

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIO QUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el
diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por
compresión directa**

TESIS

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Luisa Cornejo Tapia

Michael Joel Cordero Santana

ASESOR

Betrán Santiago Trujillo

Lima – Perú

2007

ÍNDICE

Resumen	
Summary	
I.- Introducción	5
II.- Objetivos	6
2.1 Objetivo principal	6
2.2 Objetivos específicos	6
III.- Aspectos fundamentales	6
3.1 Conceptos generales	6
3.1.1 Formulación de comprimidos	6
3.2 Composición de los comprimidos	6
3.2.1 Diluyentes	7
3.2.2 Desintegrantes	7
3.2.3 Lubricantes	7
3.3 Caracterización físico-química del principio activo y excipientes.	8
3.3.1 Caracterización del principio activo.	8
3.3.2 Caracterización de los excipientes	8
3.4 Métodos de fabricación de comprimidos	10
3.4.1 Granulación húmeda	10
3.4.2 Granulación seca	11
3.4.3 Compresión directa	11
3.5 Propiedades farmacotécnicas de los polvos	12
3.5.1 Propiedades estáticas	12
3.5.2 Propiedades dinámicas	13
3.6 Estabilidad	14
3.6.1 Estudios de estabilidad a largo plazo	14
3.6.2 Estudios de estabilidad acelerada	15
3.6.3 Estudios de estabilidad intermedia.	15
IV.- Parte experimental	16
4.1 Equipos y materiales	16
4.1.1 Equipos	16
4.1.2 Materiales	16
4.2 Componentes de las Formulaciones	16
4.3 Caracterización del principio activo y diluyentes	17
4.3.1 Ensayos de las propiedades estáticas	17
4.3.2 Ensayos de las propiedades dinámicas	18
4.4 Descripción de las fórmulas preliminares	18
4.4.1 Procedimiento de fabricación	19

4.4.2	Ensayos realizados en las mezclas de polvos de las formulaciones preliminares	20
4.4.3	Ensayos realizados en la fase de compresión	20
4.5	Descripción de las fórmulas seleccionadas	22
4.5.1	Procedimiento de fabricación	23
4.5.2	Ensayos realizados en las mezclas de polvos de las formulaciones seleccionadas	24
4.5.3	Ensayos realizados en la fase de compresión	25
V.-	Resultados	25
5.1	Resultados de caracterización de las fórmulas del N° 1 al 8	25
5.2	Resultados de caracterización de las fórmulas A y B	37
5.3	Resultados de Estabilidad	49
VI.-	Discusión	55
VII.-	Conclusiones	59
VIII.-	Recomendaciones	60
IX.-	Referencias bibliográficas	61
X.-	Anexos	63

RESUMEN

En la presente tesis, se evaluaron diferentes formulaciones de comprimidos de clorfenamina de 4 mg obtenidos por compresión directa, diseñadas con el objetivo de lograr una formulación que cumpla con los parámetros establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos XXVIII para el control de la calidad del producto terminado. A partir de cuatro excipientes principales diseñados para su utilización en compresión directa, se desarrollaron ocho formulaciones iniciales evaluándose en sus mezclas todas sus propiedades farmacotécnicas las cuales pueden clasificarse como Estáticas: tamaño y forma de las partículas, distribución granulométrica, densidad aparente, Dinámicas entre ellas la fluidez y la compresibilidad, se seleccionaron dos excipientes de compresión directa como los idóneos para nuestro desarrollo, con los cuales se realizaron dos formulaciones a diferentes porcentajes (lactosa monohidratada y celulosa microcristalina).

Entre estas dos formulaciones, la denominada Fórmula A cumplió con los parámetros de calidad establecidos. Los resultados obtenidos en los diferentes materiales de empaque primario (Cloruro de polivinilo ámbar y Cloruro de polivinilideno ámbar) en el estudio de estabilidad a largo plazo de los comprimidos fabricados a escala semiindustrial demostraron que hasta 1 año posterior a la fabricación, éstas cumplen con las especificaciones establecidas en la Farmacopea, lo cual permite pasar a la fase de escalamiento a nivel industrial.

Palabras claves: clorfenamina, compresión directa, propiedades farmacotécnicas, formulación.

SUMMARY

Various formulations of chlorpheniramine 4 mg tablets were evaluated by direct compression, designed with the purpose of obtaining a formulation that fulfills the parameters of the Pharmacopeia of the United States XXVIII for the control of the quality of the finished product. Starting from four direct compression excipients, eight initial formulations were developed being evaluated in their mixtures all their pharmacotechnical properties which can be classified as: static size and particles shape, particle size distribution, apparent and dynamic density among them the fluidity and the compressibility. Two excipients of direct compression were selected as suitable for our development from which two formulations to different percentages with the selected (lactose monohydrate and microcrystalline cellulose) excipients.

Among these two formulations, the denominated Formula A fulfilled the established parameters of quality. The results obtained in the different materials of primary packing (polyvinyl chloride and polyvinylidene chloride both amber) in the long term study of stability of the tablets manufactured to scale semi industrial demonstrated that up to 1 later year to the production, these fulfill the specifications settled down in the Pharmacopeia, which let to pass to the phase of the scale up at industrial level.

Key words: chlorpheniramine, direct compression, pharmacotechnical properties, formulation.

I.- INTRODUCCIÓN

Los comprimidos son las formas farmacéuticas que más se administran debido a las diversas ventajas que presentan frente a las demás, una de ellas es la fácil fabricación a gran escala a nivel industrial. (1)

Todo comprimido debe poseer una serie de requisitos que indiquen un nivel de calidad óptimo, tales como exactitud en la dosificación del principio activo, estabilidad, una biodisponibilidad adecuada, etc. Todo esto es posible mediante el uso de excipientes y métodos de fabricación adecuados. Según el método de obtención de comprimidos se pueden clasificar en: comprimidos obtenidos por compresión directa y comprimidos obtenidos previa granulación (ya sea por vía húmeda o por vía seca). Es importante que la mezcla de partículas obtenidas por cualquiera de los métodos posea excelentes propiedades de flujo y deslizamiento lo cual permite un correcto llenado de la matriz y compresibilidad; por ello se debe realizar un estudio profundo de las propiedades físicas de la mezcla pulverulenta. Dichas propiedades de los excipientes son determinantes para su aplicación como excipiente para compresión directa. Las propiedades que influyen sobre la formulación pueden clasificarse en: *estáticas*, entre ellas el tamaño y forma de las partículas; distribución granulométrica; densidad aparente; y *dinámicas*, entre ellas la fluidez y la compresibilidad. Un análisis detallado de la caracterización del principio activo resulta fundamental para el posterior desarrollo de la formulación. (1,2)

Algunas de las ventajas de la compresión directa frente a la granulación húmeda son la economía del proceso como reducción del espacio operativo, reducción en el número de aparatos y personal necesarios, reducción significativa de los tiempos de fabricación, es decir simplifica el proceso de obtención de comprimidos lo cual hace que mejore la reproducibilidad del método, así como la calidad microbiológica del producto final.

