Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Optimización del envasado de un polvo efervescente mediante la caracterización reológica del diluyente

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Tracy Almendra ESPINOZA JARA

ASESOR

Mg. Alfredo Alonzo CASTILLO CALLE

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Espinoza, T. (2026). *Optimización del envasado de un polvo efervescente mediante la caracterización reológica del diluyente*. [Trabajo de suficiencia profesional de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Tracy Almendra Espinoza Jara
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	76246907
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Mg. Alfredo Alonzo Castillo Calle.
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09137475
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9423-1464
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Dr. César Augusto Canales Martinez.
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06269670
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Mg. Juan José Ponce Cobos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10303874
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Mg. Luz Rocío Alguiar Bernaola
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09578116
Datos de investigación	

Línea de investigación	B.2.2.3. Tecnología del medicamento
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima. Urbanización: San Pedro Manzana: C1. Lote: 52 Latitud: −12.0545 Longitud: −77.0435
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Años: Desde agosto 2025 a diciembre 2025
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Los miembros del Jurado Evaluador del Trabajo de Suficiencia Profesional titulado:

OPTIMIZACIÓN DEL ENVASADO DE UN POLVO EFERVESCENTE MEDIANTE LA CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL DILUYENTE

Presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

TRACY ALMENDRA ESPINOZA JARA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** del **TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL** y absolución del balotario de preguntas, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

Diecisiete (17)

---

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 30 de enero de 2026

Dr. César Augusto Canales Martínez
Presidente

Mg. Juan José Ponce Cobos
Miembro

Mg. Luz Rocio Alguiar Bernaola
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Alfredo Alonzo Castillo Calle en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de la EP N° 030-FFB-EPFB-2025 del trabajo de suficiencia profesional, cuyo título es OPTIMIZACIÓN DEL ENVASADO DE UN POLVO EFERVESCENTE MEDIANTE LA CARACTERIZACIÓN RELÓGICA DEL DILUYENTE, presentado por la bachiller Tracy Almendra Espinoza Jara para optar el título de Químico Farmacéutica, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 2% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título profesional de Químico Farmacéutica.

Lima, 24 de Setiembre del 2026

Firma del Asesor: 

Nombres y Apellidos del asesor: Alfredo Alonzo Castillo Calle

DNI: 09137475

La vigencia del presente cedificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

i RESUMEN

En la actualidad, la demanda de productos efervescentes ha aumentado debido a su fácil administración y rápido efecto terapéutico, lo que ha incrementado las exigencias sobre los procesos productivos, particularmente en la etapa de envasado la cual constituye una operación unitaria crítica cuando se emplean sistemas de dosificación que operan por caída libre, donde la fluidez del producto condiciona directamente la reproducibilidad del proceso y calidad del producto final. En este contexto, las características físicas del diluyente, particularmente el tamaño y la forma de partícula, adquieren un rol determinante en el desempeño operacional, así como también conocer la reología de los mismos. El presente trabajo aborda la evaluación comparativa del comportamiento reológico, en función del tamaño y la forma de partícula, de dos diluyentes: sorbitol granular apirógeno (diluyente 1) y sorbitol granular (diluyente 2). Asimismo, se analiza la influencia de estos diluyentes sobre la uniformidad de peso y el desempeño del proceso de envasado de dos formulaciones de polvo efervescente: polvo efervescente 1 (contiene el diluyente 1), y polvo efervescente 2 (contiene el diluyente 2). La manufactura de ambas formulaciones se realizó bajo estricto control de las condiciones ambientales y del método de fabricación, variando únicamente el tipo de diluyente empleado. El marco referencial aceptado corresponde a la normativa vigente de la USP, complementada con fundamentos técnicos de reología y granulometría de polvos aplicados a la industria farmacéutica. Con los resultados obtenidos se interpreta que las diferencias granulométricas y morfológicas del sorbitol modifican su comportamiento reológico, lo que se traduce en alteraciones de fluidez del polvo efervescente, explicando las diferencias observadas en la uniformidad de peso y en el desempeño del proceso de envasado. En conclusión, el tamaño y la forma de partícula del sorbitol influyen de manera directa en la reología del polvo efervescente y en consecuencia en la uniformidad de peso y en el desempeño del proceso de envasado constituyéndose en un factor crítico para el control del proceso y la calidad del producto final.

ii PALABRAS CLAVE

Polvo efervescente, granulometría, reología, sorbitol, envasado.

iii ABSTRACT

Currently, the demand for effervescent products has increased due to their ease of administration and rapid therapeutic effect, which has raised the demands on production processes, particularly in the packaging stage. This stage is a critical unit operation when using free-fall dispensing systems, where the product's flowability directly affects process reproducibility and the quality of the final product. In this context, the physical characteristics of the diluent, particularly particle size and shape, play a determining role in operational performance, as does understanding its rheology. This work addresses the comparative evaluation of the rheological behavior, based on particle size and shape, of two diluents: pyrogenic granular sorbitol (diluent 1) and granular sorbitol (diluent 2). This study also analyzes the influence of these diluents on weight uniformity and the packaging process performance of two effervescent powder formulations: effervescent powder 1 (containing diluent 1) and effervescent powder 2 (containing diluent 2). Both formulations were manufactured under strict control of environmental conditions and the manufacturing method, with the only difference being the type of diluent used. The accepted reference framework corresponds to current USP standards, supplemented by technical principles of powder rheology and particle size distribution applied to the pharmaceutical industry. The results indicate that the granulometric and morphological differences of sorbitol modify its rheological behavior, resulting in alterations in the flowability of the effervescent powder and explaining the observed differences in weight uniformity and packaging process performance. In conclusion, the particle size and shape of sorbitol directly influence the rheology of the effervescent powder and consequently the weight uniformity and the performance of the packaging process, making it a critical factor for process control and the quality of the final product.

iv ÍNDICE

i RESUMEN 1
ii PALABRAS CLAVE 1
iii ABSTRACT 2
iv ÍNDICE 3
1 INTRODUCCIÓN 4
2 INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE ADQUIRIÓ LA COMPETENCIA 6
2.1 Institución / Organización donde se desarrolló la actividad 6
2.2 Misión y Visión de la entidad 6
2.3 Período de duración 6
2.4 Información del Profesional Supervisor 7
3 DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD 8
3.1 Nombre de la actividad 8
3.2 Organización, Finalidad y Objetivos detallados de la Implementación 8
4 BASES TEÓRICAS: 9
4.1 Polvo efervescente 9
4.2 Características físicas del sorbitol 9
5 METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS 14
5.1 Diseño Metodológico 14
5.2 Materiales y Equipos 14
6 PRODEDIMIENTO DE METODOLOGÍA 14
6.1 Método por difracción de rayos laser 14
6.2 Método de la densidad aparente y densidad compactada 15
6.3 Método del índice de Hausner e Índice de Carr 16
7 RESULTADOS 18
7.1 Granulometría del sorbitol 18
7.2 Variación de peso por sobre del Polvo Efervescente 1 y Polvo Efervescente 2 25
7.3 Desempeño del proceso de envasado 29
8 DISCUSIÓN 32
9 CONCLUSIONES 36
10 RECOMENDACIONES 37
11 BIBLIOGRAFÍA 37
12 ANEXOS / ILUSTRACIONES 45

1 INTRODUCCIÓN

Los polvos efervescentes son de forma farmacéutica sólida donde las propiedades físicas de los principios activos y excipientes ejercen una influencia significativa sobre el desempeño de las operaciones unitarias involucradas en la manufactura. Estas propiedades poseen una relación directa con la fluidez del polvo, característica que constituye un factor crítico para procesos de envasado por caída libre (1, 2).

En la formulación de productos, la distribución del tamaño y morfología de las partículas, son factores clave que influyen en la reología de los polvos, ya que pueden modificar el grado de cohesión y, en consecuencia, mejorar o afectar negativamente el flujo del polvo por lo que esta relación directa es crítica para asegurar uniformidad de peso y eficiencia operativa en procesos de envasado (3, 4).

La caracterización reológica se realiza frecuentemente mediante parámetros como el Índice de Carr y el Índice de Hausner proporcionando estimaciones por ser métodos que evalúan la fluidez y compresibilidad de polvos, basadas en la diferencia entre la densidad aparente y la densidad compactada. Dichos parámetros han sido correlacionados y actualmente son muy usados en procesos industriales (2, 5).

Estudios recientes han evidenciado que la fluidez de una mezcla también depende de la proporción de cada insumo en la formulación, ya que cuanto mayor es la participación de un excipiente, mayor será su impacto en las propiedades reológicas globales de la mezcla (6). En este sentido, en el presente estudio el sorbitol, al emplearse como diluyente, representa el 43,2 % de la formulación, por lo que sus características adquieren un rol determinante en el comportamiento de la mezcla.

Una selección inadecuada de insumos puede afectar el proceso de envasado volviéndose lento e irregular, generando tiempos de operación prolongados. Esto

favorece la segregación de la mezcla almacenada, como consecuencia puede producirse variaciones de peso entre unidades y afectar el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto (7, 8).

