANOVA (A1.37) descompone la varianza del 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 47,4, 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.

En la tabla A1.38 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 A1.38. Pruebas de múltiple rangos para índice de compresibilidad por concentración. Método: 95,0 porcentaje LSD.

Concentración	Casos	Media	Grupos Homogéneos
1.2	3	9,06667	X
1.6	3	12,53333	X
2	3	13,6	X

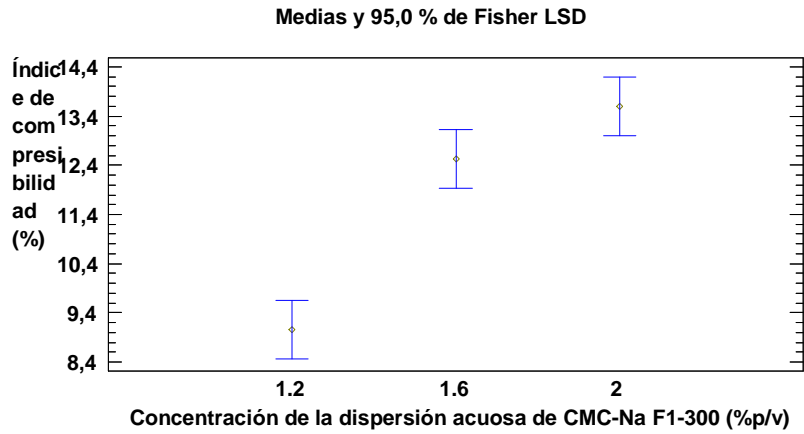
En la tabla A1.39 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La tabla muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.

Tabla A1.39. Comparación de múltiples rangos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1.2 - 1.6	*	-3,46667	1,19132
1.2 - 2	*	-4,53333	1,19132
1.6 - 2		-1,06667	1,19132

* indica una diferencia significativa.

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 A1.37. Prueba de múltiples rangos.

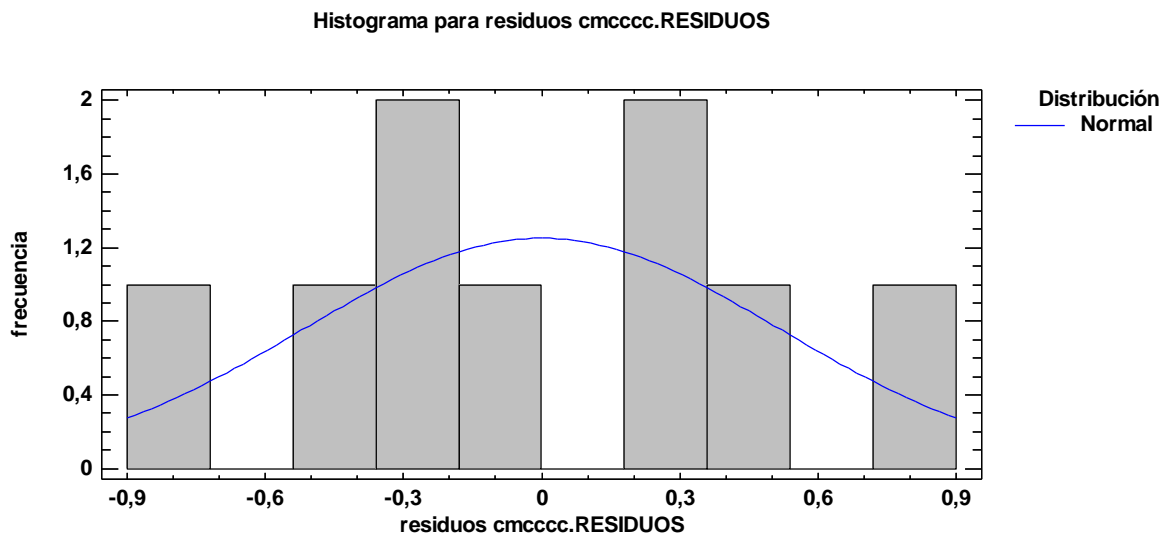
VERIFICACIÓN DE LOS SUPUESTOS

NORMALIDAD

En la tabla A1.40 se muestran los resultados de diversas pruebas realizadas para determinar si los residuos pueden modelarse adecuadamente con una distribución normal.

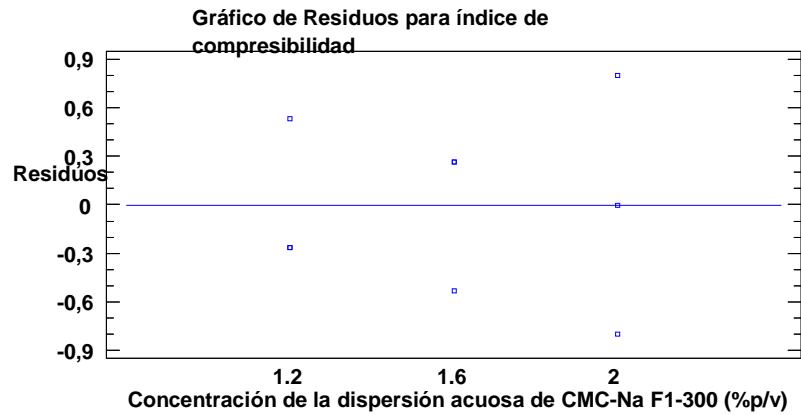
Tabla A1.40. Pruebas de Normalidad para residuos

Prueba	Estadístico	Valor-P
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0,979002	0,95525

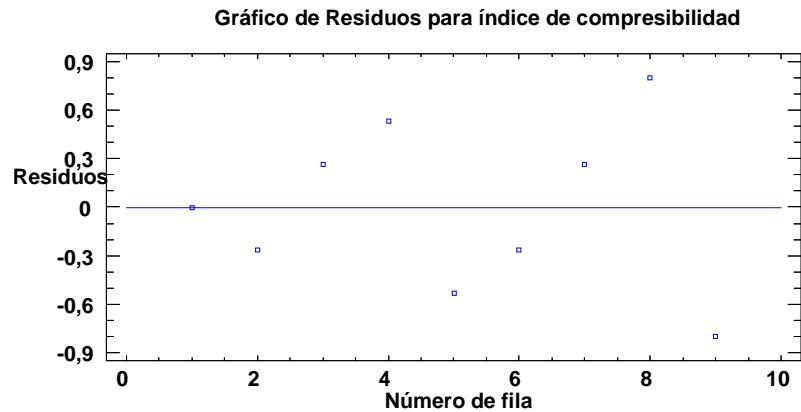


Gráfica A1.38. Prueba de normalidad.

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. Homogeneidad de la varianza.



Gráfica A1.40. 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	POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (KOLLIDON 90 F)	LOTE DE MATERIA PRIMA	28021775L0
PROVEEDOR	BASF	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	07-06-12
APARIENCIA	Polvo cristalino fino, inodoro y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Karl Fischer)		2,2763%	
DENSIDAD			
Concentración		7 % p/v	
Peso Picnómetro vacío		16,8453 g	
Peso Picnómetro + Agua		27,3015 g	
Peso picnómetro + Muestra		27,4676 g	
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0159	
pH			
Concentración		7 % p/v	
Temperatura		19,7°C	
VISCOSIDAD cps			
Concentración		7 % p/v	
Aguja		62	
rpm		100	
% Torque		49,9 %	
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		100 minutos	
Condiciones de temperatura para conservación		25°C	
Tiempo de conservación		5	Días
OBSERVACIONES			
Ver anexo de fluidez. Ver anexo de análisis granulométrico.			

FLUIDEZ		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión 14-05-24	
PRODUCTO	Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 258 mL H ₂ O, 7 % p/v).		
Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,40	96,36	250,0	224,00
1,40	99,32	250,0	220,00
1,30	96,30	250,0	214,00
ρ aparente	0,385	0,397	0,385
ρ asentamiento	0,430	0,451	0,450
α	29,25	29,25	27,47
Índice de Compresibilidad (%)	10,40	12,00	14,40
Índice de Hausner	1,12	1,14	1,17
ρ : Densidad ; α : Ángulo 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

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1						
		Fecha de Emisión 14-05-24						
PRODUCTO		Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 258 mL H ₂ O, 7 % p/v).						
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz + muestra (g)	Cantidad retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio aritmético * (% retenido)
16	1180	--	411,06	411,30	0,240	0,23	0,00	--
20	850	1015	394,25	398,24	3,990	3,90	4,14	3963,06
30	600	725	384,62	419,83	35,210	34,46	38,59	24980,18
40	425	513	365,82	401,34	35,520	34,76	73,35	17813,88
50	300	363	357,66	376,02	18,360	17,97	91,32	6512,87
80	180	240	334,58	341,80	7,220	7,07	98,39	1695,66
170	90	135	340,63	342,04	1,410	1,38	99,77	186,27
Fondo	0	0	364,89	365,13	0,240	0,23	100,00	--

Total retenido	102,19
Peso Muestra (g)	100,04
% Pérdida	-2,15 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	551,52	Micrómetros (µm)
----------------------------------	---------------	------------------

Distribución de Tamaño de Partícula

— % Acumulado — % Retenido

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

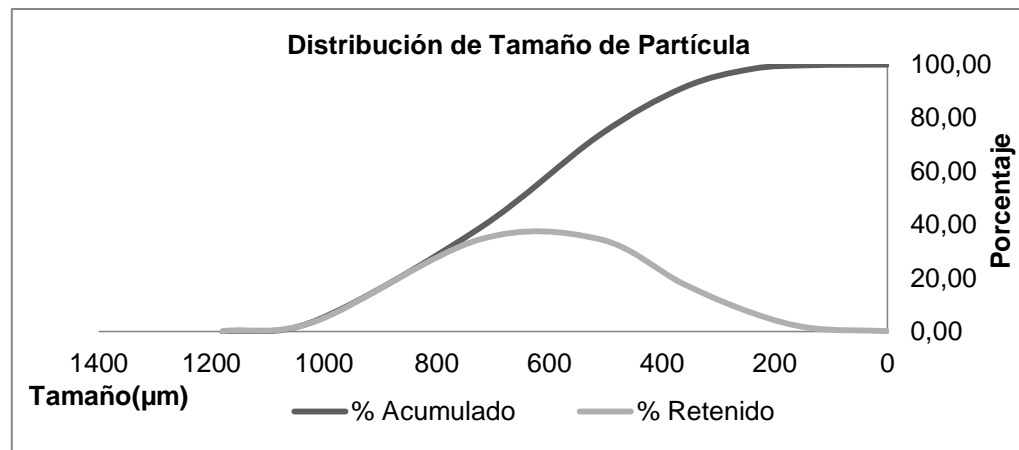
Fecha de Emisión
14-03-24

PRODUCTO Granulado de lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 258 mL H₂O, 7 % p/v).