Entre las desventajas de origen tecnológico se encuentran la separación de la mezcla o demezcla por estratificación de los componentes de la mezcla, cuando la densidad y la distribución granulométrica no son homogéneas; lo cual conlleva a la necesidad de estudiar las características tecnológicas de la mezcla durante la fase de preformulación y poder lograr una fórmula correcta (2). El proceso de desarrollo debe aportar los datos suficientes para su reproducción a gran escala.

II.- OBJETIVOS:

2.1 Objetivo principal

Diseñar una formulación para la obtención de tabletas de clorfenamina que cumpla con los parámetros establecidos en la USP XXVIII para el control de calidad del producto terminado.

2.2 Objetivos específicos:

Destacar la importancia de una adecuada evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño de formulaciones de tabletas de clorfenamina maleato.

III.- ASPECTOS FUNDAMENTALES

3.1 CONCEPTOS GENERALES

3.1.1- FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas derivadas de la compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición de diversos excipientes. (1,3)

La formulación de un comprimido se basa fundamentalmente en tres factores interrelacionados:

- La sustancia activa y excipientes, considerando sus propiedades físicas y químicas; así como la vía de administración.
- El proceso de elaboración a emplear.
- El lugar y la extensión que se desea para su absorción a nivel del tracto gastrointestinal (4).

3.2. COMPOSICIÓN DE LOS COMPRIMIDOS: LOS EXCIPIENTES

Los excipientes son sustancias adyuvantes, materiales farmacológicamente inertes, que se asocian al principio activo y que nos permiten obtener una forma farmacéutica; para ello deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como una fluidez adecuada, cohesividad y lubricación (1).

La elección de los excipientes adecuados dependen de varios factores entre ellos de las propiedades físicas y químicas del principio activo, de la compatibilidad entre el principio activo y los excipientes, el tipo de comprimido a desarrollarse, las características deseadas del mismo, del proceso de manufactura a realizarse, el tamaño de partículas de los componentes de la formulación, etc (1,5).

3.2.1. DILUYENTES

Estos excipientes son añadidos a los principios activos en cantidad suficiente para producir comprimidos que puedan ser fácilmente manipulados y administrables al paciente. También permite reducir, por dilución, el contacto entre sustancias incompatibles dentro de una fórmula (1).

Los diluyentes deben poseer una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible y sabor tolerable. La elección de un diluyente se realiza en función a sus propiedades como solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc. Debido a la proporción relativamente elevada en la que se añaden, su contenido de humedad desempeña un papel importante, ya que, si es elevada, puede conducir a problemas de estabilidad (1,6).

Ejemplos: lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, etc.

3.2.2. DESINTEGRANTES

La desintegración es necesaria para la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Esto es debido a que se incrementa su área superficial, pues al desintegrarse el tamaño de partícula decrece, y por consiguiente el área expuesta aumenta.

Para muchos fármacos el tiempo de desintegración es el proceso limitante para la velocidad de absorción, ya que el tiempo de disolución es directamente dependiente del área específica (1,7).

Por esta razón los desintegrantes promueven y aceleran la etapa de desintegración del comprimido, con lo cual se incrementa el área superficial de los fragmentos de la misma, cuya finalidad es la liberación rápida del principio activo.

Dicho proceso se encuentra condicionado por la solubilidad del principio activo, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido, y el tipo y proporción del desintegrante añadido (1).

Ejemplos: glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, etc.

3.2.3. LUBRICANTES

Los lubricantes nos van a permitir evitar los problemas derivados de la fricción gránulo - gránulo y gránulo - metal. Según la función que cumplan los lubricantes se pueden clasificar en: deslizantes, antiadherentes y lubricantes propiamente dichos; los cuales van a facilitar el flujo, evitar la adherencia de las partículas y reducir la fricción entre las partículas durante la compresión.

Estas tres clases de agentes lubricantes presentan funciones solapadas, de tal manera que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes, aunque no las ejercen con la misma eficacia (1,6,8).

Ejemplos: estearatos metálicos, talco, ácido esteárico, etc.

3.3. CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

3.3.1 Caracterización del Principio Activo

Denominación común internacional:

Clorfenamina

Sinonimia:

Clorfeniramina maleato

Fórmula:

Como clorfenamina base:

$C_{16} H_{19} Cl N_2$ PM: 274,8 (9)

Como clorfenamina maleato:

$C_{16} H_{19} Cl N_2 \cdot C_4 H_4 O_4$ PM: 390,9 (9)

Aspecto:

Polvo blanco cristalino inodoro.

Solubilidad: Como clorfenamina maleato

Soluble en 3/4 partes de agua, en 10 partes de alcohol y de cloroformo.

Ligeramente soluble en éter y benceno.

Una solución acuosa al 2 % presenta un pH cercano a 5 % (9).

Sus soluciones son ácidas al papel de tornasol y tienen un pH de 4 a 5 (10).

Estabilidad:

Debe conservarse en recipientes herméticos y protegidos de la luz.

Incompatibilidades:

Cloruro cálcico, sulfato de kanamicina, tartrato ácido noradrenalina, pentobarbitona sódica, meglumina iodipamida.

3.3.2. Caracterización de los excipientes

A. Celulosa microcristalina

Se encuentra conformada por polvos cristalinos, de tipo poroso, de color blanco, inodoro, insípido y dotados de cierta fluidez. Es un producto higroscópico pero estable, insoluble en agua (forma dispersiones), insoluble en ácidos diluídos (es resistente) y en la mayoría de disolventes orgánicos (es inerte), ligeramente soluble en soluciones de hidróxido sódico al 5 % (presenta hinchamiento).