Por otra parte, problemas reológicos no controlados implican la necesidad de realizar reprocesos o ajustes frecuentes de equipo, incrementando el consumo de horas hombre y horas máquina por las paradas no planificadas y en la incapacidad de mantener un flujo constante durante operaciones continuas en consecuencia eleva los costos operativos, genera pérdidas económicas y retrasos en la disponibilidad de lotes para el mercado (1, 7 y 8).

En consecuencia, la evaluación rigurosa de las propiedades físicas y reología de los insumos, especialmente aquellos que constituyen una proporción significativa de la fórmula, es esencial para anticipar y mitigar riesgos de flujo, asegurar la consistencia del proceso y garantizar que se cumplan los criterios de calidad definidos en la USP (1).

Considerando lo anterior, el presente trabajo tuvo como objetivo comparar el comportamiento de la fluidez de la formulación en polvo efervescente empleando sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular, en función del tamaño y la forma de partícula, así como evaluar la influencia del tamaño y la forma de partícula del sorbitol granular apirógeno y del sorbitol granular en la uniformidad de peso y en el desempeño del proceso de envasado del producto efervescente.

2 INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE ADQUIRIÓ LA COMPETENCIA

2.1 Institución / Organización donde se desarrolló la actividad

2.1.1 Razón Social

MEDIFARMA S.A.

2.1.2 Dirección Postal

JR. ECUADOR 787 LIMA - LIMA - LIMA

2.2 Misión y Visión de la entidad

2.2.1 Misión

Ser expertos en construir marcas y desarrollar personas, líderes en la industria farmacéutica, basados en principios éticos.

2.2.2 Visión

MEDIFARMA S.A. será reconocida como una empresa internacional de referencia en la industria farmacéutica, capaz de atender los requerimientos terapéuticos de los sectores más amplios de la población. Los principios de respeto por las personas, trabajadores y accionistas nos permitirán maximizar nuestra retribución no sólo hacia ellos sino también al país y al medio ambiente.

2.2.3 Valores

Los valores que sustentan la misión de MEDIFARMA y avalan sus principios de conducta son los siguientes: Compromiso, Integridad, Colaboración y Agilidad (CICA).

2.3 Período de duración

Periodo de duración de la actividad: 04 de agosto de 2025 - Actualmente

2.4 Información del Profesional Supervisor

1.1.1. Profesional

Q.F. Mariela Guerrero Núñez

1.1.2. Correo

mguerreron@medifarma.com.pe

3 DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

3.1 Nombre de la actividad

Optimización del envasado de un polvo efervescente mediante la caracterización reológica del diluyente.

3.2 Organización, Finalidad y Objetivos detallados de la Implementación

3.2.1 Finalidad

Optimizar el envasado de un producto en polvo efervescente mediante la caracterización reológica del sorbitol como diluyente, con el fin de mejorar la fluidez del producto, garantizar la uniformidad de peso, reducir la merma del material de envase y disminuir el tiempo de envasado, promoviendo un uso eficiente del recurso humano y de los equipos involucrados.

3.2.2 Objetivos Específicos

a) Comparar el comportamiento de la fluidez de la formulación en polvo efervescente empleando sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular, en función del tamaño y la forma de partícula.
b) Evaluar la influencia del tamaño y la forma de partícula del sorbitol granular apirógeno y del sorbitol granular en la uniformidad de peso y en el desempeño del proceso de envasado del producto.

4 BASES TEÓRICAS:

4.1 Polvo efervescente

Las formulaciones efervescentes presentan dentro de su formulación el fármaco junto con ácidos o sales ácidas y carbonatos o bicarbonatos; dichos componentes reaccionan rápidamente en contacto con el agua a través de una reacción ácido–base de neutralización que genera dióxido de carbono (CO_2), cuya liberación produce el fenómeno de efervescencia, permitiendo la rápida disolución o dispersión del fármaco antes de su administración, mejorando las características organolépticas del producto e incrementando la velocidad de absorción del principio activo (9, 10 y 11). Para mantener constante la proporción acido - base y garantizar la reacción, el envasado es importante porque asegura que cada unidad contenga una adecuada uniformidad de peso, contribuyendo de manera directa a la calidad, eficacia y seguridad del producto (12, 13). Así mismo, durante el proceso de fabricación es indispensable mantener condiciones controladas de humedad y temperatura, debido a que la estabilidad y el desempeño del polvo efervescente dependen críticamente de estas variables, por lo que el envasado debe realizarse en sistemas primarios herméticos con alta barrera al vapor de agua, a fin de evitar reacciones prematuras durante el almacenamiento y el tiempo de vida útil del producto. (9, 12).

4.2 Características físicas del sorbitol

4.2.1 Tamaño de partícula

Las materias primas pueden presentar una amplia variabilidad en su composición química por consiguiente en sus características físicas, así como en el tamaño de sus partículas el cual influye de manera significativa en sus propiedades de flujo (16). En líneas generales, las partículas de mayor tamaño tienden a mostrar una mejor fluidez en comparación de las partículas finas que presentan un comportamiento predominantemente cohesivo como consecuencia del mayor efecto de las fuerzas interparticulares, tales como las interacciones de Van Der Waals, capilares y

electrostáticas (1, 16). En este contexto, el sorbitol grado farmacéutico se comercializa en diferentes grados granulométricos, el sorbitol pulverizado, con tamaños de partícula generalmente menores a 100 µm son los que exhibe una mayor tendencia a la cohesión, en contraste con el sorbitol cristalino o granular presenta tamaños de partícula típicos en el rango de 100–500 µm cuyas fracciones gruesas favorecen la fluidez, presentan baja cohesión interparticular y adecuada mezclabilidad, haciéndolo especialmente apto para operaciones unitarias que requieren un flujo reproducible para operaciones como: llenado y descarga de tolvas, mezclado de polvos y la dosificación por peso (18, 19).

4.2.2 Forma de partícula

La forma de partícula también desempeña un rol determinante en la fluidez, siendo las partículas esféricas con superficies lisas las más favorables para un buen flujo; sin embargo, las materias primas rara vez presentan esta morfología ideal (1, 14, 15). La forma de partícula del sorbitol depende del método de producción y del grado de procesamiento posterior, el sorbitol granulado suele presentar partículas de forma irregular, con geometrías cercanas a prismáticas, bordes angulosos y superficies de mayor rugosidad. Por otra parte, el sorbitol obtenido mediante cristalización desarrolla partículas con estructuras cristalinas definidas y caracterizadas por caras planas y contornos bien delimitados. En contraste, el secado por atomización produce partículas predominantemente esféricas o subesféricas, con superficies más uniformes y lisas (1, 16 y 17). Estas variaciones en la forma y textura superficial de las partículas modifican la interacción entre partículas y, en consecuencia, su comportamiento durante las operaciones unitarias (14, 15).

4.2.3 Caracterización reológica del sorbitol

La caracterización reológica se realiza mediante la evaluación de parámetros que describen su comportamiento de flujo y su cohesión interparticular, permitiendo predecir su comportamiento los cuales resultan determinantes para su desempeño (21).

4.2.3.1 Densidad aparente y densidad compactada

La densidad aparente y la densidad compactada son propiedades físicas fundamentales en la caracterización de las materias primas en el mundo farmacéutico y se utilizan para evaluar y entender como las partículas se empaquetan y reorganizan bajo diferentes grados de compactación (1).

La densidad aparente describe el estado inicial de empaquetamiento del polvo; se obtiene al medir la masa de un polvo respecto al volumen total que ocupa incluyendo los espacios interparticulares y se asocia directamente con su capacidad de fluir por gravedad, mientras que la densidad compactada se obtiene después de someter el polvo a la aplicación de fuerza mecánica mediante una serie de golpes o vibraciones, permitiendo que las partículas se reacomoden en un menor volumen reflejando el grado de reordenamiento de las partículas bajo, siendo un indicador de cohesión interparticular y compresibilidad. La relación entre ambas densidades permite predecir la estabilidad del flujo en masa del polvo durante operaciones unitarias las cuales son determinantes para asegurar un llenado reproducible y no tener problemas de variación de peso durante el envasado. (21, 22)

4.2.3.2 Índice de Hausner (IH)

Es un parámetro reológico que evalúa de manera indirecta la fluidez y la cohesividad de los polvos, a partir de la relación entre la densidad compactada y la densidad aparente (23, 24). El Índice de Hausner permite clasificar el comportamiento de flujo de manera cuantitativa mediante un valor, pero su interpretación se realiza de manera cualitativa mediante escalas de clasificación que describen el comportamiento de flujo del material, desde excelente hasta muy pobre así como se muestra en la Tabla 1, los valores cercanos a la

unidad indican que existe una diferencia mínima entre la densidad aparente y la densidad compactada, lo que indica una baja cohesión entre partículas y una adecuada capacidad de flujo. Por el contrario, valores elevados reflejan una mayor tendencia de las partículas a consolidarse durante el golpeteo o la vibración, evidenciando la presencia de fuerzas cohesivas significativas que dificultan el desplazamiento libre del material (15, 24).

En consecuencia, el Índice de Hausner constituye una herramienta práctica para estimar el comportamiento reológico de los polvos y predecir su desempeño durante operaciones farmacéuticas.