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio aritmético (µm)	Peso tamiz (g)	Peso Tamiz + muestra (g)	Cantidad Retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio aritmético * (% retenido)
16	1180	--	411,06	411,25	0,190	0,19	0,00	--
20	850	1015	394,25	397,21	2,960	2,93	3,12	2974,36
30	600	725	384,62	416,74	32,120	31,80	34,92	23054,15
40	425	513	365,82	400,06	34,240	33,90	68,81	17372,54
50	300	363	357,66	378,40	20,740	20,53	89,35	7443,07
80	180	240	334,58	343,54	8,960	8,87	98,22	2128,90
170	90	135	340,63	342,19	1,560	1,54	99,76	208,49
Fondo	0	0	364,89	365,13	0,240	0,24	100,00	--

Total retenido	101,01
Peso muestra (g)	100,03
% Pérdida	-0,98 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	531,82	Micrómetros (µm)
----------------------------------	--------	------------------



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO							Página 1 de 1	
							Fecha de Emisión 14-05-24	
PRODUCTO		Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25% p/p (18 g de PVP K-90 en 258 mL H ₂ O, 7 % p/v).						
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio aritmético (µm)	Peso tamiz (g)	Peso tamiz + muestra (g)	Cantidad retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio aritmético * (% retenido)
16	1180	--	411,06	411,24	0,180	0,18	0,00	--
20	850	1015	394,25	397,03	2,780	2,74	2,92	2783,29
30	600	725	384,62	418,17	33,550	33,09	36,01	23992,65
40	425	513	365,82	400,37	34,550	34,08	70,09	17465,85
50	300	363	357,66	377,30	19,640	19,37	89,47	7022,59
80	180	240	334,58	343,30	8,720	8,60	98,07	2064,31
170	90	135	340,63	342,35	1,720	1,70	99,76	229,04
Fondo	0	0	364,89	365,13	0,240	0,24	100,00	--

Total retenido	101,38
Peso Muestra (g)	100,07
% Pérdida	-1,31 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	535,58	Micrómetros (µm)
----------------------------------	---------------	------------------

Distribución de Tamaño de Partícula

— % Acumulado — % Retenido

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (KOLLIDON 90 F)	LOTE DE MATERIA PRIMA	28021775L0
PROVEEDOR	BASF	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	07-06-12
APARIENCIA	Polvo cristalino fino, inodoro y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Karl Fischer)		2,2763%	
DENSIDAD			
Concentración		6 % p/v	
Peso Picnómetro vacío		16,8452 g	
Peso Picnómetro + Agua		27,3019 g	
Peso picnómetro + Muestra		27,4471 g	
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0139	
pH			
Concentración		6 % p/v	
Temperatura		23,1°C	
VISCOSIDAD cps			
Concentración		6 % p/v	
Aguja		62	
rpm		100	
% Torque		42,8 %	
Temperatura		20°C	
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración		6 % p/v	
Cantidad preparada		100 mL	
Temperatura de preparación		23°C	
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm	
Tiempo de agitación		100 minutos	
Condiciones de temperatura para conservación		25°C	
Tiempo de conservación		5	Días
OBSERVACIONES			
N/A			

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (KOLLIDON 90 F)	LOTE DE MATERIA PRIMA	28021775L0
PROVEEDOR	BASF	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	07-06-12
APARIENCIA	Polvo cristalino fino, inodoro y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Karl Fischer)		2,2763%	
DENSIDAD			
Concentración		5 % p/v	
Peso Picnómetro vacío		16,8454 g	
Peso Picnómetro + Agua		27,3020 g	
Peso picnómetro + Muestra		27,4119 g	
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0105	
pH			
Concentración		5 % p/v	
Temperatura		20,8°C	
VISCOSIDAD cps			
Concentración		5 % p/v	
Aguja		61	
rpm		50	
% Torque		62,8 %	
Temperatura		20°C	
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración		5 % p/v	
Cantidad preparada		100 mL	
Temperatura de preparación		23°C	
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm	
Tiempo de agitación		100 minutos	
Condiciones de temperatura para conservación		25°C	
Tiempo de conservación		5	Días
OBSERVACIONES			
Ver anexo de fluidez. Ver anexo de análisis granulométrico.			

FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO

Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 360 mL H₂O, 5% p/v).

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,50	96,49	250,0	214,00
1,40	100,22	250,0	220,00
1,40	100,14	250,0	220,00

ρ aparente	0,386	0,401	0,401
ρ asentamiento	0,451	0,456	0,455
α	30,96	29,25	29,25
Índice de Compresibilidad (%)	14,40	12,00	12,00
Índice de Hausner	1,17	1,14	1,14

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

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO							Página 1 de 1	
							Fecha de Emisión 14-05-24	
PRODUCTO		Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 360 mL H ₂ O, 5% p/v).						
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + muestra (g)	Cantidad Retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio Aritmético * (% Retenido)
16	1180	--	411,06	411,28	0,220	0,22	0,00	--
20	850	1015	394,25	394,94	0,690	0,69	0,91	701,40
30	600	725	384,62	395,58	10,960	10,98	11,89	7957,94
40	425	513	365,82	394,35	28,530	28,57	40,46	14643,59
50	300	363	357,66	391,64	33,980	34,03	74,49	12336,25
80	180	240	334,58	353,29	18,710	18,74	93,23	4497,15
170	90	135	340,63	346,63	6,000	6,01	99,24	811,22
Fondo	0	0	364,89	365,65	0,760	0,76	100,00	--

Total retenido	99,85
Peso Muestra (g)	100,03
% Pérdida	0,18 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	409,48	Micrómetros (µm)
----------------------------------	---------------	------------------

Distribución de Tamaño de Partícula

— % Acumulado
— % Retenido

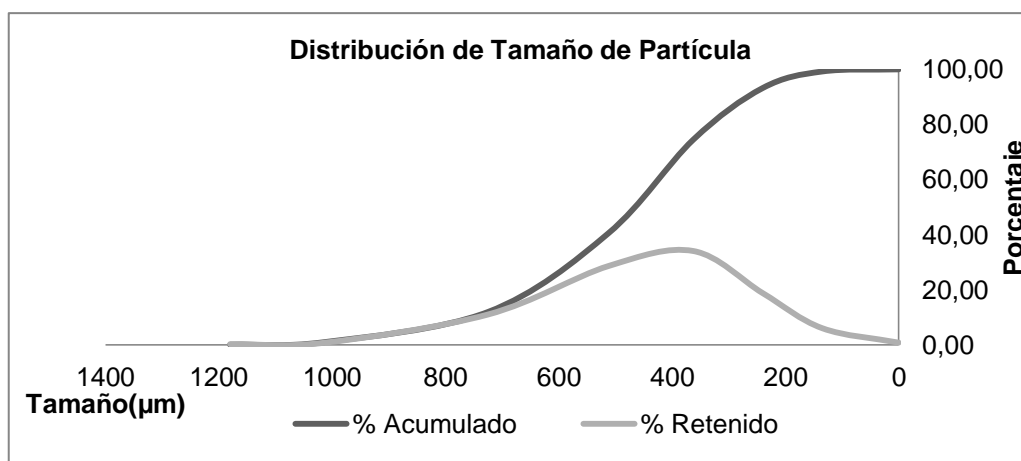
ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1
		Fecha de Emisión 14-05-24

PRODUCTO Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25% p/p (18 g PVP K-90 en 360 mL H₂O, 5% p/v).

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + muestra (g)	Cantidad Retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio Aritmético * (% Retenido)
16	1180	--	411,06	411,30	0,240	0,24	0,00	--
20	850	1015	394,25	395,07	0,820	0,82	1,06	829,23
30	600	725	384,62	394,11	9,490	9,46	10,51	6854,89
40	425	513	365,82	397,59	31,770	31,65	42,16	16222,10
50	300	363	357,66	392,83	35,170	35,04	77,20	12702,13
80	180	240	334,58	352,24	17,660	17,59	94,80	4222,78
170	90	135	340,63	345,30	4,670	4,65	99,45	628,13
Fondo	0	0	364,89	365,44	0,550	0,55	100,00	--

Total retenido	100,37
Peso Muestra (g)	100,07
% Pérdida	-0,30 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	414,59	Micrómetros (µm)
----------------------------------	---------------	------------------



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1							
		Fecha de Emisión 14-05-24							
PRODUCTO	Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25% p/p (18 g PVP K-90 en 360 mL H ₂ O, 5% p/v).								
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)						
			Peso Tamiz + muestra (g)						
			Cantidad Retenida (g)						
			% Retenido						
			% Acumulado						
			Promedio Aritmético * (% Retenido)						
16	1180	--	411,06						
20	850	1015	394,25						
30	600	725	384,62						
40	425	513	365,82						
50	300	363	357,66						
80	180	240	334,58						
170	90	135	340,63						
Fondo	0	0	364,89						
			411,31						
			0,250						
			0,25						
			0,00						
			--						
			395,07						
			0,820						
			0,80						
			1,05						
			816,22						
			394,37						
			9,750						
			9,56						
			10,61						
			6932,19						
			399,40						
			33,580						
			32,93						
			43,54						
			16877,27						
			392,30						
			34,640						
			33,97						
			77,51						
			12314,41						
			351,42						
			16,840						
			16,51						
			94,03						
			3963,52						
			346,09						
			5,460						
			5,35						
			99,38						
			722,86						
			0,630						
			0,62						
			100,00						
			--						
<table border="1"> <tr> <td>Total retenido</td> <td>101,97</td> </tr> <tr> <td>Peso Muestra (g)</td> <td>100,04</td> </tr> <tr> <td>% Pérdida</td> <td>-1,93 %</td> </tr> </table>				Total retenido	101,97	Peso Muestra (g)	100,04	% Pérdida	-1,93 %
Total retenido	101,97								
Peso Muestra (g)	100,04								
% Pérdida	-1,93 %								
<table border="1"> <tr> <td>DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO</td> <td>416,26</td> <td>Micrómetros (µm)</td> </tr> </table>				DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	416,26	Micrómetros (µm)			
DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	416,26	Micrómetros (µm)							

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (KOLLIDON 90 F)	LOTE DE MATERIA PRIMA	28021775L0
PROVEEDOR	BASF	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	07-06-12
APARIENCIA	Polvo cristalino fino, inodoro y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Karl Fischer)		2,2763%	
DENSIDAD			
Concentración		4 % p/v	
Peso Picnómetro vacío		16,8453 g	
Peso Picnómetro + Agua		27,2999 g	
Peso picnómetro + Muestra		27,3967 g	
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0093	
pH			
Concentración		4 % p/v	
Temperatura		20,0°C	
VISCOSIDAD cps			
Concentración		4 % p/v	
Aguja		61	
rpm		60	
% Torque		42,5 %	
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		100 minutos	
Condiciones de temperatura para conservación		25°C	
Tiempo de conservación		5	Días
OBSERVACIONES			
N/A			

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	POLIVINILPIRROLIDONA K-90 (KOLLIDON 90 F)	LOTE DE MATERIA PRIMA	28021775L0
PROVEEDOR	BASF	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	07-06-12
APARIENCIA	Polvo cristalino fino, inodoro y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.		
HUMEDAD (Karl Fischer)		2,2763%	
DENSIDAD			
Concentración		3 % p/v	
Peso Picnómetro vacío		16,8455 g	
Peso Picnómetro + Agua		27,2996 g	
Peso picnómetro + Muestra		27,3784 g	
DENSIDAD DEL LÍQUIDO		1,0075	
pH			
Concentración		3 % p/v	
Temperatura		20,2°C	
VISCOSIDAD cps			
Concentración		3 % p/v	
Aguja		61	
rpm		100	
% Torque		43,2 %	
Temperatura		20°C	
MÉTODO DE PREPARACIÓN			
Concentración		3 % p/v	
Cantidad preparada		100 mL	
Temperatura de preparación		23°C	
Velocidad de agitación		100 - 1000 rpm	
Tiempo de agitación		100 minutos	
Condiciones de temperatura para conservación		25°C	
Tiempo de conservación		5	Días
OBSERVACIONES			
Ver anexo de fluidez. Ver anexo de análisis granulométrico.			

FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO:

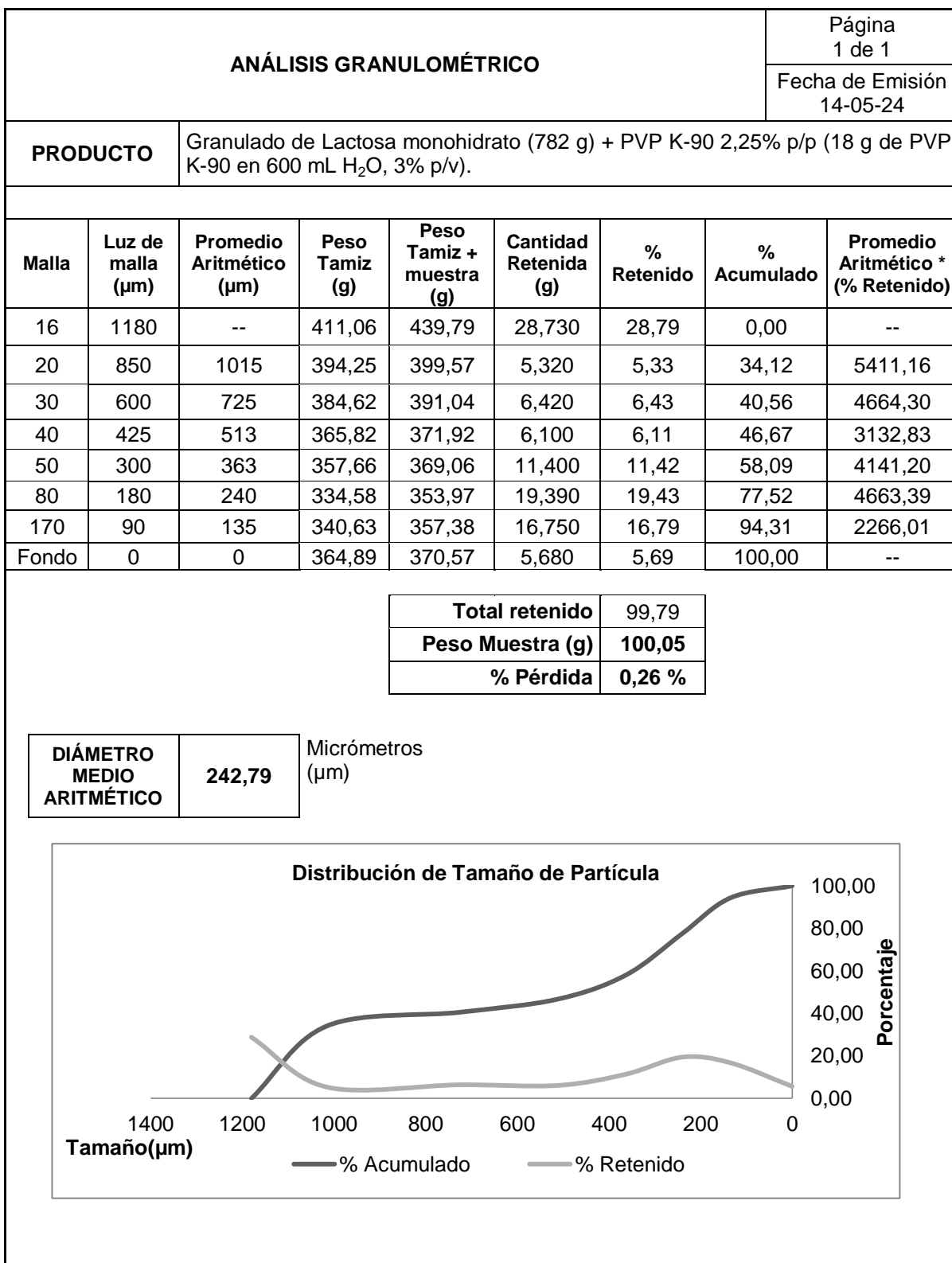
Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 600 mL H₂O, 3 % p/v).

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,00	176,48	250,0	232,00
1,10	177,24	250,0	232,00
1,20	172,65	250,0	230,00

ρ aparente	0,706	0,709	0,691
ρ asentamiento	0,761	0,764	0,751
α	21,80	23,75	25,64
Índice de Compresibilidad (%)	7,20	7,20	8,00
Índice de Hausner	1,08	1,08	1,09

ρ : Densidad ; α : Ángulo 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



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

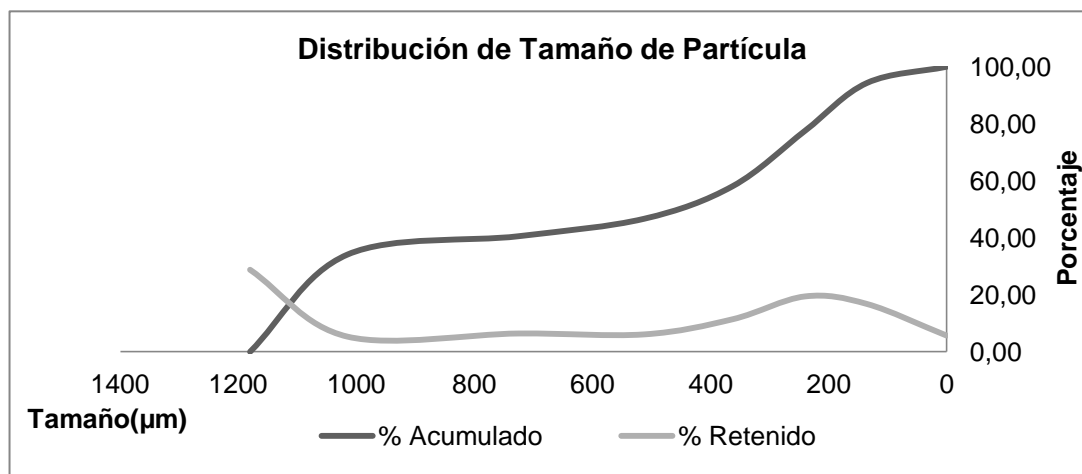
Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 600 mL H₂O, 3 % p/v).

Malla	Luz de malla (μm)	Promedio Aritmético (μm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + muestra (g)	Cantidad Retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio Aritmético * (% Retenido)
16	1180	--	411,06	442,68	31,620	31,25	0,00	--
20	850	1015	394,25	400,01	5,760	5,69	36,94	5777,65
30	600	725	384,62	391,05	6,430	6,35	43,29	4606,93
40	425	513	365,82	371,82	6,000	5,93	49,22	3038,84
50	300	363	357,66	368,34	10,680	10,55	59,78	3825,97
80	180	240	334,58	353,47	18,890	18,67	78,45	4480,28
170	90	135	340,63	357,25	16,620	16,42	94,87	2217,31
Fondo	0	0	364,89	370,08	5,190	5,13	100,00	--

Total retenido	101,19
Peso Muestra (g)	100,07
% Pérdida	-1,12 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	239,47	Micrómetros (μm)
----------------------------------	---------------	------------------



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Página
1 de 1

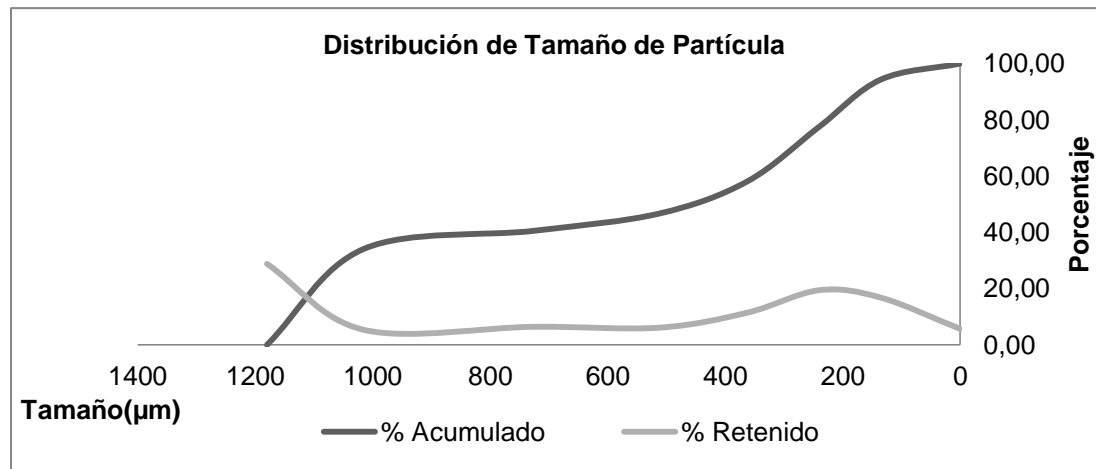
Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO Granulado de Lactosa monohidrato (782 g) + PVP K-90 2,25 % p/p (18 g de PVP K-90 en 600 mL H₂O, 3% p/v).

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio Aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso Tamiz + muestra (g)	Cantidad Retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio Aritmético * (% Retenido)
16	1180	--	411,06	452,80	41,740	41,45	0,00	--
20	850	1015	394,25	399,62	5,370	5,33	46,78	5412,66
30	600	725	384,62	390,56	5,940	5,90	52,68	4276,56
40	425	513	365,82	371,29	5,470	5,43	58,11	2783,89
50	300	363	357,66	366,99	9,330	9,27	67,38	3358,61
80	180	240	334,58	350,27	15,690	15,58	82,96	3739,42
170	90	135	340,63	353,89	13,260	13,17	96,13	1777,66
Fondo	0	0	364,89	368,79	3,900	3,87	100,00	--

Total retenido	100,70
Peso Muestra (g)	100,04
% Pérdida	-0,66 %

DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	213,49	Micrómetros (µm)
----------------------------------	---------------	------------------



FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA (GELYCEL F1 300)	LOTE DE MATERIA PRIMA	58713	
PROVEEDOR	amtex	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	15-05-08	
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)	6,5239 %			
DENSIDAD				
Concentración	2,0 % p/v			
Peso Picnómetro vacío	16,8621 g			
Peso Picnómetro + Agua	27,2973 g			
Peso picnómetro + Muestra	27,4180 g			
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0116			
pH				
Concentración	2,0 % p/v			
Temperatura	23,1°C			
VISCOSIDAD cps				
Concentración	2,0 % p/v			
Aguja	64			
rpm	100			
% Torque	35,4 %			
Temperatura	20°C			
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración	2,0 % p/v			
Cantidad preparada	100 mL			
Temperatura de preparación	70°C			
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm			
Tiempo de agitación	30 minutos			
Condiciones de temperatura para conservación	25°C			
Tiempo de conservación	10	Días		
OBSERVACIONES	Ver anexo de fluidez. Ver anexo de análisis granulométrico.			

FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de Emisión
14-05-24

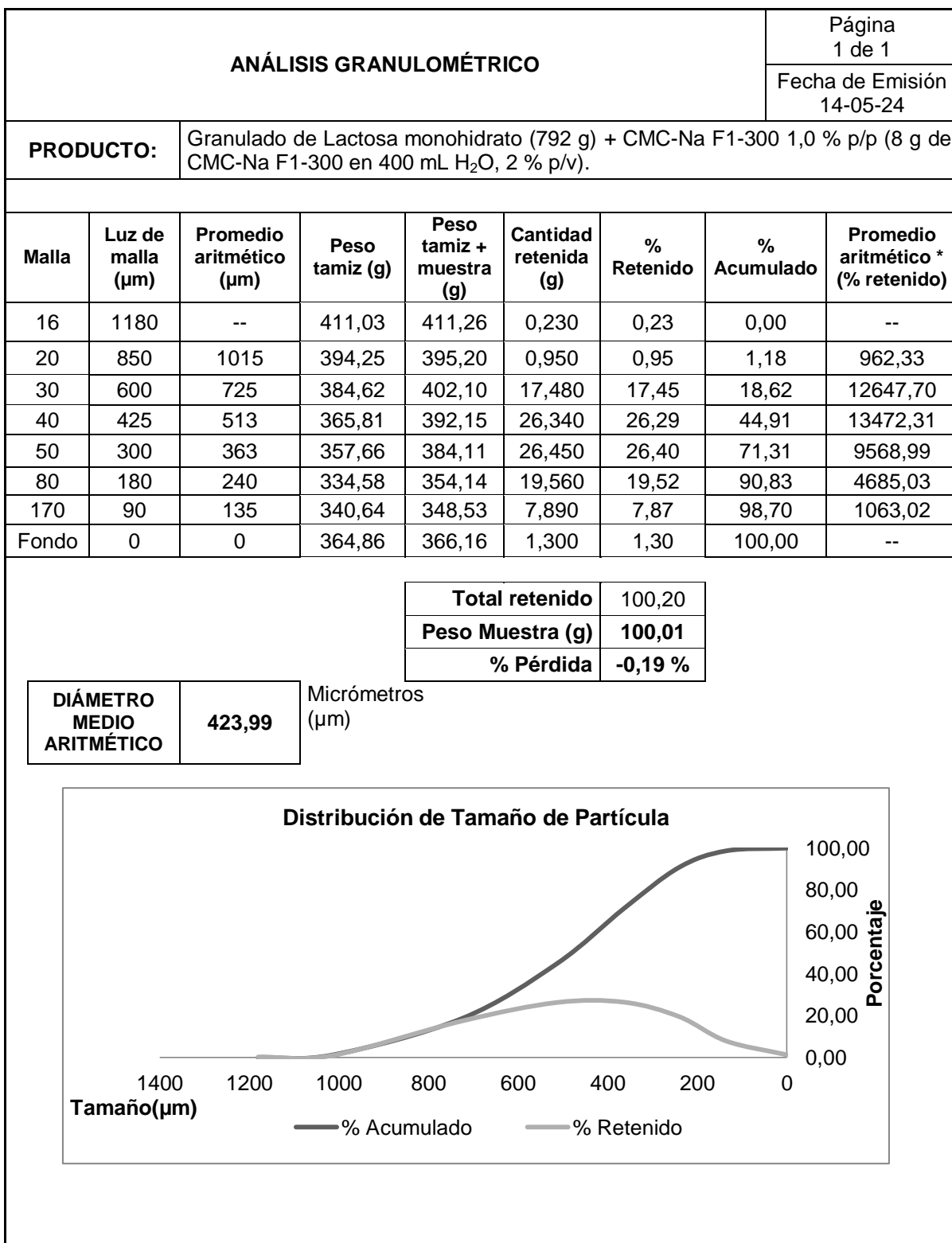
PRODUCTO Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 400 mL H₂O, 2 % p/v).

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,30	101,74	250,0	216,00
1,20	100,17	250,0	214,00
1,30	104,43	250,0	218,00

ρ aparente	0,407	0,401	0,418
ρ asentamiento	0,471	0,468	0,479
α	27,47	25,64	27,47
Índice de Compresibilidad (%)	13,60	14,40	12,80
Índice de Hausner	1,16	1,17	1,15

ρ : Densidad ; α : Ángulo 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



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1												
		Fecha de Emisión 14-05-24												
PRODUCTO		Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 400 mL H ₂ O, 2% p/v).												
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio aritmético (µm)	Peso tamiz (g)	Peso tamiz + muestra (g)	Cantidad retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio aritmético * (% retenido)						
16	1180	--	411,03	411,29	0,260	0,26	0,00	--						
20	850	1015	394,25	395,15	0,900	0,90	1,16	910,31						
30	600	725	384,62	402,77	18,150	18,09	19,24	13112,86						
40	425	513	365,81	393,31	27,500	27,40	46,65	14044,59						
50	300	363	357,66	385,56	27,900	27,80	74,45	10078,48						
80	180	240	334,58	352,75	18,170	18,11	92,56	4345,59						
170	90	135	340,64	347,08	6,440	6,42	98,97	866,37						
Fondo	0	0	364,86	365,89	1,030	1,03	100,00	--						
				<table border="1"> <tr> <td>Total retenido</td> <td>100,35</td> </tr> <tr> <td>Peso muestra (g)</td> <td>100,07</td> </tr> <tr> <td>% Pérdida</td> <td>-0,28 %</td> </tr> </table>		Total retenido	100,35	Peso muestra (g)	100,07	% Pérdida	-0,28 %			
Total retenido	100,35													
Peso muestra (g)	100,07													
% Pérdida	-0,28 %													
<table border="1"> <tr> <td>DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO</td> <td>433,58</td> </tr> </table>		DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	433,58	Micrómetros (µm)										
DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	433,58													
<p style="text-align: center;">Distribución de tamaño de partícula</p> <p style="text-align: center;"> — % Acumulado — % Retenido </p>														

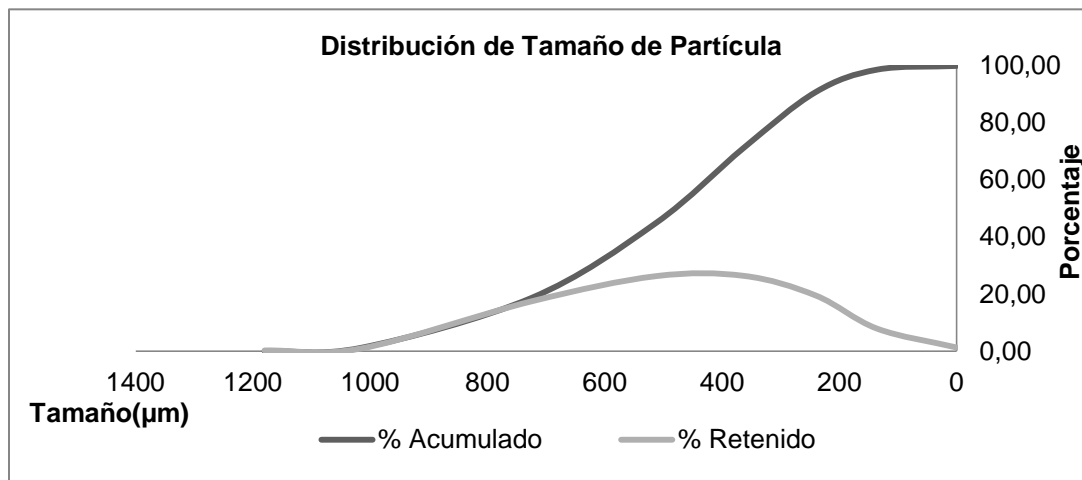
ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1
		Fecha de Emisión 14-05-24

PRODUCTO	Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 400 mL H ₂ O, 2% p/v).
-----------------	---

Malla	Luz de malla (µm)	Promedio aritmético (µm)	Peso tamiz (g)	Peso tamiz + muestra (g)	Cantidad retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio aritmético * (% retenido)
16	1180	--	411,03	411,28	0,250	0,25	0,00	--
20	850	1015	394,25	395,04	0,790	0,79	1,04	800,49
30	600	725	384,62	402,76	18,140	18,11	19,15	13129,18
40	425	513	365,81	393,14	27,330	27,28	46,43	13982,85
50	300	363	357,66	384,60	26,940	26,89	73,33	9749,18
80	180	240	334,58	352,45	17,870	17,84	91,17	4281,52
170	90	135	340,64	348,11	7,470	7,46	98,62	1006,74
Fondo	0	0	364,86	366,24	1,380	1,38	100,00	--

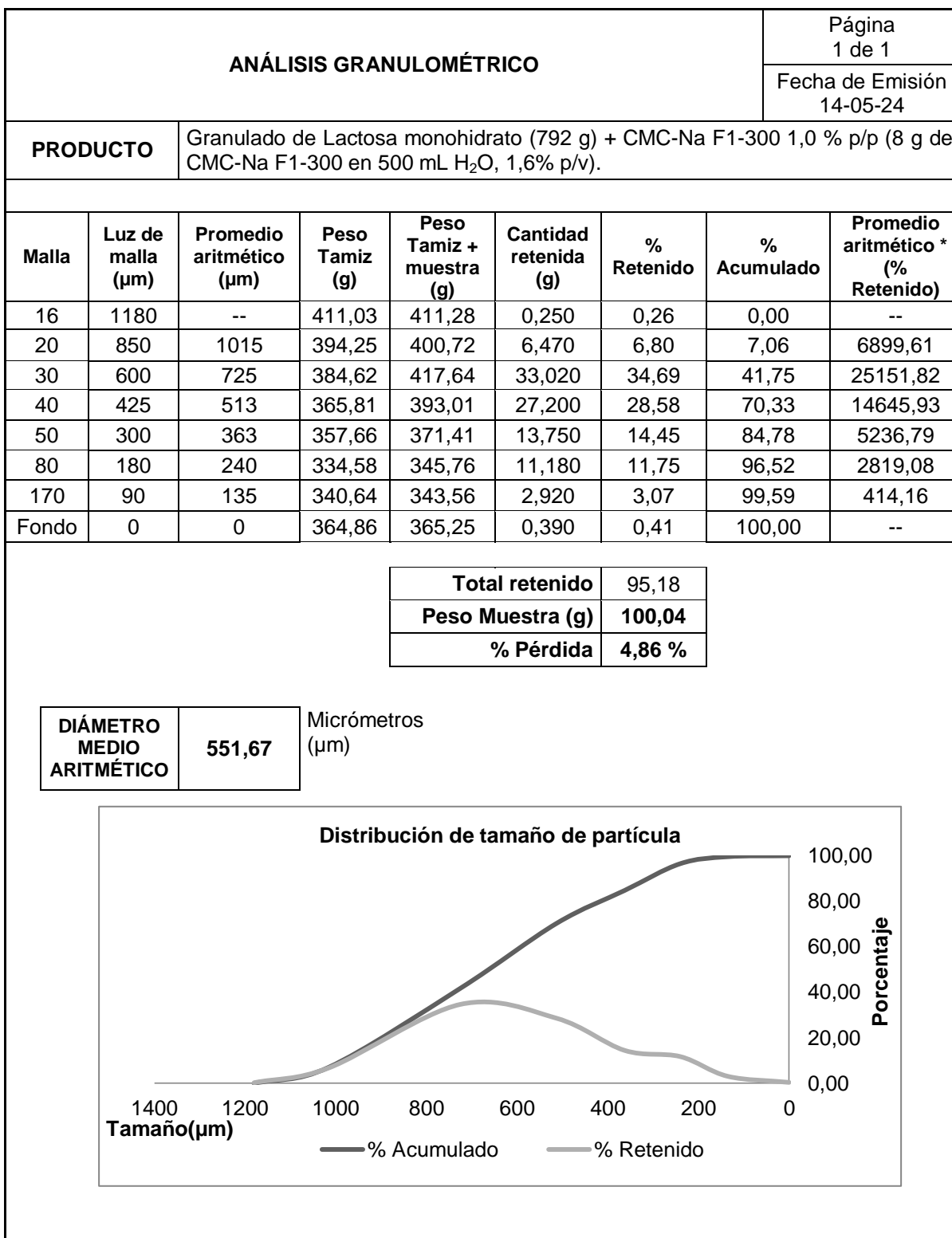
Total retenido	100,17
Peso Muestra (g)	100,02
% Pérdida	-0,15 %