Se utiliza mayormente como diluyente en formulaciones de comprimidos y cápsulas. También se suele utilizar, algunas veces, como lubricante y disgregante en formulación de comprimidos (11,12,5).

B. Lactosa monohidratada spray dried

Polvo de color blanco, que fluye libremente, inodoro y de sabor ligeramente dulce. Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol. La lactosa es ampliamente usada como diluyente en formulaciones de comprimidos y cápsulas, con

baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión (13,12).

C. Almidón parcialmente pregelatinizado

Es un almidón que ha sido procesado química y mecánicamente al romper todas o parte de los gránulos de almidón y así obtener un almidón con mejores características de flujo, compresibilidad y capacidad de desintegración. El almidón pregelatinizado se encuentra como un polvo blanco a blanquecino de textura gruesa a fina; inodoro y tiene un ligero sabor característico. Ligeramente soluble en agua fría, insoluble en alcohol etílico, soluble en agua caliente.

Se utiliza en formulaciones de comprimidos y cápsulas como diluyente, aglutinante y desintegrante en diversas concentraciones (1,12).

D. Fosfato dibásico cálcico

Es un polvo fino de color blanco, inodoro, insípido. Prácticamente insoluble en etanol al 95 % y agua, soluble en ácidos diluídos (HCl, HNO₃).

Se utiliza como diluyente de comprimidos y cápsulas, así como una fuente de calcio en suplementos nutricionales. Presenta adecuadas características para la compresión, buenas propiedades de flujo proporcionándole resistencia a la fractura y menor capacidad de adsorber agua que la lactosa pudiendo ser utilizado para sustancias higroscópicas (no es higroscópico a una humedad relativa de 80 %) (1,12,14,5).

E. Croscarmelosa sódica

Polvo ligeramente blanco a blanco cremoso, insoluble en agua, inodoro y de flujo libre.

Es el super desintegrante de elección para muchas formulaciones de comprimidos y cápsulas. En formulaciones de comprimidos puede ser usado tanto en compresión directa como en granulación húmeda en concentraciones de 0.5 % a 5 % (12).

F. Estearato de magnesio

Es un polvo fino, blanco, precipitado, impalpable de baja densidad aparente y presenta un ligero olor y sabor característico. El polvo es graso al tacto y se adhiere a la piel. Prácticamente insoluble en etanol (al 95 %), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente o etanol caliente.

Se utiliza principalmente como lubricante en comprimidos y cápsulas entre las concentraciones de 0,25 y 2,0 % (12).

G. Dióxido de silicio coloidal

Polvo blanco extremadamente fino, muy liviano, no arenoso de color blanquecino azulado, inodoro e insípido. Prácticamente insoluble en solventes orgánicos, agua y

ácidos con excepción del ácido fluorhídrico; soluble en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos. Forma una dispersión coloidal con agua (12).

3.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS

3.4.1 Granulación húmeda:

Es el método tradicional de fabricación de comprimidos, que consiste básicamente en el aumento del tamaño de partículas (aglomeración); consta generalmente de siete pasos: mezcla, amasado, granulado, secado, tamizado, mezcla final y compresión. Este proceso une a las partículas iniciales en la mezcla para luego formar partículas de mayor tamaño llamadas gránulos durante el amasado. Estos gránulos son, en realidad, aglomerados de partículas y son usualmente de forma esférica y por lo tanto fluyen libremente (1,6,14).

A. Ventajas de la granulación húmeda:

Las principales ventajas de la granulación húmeda son las siguientes:

- ❖ Las características físicas del principio activo no son usualmente importantes.
- ❖ Hay incremento del tamaño de partículas y mejor fluidez. (uniformidad del tamaño)
- ❖ Una amplia variedad de polvos puede ser procesados en una mezcla uniforme con óptimas propiedades de flujo.
- ❖ Una óptima densidad puede ser alcanzada adecuando el proceso para crear un tamaño de partícula final óptimo.
- ❖ Se mejora la compresibilidad mediante la elección del aglutinante correcto y el contenido de humedad de los gránulos.
- ❖ Reducción de la segregación, así como del polvo fino.
- ❖ La unión o incorporación de partículas se enlaza en la uniformidad de mezcla.

B. Desventajas de la granulación húmeda:

Entre las desventajas de la granulación húmeda tenemos las siguientes:

- ❖ Proceso con muchas etapas: cada etapa requiere calificación, limpieza y validación de limpieza.
- ❖ Requiere un largo período de tiempo de proceso, particularmente por el secado.
- ❖ Alto costo de manufactura (costo de mano de obra, gastos generales y limpieza) y mayor costo energético.
- ❖ Pérdidas durante el proceso (aprox. 5%)
- ❖ Problemas asociados con principios activos sensibles al calor o a la humedad.
- ❖ Requiere el uso de más equipos, más espacio, por lo tanto mayor costo de equipamiento.
- ❖ La disolución de los gránulos puede ser lenta después de la compresión.

- ❖ Problemas de análisis pueden ocurrir por dosaje disminución del principio activo debido a la extracción incompleta si el principio activo forma complejo con el aglutinante o es adsorbido por otros excipientes.

3.4.2 Granulación seca:

Este método consiste en obtener por pre-compresión unos aglomerados llamados tabletones o briquetas, los cuales son trituradas y tamizadas obteniéndose gránulos de tamaño uniforme y de mejor compactación. Este proceso generalmente requiere de seis etapas: mezcla, pre-compresión, pulverización o molienda, tamizado, mezcla y compresión. Este proceso es continuo y no requiere procesos de secado o amasado, a pesar de que el tamaño de partícula de la mezcla se ve incrementado (1,6).

A. Ventajas de la granulación seca:

Entre las ventajas de la Granulación seca tenemos:

- Permite la manipulación mecánica sin pérdida en la calidad de mezcla.
- Elimina los problemas debido a los principios activos sensibles al calor o la humedad.
- Mejora las propiedades de flujo de los polvos por incremento del tamaño de partículas.
- Disminuye la recuperación de la elasticidad de ciertos componentes, así se incrementa la compactabilidad final.
- Facilita la cuantificación del principio activo durante el análisis de dosaje (muestra menor tendencia de interferencias debido al polímero que utiliza como aglutinante)
- Se utiliza menos equipos y espacio que la granulación por vía húmeda.