Flow character	Hausner ratio
Excellent	1.00 – 1.11
Good	1.12 – 1.18
Fair	1.19 – 1.25
Passable	1.26 – 1.34
Poor	1.35 – 1.45
Very poor	1.46 – 1.59
Very, very poor	> 1.60

Tabla 1. Clasificación del comportamiento de flujo de polvos según el Índice de Hausner (23)

4.2.3.3 índice de Carr (IC)

También llamado índice de compresibilidad, al igual que el índice de Hausner, es un es un parámetro reológico que evalúa la fluidez y cohesión de un polvo proporcionando información sobre la capacidad que tienen las partículas para reacomodarse, por ello este parámetro se encuentra estrechamente relacionado con las propiedades de flujo del material. Se calcula a partir de la diferencia de la densidad compactada y la densidad aparente entre la densidad compactada, expresada en porcentaje (25, 26).

En general, valores reducidos del índice indican que el polvo experimenta pocos cambios de volumen durante la consolidación, lo que suele asociarse con una baja cohesión entre partículas y una adecuada fluidez. Por el contrario, valores elevados evidencian

una mayor capacidad de compactación y una interacción interparticular más intensa, características que pueden dificultar el flujo del material durante las operaciones de procesamiento (27).

Con el propósito de facilitar la interpretación de este parámetro, la Tabla 2 muestra la clasificación del comportamiento de flujo de los polvos en función de los rangos del Índice de Carr. Dicha clasificación agrupa los materiales en categorías que abarcan desde una fluidez excelente hasta una condición de flujo muy pobre o altamente cohesiva (28).

Carr's index	Flowability
≤10	Excellent
11.0–15.0	Good
16–20	Fair
21–25	Passable
26–31	Poor
32–37	Very poor
>38	Awful

Tabla 2. Clasificación del comportamiento de flujo de polvos según el Índice de Carr (28)

4.2.3.4 Importancia de la caracterización reológica del sorbitol

Desde la perspectiva farmacéutica, la caracterización reológica de las materias primas previo a la formulación constituye una etapa fundamental antes y durante el desarrollo de formulaciones ya que influyen directamente en el éxito o no de la formulación y por consiguiente en la calidad del producto final (21).

Un adecuado comportamiento del flujo del polvo permite que las operaciones unitarias sean reproducibles y controladas durante todo el proceso de manufactura, especialmente en sistemas donde la dosificación se basa principalmente en caída de polvo por gravedad. Por el contrario, el flujo deficiente puede generar desviaciones en el peso de las unidades, alteraciones en la proporción ácido–base de la formulación y en consecuencia variabilidad en la efervescencia, el pH de la solución reconstituida y el desempeño del producto (30, 32).

En este sentido, el control de las propiedades de flujo del sorbitol resulta esencial para asegurar la robustez de los procesos y contribuir

al cumplimiento de los atributos críticos de calidad los cuales están directamente relacionados con la seguridad, eficacia y garantía de calidad del producto farmacéutico terminado (29, 30, 31).

5 METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

5.1 Diseño Metodológico

5.1.1 Tipo de investigación: Descriptivo Observacional

5.1.2 Diseño de investigación: Transversal Prospectivo

5.2 Materiales y Equipos

5.2.1 Equipos e instrumentos

1.1.2.1.1. Difractor de rayos láser

1.1.2.1.2. Balanza analítica OHAUS

1.1.2.1.3. Probeta de 100 mL

5.2.2 Materia prima

1.1.2.1.4. Excipientes

1.1.2.1.5. Sorbitol granular apirógeno (Diluyente 1)

1.1.2.1.6. Sorbitol polvo granular (Diluyente 2)

1.1.2.2. Producto terminado

1.1.2.2.1. Polvo efervescente 1 (contiene el diluyente 1)

1.1.2.2.2. Polvo efervescente 2 (contiene el diluyente 2)

6 PRODEDIMIENTO DE METODOLOGÍA

6.1 Método por difracción de rayos laser

La determinación del tamaño y forma de tamaño de partícula del sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular se realizó mediante el método de difracción de rayos láser, conforme a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos donde describe el principio de difracción de luz láser como técnica para medir la distribución de tamaño de partículas, incluyendo consideraciones sobre dispersión, modelos ópticos y rango de medición. Esta técnica está armonizada con normas internacionales como ISO 13320 y es ampliamente aplicada en la industria farmacéutica para caracterizar principios activos y excipientes (33).

El procedimiento fue ejecutado por un proveedor externo calificado y especializado. Las muestras de sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular fueron previamente muestreados y acondicionados bajo condiciones controladas antes y después de la entrega al proveedor para garantizar la confiabilidad de los resultados.

El presente estudio utilizó los resultados proporcionados para el análisis e interpretación del impacto del tamaño de partícula del sorbitol sobre la fluidez del producto y el desempeño del proceso de envasado, sin intervenir directamente en la ejecución del ensayo instrumental.

6.2 Método de la densidad aparente y densidad compactada

El ensayo fue efectuado, siguiendo los lineamientos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), capítulo general <616> Bulk Density and Tapped Density of Powders (34).

Preparación de la muestra

La muestra de sorbitol granular apirogenado, sorbitol granular, polvo efervescente 1 y polvo efervescente 2 fueron previamente acondicionados en condiciones controladas, evitando la absorción de humedad, dado el carácter higroscópico del diluyente y producto (34).

Determinación de la densidad aparente

Se evaluaron cuatro muestras previamente descritas. Para cada muestra se utilizó una probeta graduada de 100 mL independiente, previamente limpia, seca y libre de residuos, a fin de evitar interferencias en la medición del volumen. En cada probeta se colocaron cantidades determinadas de las muestras correspondientes, asegurando un llenado uniforme y evitando que el material se adhiera o quede retenido en las paredes internas de la probeta. Durante esta etapa no se aplicó ningún tipo de fuerza mecánica, permitiendo que el polvo se acomode por efecto de la

gravedad. Para la determinación de la densidad aparente, se colocó una probeta sobre una balanza analítica, procediéndose a tarar su peso. A continuación, se adicionó la muestra de polvo de manera cuidadosa, permitiendo que esta se depositara libremente en la probeta. Posteriormente, se registraron la masa de la muestra y el volumen ocupado por el polvo. Finalmente, la densidad aparente (Da) fue calculada como la relación entre la masa del polvo y el volumen que este ocupa en estado libre (34).

Determinación de la densidad compactada

Posteriormente a la determinación de la densidad aparente, las mismas probetas que contenían las muestras fueron utilizadas para determinar la densidad compactada, tomando como referencia el procedimiento descrito en la USP. Debido a que el laboratorio no disponía de un equipo tap density tester, la etapa de compactación se realizó mediante una adaptación metodológica que consiste en la aplicación de 250 golpes manuales sobre una superficie rígida. Para ello, cada probeta se mantuvo en posición vertical durante todo el ensayo, procurando que los impactos mantengan una altura e intensidad uniformes en las cuatro muestras, con el fin de favorecer el reacomodo de las partículas y reducir los espacios vacíos (34). Una vez concluida la compactación, se registró el volumen final ocupado por cada muestra, manteniéndose constante la masa empleada. Finalmente, la densidad compactada (Dc) se calculó como la relación entre la masa del polvo y el volumen obtenido después del proceso de compactación.

6.3 Método del índice de Hausner e Índice de Carr

Se evaluaron las cuatro muestras previamente descritas. Los valores de densidad aparente (Da) y densidad compactada (Dc) empleados en esta etapa fueron obtenidos a partir de los procedimientos descritos en la sección 6.2. Estos resultados constituyeron la base para el cálculo del índice de Hausner (IH) y

del índice de Carr (IC). Para ello, se verificó previamente la consistencia de las mediciones, asegurando la confiabilidad de los datos empleados en el análisis comparativo de las muestras.

Cálculo del Índice de Hausner

El cálculo fue mediante la relación entre la densidad compactada y la densidad aparente, de acuerdo con la siguiente ecuación (34):

$$IH = \frac{\mathrm{Dc}}{\mathrm{Da}}$$

Donde:

Dc: Densidad Compactada

Da: Densidad aparente

Los valores obtenidos a partir de este cálculo fueron utilizados para clasificar el comportamiento del flujo del polvo mediante la Tabla 1 de referencia descrita en el punto 4.2.3.2, la cual establece rangos cualitativos de fluidez. Esta clasificación permitió interpretar de manera práctica el desempeño reológico del material y comparar el comportamiento de los dos diluyentes y formulaciones evaluadas en el presente estudio, en relación con su idoneidad para operaciones unitarias como la dosificación y el envasado por gravedad (37).

Cálculo del Índice de Carr

El cálculo se determinó mediante la diferencia entre su densidad aparente (Da) y su densidad compactada (DC) entre la densidad compactada (DC) y finalmente multiplicado por 100 por la representación en porcentaje (36):

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100$$

Donde:

Da: Densidad aparente

Dc: Densidad compactada

Los valores obtenidos a partir de este cálculo fueron utilizados para clasificar el comportamiento de flujo del polvo mediante la Tabla 2 de referencia descrita en el punto 4.2.3.3, la cual establece rangos cualitativos de fluidez en función del Índice de Carr. Esta clasificación permitió interpretar de manera práctica el desempeño reológico de los materiales evaluados y permitió comparar su capacidad de flujo bajo las mismas condiciones de ensayo (38).