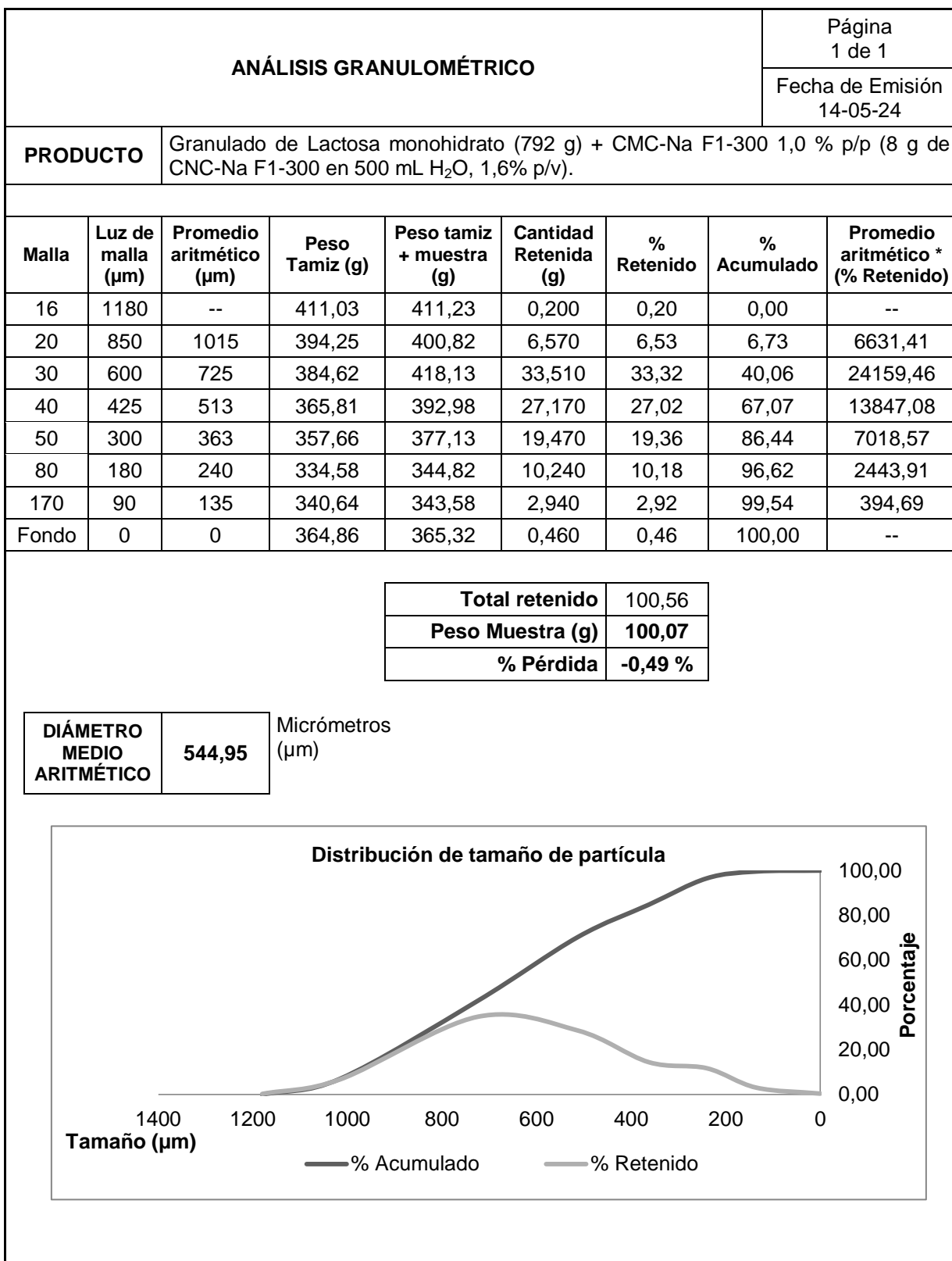
DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	429,50	Micrómetros (µm)
----------------------------------	---------------	------------------

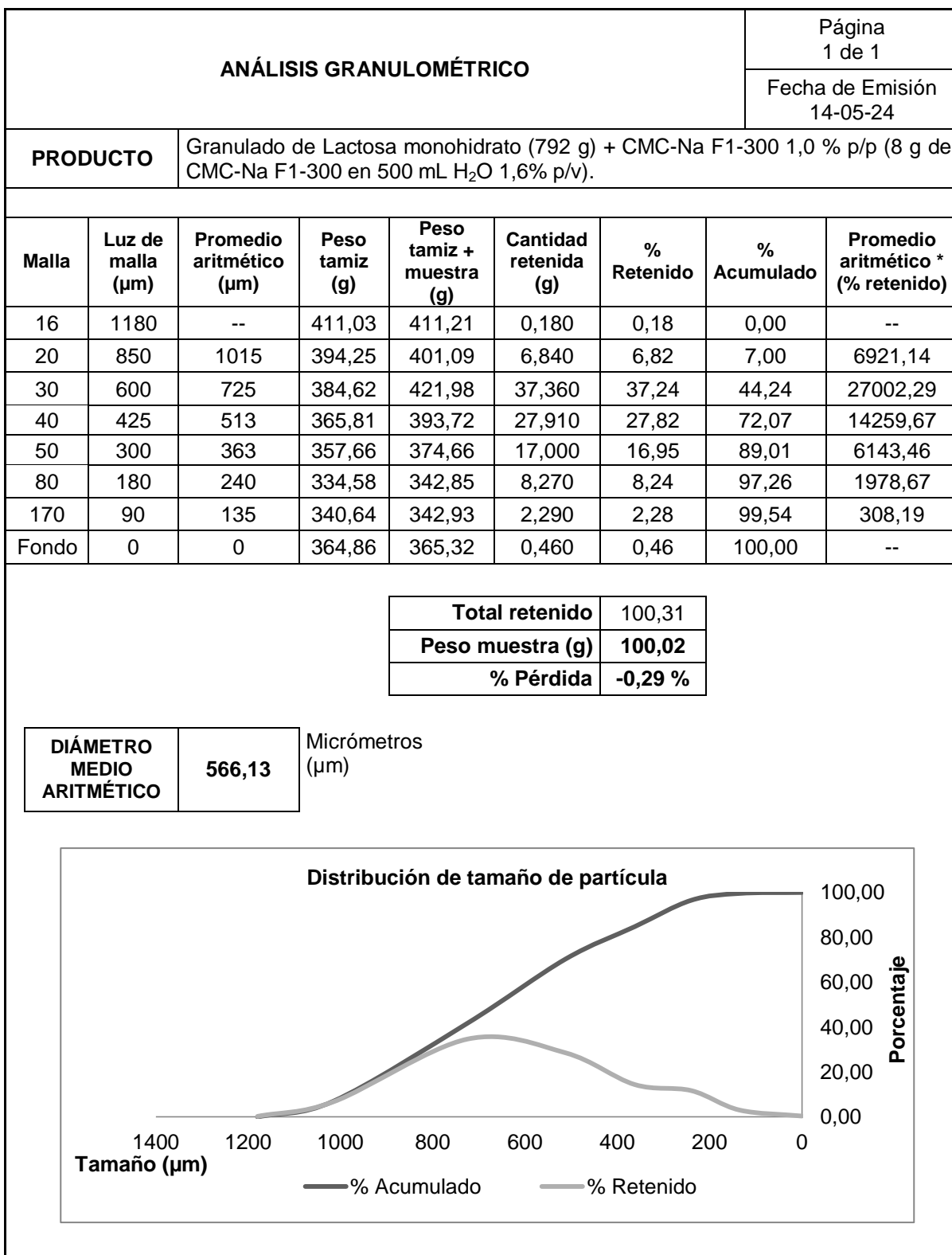


FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA (GELYCEL F1 300)	LOTE DE MATERIA PRIMA	58713	
PROVEEDOR	amtex	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	15-05-08	
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)	6,5239 %			
DENSIDAD				
Concentración	1,6 % p/v			
Peso Picnómetro vacío	16,8620 g			
Peso Picnómetro + Agua	27,2972 g			
Peso picnómetro + Muestra	27,3987 g			
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0097			
pH				
Concentración	6,92			
Temperatura	1,6 % p/v			
	23,1°C			
VISCOSIDAD cps				
Concentración	1014			
Aguja	1,6 % p/v			
rpm	64			
% Torque	100			
Temperatura	16,9 %			
	20°C			
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración	1,6 % p/v			
Cantidad preparada	100 mL			
Temperatura de preparación	70°C			
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm			
Tiempo de agitación	30 minutos			
Condiciones de temperatura para conservación	25°C			
Tiempo de conservación	10	Días		
OBSERVACIONES	Ver anexo de fluidez. Ver anexo de análisis granulométrico.			

FLUIDEZ		Página 1 de 1	
		Fecha de Emisión 14-05-24	
PRODUCTO	Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 400 mL H ₂ O, 1,6 % p/v).		
Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,40	114,40	250,0	218,00
1,30	111,86	250,0	218,00
1,30	114,04	250,0	220,00
ρ aparente	0,458	0,447	0,456
ρ asentamiento	0,525	0,513	0,518
α	29,25	27,47	27,47
Índice de Compresibilidad (%)	12,80	12,80	12,00
Índice de Hausner	1,15	1,15	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







FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA (GELYCEL F1 300)	LOTE DE MATERIA PRIMA	58713	
PROVEEDOR	amtex	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	15-05-08	
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)	6,5239 %			
DENSIDAD				
Concentración	1,2 % p/v			
Peso Picnómetro vacío	16,8619 g			
Peso Picnómetro + Agua	27,2971 g			
Peso picnómetro + Muestra	27,3787 g			
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0078			
pH				
	6,80			
Concentración	1,2 % p/v			
Temperatura	21,7°C			
VISCOSIDAD cps				
	690,0			
Concentración	1,2 % p/v			
Aguja	64			
rpm	100			
% Torque	11,5 %			
Temperatura	20°C			
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración	1,2 % p/v			
Cantidad preparada	100 mL			
Temperatura de preparación	70°C			
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm			
Tiempo de agitación	30 minutos			
Condiciones de temperatura para conservación	25°C			
Tiempo de conservación	10	Días		
OBSERVACIONES	Ver anexo de fluidez. Ver anexo de análisis granulométrico.			

FLUIDEZ

Página
1 de 1

Fecha de Emisión
14-05-24

PRODUCTO

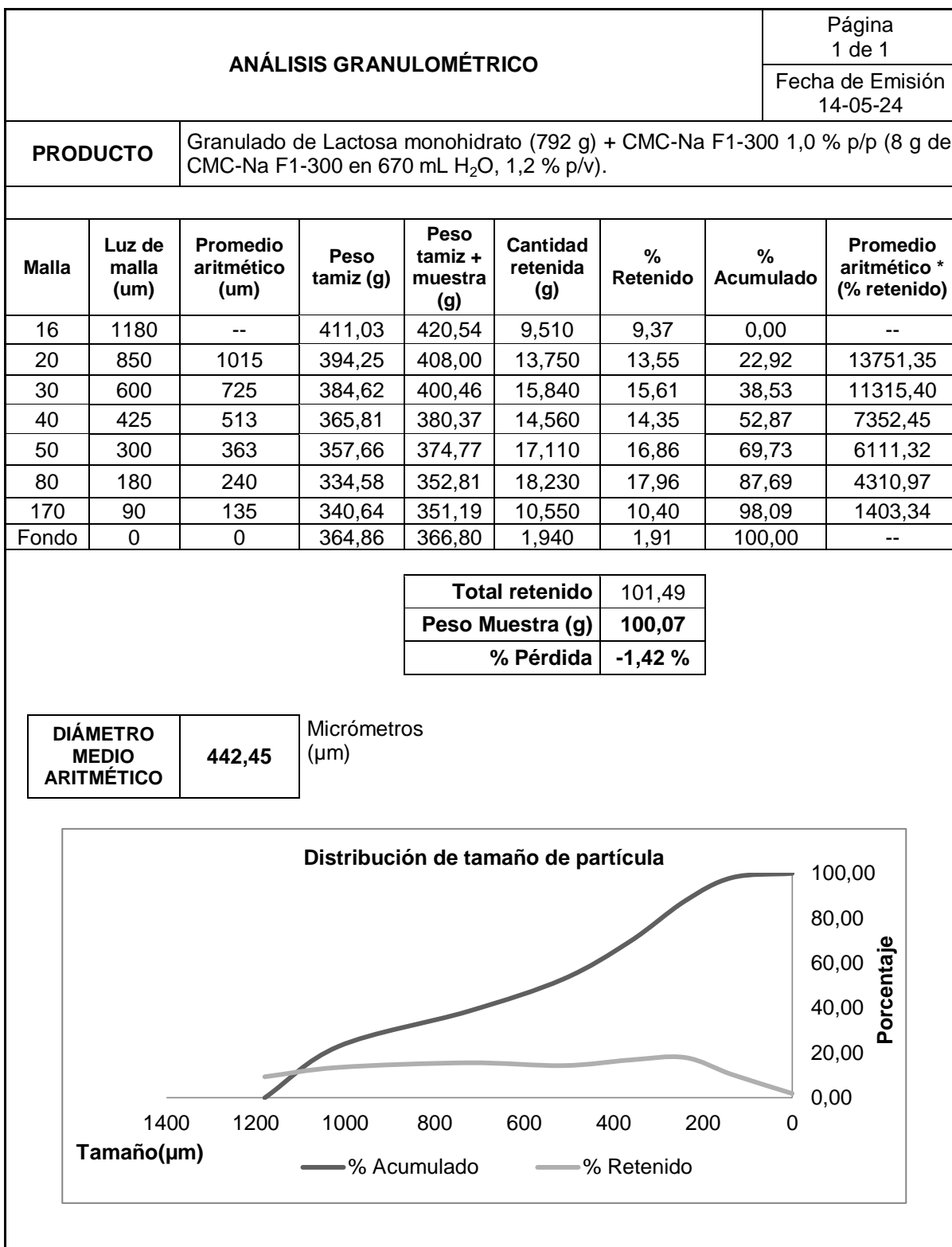
Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 400 mL H₂O, 1,2 % p/v).