B. Desventajas de la granulación seca:

Las principales desventajas de la granulación seca son las siguientes:

- Mayor cantidad de reprocesos (por disolución, friabilidad, exceso de polvo fino, etc)
- Pérdidas durante la etapa de pre-compresión.
- Erosión de partículas y segregación durante la mezcla final y manipulación (uniformidad de contenido)
- Limitaciones en variedad de color.

3.4.3 Compresión directa:

Es un método simplificado de fabricación de comprimidos que generalmente consiste de tres pasos claves: el tamizado, la mezcla y la compresión, en la cual las mezclas de polvos (principio activo y excipientes) poseen buenas propiedades de flujo y son compactadas obteniéndose así los comprimidos deseados (5,6,14,15).

A. Ventajas de la compresión directa:

Las principales ventajas de la compresión directa son las siguientes:

- ✓ Menor costo de manufactura (ahorro de energía, equipos, personal, espacio) y menor costo energético.
- ✓ Menor número de etapas, por lo tanto menor tiempo de fabricación
- ✓ Se eliminan los problemas debido a los principios activos sensibles al calor o a la humedad.
- ✓ La cuantificación de los principios activos no es afectada durante el análisis de dosaje debido a los polímeros que se utilizan como aglutinante.
- ✓ La elección de excipientes permite al formulador mejorar o retardar la disolución.
- ✓ Estabilidad física y química.

B. Desventajas de la compresión directa:

A continuación se presentan las principales desventajas de la compresión directa:

- ✓ La naturaleza crítica de las materias primas crea la necesidad de un específico control de calidad que debe asegurar la uniformidad de lote a lote.
- ✓ Dificil obtención de comprimidos con dureza apropiada cuando el dosaje de éstas es muy alta y de difícil reproceso.
- ✓ Distribución no homogénea de principio activos con baja dosis debido a la segregación después de la mezcla (uniformidad de contenido)
- ✓ Las mezclas de compresión directa son sensibles a la sobrelubricación.
- ✓ Requiere un adecuado tamaño y distribución de partículas entre el principio activo y excipientes.
- ✓ Requiere alimentación asistida de la tolva y pre-compresión para algunos principios activos de alta dosis.

3.5. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DE LOS POLVOS:

Las propiedades que hay que tomar en cuenta para examinar a los granulados a fin de poder preveer los posibles problemas que puedan presentarse durante el proceso de compresión y los cuales nos van a brindar información valiosa son:

3.5.1.- PROPIEDADES ESTÁTICAS

- A. DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA:** Es un parámetro que influye tanto en las propiedades reológicas de la mezcla como en las características finales del comprimido. Está ampliamente aceptado que la granulometría más adecuada para una mezcla pulverulenta es la comprendida entre 0,25 y 1 mm, aunque una pequeña incorporación de finos reduce la porosidad y mejora la capacidad de deslizamiento (2).

Las técnicas de análisis comúnmente utilizadas son la microscopía y la tamización analítica (1,16).

El objetivo de dicha propiedad es evaluar el tamaño de las partículas, la distribución de los tamaños y la forma de las mismas, permitiendo una repartición estadística de sus componentes en función del tamaño de los mismos (1,5).

- B. DENSIDAD APARENTE sin compactación (DASC):** Se define como el peso por unidad de volumen comprendido por las partículas sólidas, incluyendo los poros internos y externos; y los espacios interparticulares del polvo en un estado de emplazamiento determinado (1,17).

Si un granulado tiene una densidad aparente muy baja, es muy probable que presente una alta porosidad, lo cual no es deseable, pues si el granulado tiene baja densidad se presenta el fenómeno de laminación excesiva, además de una variación de peso muy grande, más si se trata aún de elaborar comprimidos de dimensiones reducidas (1,5,17,18).

- C. DENSIDAD APARENTE con compactación (DACC):** Es el volumen ocupado por las partículas tras la máxima reducción de esos espacios interparticulares, por acomodamiento por vibración pero aún persiste la presencia de poroso internos (17,19).

- D. COMPRESIBILIDAD:** se refiere a la capacidad de un polvo o mezcla pulverulenta de formar una masa compacta al estar sometido a una presión y está en relación inversa a la fluidez. Es una relación de densidades, según la siguiente expresión (1,2):

$$C (\%) = \frac{DACC - DASC}{DACC} \times 100$$

- E. HUMEDAD:** El contenido de humedad residual de una mezcla pulverulenta influye sobre sus propiedades reológicas como características de flujo, compresión y consolidación del granulado, por lo tanto, es un parámetro muy importante durante el proceso de compresión; y la estabilidad de sus componentes (2).

3.5.2.- PROPIEDADES DINÁMICAS: Son de gran importancia debido a que la mayor parte de mezclas son sometidas a diversas operaciones en las que éstas tienen que estar puestas en movimiento.

- A. VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO:** La fluidez es una de las propiedades más representativas ya que en un determinado momento las partículas que lo constituyen tienen que rodar unas sobre otras para permitir la mezcla, por tanto es

dependiente de la forma y tamaño de sus partículas, la distribución granulométrica, la densidad y la humedad del producto. Determina el posterior rendimiento de la máquina de comprimir (2,17,20).

B. ÁNGULO DE REPOSO: Es indicativa de la fricción interparticular, propiedad intrínseca de cualquier polvo o mezcla que se traduce en una resistencia a un movimiento diferencial cuando las partículas son sometidas a fuerzas externas. (17). Se refiere al ángulo que forma la pendiente del cono de granulado con el plano horizontal sobre el cual se apoya. (2) Es indicativo de la fricción interparticular del polvo o mezcla que se traduce en una resistencia al movimiento diferencial cuando las partículas son sometidas a fuerzas externas (2).