7 RESULTADOS

7.1 Granulometría del sorbitol

La caracterización física del sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular permitió identificar diferencias significativas entre las mismas, las cuales influyen directamente en el comportamiento de flujo del polvo efervescente y en el desempeño del proceso de envasado (39).

7.1.1 Características físicas del sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular

En la Tabla 3 se presentan las características físicas y morfológicas del sorbitol granular apirógeno y del sorbitol granular, evaluadas con la finalidad de comparar su comportamiento en términos de fluidez del polvo.

El sorbitol granular apirógeno se presentó como gránulos blancos higroscópicos de aspecto granular homogéneo, con una distribución de tamaño de partícula predominantemente gruesa, donde el 70 % del material se retuvo en la malla #50 (300 µm), seguido de un 15 % en la malla #30 (600 µm) y un 15 % en la malla #100 (150 µm). Esta distribución evidencia un tamaño de partícula mayor y más equilibrado, característico de materiales con mejor comportamiento de flujo.

En contraste, el sorbitol granular mostró un polvo blanco granular heterogéneo e higroscópico, con una distribución de tamaño de partícula marcadamente fina, donde el 98 % del material se encontró en la malla #325 (45 µm), indicando una elevada proporción de partículas finas.

Desde el punto de vista morfológico, el sorbitol granular apirógeno presentó partículas de forma subesférica e irregular, con tendencia a la redondez, partículas discretas y no aglomeradas, bordes redondeados y una superficie relativamente lisa con baja rugosidad superficial. Por otro lado, el sorbitol granular evidenció partículas con forma de placa o escama, alto grado de aglomeración, bordes angulares y fragmentados, y una superficie lisa–áspera, condiciones que favorecen la cohesión y dificultan el flujo libre del material.

De acuerdo con las características morfológicas y granulométricas descritas, es posible establecer una clara diferenciación física entre ambos tipos de sorbitol. El sorbitol granular apirógeno presentó una morfología y una distribución de tamaño de partícula más favorables para aplicaciones en las que se requiere un mejor comportamiento de flujo, lo que sugiere una mayor aptitud para procesos donde la fluidez del polvo constituye un factor crítico.

Granulometría		**Sorbitol granular apirógeno**	**Sorbitol granular**
Descripción		Gránulos blancos higroscópicos de aspecto granular homogéneo	Polvo blanco granular heterogéneo, higroscópico
Tamaño de partícula		* Malla #30 (600 um) - 15% * Malla #50 (300 um) - 70% * Malla #100 (150 um) - 15%	* Malla #50 (300 um) - 21% * Malla # 325 (45 um) - 98%
Forma de la partícula	**Forma**	Subesférica e irregular, redondeada	Placa, escama
	Grado de asociación	Partículas discretas, no aglomeradas	Aglomerado, conglomerado
	Bordes	Redondeadas	Angulares, fragmentados
	Superficie	Relativamente lisa, con baja rugosidad superficial	Lisa, áspera

Tabla 3. Características físicas y morfológicas del sorbitol granular apirógeno y del sorbitol granular.

7.1.2 Índice de Carr del sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular

En la Tabla 4 se presentan los resultados correspondientes a la determinación del Índice de Carr del sorbitol granular apirógeno (Diluyente 1) y del sorbitol granular (Diluyente 2), evaluados en tres pruebas independientes por material, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

El sorbitol granular apirógeno presentó valores de Índice de Carr comprendidos entre 12.0 y 14.0, los cuales se encuentran dentro del rango clasificado como flujo bueno según la Tabla 2 en el punto 4.2.3.3, estos resultados reflejan un bajo grado de compresibilidad y una escasa cohesión interparticular. Asimismo, la consistencia de los resultados obtenidos en las tres determinaciones evidencia un comportamiento físico homogéneo del material, favorable para su manipulación y dosificación en procesos industriales.

En contraste, el sorbitol granular mostró valores de Índice de Carr significativamente más elevados, ubicándose entre 26.0 y 28.0, los cuales corresponden a una clasificación de flujo pobre. Estos resultados evidencian una mayor diferencia entre la densidad aparente y la densidad compactada, lo que indica una mayor tendencia del material a compactarse bajo la aplicación de esfuerzo mecánico por poseer mayor cohesión, pero puede generar dificultades durante las operaciones de flujo y llenado libre. La comparación directa entre ambos diluyentes pone de manifiesto el impacto del tipo de sorbitol sobre su comportamiento reológico.

El uso de sorbitol granular apirógeno favorece un flujo más estable y controlado, mientras que el sorbitol granular incrementa el riesgo de obstrucciones, variabilidad en el llenado y mayor tiempo de proceso. En este sentido, el Índice de Carr se confirma como un parámetro crítico para la selección del diluyente más adecuado en formulaciones de polvos efervescentes destinadas a procesos de envasado.

MATERIA PRIMA	SORBITOL GRANULAR APIROGENO (DILUYENTE 1)			SORBITOL GRANULAR (DILUYENTE 2)		
LOTE	0000020977			0000025177		
PESO (g)	33.88	33.76	33.77	32.56	33.46	32.55
Volumen Inicial	50	50	50	50	50	50
Volumen Final	44	44	43.0	36.0	37	37
Densidad Aparente (DA)	0.68	0.68	0.68	0.65	0.67	0.65
Densidad Compactada (DC)	0.77	0.77	0.79	0.90	0.90	0.88
Índice de CARR	12	12	14	28	26	26
	Bueno	Bueno	Bueno	Pobre	Pobre	Pobre

Tabla 4. Resultados del Índice de Carr del sorbitol granular apirógeno (Diluyente 1) y sorbitol granular (Diluyente 2)

7.1.3 Índice de Carr del polvo efervescente 1 y polvo efervescente 2

En la Tabla 5 se presentan los resultados correspondientes al Índice de Carr de polvos efervescentes formulados con dos tipos de diluyente diferentes: sorbitol granular apirógeno (Polvo efervescente 1) y sorbitol granular (Polvo efervescente 2). Las evaluaciones se realizaron en tres determinaciones independientes por lote, siguiendo los lineamientos previamente establecidos en la metodología.

Para el polvo efervescente 1, que contiene sorbitol granular apirógeno como diluyente, los valores del índice de Carr se mantuvieron en un rango de 13.56 - 15.25. Este resultado evidencia una adecuada capacidad del polvo para fluir de manera uniforme bajo condiciones de llenado libre, lo cual es favorable para las operaciones de envasado.

En contraste, el polvo efervescente 2, formulado con sorbitol granular, los valores del Índices de Carr están entre 29,82 % y 31,58 %, lo que corresponde a un comportamiento de fluidez pobre debido al incremento en las fuerzas de cohesión entre partículas, lo que dificulta el desplazamiento del material durante el proceso de llenado. Los resultados obtenidos permiten establecer una relación directa entre las características físicas del diluyente y el desempeño del producto terminado.

MATERIA PRIMA	**POLVO EFERVESCENTE 1 (CONTINE DILUYENTE 1)**			**POLVO EFERVESCENTE 2 (CONTINE DILUYENTE 2)**		
LOTE	2025AB5			2025AC5		
PESO (g)	50.25	50.38	50.27	50.36	50.29	50.25
Volumen Inicial	59	60	59	58	57	57
Volumen Final	50	51	51	40	40	39
Densidad Aparente (DA)	0.85	0.84	0.85	0.87	0.88	0.88
Densidad Compactada (DC)	1.01	0.99	0.99	1.26	1.26	1.29
Índice de CARR	15.25%	15.00%	13.56%	31.03%	29.82%	31.58%
	Bueno	Bueno	Bueno	Pobre	Pobre	Pobre

Tabla 5: Resultados comparativos del Índice de Carr del polvo efervescente 1 (contiene diluyente 1) y polvo efervescente 2 (Contiene diluyente 2)

7.1.4 Índice de Hausner sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular

En la Tabla 6 se presentan los resultados correspondientes a la determinación del Índice de Hausner del sorbitol granular apirógeno y sorbitol granular, evaluados en tres determinaciones independientes realizados para cada materia prima siguiendo el procedimiento descrito previamente.

El sorbitol granular apirógeno como diluyente, presentó valores de Índice de Hausner comprendidos en el rango de 1,14 - 1,16, clasificándose como buena fluidez. Asimismo, la escasa variación observada entre las tres determinaciones evidencia un comportamiento consistente del material durante el ensayo.

Por el contrario, el sorbitol granular, mostró valores de Índice de Hausner significativamente mayores, ubicándose en un rango de 1,35 - 1,39, los cuales corresponden a una clasificación de fluidez pobre, comportamiento que puede atribuirse a las diferencias granulométricas y morfológicas previamente descritas, particularmente al predominio de partículas finas y a su mayor grado de asociación.