Altura cono (cm)	Peso del material (g)	Volumen material aparente (mL)	Volumen material asentado (mL)
1,50	146,64	250,0	228,00
2,00	143,02	250,0	226,00
1,70	145,12	250,0	228,00

ρ aparente	0,587	0,572	0,580
ρ asentamiento	0,643	0,633	0,636
α	30,96	38,66	34,22
Índice de Compresibilidad (%)	8,80	9,60	8,80
Índice de Hausner	1,10	1,11	1,10

ρ : Densidad; α : Ángulo 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



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1													
		Fecha de Emisión 14-05-24													
PRODUCTO	Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 670 mL H ₂ O, 1,2 % p/v).														
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio aritmético (µm)	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz + muestra (g)	Cantidad retenida (g)	% Retenido	% Acumulado	Promedio aritmético * (% Retenido)							
16	1180	--	411,03	423,60	12,570	12,50	0,00	--							
20	850	1015	394,25	409,00	14,750	14,67	27,18	14893,80							
30	600	725	384,62	400,48	15,860	15,78	42,96	11439,02							
40	425	513	365,81	380,02	14,210	14,14	57,09	7244,95							
50	300	363	357,66	374,17	16,510	16,42	73,52	5953,91							
80	180	240	334,58	351,12	16,540	16,45	89,97	3949,06							
170	90	135	340,64	349,11	8,470	8,43	98,40	1137,53							
Fondo	0	0	364,86	366,47	1,610	1,60	100,00	--							
					<table border="1"> <tr> <td>Total retenido</td> <td>100,52</td> </tr> <tr> <td>Peso Muestra (g)</td> <td>110,06</td> </tr> <tr> <td>% Pérdida</td> <td>8,67 %</td> </tr> </table>		Total retenido	100,52	Peso Muestra (g)	110,06	% Pérdida	8,67 %			
Total retenido	100,52														
Peso Muestra (g)	110,06														
% Pérdida	8,67 %														
<table border="1"> <tr> <td>DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO</td> <td>446,18</td> </tr> </table>		DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	446,18	Micrómetros (µm)											
DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	446,18														
<p style="text-align: center;">Distribución de tamaño de partícula</p> <p>El gráfico muestra la distribución de tamaño de partícula. El eje horizontal representa el tamaño de partícula en micrómetros (µm), con valores de 1400, 1200, 1000, 800, 600, 400, 200 y 0. El eje vertical representa el porcentaje, con valores de 0,00, 20,00, 40,00, 60,00, 80,00 y 100,00. Se muestran dos curvas: una curva oscura que representa el porcentaje acumulado y una curva gris que representa el porcentaje retenido. La curva de porcentaje acumulado comienza en 0% a 1400 µm y alcanza el 100% a 0 µm. La curva de porcentaje retenido comienza en 0% a 1400 µm, alcanza un máximo de aproximadamente 20% entre 800 y 400 µm, y vuelve a 0% a 0 µm.</p>															

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO		Página 1 de 1							
		Fecha de Emisión 14-05-24							
PRODUCTO	Granulado de Lactosa monohidrato (792 g) + CMC-Na F1-300 1,0 % p/p (8 g de CMC-Na F1-300 en 670 mL H ₂ O, 1,2 % p/v).								
Malla	Luz de malla (µm)	Promedio aritmético (µm)	Peso tamiz (g)						
			Peso tamiz + muestra (g)						
			Cantidad Retenida (g)						
			% Retenido						
			% Acumulado						
			Promedio aritmético * (% Retenido)						
16	1180	--	411,03						
20	850	1015	421,86						
30	600	725	408,02						
40	425	513	399,64						
50	300	363	384,62						
80	180	240	379,62						
170	90	135	374,63						
Fondo	0	0	364,86						
			366,79						
			1,930						
			1,93						
			100,00						
			--						
		<table border="1"> <tr> <td>Total retenido</td> <td>99,86</td> </tr> <tr> <td>Peso Muestra (g)</td> <td>100,06</td> </tr> <tr> <td>% Pérdida</td> <td>0,20 %</td> </tr> </table>		Total retenido	99,86	Peso Muestra (g)	100,06	% Pérdida	0,20 %
Total retenido	99,86								
Peso Muestra (g)	100,06								
% Pérdida	0,20 %								
DIÁMETRO MEDIO ARITMÉTICO	437,85	Micrómetros (µm)							
<p style="text-align: center;">Distribución de Tamaño de Partícula</p>									

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA (GELYCEL F1 300)	LOTE DE MATERIA PRIMA	58713	
PROVEEDOR	amtex	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	15-05-08	
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)	6,5239 %			
DENSIDAD				
Concentración	0,8 % p/v			
Peso Picnómetro vacío	16,8621 g			
Peso Picnómetro + Agua	27,2972 g			
Peso picnómetro + Muestra	27,3448 g			
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0046			
pH				
Concentración	0,8 % p/v			
Temperatura	21,2°C			
VISCOSIDAD cps				
Concentración	0,8 % p/v			
Aguja	63			
rpm	100			
% Torque	16,0 %			
Temperatura	20°C			
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración	0,8 % p/v			
Cantidad preparada	100 mL			
Temperatura de preparación	70°C			
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm			
Tiempo de agitación	30 minutos			
Condiciones de temperatura para conservación	25°C			
Tiempo de conservación	10	Días		
OBSERVACIONES	N/A			

FICHA TÉCNICA PARA AGENTES AGLUTINANTES			Página 1 de 1	
			Fecha de Emisión: 14-05-24	
PRODUCTO	CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA (GELYCEL F1 300)	LOTE DE MATERIA PRIMA	58713	
PROVEEDOR	amtex	FECHA VENCIMIENTO DE MATERIA PRIMA	15-05-08	
APARIENCIA	Polvo fino, color blanco cremoso, olor característico y sin presencia de partículas extrañas a simple vista.			
HUMEDAD (Perdida por secado)	6,5239 %			
DENSIDAD				
Concentración	0,4 % p/v			
Peso Picnómetro vacío	16,8619 g			
Peso Picnómetro + Agua	27,2973 g			
Peso picnómetro + Muestra	27,3302 g			
DENSIDAD DEL LÍQUIDO	1,0032			
pH				
Concentración	0,4 % p/v			
Temperatura	23,0°C			
VISCOSIDAD cps				
Concentración	0,4 % p/v			
Aguja	62			
rpm	100			
% Torque	19,3 %			
Temperatura	20°C			
MÉTODO DE PREPARACIÓN				
Concentración	0,4 % p/v			
Cantidad preparada	100 mL			
Temperatura de preparación	70°C			
Velocidad de agitación	100 - 1000 rpm			
Tiempo de agitación	30 minutos			
Condiciones de temperatura para conservación	25°C			
Tiempo de conservación	10	Días		
OBSERVACIONES	N/A			

**Anexo 3. RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS RELIZADOS
A LOS POLÍMEROS OBJETO DE ESTUDIO**



EMPRESA CARVAL DE COLOMBIA
 RESP. ZAIRA M. BARRERO
 AREA JEFE INVESTIGACION Y DESARROLLO
 TEL/FAX 6875300 EXT. 22123#
 DIRECCION CARRERA 1 # 58-41

REFERENCIA 140536706
 CODIGO INTERNO CVAL336
 FECHA RECEPCION 26 MAY 2014
 FECHA ANALISIS 26/05/2014
 FECHA RESULTADO 31 MAY 2014

MUESTRA DISPENSION DE PVP K90 7 % No 1
 LOTE N/R
 CONDICION LIQUIDO

RESULTADO MICROBIOLÓGICO

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACION	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>Staphylococcus aureus</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Escherichia coli</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	AUSENCIA	AUSENCIA

ESPECIFICACIÓN SEGUN USP

NOTA:

La muestra analizada cumple con los parámetros establecidos.

El resultado aplica únicamente a la muestra recibida y analizada.

No se permite la reproducción total o parcial de este documento sin autorización expresa del laboratorio.

Copiado: DBV



Página 1 de 1

Calle 22N No. 2N - 08 Directo: 681 6980 PBX: 608 0049 Ext. 239 Fax: (2) 667 3300
 www.angel.com.co e-mail: bioindustrial@angel.com.co Cali - Colombia

Recuerde: esta es una copia electrónica de su resultado original.



EMPRESA CARVAL DE COLOMBIA
RESP. ZAIRA M. BARRERO
AREA JEFE INVESTIGACION Y DESARROLLO
TEL/FAX 6875300 EXT. 22123#
DIRECCION CARRERA 1 # 58-41

REFERENCIA 140536782
CODIGO INTERNO CVAL339
FECHA RECEPCION 26 MAY 2014
FECHA ANALISIS 27/05/2014
FECHA RESULTADO 03 JUN 2014

MUESTRA DISPERSION PVP K-90 7% # 2
DATOS ADICIONALES Fecha Preparacion: 2014-05-21
LOTE N/R
CONDICION LIQUIDO

RESULTADO MICROBIOLÓGICO

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACION	RESULTADO
Rec. Total de Aerobios Mesófilos UFC / g	USP	< 1000	120
Recuento de Mohos UFC / g	USP	< 100	< 10
Recuento de Levaduras UFC / g	USP	< 100	120
Investigación de <i>Estafilococo aureus</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Escherichia coli</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	AUSENCIA	AUSENCIA

ESPECIFICACIÓN SEGUN USP

NOTA:

La muestra analizada presenta Recuento de Levaduras elevado.
El resultado aplica únicamente a la muestra recibida y analizada.
No se permite la reproducción total o parcial de este documento sin autorización expresa del laboratorio.

Copiado: CAL



Página 1 de 1

Calle 22N No. 2N - 08 Directo: 661 6980 PBX: 608 0049 Ext. 239 Fax: (2) 667 3300
www.angel.com.co e-mail: bioindustrial@angel.com.co Cali - Colombia

Recuerde: esta es una copia electrónica de su resultado original.