Para determinar el ángulo de reposo se utiliza la siguiente expresión:

$$\alpha = \text{arctg } h / r$$

donde: $h = \text{altura}$

$r = \text{radio}$

3.6. ESTABILIDAD

Estabilidad se define como la extensión o el tiempo durante el cual un producto mantiene dentro de unos límites específicos y a través del período de almacenamiento y uso (su vida media) las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabricación (21, 22).

El propósito de la prueba de estabilidad es proporcionar evidencia de cómo la calidad de un principio activo o medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz ambiental, y establecer un período de vida media y las condiciones de almacenamiento recomendadas (23,24).

3.6.1 Estudios de estabilidad a largo plazo

Aplicables a *estudios de estabilidad* de rutina, se realizan bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas para el producto. Su tiempo de duración es mínimo 12 meses y debe ser continuada por un período de tiempo suficiente para estimar su tiempo de vida de almacenamiento.

* En la segunda revisión de la guía de la ICH Q1 AR se propone como condición de almacenamiento alternativa en los estudios de estabilidad a largo plazo: $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $65\text{ \% HR} \pm 5\text{ \% HR}$, con la finalidad de que los resultados obtenidos puedan garantizar la estabilidad del principio activo o medicamento conservado en cualquier región climática del mundo (23,25).

3.6.2 Estudios de estabilidad acelerada

Estudios diseñados para incrementar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometándolo a condiciones de almacenamiento muy severas como parte de un estudio de estabilidad establecido. Los datos de estos estudios, en conjunto con los datos de los estudios a largo plazo, pueden ser usados para estimar los efectos químicos a mayor largo plazo a condiciones no aceleradas y evaluar el efecto a corto plazo que podría ocurrir durante el embarque, por ejemplo; y apoyar extrapolaciones de estabilidad en las condiciones de conservación propuestas (23,24).

3.6.3 Estudios de estabilidad intermedia

Estudios diseñados para incrementar moderadamente la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento para ser almacenado a largo plazo a 25 °C. Estos estudios se realizan si durante el transcurso de los estudios de estabilidad acelerados (a los seis meses) se producen cambios significativos en el medicamento (23,24).

Se define como “*un cambio significativo*” en condiciones aceleradas para un medicamento:

- ❖ Si en los resultados finales hay una disminución igual al 5 % del contenido inicial en principio activo.
- ❖ Si se excede el límite especificado de compuestos de degradación para un producto.
- ❖ Cuando se ven afectadas las propiedades físicas y aspecto del medicamento, como el color, separación de fases, la dureza, resuspensión, etc.
- ❖ Cuando el pH del producto se encuentra fuera de especificaciones.
- ❖ Cuando los resultados de la prueba de disolución de comprimidos se encuentran fuera de especificaciones (23).

En la Tabla 1 se recogen las condiciones de almacenamiento de las muestras para cada uno de los estudios de estabilidad.

Tabla 1. Condiciones de almacenamiento

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo
Estabilidad a largo plazo	25 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 % HR 30 °C ± 2 °C / 65 % HR ± 5 % HR *	12 meses
Estabilidad Intermedia	30 °C ± 2 °C / 60 % HR ± 5 % HR	6 meses
Estabilidad Acelerada	40 °C ± 2 °C / 75 % HR ± 5 % HR	6 meses

Fuente: International Conference on Harmonization (ICH), Stability Testing of new drug substances and products (Revisión 2), ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1(A,R2) (CPMP/ICH/2736/99), Febrero 2003.

IV.- PARTE EXPERIMENTAL

4.1 EQUIPOS Y MATERIALES

4.1.1. EQUIPOS

- Balanza Mettler Toledo PB3001
- Mezclador Rotacubo Erweka tipo UG # 13678
- Agitador de Tamices Soiltest Modelo CI305.A
- Equipo de Ángulo de Reposo
- Balanza Ohaus Modelo 6010
- Probeta graduada de 100 mL
- Balanza Mettler Toledo PB303
- Friabilizador Erweka Modelo TA
- Calibrador con indicación Digital Mitutoyo CD – 6"CS
- Microscopio Wild Herrbrugg switzerland M11
- Desintegrador Erweka Modelo ZT3-4
- Durómetro Erweka TBH
- Tableteadora rotativa I
- Tableteadora rotativa II

4.1.2. MATERIALES

- Bandejas de acero inoxidable
- Cucharones de acero inoxidable
- Mallas de acero inoxidable N° 20 y N° 60
- Bolsas plásticas de polietileno
- Papel glassine

4.2 COMPONENTES DE LAS FORMULACIONES

- Clorfenamina maleato
- Celulosa microcristalina
- Lactosa monohidratada spray dried
- Fosfato dibásico de calcio
- Almidón parcialmente pregelatinizado
- Estearato de magnesio
- Dióxido de silicio coloidal

4.3 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y DILUYENTES

4.3.1 ENSAYOS DE LAS PROPIEDADES ESTÁTICAS

A. Distribución granulométrica

Método de tamización por agitación mecánica.

Procedimiento:

Se tomaron 03 muestras de los siguientes puntos de muestreo centro, derecha e izquierda del equipo mezclador, cada muestra de aproximadamente 9g. Se tomó un pool de 25 g de las 03 muestras.

Se colocó la muestra en el tamizador, agitando con una frecuencia de oscilación de 250 ciclos por minuto en un tiempo de 20 minutos provisto de las siguientes mallas: N°40(425µm) - N°60 (250µm) - N°100(150µm) - N°200(75µm) - N°270(53µm) (21).

B. Densidad aparente sin compactación y con compactación

Método de la Probeta

Procedimiento:

Se pesaron 50g de polvo, dejando caer cuidadosamente la muestra en una probeta graduada de 100 mL la cual dió una primera lectura (DASC), luego se procedió a golpetear 1250 veces la probeta sobre una superficie horizontal desde una altura de 14mm (+/- 2 mm) a 120 – 150 golpes por minuto y se leyó el DACC (21).

DASC: Densidad Aparente Sin Compactación

DACC: Densidad Aparente Con Compactación

C. Compresibilidad

Método por fórmula

Procedimiento:

Con los datos anteriormente obtenidos se calcula la compresibilidad a partir de la siguiente expresión (21):

$$C \% = \frac{DACC - DASC}{DACC} \times 100$$

D. Humedad

Método de pérdida de peso por rayos Infrarrojos

Procedimiento:

Se tomaron 03 muestras de los siguientes puntos de muestreo centro, derecha e izquierda del equipo mezclador, cada muestra de aproximadamente 5 g y se hizo un pool de aprox. 15 g.