MATERIA PRIMA	**SORBITOL GRANULAR APIROGENO (DILUYENTE 1)**			**SORBITOL GRANULAR (DILUYENTE 2)**		
LOTE	0000020977			0000025177		
PESO (g)	33.88	33.76	33.77	32.56	33.46	32.55
Volumen Inicial	50	50	50	50	50	50
Volumen Final	44	44	43	36	37	37
Densidad Aparente (DA)	0.68	0.68	0.68	0.65	0.67	0.65
Densidad Compactada (DC)	0.77	0.77	0.79	0.90	0.90	0.88
Indice de Hausner	1.14	1.14	1.16	1.39	1.35	1.35
	Buena	Buena	Buena	Pobre	Pobre	Pobre

Tabla 6. Resultados comparativos del Indice de Hausner del sorbitol granular apirógeno granular (diluyente 1) y sorbitol granular (diluyente 2)

7.1.5 Índice de Hausner del polvo efervescente 1 y polvo efervescente 2

En la Tabla 7 se presentan los resultados correspondientes a la determinación del Índice de Hausner de los polvos efervescentes1 y 2 obtenidos a partir de tres pruebas independientes por cada lote, siguiendo el procedimiento descrito previamente.

El polvo efervescente 1, presentó valores de Índice de Hausner comprendidos entre 1,16 - 1,19, estos valores corresponden a una clasificación de moderada a buena fluidez según la Tabla 1. Por el contrario, el polvo efervescente 2 arrojó valores significativamente mayores en un rango de 1.43 – 1.47, los cuales corresponden a una clasificación de fluidez pobre – muy pobre. En conjunto, los resultados muestran que la incorporación de sorbitol granular apirógeno permitió obtener un polvo efervescente con mejores propiedades de flujo, mientras que la formulación elaborada con sorbitol granular presentó un comportamiento menos favorable bajo las mismas condiciones de evaluación.

MATERIA PRIMA	**POLVO EFERVESCENTE 1 (CONTINE DILUYENTE 1)**			**POLVO EFERVESCENTE 2 (CONTINE DILUYENTE 2)**		
LOTE	2025AB5			2025AC5		
PESO (g)	50.25	50.38	50.27	50.36	50.29	50.25
Volumen Inicial	59	60	59	58	57	57
Volumen Final	50	51	51	40	40	39
Densidad Aparente (DA)	0.85	0.84	0.85	0.87	0.88	0.88
Densidad Compactada (DC)	1.01	0.99	0.99	1.26	1.26	1.29
Índice de Hausner	1.19	1.18	1.16	1.45	1.43	1.47
	Moderado	Bueno	Bueno	Pobre	Pobre	Muy Pobre

Tabla 7. Resultados comparativos del Índice de Hausner del polvo efervescente 1 (contiene diluyente 1) y polvo efervescente 2 (contiene diluyente 2)

7.2 Variación de peso por sobre del Polvo Efervescente 1 y Polvo Efervescente 2

Se evaluó la variación de peso de los sobres del polvo efervescente 1 polvo efervescente 2, durante el proceso de envasado, con el objetivo de verificar el cumplimiento del rango de aceptación establecido entre 4,9 g y 5,3 g por unidad. El control se realizó por lote y de 10 lotes trabajados, registrándose los pesos individuales de los sobres en diferentes momentos del proceso productivo, tal como se presenta en la Tabla 8.

Los resultados obtenidos del control de peso del polvo efervescente 1 evidencian que los pesos individuales de los sobres se mantuvieron mayoritariamente dentro del rango de especificación, con valores que oscilaron de manera consistente dentro del rango de peso previamente establecido. Los valores promedio por lote se encontraron comprendidos aproximadamente entre 5,05 g y 5,14 g, lo que refleja una dosificación estable y controlada durante el proceso de envasado.

Asimismo, la dispersión de los datos dentro de cada lote fue reducida, sin observarse desviaciones sistemáticas ni tendencias hacia valores extremos. Este comportamiento indica una alimentación continua y uniforme del polvo hacia el sistema de dosificación, compatible con un material de buena fluidez, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en la evaluación reológica del polvo efervescente formulado con sorbitol granular apirógeno.

Sin embargo, los resultados obtenidos en la Tabla 9 del control de peso del polvo efervescente 2 evidencian una alta variabilidad en los pesos individuales de los sobres, con valores que se distribuyeron tanto dentro como fuera del rango especificado. Se observaron múltiples registros por debajo de 4,9 g y por encima de 5,3 g, lo que indica una dosificación inestable durante el proceso de envasado. Esta variabilidad se refleja también en los valores promedio por lote, los cuales, si bien en algunos casos se ubicaron dentro del rango permitido, presentaron fluctuaciones significativas entre lotes. La dispersión observada dentro de cada lote sugiere la presencia de

interrupciones y variaciones en la alimentación del polvo hacía el sistema de dosificación lo cual es consistente con el comportamiento reológico del polvo efervescente formulado con sorbitol granular. Dado que el sistema de envasado opera por caída libre, la menor fluidez y mayor cohesión del material afectan directamente la cantidad de polvo dosificada en cada ciclo, generando sobres con pesos fuera de especificación. En comparación con el polvo efervescente formulado con sorbitol granular apirógeno, el uso de sorbitol granular muestra una menor capacidad para mantener la uniformidad de peso, incrementando el riesgo de reprocesos, mermas y desviaciones de calidad. Estos resultados confirman que las características físicas del diluyente influyen de manera crítica en el control del peso unitario durante el envasado de polvos efervescentes.

La estabilidad observada en la variación de peso por sobre demuestra que el uso de sorbitol granular apirógeno permite mantener un adecuado control del proceso de envasado, minimizando la ocurrencia de sobres fuera de especificación y garantizando el cumplimiento sostenido de los criterios de calidad del producto final, contribuyendo a una mayor eficiencia operativa y confiabilidad del proceso.

CONTROL DE PESOS POR LOTE - POLVO EFERVESCENTE 1 (DILUYENTE 1)										
LOTE SOBRE	**20ABCD5**	**21ABCD5**	**22ABCD5**	**23ABCD5**	**24ABCD5**	**25ABCD5**	**26ABCD5**	**27ABCD5**	**28ABCD5**	**29ABCD5**
1	5.04	5.13	5.14	5.13	5.13	5.18	5.11	5.20	5.14	5.28
2	5.07	5.00	5.09	5.19	5.07	5.27	5.14	5.14	5.11	5.17
3	5.12	5.09	5.06	5.08	5.11	5.03	5.16	5.04	5.15	5.16
4	5.05	5.07	5.04	5.10	5.02	5.01	5.09	5.20	5.11	5.12
5	5.03	5.14	5.01	5.16	5.06	5.06	5.11	5.15	5.15	5.15
6	5.29	5.11	5.03	5.05	5.18	5.02	5.18	5.02	5.22	5.02
7	5.07	5.13	5.00	5.15	5.20	5.07	5.20	5.20	5.18	5.14
8	5.06	5.11	5.03	5.19	5.14	5.07	5.10	5.17	5.12	5.11
9	5.09	5.06	5.06	5.10	5.13	5.09	5.13	5.10	5.12	5.09
10	5.10	5.20	5.05	5.09	5.20	5.01	5.04	5.06	5.11	5.08
PROMEDIO	5.09	5.10	5.05	5.12	5.12	5.08	5.13	5.13	5.14	5.13

Tabla 8. Control de peso durante el envasado del polvo efervescente 1

CONTROL DE PESOS DE CADA SOBRE - POLVO EFERVESCENTE (DILUYENTE 2)										
LOTES	**210BCD5**	**211BCD5**	**212BCD5**	**213BCD5**	**214BCD5**	**215BCD5**	**216BCD5**	**217BCD5**	**218BCD5**	**219BCD5**
1	5.19	5.38	5.55	5.17	4.76	5.2	5.46	5.07	4.92	4.92
2	4.8	5.61	5.42	5.04	5.03	4.9	5.26	5.05	4.98	4.82
3	4.92	5.45	5.18	4.68	4.77	5.49	5.18	5.17	4.97	5.02
4	4.86	5.44	5.55	5.26	4.96	5.46	5.63	5.06	4.95	4.95
5	4.99	5.45	5.37	4.47	4.54	5.5	4.88	4.81	4.32	4.94
6	4.91	5.06	5.57	5.78	5.14	5.23	5.54	5.26	4.94	4.96
7	4.69	4.71	5.47	5.25	4.83	4.86	5.5	5.55	4.88	4.81
8	4.83	4.97	5.34	5.1	4.78	5.19	5.48	5.21	4.85	4.97
9	4.75	5.32	5.18	5.18	4.89	5.2	5.57	5.05	4.96	5.06
10	5.15	5.32	5.58	5.11	4.91	5.2	5.59	5.35	4.93	5.04
PROMEDIO	4.909	5.271	5.421	5.104	4.861	5.223	5.409	5.158	4.87	4.949

Tabla 9. Control de peso durante el envasado del polvo efervescente

7.3 Desempeño del proceso de envasado

En la Tabla 10 se presentan los resultados del tiempo total de envasado relacionada a la velocidad de operación del equipo de envase (golpes x minuto) para 10 lotes de polvo efervescente 1 y 10 lotes de polvo efervescente. Las condiciones ambientales durante la manufactura de envase de ambas formulaciones se mantuvieron constantes y se utilizó el mismo equipo de envasado con el fin de garantizar la comparabilidad de los resultados.