EMPRESA CARVAL DE COLOMBIA
 RESP. ZAIRA M. BARRERO
 AREA JEFE INVESTIGACION Y DESARROLLO
 TEL/FAX 6875300 EXT. 22123#
 DIRECCION CARRERA 1 # 58-41

REFERENCIA 140531253
 CODIGO INTERNO CVAL273
 FECHA RECEPCION 08 MAY 2014
 FECHA ANALISIS 08/05/2014
 FECHA RESULTADO 13 MAY 2014

MUESTRA DISPERSION DE PVP K90 7%P/V
DATOS ADICIONALES T. Ambiente
 FP:2014-04-28
LOTE N/R
CONDICION LIQUIDO

RESULTADO MICROBIOLÓGICO

ANALISIS	METODO	ESPECIFICACION	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	> 10.000
Investigación de <i>Staphylococcus aureus</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Escherichia coli</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	AUSENCIA	AUSENCIA

ESPECIFICACIÓN SEGUN USP

NOTA:

La muestra analizada presenta Rec. Total de Aerobios Mesófilos y Levaduras elevado.
 El resultado aplica únicamente a la muestra recibida y analizada.

No se permite la reproducción total o parcial de este documento sin autorización expresa del laboratorio.



MARIA TERESA ANGEL R.
 Bacterióloga T.P. 135
 Gte. Bioindustrial
 Dir. Técnico (5)



NANCY LA ROTTA V.
 Analista de Proceso de Microbiología
 Microbióloga



EMPRESA CARVAL DE COLOMBIA
RESP. ZAIRA M. BARRERO
AREA JEFE INVESTIGACION Y DESARROLLO
TEL/FAX 6875300 EXT. 22123#
DIRECCION CARRERA 1 # 58-41

REFERENCIA 140531255
CODIGO INTERNO CVAL274
FECHA RECEPCION 08 MAY 2014
FECHA ANALISIS 08/05/2014
FECHA RESULTADO 13 MAY 2014


MUESTRA DISPERSION DE CMC-Na 1.6%P/V
DATOS ADICIONALES T. Ambiente
FP:2014-04-28
LOTE N/R
CONDICION LIQUIDO


RESULTADO MICROBIOLÓGICO

ANÁLISIS	METODO	ESPECIFICACION	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>Escherichia coli</i>	USP	AUSENCIA	AUSENCIA
Investigación de <i>Salmonella</i> en 25 g	USP	AUSENCIA	AUSENCIA

ESPECIFICACIÓN SEGUN USP

NOTA:
La muestra analizada cumple con los parámetros establecidos.
El resultado aplica únicamente a la muestra recibida y analizada.
No se permite la reproducción total o parcial de este documento sin autorización expresa del laboratorio.


MARIA TERESA ANGEL R.
Bacterióloga T.P. 135
Gto. Bioindustrial
Dir. Técnico (S)


NANCY LA ROTTA V.
Analista de Proceso de Microbiología
Microbióloga

Copiado: DBY

Página 1 de 1

Calle 22N No. 2N - 08 Directo: 661 6980 PBX: 608 0049 Ext. 239 Fax: (2) 667 3300
www.angel.com.co e-mail: bioindustrial@angel.com.co Cali - Colombia

**Anexo 4. CERTIFICADOS DE ANÁLISIS EMITIDOS POR EL PROVEEDOR
PARA LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS**

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

Fax No 00551130432434

BASF S.A.
R EDGAR MARCHIORI 255, ST BASF
13280-000 VINHEDO
DISTRITO INDUSTRIAL
Brasil

2013-06-03
Fr. Dr.rer.nat. Anna Pfeifer
anna.pfeifer@basf.com
+49 621 60-52890
Certificate No 10560
Page 1 of 3

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

KOLLIDON 90 F
25KG Caixa de Papelão
Purchase Order/Customer Product#
4909021787
00000000051031936

Material	51031936
Order	3009045839 000010
Delivery	3091950429 000010
Lot	28021775L0
Lot/Qty	2000.000 KG
Total	2000.000 KG
Transport	SUDU5304005

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Identification (IR)	must conform		conforms
Appearance of solution	clear, not more intensely colored than reference solution BY6/B6/R7		conforms
pH-value	Min.: 4.0 Max.: 7.0		4.0
K-value	Min.: 81.8 Max.: 97.2		92.6
Aldehydes	Max.: 500	mg/kg	28
Peroxides	Max.: 400	mg/kg	178
Hydrazine	Max.: 1	mg/kg	<1
Vinylpyrrolidone (impurity A)	Max.: 10	mg/kg	5
2-pyrrolidone (impurity B)	Max.: 3.0	g/100g	0.3
Water	Max.: 5.0	g/100g	1.0
Heavy metals *	must conform (max.: 10 mg/kg)		conforms

Boerner
2013.04.16

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at www.worldaccount.basf.com

Fax No 00551130432434

BASF S.A.
R EDGAR MARCHIORI 255, ST BASF
13280-000 VINHEDO
DISTRITO INDUSTRIAL
Brasil

2013-06-03
Fr. Dr.rer.nat. Anna Pfeifer
anna.pfeifer@basf.com
+49 621 60-52690
Certificate No 10560
Page 3 of 3

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

KOLLIDON 90 F

25KG Caixa de Papelão
Purchase Order/Customer Product#
4909021787
00000000051031936

Material	51031936
Order	3009045839 000010
Delivery	3091950429 000010
Lot	28021775L0
Lot/Qty	2000.000 KG
Total	2000.000 KG
Transport	SUDU5304005

* This test is verified on random samples only.

The product meets the requirements of the following monographs:

"Povidone" of Ph.Eur.7.Edition Supplement 7.2, USP35/NF30, JP 16th ed.

Manufacturer: BASF SE
Carl-Bosch-Str.38
67056 Ludwigshafen
Germany

QC-Reference-No.	13C03880
Production date	03.2013
Release date	12.04.2013
Retest date	03.2016

BASF SE
Competence Center Analytic
Quality Control
sig. Fr. Wiesmeyr
QC-Representative

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

Fax No 00551130432434

BASF S.A.
R EDGAR MARCHIORI 255, ST BASF
13280-000 VINHEDO
DISTRITO INDUSTRIAL
Brasil

2013-06-03
Fr. Dr.rer.nat. Anna Pfeifer
anna.pfeifer@basf.com
+49 621 60-52890
Certificate No 10560
Page 2 of 3

Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

KOLLIDON 90 F

25KG Caixa de Papelão
Purchase Order/Customer Product#
4909021787
000000000051031936

Material	51031936
Order	3009045839 000010
Delivery	3081950429 000010
Lot	28021775L0
Lot/City	2000.000 KG
Total	2000.000 KG
Transport	SUDU5304005

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Lead *	must conform (max.: 18 mg/kg)		conforms
Residue on ignition / Sulphated ash *	must conform (max.: 0.1 g/100g)		conforms
Residual solvent formic acid	Max.: 0.5	g/100g	0.1
Nitrogen (anhydrous basis)	Min.: 11.5 Max.: 12.8	g/100g	12.6
Triethanolamine	Max.: 0.5	g/100g	0.3
Total aerobic microbial count (TAMC) Test method Ph.Eur., 2.6.12	Max.: 200	CFU/g	<10
Total combined yeasts/moulds count (TYMC) Test method Ph.Eur., 2.6.12	Max.: 20	CFU/g	<10

The above-mentioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

This is a computer-generated document. No signature is required.



Colombia
NIT. 890.904.138-7

planta éteres celulósicos
Carrera 51 No. 13-66
Medellín, Antioquia
T +57 (4) 444-9991
F +57 (4) 265-7252

www.amtex.com.co

planta polímeros funcionales
Calle 46 No. 41-69
Itagüé, Antioquia
T +57 (4) 265-7252

Pedidos
Medellín y Área metropolitana 350 5115
A nivel nacional 01 800 051 6911

CERTIFICATE OF ANALYSIS

No. 193392

Date 2014/02/11

Customer
MUESTRAS SIN VALOR COMERCIAL
QUALITY CONTROL

Product
631000 GELYCEL F1 300 SACO X 25 KG

Batch No.	Import.	Specification	Order No.
58713		10026	757013
Quantity	Unit	Manufacturing Date	Expiration Date
1.00	KG	2013/05/18	2015/05/08

Parameters	Results	Limits		Method
		Minimum	Maximum	
DS	0,81	0,70	0,90	ASTM1439
MOISTURE (TO PACKING) %	4,70		8,00	ASTM1439
PH 25 °C	7,20	6,50	8,50	MÉTODO AMTEX / AMTEX METHOD
PURITY BS (W/W) %	99,60	99,50		ASTM1439
VISCOSITY LVF, 1% ICPSL, SP 2, 30 RPM, 25°C	359,00	200,00	400,00	ASTM1439
RETENTION M-40 (W/W), %	0,80		3,50	MÉTODO AMTEX / AMTEX METHOD
RETENTION M-80 (W/W), %	30,40		35,00	MÉTODO AMTEX / AMTEX METHOD

Description: CARBOXIMETILCELULOSA Y SUS SALES

Recommendations

STORE IN FRESH AND DRY SITE, THE PRODUCT HE IS HYGROSCOPIC AND IT CAN ABSORB HUMIDITY OF THE ATMOSPHERE, THEREFORE, MAINTAIN THE COAT CLOSED

LUIS ALBERTO CORREA
QUALITY HEAD

AMTEX

**LABORATORIO DE ENSAYOS
PLANTA DE BIODIESEL ACEITES MANUELITA S.A.**

CLIENTE: C.I. DISAN S.A.
DIRECCION: Autopista Medellín (Calle 80) Km 1,6 Costado Norte vía Gota

LABORATORIO	LABORATORIO ACEITES MANUELITA S.A.
CLIENTE	C.I. DISAN S.A.
DIRECCION	Autopista Medellín (Calle 80) Km 1,6 Costado Norte vía Gota
FECHA DE EMISIÓN	15/08/2018
FECHA DE RECEPCIÓN	15/08/2018
FECHA DE MUESTREO	15/08/2018
FECHA DE CALIFICACIÓN	15/08/2018
FECHA DE VENCIMIENTO	15/08/2019

INFORME DE CALIDAD


LABORATORIO ACEITES MANUELITA S.A. PLANTA BIODIESEL Certifica haber realizado el análisis del producto en mención, reportando los siguientes resultados:

PROPIEDAD	UNIDAD	REQUISITO	METODO	RESULTADO
Apariencia			VISUAL	Líquido viscoso, incoloro y traslucido
Identificación B *	Etilénglico	Máx 0,1	USP 34	0,001
	Distilénglico	Máx 0,1	USP 34	0,001
Identificación C * (Por cromatografía de gases)		El tiempo de retención de glicerina en la muestra corresponde al patrón.	USP 34	Cumple
Color		< Estándar	USP 34	Cumple
Gravedad específica		Mín. 1,2608	USP 34	1,2614
Contenido de glicerol por gravedad (Tabla Bosart & Snoddy)	%	Mín 99,5%	ASTM D-4052	99,75
Contenido de agua	% masa	Máx 0,5	USP 34	0,18
Contenido de glicerol	% masa	99,0-101,0	USP 34	99,73
Contenido de metanol	ppm	Reportar	EN 14110	N.D
Contenido de sulfatos	% masa	Máx 0,002	USP 34	Cumple
Contenido de cloruros	% masa	Máx 0,001	USP 34	Cumple
Ácidos grasos y ésteres	mL	Máx. 1	USP 34	Cumple
Límite de compuestos clorados *	% masa	Máx 0,003	USP 34	Cumple
Residuo de incineración *	% masa	Máx 0,01	USP 34	0,000
Metales pesados *	ppm	Máx 5	USP 34	Cumple
Compuestos relacionados *	Impurezas Individual	Máx 0,1	USP 34	Cumple
	Total impurezas	Máx 1,0	USP 34	Cumple
Solubilidad *		En agua: Insoluble		Cumple
		En etanol: Miscible	USP 34	Cumple
		En éter etílico: Insoluble		Cumple

* Método sin acreditar

OBSERVACIONES:

Nota 1: Los resultados de análisis corresponden a las determinaciones realizadas a la muestra tomada por el laboratorio.
Nota 2: No se debe reproducir parcial o totalmente este certificado de calidad sin la autorización escrita del laboratorio.