Se pesaron 10 g de muestra esparcida de modo uniforme sobre el platillo de la balanza Ohaus. Se encendió el equipo y se dejó correr la muestra por 15 minutos. Luego se leyó el % de humedad.

4.3.2 ENSAYOS DE LAS PROPIEDADES DINÁMICAS

A. Angulo de reposo

Método del embudo

Procedimiento:

Se utilizó un embudo de diámetro: 6 cm con un abertura de 0,5 cm de diámetro ubicado a 5 cm de la superficie plana y redonda de 6 cm de diámetro.

Se tapó la salida inferior del embudo y se colocaron 20 g de mezcla, luego se abrió el punto de salida del embudo dejando caer libremente la mezcla sobre la superficie inferior redonda; se midió la altura del cono formado por la mezcla (21).

Para hallar el ángulo de reposo se utilizó la siguiente fórmula:

$$\alpha = \arctg \frac{h}{r}$$

Donde:

r: es el radio del cono formado que es constante 3 cm.

h: es la altura del cono formado.

B. Velocidad de flujo

Procedimiento:

Se utilizó el mismo equipo anterior cronometrando el tiempo que tarda en caer la totalidad del polvo y expresando el resultado final en g/seg (21).

4.4 DESCRIPCIÓN DE LAS FÓRMULAS PRELIMINARES:

Se desarrollaron 8 formulaciones, con el fin de evaluar el comportamiento por separado de cada tipo de diluyente en una mezcla con 3,43% de clorfenamina maleato (la cual fue sobredosada al 103%), un 4,0% de disgregante (croscarmelosa sódica), un 0,5% de lubricante (estearato de magnesio) y solamente en las formulaciones 2, 4, 6 y 8 se adicionó un 0,5 % de agente glidante (dióxido de silicio coloidal) tales formulaciones se detallan en el siguiente cuadro:

Descripción de materias primas	FÓRMULAS (%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Clorfenamina maleato	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43	3,43
Celulosa microcristalina	92,07	91,57	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Lactosa spray dried	-----	-----	92,07	91,57	-----	-----	-----	-----
Almidón parcialmente gelatinizado	-----	-----	-----	-----	92,07	91,57	-----	-----
Fosfato dibásico de calcio	-----	-----	-----	-----	-----	-----	92,07	91,57
Croscarmelosa sódica	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Dióxido de silicio coloidal	-----	0,50	-----	0,50	-----	0,50	-----	0,50
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

4.4.1. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

Temperatura de ambiente: Máximo 26° C

Humedad de ambiente: Máximo 60%

Cantidad de tabletas: 7 500

1.- Se tamizaron por malla N° 20 en el siguiente orden:

Clorfenamina maleato

Diluyente (según sea el caso)

2.- Se añadió al paso anterior y se mezcló por 10 minutos en el mezclador rotacubo

Erweka:

Croscarmelosa sódica

3.- Se tamizó por malla N° 60 por separado:

Estearato de magnesio

Dióxido de silicio coloidal (según sea el caso)

4.- Se añadió al paso N° 2 y se mezcló en el mezclador cúbico por 2 minutos:

Polvos tamizados en Paso N° 03

5.- Comprimir en:

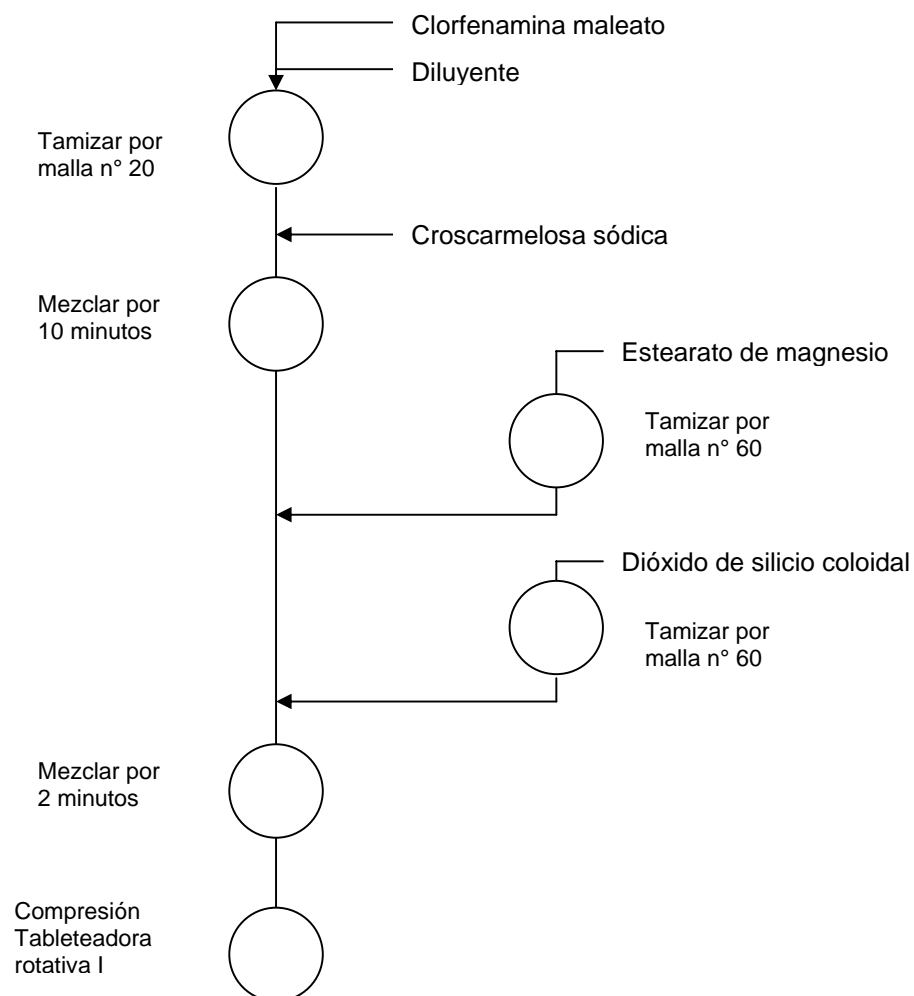
Tableteadora rotativa I.