Los resultados muestran que, al utilizar sorbitol granular apirógeno como diluyente, el proceso de envasado presentó un desempeño estable y reproducible. El tiempo total de envasado de los lotes evaluados se mantuvo en un rango estrecho, comprendido aproximadamente entre 5 h 49 min y 6 h 53 min, con un valor promedio cercano a 6 horas por lote. Asimismo, la velocidad de envasado se mantuvo prácticamente constante, con valores entre 58 y 60 golpes por minuto, sin cambios significativos a lo largo del proceso.

Este comportamiento evidencia una alimentación continua y uniforme del polvo hacia el sistema de dosificación, característica compatible con un material de buena fluidez. Estos resultados son consistentes con los valores del Índice de Carr (IC) y del Índice de Hausner (IH), los cuales clasificaron tanto al sorbitol granular apirógeno como al polvo efervescente formulado con este diluyente dentro de clasificación de buena fluidez.

La estabilidad del proceso permitió minimizar interrupciones, ajustes operativos y tiempos muertos, favoreciendo un uso eficiente de horas máquina y horas hombre. Sin embargo, en el envasado del polvo efervescente 2 el desempeño del proceso de envasado se vio significativamente afectado. Los tiempos totales de envasado de los lotes evaluados aumentaron de manera considerable, registrándose valores desde 9h 37 min hasta 44 h 41 min, con una alta variabilidad

entre lotes. Este incremento evidencia una pérdida de estabilidad operativa del proceso.

De manera consistente, la velocidad de envasado presentó una disminución notable y mayor variabilidad, con valores que oscilaron entre 42 y 45 golpes por minuto, e incluso rangos variables dentro de un mismo lote. Estas variaciones reflejan una alimentación irregular del polvo, asociada a problemas de flujo tales como compactación del material y obstrucciones parciales en la tolva y el sistema de descarga.

En términos operativos, el incremento del tiempo de envasado implica una disminución de la productividad, un mayor consumo de horas máquina y horas hombre, así como un aumento en la probabilidad de desviaciones en la uniformidad de peso y reprocesos. Por lo tanto, los resultados confirman que las características físicas del diluyente, particularmente su comportamiento reológico, constituyen un factor crítico para garantizar el adecuado desempeño del proceso de envasado de polvos efervescente.

HORAS DE ENVASE									
#	PRODUCTO	LOTE	TOTAL HORAS	VEL. (GOLPES/ MIN)	#	PRODUCTO	LOTE	TOTAL HORAS	VEL. (GOLPES/ MIN)
1	POLVO EFERVESCENTE 1	20ABCD5	6h 46min	58	1	POLVO EFERVESCENTE 2	210BCD5	29h 10 min	58
2	POLVO EFERVESCENTE 1	21ABCD5	5h 49min	58	2	POLVO EFERVESCENTE 2	211BCD5	38h 01min	60
3	POLVO EFERVESCENTE 1	22ABCD5	6h 20min	58	3	POLVO EFERVESCENTE 2	212BCD5	10h 36min	45
4	POLVO EFERVESCENTE 1	23ABCD5	6h 51min	60	4	POLVO EFERVESCENTE 2	213BCD5	30h 25min	45
5	POLVO EFERVESCENTE 1	24ABCD5	6h 53min	60	5	POLVO EFERVESCENTE 2	214BCD5	44h 41min	42
6	POLVO EFERVESCENTE 1	25ABCD5	6h 27min	60	6	POLVO EFERVESCENTE 2	215BCD5	9h 37min	42-45
7	POLVO EFERVESCENTE 1	26ABCD5	6h 38 min	60	7	POLVO EFERVESCENTE 2	216BCD5	11 h 05min	45
8	POLVO EFERVESCENTE 1	27ABCD5	6h 45min	60	8	POLVO EFERVESCENTE 2	217BCD5	9h 35 min	45
9	POLVO EFERVESCENTE 1	28ABCD5	6h 18 min	60	9	POLVO EFERVESCENTE 2	218BCD5	12h 02min	45
10	POLVO EFERVESCENTE 1	29ABCD5	6h 32 min	60	10	POLVO EFERVESCENTE 2	219BCD5	11h 32 min	45

Tabla 10: Tiempo de envasado del polvo efervescente 1 y polvo efervescente

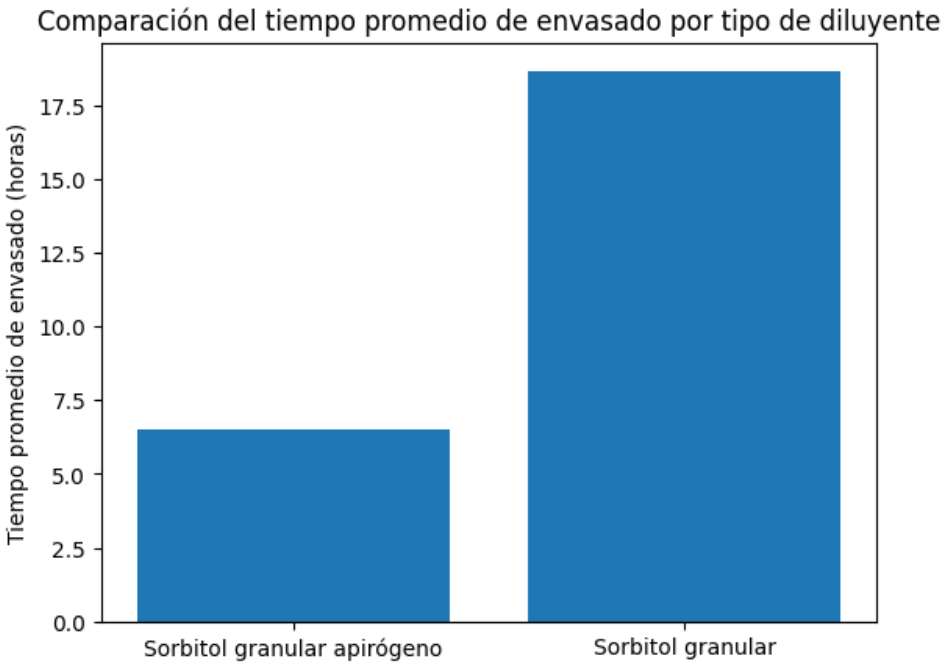

Figura 1: Comparación del tiempo promedio de envase del polvo efervescente 1 y polvo efervescente 2

La Figura 1 muestra la comparación del tiempo promedio de envasado de lotes de polvo efervescente utilizando los dos tipos de diluyentes. Se observa que, al emplear sorbitol granular apirógeno, el proceso presenta un tiempo promedio de envasado cercano a 6.5 horas por lote, mientras que el uso de sorbitol granular incrementa significativamente este tiempo, superando ampliamente las 17 horas. Este aumento evidencia una pérdida de eficiencia operativa asociada a la disminución de la fluidez del polvo en un sistema de envasado por caída libre.

8 DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos evidenciaron que el sorbitol granular apirógeno presentó mejores propiedades de flujo que el sorbitol granular, evidenciadas por menores valores de los índices de Carr y Hausner, así como por un menor tiempo de envasado y una mayor estabilidad del proceso. Este comportamiento se refuerza en el estudio de Scherlie R, quien señala que las propiedades de flujo de los polvos constituyen un

factor crítico para el éxito de la manufactura farmacéutica, al condicionar la estabilidad y reproducibilidad de los procesos de dosificación (40). En la comparación entre los dos diluyentes se evidenció diferencias reológicas atribuibles principalmente a la granulometría y a la morfología de las partículas. En este sentido, Yu L y Sun C demostraron que el tamaño, la distribución granulométrica y la forma de la partícula influyen directamente en la densidad aparente y la densidad compactada, modificando los valores de la compresibilidad y el flujo del polvo porque alteran las fuerzas interparticulares, el número de puntos de contacto y el modo de empaquetamiento del material. Las partículas de menor tamaño presentan una mayor relación área superficial/volumen, lo que incrementa la contribución relativa de fuerzas cohesivas como las fuerzas de van der Waals, reduciendo la fluidez del polvo (41). De manera similar, Hare et al. demostraron que una distribución granulométrica amplia, con presencia de polvo fino favorece que estas partículas se alojen en los espacios intersticiales entre partículas grandes, aumentando la densidad compactada y la fricción interna del lecho (42). En cuanto a la morfología, Fu et al. reportaron que partículas esféricas y regulares presentan menor fricción interparticular y mejor capacidad de deslizamiento, mientras que partículas angulares e irregulares incrementan el enclavamiento geométrico y la resistencia al flujo (43). Estos mecanismos explican por qué variaciones en tamaño, distribución y forma se reflejan directamente en cambios en la densidad aparente, la densidad compactada y los índices reológicos derivados, condicionando el comportamiento de flujo del polvo y su desempeño durante operaciones unitarias como la dosificación y el envasado (42, 43).

Asimismo, Osei F y Sun C indicaron que el equilibrio entre fuerzas cohesivas y adhesivas en los polvos sólidos es determinante para su comportamiento reológico, especialmente cuando el excipiente constituye una fracción mayoritaria de la formulación (44). Este hallazgo resulta relevante para el presente estudio, dado que el sorbitol representa aproximadamente el 43.2% de la formulación total y, por tanto, domina el comportamiento global del sistema sólido.