Germán Esteban Ledano
ANALISTA DE LABORATORIO


JEFE DE LABORATORIO

ACEITES MANUELITA S.A. PLANTA BIODIESEL HACIENDA YAGUARITO - SAN CARLOS DE GUARDA - META
P.BX: (07-6) 6709707 - (07) 2108287373
E-mail: servicioscliente_aceites@manuelita.com

Handwritten: P/P 15/08/18
Pag 1 de 1



CERTIFICAT D'ANALYSES / CERTIFICATE OF ANALYSIS

EDIBLE LACTOSE ALIMENTAIRE

NUMERO DE LOT / LOT NUMBER		5730504001-001-020	
SAC / BAG		25 kg	
QUANTITE / QUANTITY	kg	20000	
CLASSE / CLASS		Super	
DATE DE PRODUCTION / PRODUCTION DATE		2013-05-04	
DATE D'EXPIRATION / EXPIRY DATE		2018-05-04	
ANALYSES CHIMIQUES CHEMICALS ANALYSIS			
HUMIDITE	%	0.05	
MOISTURE	%	0.05	
PROTEINE	Base sèche		
PROTEIN (X 6.38)	Dr. Base	0.009	
CENDRES (SULFATES)	Base sèche		
ASH (SULFATED D.B.)	Dry Base	0.05	
LACTOSE	Par différence		
LACTOSE	% by difference	99.94	
PH	in 10%	3.95	
SEDIMENT (ADM)			
SEDIMENT DISK	mg/50g	0.025	
COULEUR			
COLOR	IC	20	
AUCUNE ODEUR ANORMALE		OUI	
CLEAN, FREE FROM ABNORMAL ODOR		YES	
PHOSPHATASE		NEG	
GRANULOMETRIE CUMULATIVE CUMULATIVE PARTICULE SIZE			
ON 100 MESH	%	18.39	
ON 200 MESH	%	48.00	
ON 325 MESH	%	66.25	
ANALYSES MICROBIOLOGIQUES MICROBIOLOGICAL ANALYSIS			
BACTERIES GENERALES			
TOTAL PLATE COUNT	/g	10	
COLIFORMES			
COLIFORMES	/10g	NEG	
LEVURES ET MOISSURES			
YEAST AND MOULD	/g	< 10	
SALMONELLE		Négatif	
SALMONELLA	/125g	Negative	

CLIENT/CUSTOMER: Distribuidora Cordoba Ltda. DATE 2013-05-28
 CONTAINER NO.: GLDU 399915-9
 SEAL NO.: 390071
 ORD: 11616 APPROUVE PAR: *D. Charron*
 REFERENCE: 2187-13COR APPROVED BY: D. Charron/H. Ashby

Saputo, 1195, rue Johnson Est St-Hyacinthe QC, Canada J2S 7Y6
 Tel: (450) 773-1004 FAX: (450) 773-2042 Enr:(1866)

D. ANGLIC
 08-07-13 - 17

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

CARVAL DE COLOMBIA		REPORTE DE ANÁLISIS				No. ANALISIS	
						Página 1 de 2	
MATERIA PRIMA	X	MATERIAL DE ENVASE	/	MATERIAL IMPRESO	/		
PRODUCTO	LOTE No.	CODIGO		PROVEEDOR:	BASF		
Kollidon 90 F	28021775LO	N/A		FABRICANTE:	BASF		
				FECHA FABRICACION:	12/04/2013		
				FECHA EXPIRACION:	mar-16		
CANTIDAD TOTAL:		No DE RECIPIENTES:		No. DE MUESTRAS:			
1 Kg		N/A		1			
FECHA INGRESO	OBSERVACIONES DE INSPECCION :				FECHA RESULTADO		
abr-14	N/A				abr-14		
ANALISIS Y RESULTADOS							
DESCRIPCION ENSAYO	ESPECIFICACION	RESULTADO	CONCEPTO				
			CUMPLE	NO CUMPLE			
ASPECTO	Polvo Blanco libre de particulales extrañas	Conforme	X	-			
Identificación	Se forma un precipitado color naranja	Conforme	X	-			
Contenido de agua %	Maximo 5	4,0	X	-			
Solubilidad	Facilmente soluble en agua y etanol	Conforme	X	-			
pH (S/n acuosa 1 en 20)	4,0-7,0	4,8	X	-			
OBSERVACIÓN: (En caso necesario utilizar el anverso de la página)							
<p>Se verifica en certificado de análisis de Proveedor cumplimiento de las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Limite de aldehidias * Limite de hidrazina * Linil pirrolidona * Plomo * Residuo de ignición * Contenido de Nitrogeno 							
Versión A		S-3-P0386-F0594					
INSTRUCTIVO DE ANALISIS / FICHA TECNICA		DATOS PRIMARIOS S-1-P0014-L0003		Ver Libro No. 22 Página 81-82			
APROBADO	<i>[Signature]</i>	ANALISTA RESPONSABLE		<i>[Signature]</i>			
RECHAZADO	<input checked="" type="checkbox"/>	J. Alvarez		JEFE DE INVESTIGACION Y DESARROLLO			

CARVAL DE COLOMBIA		REPORTE DE ANÁLISIS			No. ANALISIS	
					Página 1 de 2	
MATERIA PRIMA	X	MATERIAL DE ENVASE	/	MATERIAL IMPRESO		
PRODUCTO	LOTE No.	CODIGO	PROVEEDOR:	amtex		
Gelycel F1 300	58713	N/A	FABRICANTE:	amtex		
			FECHA FABRICACION:	18/05/2013		
			FECHA EXPIRACION:	may-15		
CANTIDAD TOTAL:	No DE RECIPIENTES:		No. DE MUESTRAS:			
1 Kg	N/A		1			
FECHA INGRESO	OBSERVACIONES DE INSPECCION :			FECHA RESULTADO		
abr-14	N/A			abr-14		
ANALISIS Y RESULTADOS						
DESCRIPCION ENSAYO	ESPECIFICACION	RESULTADO	CONCEPTO			
			CUMPLE	NO CUMPLE		
ASPECTO	Polvo de color Blanco a beige, libre de partículas extrañas	Conforme	X	-		
Viscosidad	-	163,8 cP	-	-		
Humedad	Maximo 8,0 %	6,1	X	-		
pH (Sin acuosa 1 en 100)	6,5-8,5	7,0	X	-		
OBSERVACIÓN: (En caso necesario utilizar el anverso de la página)						
*La viscosidad se determino utilizando viscosímetro Brookfield, metodo diferente al reportado en el certificado de analisis de la materia prima expedido por el proveedor, por lo cual no se reporta una especificación.						
Versión A						
S-3-P0209-F0004						
INSTRUCTIVO DE ANALISIS / FICHA TECNICA:		DATOS PRIMARIOS		Ver Libro No. 22 Página 81-82		
		S-1-P0014-L0003				
APROBADO	ANALISTA RESPONSABLE					
RECHAZADO	J. Alvarez		J. Alvarez			
JEFE DE INVESTIGACION Y DESARROLLO						



REPORTE DE ANALISIS Lote de inspección 010000129474

Material 120015 Lote 0000032162
 Producto GLICERINA
 Proveedor 100000345 DISAN COLOMBIA S.A.
 Fecha de Fabricación 2013-07 Fecha de Vencimiento 2015-01 Fecha de Ingreso 2013-08-22
 F.Ingreso a C.C. 2013-08-28 Cantidad Lote 1.000.000 kg

Características	Especificaciones	Resultado
INSPECCION		CONFORME
INGRESO		
MERCANCIAS		
ASPECTO	Líquido viscoso claro, incoloro, dulce y olor característico	CONFORME
SOLUBILIDAD	Soluble en agua, insoluble en cloroformo.	CONFORME
DENSIDAD ESPECIFICA	$\geq 1,249$	1,261
CONTENIDO DE AGUA	0,00 % - 5,00 %	0,24
RESIDUOS DE IGNICION	0,00 % p/p - 0,01 % p/p	0,00
ESTERES ACIDOS GRASOS	No mas de 1,0ml de naoh 0,5n mL	0,80
CLORUROS	No hay turbidez	CONFORME
SULFATOS	No hay turbidez	CONFORME
IDENTIFICACION	Cumple con el ensayo del índice de refraccion	CONFORME
METALES PESADOS	0,0000 % - 0,0005 %	0,0005
VALORACION	99,0 % p/p - 101,0 % p/p	100,0
INDICE DE REFRACCION	1,470 - 1,475	1,470
LIMITE DE COMPUESTOS CLORADOS	$\leq 0,003$ %	0,003
LIMITE DE DIETILENGLICOL Y COMPUESTOS RE	No mas de 0,1 de cada una de las otras impurezas, no mas de 1,0 de impurezas totales	CONFORME

Ver. B

5-1-P0014-F0165



REPORTE DE ANALISIS Lote de inspección 010000129474

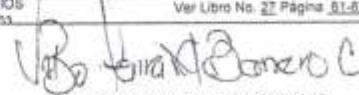
Material 120015 Lote 0000032162
Producto GLICERINA
Proveedor 100000345 DISAN COLOMBIA S.A.
Fecha de Fabricacion 2013-07 Fecha de Vencimiento 2015-01 Fecha de Ingreso 2013-08-06
F.Ingreso a C.C. 2013-08-28 Cantidad Lote 1.000,000 kg

Características Especificaciones Resultado

Observaciones: Concepto: Aprobado

Analizado Por: L.GRISALES

Aprobado por:
Jefe de Control de Calidad *13-08-10*

CARVAL DE COLOMBIA		REPORTE DE ANÁLISIS			No. ANALISIS	
MATERIA PRIMA		X	MATERIAL DE ENVASE	/	MATERIAL IMPRESO	
PRODUCTO		LOTE No.	COOIGO	PROVEEDOR	Distribuidora Cordoba Ltda.	
Lactosa monohidrato grado alimenticio		5730504001-001-020	N/A	FABRICANTE:	Saputo Ingredientes	
CANTIDAD TOTAL:		No DE RECIPIENTES:		No. DE MUESTRAS:		
20000 Kg		N/A		1		
FECHA INGRESO	OBSERVACIONES DE INSPECCION :				FECHA RESULTADO	
Jul-13	N/A				dic-13	
ANÁLISIS Y RESULTADOS						
DESCRIPCION ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	CONCEPTO			
			CUMPLE	NO CUMPLE		
ASPECTO	Polvo cristalino blanco o crema, libre de partículas extrañas	Conforme	X	-		
IDENTIFICACIÓN	Se forma un precipitado rojo en presencia de Tartrato Cúprico	Conforme	X	-		
CONTENIDO DE AGUA	No mayor de 5.5%	5.4%	X	-		
PERDIDA POR SECADO %	No mayor de 0.5%	0.2%	X	-		
RESIDUO DE INCINERACIÓN	No mayor a 0.3%	0.05%	X	-		
ROTACIÓN ESPECÍFICA	+ 54.4° a +55.9°	54.98	X	-		
OBSERVACIÓN: (En caso necesario utilizar el anverso de la página)						
Versión A		S-3-P0399-F0594				
INSTRUCTIVO DE ANÁLISIS / FICHA TÉCNICA			DATOS PRIMARIOS		Ver Libro No. 27 Página 91-92	
			S-1-R0114-L0503			
APROBADO	X	ANALISTA RESPONSABLE		 J. Alvarez JEFE DE INVESTIGACION Y DESARROLLO		
RECHAZADO	/	J. Alvarez				