Punzón: Cóncavo, diámetro 7 mm sin ranura.

Número de punzones: 12

Velocidad de compresión: 23 rpm

A. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN



4.4.2 ENSAYOS REALIZADOS EN LAS MEZCLAS DE POLVOS DE LAS FORMULACIONES PRELIMINARES

A. ENSAYOS DE LAS PROPIEDADES ESTÁTICAS. (Ver ítem 4.3.1)

B. ENSAYOS DE LAS PROPIEDADES DINÁMICAS (Ver ítem 4.3.2)

4.4.3 ENSAYOS REALIZADOS EN LA FASE DE COMPRESIÓN

A. ASPECTO

Método Inspección visual

Procedimiento

Se tomaron muestras de 10 tabletas de la máquina tabletedora en operación al inicio, medio y final del proceso; se observaron visualmente cada tableta muestreada sobre fondo blanco y luz blanca. Se anotaron los defectos encontrados.

Clasificación de defectos:

Defectos críticos: presencia de partículas metálicas en su superficie, presencia de puntos negros mayores a 1mm.

Defectos mayores: comprimidos rotos, laminados, con bordes defectuosos, muy frágiles.

Defectos menores: comprimidos con ligero desgaste en el borde, con ligera porosidad en su superficie.

B. UNIFORMIDAD DE PESO

Procedimiento

Se tomaron muestras de 10 tabletas de la maquina tableteadora en operación, se pesaron individualmente en la balanza analítica con aproximación al milésimo y se registraron. Se evaluó según USP XXVIII.

La frecuencia de muestreo para las fórmulas del 1 al 8 fue cada 3 minutos.

C. DUREZA

Procedimiento

Se tomaron muestras de 10 tabletas de la máquina tabletedora en operación; con ayuda de una pinza metálica se colocaron en el Durómetro, se midió la fuerza requerida para romper la tableta, se calculó la media y registró.

La frecuencia de muestreo para las fórmulas del 1 al 8 fue cada 3 minutos.

D. FRIABILIDAD

Procedimiento

Se tomaron muestras al inicio, medio y final del proceso, la cantidad de tabletas equivalente a 6,5 g (aprox. 55 tabletas) las cuales fueron desempolvadas cuidadosamente antes de llevar a cabo la prueba. Se pesaron las tabletas (Pi)

La friabilidad se determinó a 25 rpm durante 4 minutos en el friabilizador según USP XXVIII. Con una pinza se retiraron las tabletas del equipo, libres de polvo (excepto las rotas) y se pesaron (Pf).

Cálculos:

$$\text{Friabilidad (\%)} = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

Donde:

Pi = Peso inicial de las tabletas

Pf = Peso final después del rodamiento de las tabletas

E. DESINTEGRACIÓN

Procedimiento

Se tomaron muestras de 6 tabletas de la máquina tabletedora en operación al inicio y final del proceso de compresión, las cuales se colocaron en las canastillas del equipo de desintegración según lo establecido en USP XXVIII. Se registraron los tiempos obtenidos.

F. DOSAJE DE PRINCIPIO ACTIVO

Procedimiento

Se valoró la concentración de principio activo de 3 comprimidos individualmente por el método de Cromatografía de Alta Performance (HPLC) según USP XXVIII.

G. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO

Procedimiento

Para esto se analizarán 10 tabletas de cada intervalo de muestreo, cada tableta se analizó individualmente por el método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) según lo indicado en USP XXVIII.

H. DISOLUCIÓN

Procedimiento

Se tomaron 6 tabletas por cada intervalo (inicio, medio y final de la compresión) las cuales se colocaron en cada recipiente del medio indicado del equipo Disolutor Hanson Research o Erweka, una vez transcurridos los 30 minutos se determinó la cantidad disuelta según USP XXVIII.

4.5 DESCRIPCIÓN DE LAS FÓRMULAS SELECCIONADAS:

Se desarrollaron 2 formulaciones, las cuales agrupan a los diluyentes que presentaron mejores propiedades dinámicas y estáticas tales como; celulosa microcristalina; lactosa monohidratada spray dried, en el siguiente cuadro se detalla las formulaciones:

Descripción de materias primas	FÓRMULAS	
	A (%)	B (%)
Clorfenamina maleato	3,43	3,43
Celulosa microcristalina	45,79	64,10
Lactosa spray dried	45,79	27,48
Croscarmelosa sódica	4,00	4,00
Estearato de magnesio	0,50	0,50
Dióxido de silicio coloidal	0,50	0,50
	100,00	100,00

4.5.1 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

En la fabricación de las 3 formulaciones se empleó el siguiente procedimiento:

Temperatura de ambiente: Máximo 26° C

Humedad de ambiente: Máximo 60%

Cantidad de tabletas: 12 400

1.- Se tamizó por malla N° 20 en el siguiente orden y se mezcló por 5 minutos en el mezclador rotacubo Erweka:

Clorfenamina maleato

Diluyente 1 (según sea el caso) (20% del total)

2.- Se añadió al paso anterior y se mezcló por 10 minutos en el mezclador rotacubo Erweka:

Croscarmelosa sódica

Diluyente 1 (según sea el caso) (80% del total)

Diluyente 2 (según sea el caso)

3.- Se tamizó por malla N° 60 en el siguiente orden:

Estearato de magnesio

Dióxido de silicio coloidal (según sea el caso)

4.- Se añadió al paso N° 2 y se mezcló en el mezclador cúbico por 2 minutos:

Polvos tamizados en Paso N° 03

5.- Comprimir en.

Tableteadora rotativa II.

Punzón: Cóncavo, diámetro 7 mm sin ranura.