Otro aspecto relevante es que los resultados obtenidos ponen de manifiesto la importancia de evaluar el comportamiento del excipiente no solo de forma individual, sino también dentro de la formulación completa. En la práctica, las propiedades reológicas del producto final son el resultado de la interacción entre todos sus componentes, por lo que el desempeño observado no siempre puede predecirse únicamente a partir de las características de cada materia prima por separado. En el presente estudio, la tendencia observada en el sorbitol se mantuvo en el polvo efervescente formulado con este diluyente, lo que evidencia que sus propiedades físicas conservaron una influencia predominante sobre el comportamiento global de la mezcla. Sin embargo, este efecto puede variar en formulaciones con diferentes proporciones de excipientes o con principios activos cuyas características físicas modifiquen significativamente las interacciones entre partículas. En consecuencia, la selección de materias primas durante el desarrollo farmacéutico debe complementarse con la evaluación de la formulación terminada bajo condiciones representativas del proceso industrial, permitiendo identificar de manera temprana posibles limitaciones relacionadas con el flujo, la dosificación y el envasado. Este enfoque contribuye a reducir el riesgo de ajustes durante el escalado y favorece el desarrollo de procesos más robustos, reproducibles y acordes con los principios de calidad desde el diseño. La importancia de estas propiedades físicas trasciende el desempeño del proceso y adquiere especial relevancia dentro de los enfoques modernos de desarrollo farmacéutico. Desde un enfoque de calidad farmacéutica, Lionberger et al. destacaron que las propiedades físicas de los materiales, incluyendo la reología y la fluidez, deben considerarse atributos críticos del material (CMA), ya que influyen directamente en atributos críticos de calidad (CQA) como la uniformidad de peso y el desempeño del producto terminado (45). En concordancia con este enfoque, el control de la fluidez del sorbitol contribuye de manera directa a asegurar la robustez del proceso y el cumplimiento de los requisitos regulatorios.

No obstante, el presente estudio presenta algunas limitaciones. Tal como señalan Wassgren y Litster, los métodos indirectos basados en densidades proporcionan una aproximación útil del comportamiento del polvo, pero no siempre capturan completamente su respuesta bajo condiciones dinámicas complejas (46). Adicionalmente, Van B et al. señalaron que las diferencias granulométricas entre componentes pueden inducir fenómenos de segregación durante el transporte y la descarga del polvo, comprometiendo la homogeneidad de la mezcla y la uniformidad de las unidades de dosificación (47). Este aspecto cobra especial relevancia en formulaciones efervescentes, donde desviaciones en la dosificación pueden alterar la proporción ácido–base y afectar la velocidad de efervescencia y el pH de la solución reconstituida.

Asimismo, Li J y Wu Y indican que factores ambientales como la humedad y temperatura pueden modificar el comportamiento reológico de formulaciones efervescentes, por lo que su influencia debería con mayor énfasis en estudios futuros. Sin embargo, en el presente estudio se mantuvo controlado las condiciones ambientales y fue estable para todas las pruebas realizadas (48).

En relación con el desempeño del proceso de envasado, Pauli V y Kleinebudde P demostraron que la fluidez del polvo es uno de los factores más determinantes para garantizar un envasado estable y reproducible en sistemas de dosificación por gravedad, ya que condiciona la velocidad de descarga y la constancia del flujo durante la operación (49). De manera similar, Fu et al. señalaron que variaciones en el comportamiento reológico del polvo generan fluctuaciones en la tasa de alimentación del equipo, lo que se traduce en desviaciones del peso neto y en una mayor probabilidad de unidades fuera de especificación (43). Asimismo, Freeman R y Fu X indicaron que polvos con elevada cohesión interparticular presentan una mayor tendencia a fenómenos como formación de arcos y flujo intermitente, afectando la continuidad del proceso de envasado y aumentando la necesidad de intervenciones operativas (50). Este comportamiento fue consistente con lo observado experimentalmente, donde la formulación elaborada con sorbitol granular

apirógeno mantuvo velocidades de envasado entre 58 y 60 golpes/min y tiempos cercanos a 6 horas por lote, mientras que la formulación con sorbitol granular requirió reducir la velocidad de operación hasta 42–45 golpes/min y presentó tiempos considerablemente mayores.

El principal aporte del presente estudio consiste en demostrar que la selección del tipo de sorbitol, además de modificar los índices reológicos determinados en laboratorio, tiene un impacto directo sobre el desempeño del proceso de envasado bajo condiciones reales de producción, estableciendo una relación entre la caracterización fisicoquímica del diluyente y el comportamiento del producto durante la manufactura industrial. En conjunto, estos hallazgos respaldan la importancia de incorporar la evaluación de las propiedades reológicas y granulométricas del diluyente como un criterio de selección durante el desarrollo de formulaciones efervescentes, debido a su influencia tanto en la calidad del producto terminado como en la eficiencia y robustez del proceso de manufactura.

9 CONCLUSIONES

- El tamaño y forma de partícula del sorbitol influye de manera directa en la reología del polvo efervescente, en consecuencia, en la uniformidad de peso y una mayor eficiencia operativa en el envasado de polvos efervescentes.
- El sorbitol granular apirógeno presentó un comportamiento reológico favorable, evidenciado en los resultados de los índices de Carr y Hausner en comparación con el sorbitol granular, lo que se evidencia en una mejor uniformidad de peso y menores tiempos de envasado.
- En sistemas de dosificación por caída libre, la fluidez del polvo se convierte en un factor crítico, por lo que la selección del diluyente resulta clave para mantener la reproducibilidad del proceso de envasado.

10 RECOMENDACIONES

- Incorporar criterios granulométricos y reológicos como especificación de compra del sorbitol, con el fin de asegurar un comportamiento de flujo consistente entre lotes y proveedores de materia prima.
- Realizar la caracterización reológica del sorbitol previo a su uso industrial, que puede ser mediante la determinación del Índice de Carr y del Índice de Hausner conforme a la USP, como parte del control de calidad de materias primas críticas.
- Evitar el uso de sorbitol con granulometría fina en procesos de envasado que operan por caída libre, en caso de ser necesario, evaluar previamente la implementación de ajustes de proceso o modificaciones en el sistema de dosificación que compensen la menor fluidez del material.
- Optimizar las condiciones operativas de la tolva y del sistema de descarga, asegurando superficies internas adecuadas, ángulos de caída apropiados y limpieza regular, para minimizar la formación compactaciones del polvo durante el envasado.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Brubaker J, Moghtadernejad S. A comprehensive review of the rheological properties of powders in pharmaceuticals. Powders. 2024;3(2):15.doi:10.3390/powders3020015. Disponible en: https://www.mdpi.com/2674-0516/3/2/15
2. Tharanon W, et al. A systematic comparison of four pharmacopoeial methods for evaluating powder flowability. Powder Technol. 2024;419:118642. doi:10.1016/j.powtec.2024.118642. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591024006421
3. Liu W, Han X, Wang J. Decoding powder flowability: machine learning pioneers the characterization of PSD and flowability. Powder Technol. 2024;421:118566. doi:10.1016/j.powtec.2024.118566. Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003259102400566 0.

4. Xie J. Effect of particle size distribution on flow properties of ultrafine powders: theoretical and experimental study. Powder Technol. 2024;420:118512. doi:10.1016/j.powtec.2024.118512. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003259102400512 X
5. Díaz L, Martínez J, Torres A. Machine learning approaches to predict powder flow based on particle properties. J Pharm Sci. 2023;112(6):1765–1778. doi:10.1016/j.xphs.2023.02.018. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002235492300218 7
6. Ramos R, Villafuerte L. Influence of free-flow excipients on functional performance of Noveon AA1 in controlled-release tablets. Int J Pharm Pharm Sci. 2015;7(3):101–105. Disponible en: https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/view/101 93/6995
7. Freeman R, Fu X. Powder rheology: new insights into industrial powder handling. Powder Technol. 2024;418:118732. doi:10.1016/j.powtec.2024.118732. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003259102400732 5
8. Clayton J. An introduction to powder characterization. In: Powder Characterization: Principles and Applications. Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 321–342. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/chapter/abs/pii/B97801281046 0600021X
9. Aulton M, Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2018.
10. Vanhere K, Derle D, Khatale S, Nangude S. A comprehensive review of effervescent tablets. J. Drug Delivery Ther. [Internet]. 15 de julio de

2023 [citado el 6 de enero de 2026];13(7):141-50. Disponible en: https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/6120

11. Horváth Z, Kukuls K, Frolova A, Žogota M, Buczkowska EM, Pētersone L, Mohylyuk V. Preparation of effervescent tablets by twin-screw melt granulation with sorbitol as melt binder. Pharmaceutics. 2025;17(5):676. doi:10.3390/pharmaceutics17050676. Disponible en: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050676
12. Remington JP, Allen LV Jr, Popovich NG, Ansel HC, editors. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 23rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2020
13. United States Pharmacopeia. USP–NF. General Chapter <905> Uniformity of Dosage Units. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2024
14. Marushka J, Hurychová H, Škľubalová Z, Dzámová P, Svěrák T, et al. Flow equations for free-flowable particle fractions of pharmaceutical excipient sorbitol: prediction of mass flow rate considering particle size. Pharmaceutics. 2022;14(8):1653. doi:10.3390/pharmaceutics14081653.
Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4923/14/8/1653
15. Göbel M, Schmidt T, Peukert W. Influence of particle size and shape on powder flow behavior in pharmaceutical excipients. Powder Technol. 2023; 418:118331. doi: 10.1016/j.powtec.2023.118331. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591023003315

16. Leyva N, Mullarney M. Modeling pharmaceutical powder-flow performance using particle-size distribution data. Pharm Technol. 2009;33(3):52–58.
Disponible en: https://www.pharmtech.com/view/modeling-pharmaceutical-powder-flow-performance-using-particle-size-distribution-data

17. Hare C, Zafar U, Ghadiri M. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. Int J Pharm. 2018;547(1–2):133–141. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.059. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318303661
18. Rowe R, Sheskey P y Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 9th ed. London: Pharmaceutical Press; 2023. Disponible en: https://www.pharmpress.com/product/9780857110978/handbook-of-pharmaceutical-excipient
19. Kibbe A. Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications. 3rd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2009.
20. Hassanpour A, Ghadiri M, Pasha M. Powder flowability and characterisation: a review. Processes. 2021;9(2):241. doi:10.3390/pr9020241.
Disponible en: https://www.mdpi.com/2227-9717/9/2/241
21. Pauli V, Roggo Y, Pellegatti L, Schenker S, Kleinebudde P. Impact of powder flow properties on dosing uniformity in solid dosage forms. Eur J Pharm Biopharm. 2021; 165:12–21. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.05.004. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641121001632
22. Sarraguça M, Ribeiro P, Santos A, Lopes J. A quality by design approach to study powder flow properties and bulk density in pharmaceutical manufacturing. Eur J Pharm Sci. 2020; 147:105287. doi:10.1016/j.ejps.2020.105287. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098720301645
23. Freeman R, Fu X. Powder rheology: new insights into industrial powder handling. Chem Eng Sci. 2024;276:118732. doi: 10.1016/j.ces.2024.118732.Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000925092400087
3

24. Fitzpatrick, J., Powder properties in food production systems. In Handbook of Food Powders. (editors: Bhesh Bhandari, Nidhi Bansal, Min Zhang, Pierre Schuck), Woodhead Publishing, 2013.
25. Kudo Y. Effect of additives and operating conditions on tablet formulation: flowability and compressibility of powders. Drug Dev Ind Pharm2025.Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092188312500
0810
26. Ketterhagen WR, Curtis JS. Predicting powder flow behavior using bulk and tapped density-based indices. Powder Technol. 2023;425:118566. doi:10.1016/j.powtec.2023.118566. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003259102300566
X
27. Liu Y, Han X, Wang J. Evaluation of powder compressibility and flowability using density-based indices in pharmaceutical excipients. Adv Powder Technol. 2023;34(2):103940. doi:10.1016/j.apt.2023.103940.
Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092188312300094
0
28. Jan, Shumaila, Syed Insha Rafiq and D. C. Saxena. Effect of Physical Properties on Flow ability of Commercial Rice Flour/Powder for Effective Bulk Handling. 2015. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-Physical-Properties-on-Flow-ability-of-Jan-Rafiq/678ac6602eefb4e9b50bfe0aef163aab88d00eaa
29. Shi Z, Liu Y, Wu C, Sun CC. Role of powder flow and material attributes in pharmaceutical formulation robustness and manufacturability. J Pharm Sci. 2023;112(9):2441–2452. doi:10.1016/j.xphs.2023.05.008. Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002235492300508
0

30. Jones T. Powder Flow Properties in Pharmaceutical Manufacturing. Oxford: Elsevier; 2016. Disponible en: https://www.elsevier.com/books/powder-flow-properties-in-pharmaceutical-manufacturing/jones/978-0-08-100238-4
31. Kuentz M, Römer M, Scherließ R. Critical material attributes and powder flow effects on pharmaceutical product performance. Eur J Pharm Biopharm. 2023;184:90–101. doi:10.1016/j.ejpb.2023.01.006. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093964112300016
5
32. Pauli V, Kleinebudde P. Influence of material attributes and powder flow properties on pharmaceutical formulation development and process performance. Pharm Dev Technol. 2024;29(1):1–12. doi:10.1080/10837450.2023.2299841.
Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2023.2299841
.
33. United States Pharmacopeia. USP–NF. General Chapter <429> Light Diffraction Measurement of Particle Size. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2024. Disponible en: https://www.usp.org
34. United States Pharmacopeia. USP–NF. General Chapter <616> Bulk Density and Tapped Density of Powders. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2024. Disponible en: https://www.usp.org
35. United States Pharmacopeia. USP–NF. General Chapter <1174> Powder Flow. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2024. Disponible en: https://www.usp.org
36. Akseli I, Hilden J, Katz JM, Kelly RC, Kramer TT, Mao C, Osei-Yeboah F, Strong JC. Reproducibility of the measurement of bulk/tapped density of pharmaceutical powders between pharmaceutical

laboratories. J Pharm Sci. 2019;108(3):1081–1084. doi:10.1016/j.xphs.2018.11.045. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354918306075

37. Saker A, Cares-Pacheco MG, Marchal P, Falk V. Powder flowability assessment in granular compaction: ¿what about the consistency of Hausner ratio? Powder Technol. 2019;354:52–63. doi:10.1016/j.powtec.2019.05.032. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591019303729
38. Geldart D, Abdullah EC, Hassanpour A, Nwoke LC, Wouters I. Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose, Carr's index and Hausner ratio. Powder Technol. 2006;158(1–3):1–6. doi:10.1016/j.powtec.2005.04.020.Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591005000831
39. Podczeck F, Newton JM. Powder flow and compaction. In: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 2851–2868.
40. Scherließ R. The role of powder flow in pharmaceutical manufacturing. Adv Drug Deliv Rev. 2018;123:77–85. doi:10.1016/j.addr.2017.10.015. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X17301908
41. Yu L, Sun C. Material attributes influencing powder flow and compaction. Int J Pharm. 2019;569:118572. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118572. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319305721
42. Hare C, Zafar U, Ghadiri M. Analysis of powder flowability using density-based methods. Powder Technol. 2017;316:602–610. doi:10.1016/j.powtec.2017.03.044. Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591017303446

43. Fu X, Huck D, Makein L, Armstrong B, Willen U, Freeman T. Effect of particle shape and size on powder flowability. Particuology. 2018;36:67–75. doi:10.1016/j.partic.2017.12.001. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1674200117301987
44. Osei F, Sun C. Cohesive–adhesive balance in powder flow. Pharm Res. 2018;35:38. doi:10.1007/s11095-017-2294-9. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-017-2294-9
45. Lionberger R, Lee S, Lee L. Quality by design: concepts for ANDAs. AAPS J. 2018;20:1–9. doi:10.1208/s12248-017-0163-6. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-017-0163-6
46. Wassgren C, Litster J. Granulation and powder flow in pharmaceutical processes. AIChE J. 2016;62(9):3018–3033. doi:10.1002/aic.15202. Disponible en: https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aic.15202
47. Van B, Grymonpré W, Vanhoorne V. Segregation phenomena during powder handling. Eur J Pharm Biopharm. 2018;132:63–74. doi:10.1016/j.ejpb.2018.09.008. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641118302619
48. Li J y Wu Y. Effervescent dosage forms: formulation challenges and process considerations. Drug Dev Ind Pharm. 2020;46(6):891–900. doi:10.1080/03639045.2020.1741087. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2020.1741087
49. Pauli V y Kleinebudde P. Influence of powder flow behavior on filling performance and mass variation in solid dosage forms. Pharm Dev Technol. 2024;29(1):23–32. doi:10.1080/10837450.2023.2299842. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2023.2299842

50. Freeman R, Fu X. Powder rheology and its relevance to pharmaceutical manufacturing. Chem Eng Sci. 2020;211:115287. doi:10.1016/j.ces.2019.115287. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000925091930827 0 .

12 ANEXOS / ILUSTRACIONES



Medifarma

CONSTANCIA DE TRABAJO

Por medio del presente **MEDIFARMA SA**, con R.U.C. No. **20100018625** damos constancia que la Srta. **ESPINOZA JARA TRACY ALMENDRA**, identificada con **Doc. Nacional de Identidad** Nro. **76246907**, se encuentra trabajando en nuestra empresa desempeñando el cargo de **SUPERVISOR DE PRODUCCION** en el área PR - PRODUCCION desde el **04 de Agosto de 2025** a la fecha.

Se expide el presente documento para los fines que estime conveniente.

LIMA, 21 de Enero de 2026

MEDIFARMA S.A.
Eddy Ludwin Rivera Nuñez
Apoderado

RIVERA NUÑEZ EDDY LUDWIN
DOC. IDENTIDAD: DNI 10296601
ASESOR LEGAL

MEDIFARMA S.A.
RUC 20100018625 www.medifarma.com.pe

Jr. Ecuador 787 - Lima I - Perú. Telf.: (511) 332-6200
Av. Santa Rosa 390 Urb. Aurora Ate Lima 3 - Perú. Telf.: (511) 332-6200
Oficinas Administrativas:
República de Colombia 791, Edificio Plaza República, Piso 10 - San Isidro, Lima 27 - Perú. Telf.: (511) 207-0000

Fig 1. Constancia de Trabajo