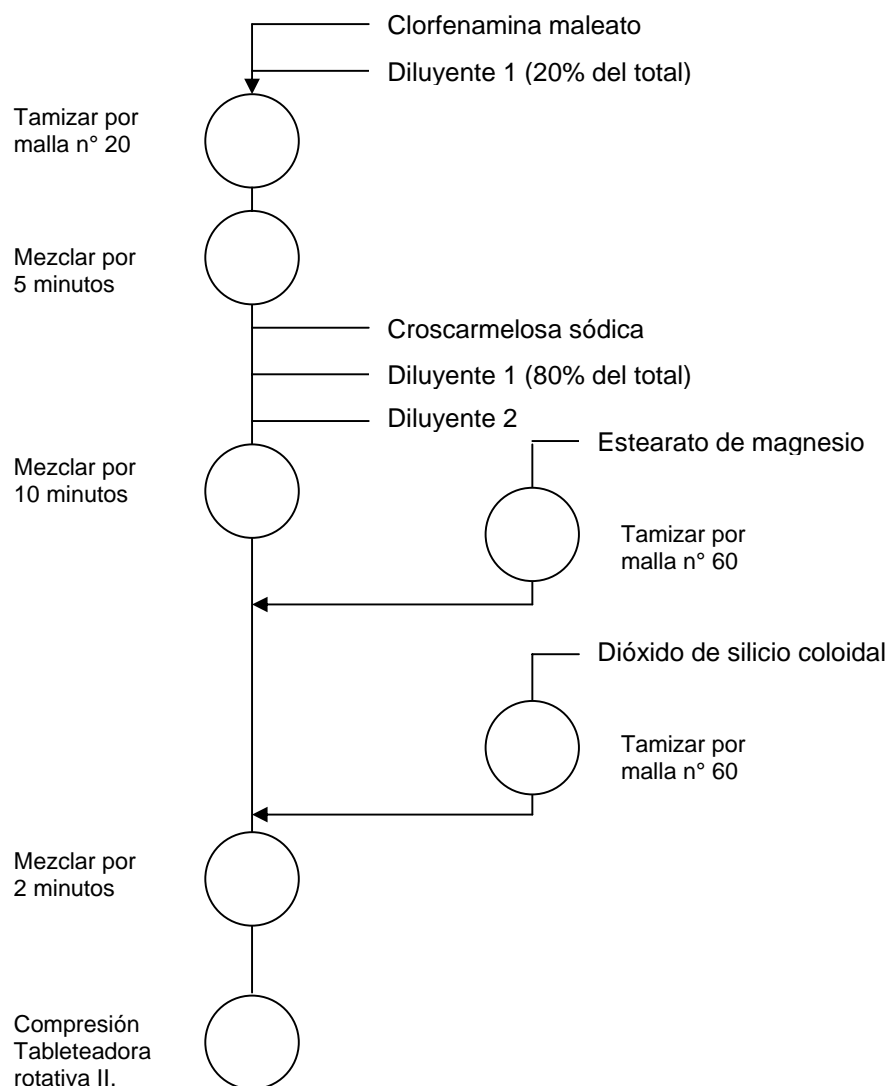
Nº de punzones: 23

Velocidad de compresión: 24 rpm

Temperatura del Ambiente: Menor a 25°C.

Humedad relativa del ambiente: Menor a 60%

A. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN



4.5.2 ENSAYOS REALIZADOS A LA MEZCLA DE POLVOS DE LAS FORMULACIONES SELECCIONADAS

A. ENSAYOS DE LAS PROPIEDADES ESTÁTICAS. (Ver ítem 4.3.1)

B. ENSAYOS DE LAS PROPIEDADES DINÁMICAS (Ver ítem 4.3.2)

4.5.3 ENSAYOS REALIZADOS EN LA FASE DE COMPRESIÓN

Se realizaron los ensayos descritos en el ítem 4.4.3, donde la frecuencia de muestreo para los ensayos de uniformidad de peso y dureza fue cada 2.5 minutos.

Adicionalmente, se realizó el siguiente ensayo:

A. ESPESOR

Procedimiento

Se tomaron muestras de 10 tabletas de la máquina tableteadora en operación cada 5 minutos (para fórmulas A y B), se midió el espesor individualmente con el calibrador Mitutoyo, y registró.

V.- RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DE CARACTERIZACIÓN DE LAS FÓRMULAS DEL Nº 1 AL 8

Los resultados de caracterización de las propiedades estáticas y dinámicas se muestran en los cuadros 5.1.1 al 5.1.4

Los resultados de caracterización durante la compresión se muestran en los cuadros 5.1.5 al 5.1.11

Cuadro 5.1.1 Propiedades Estáticas: Comparativo Distribución granulométrica Formulas N° 1 al 8

FORMULAS	Porcentaje de la muestra retenido con partículas entre 75 - 250 μm (%)	Porcentaje de la muestra retenido con partículas <75 μm (%)
1	73.33	11.92
2	69.87	14.62
3	78.40	18.75
4	73.68	24.27
5	48.60	50.85
6	53.08	46.42
7	70.98	9.93
8	69.25	11.06

Gráfico 5.1.1. Porcentaje de la muestra retenido con partículas entre 75 - 250 μm Formulas N° 1 al 8

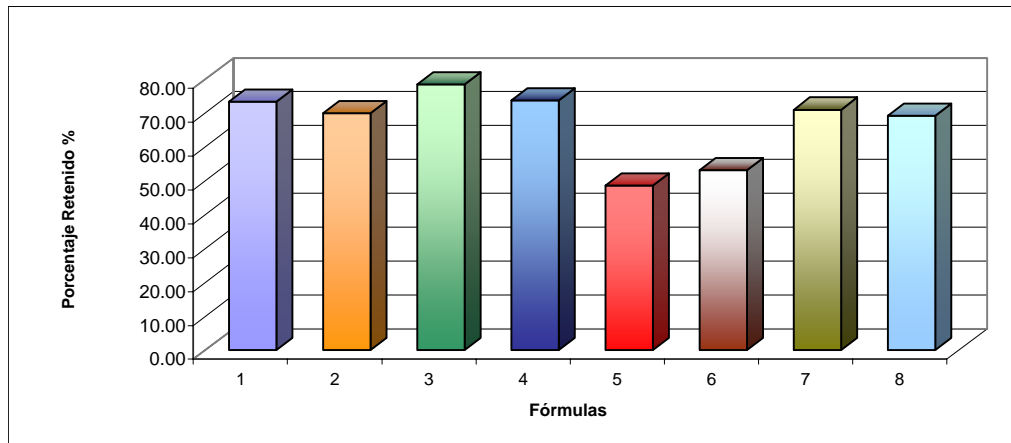
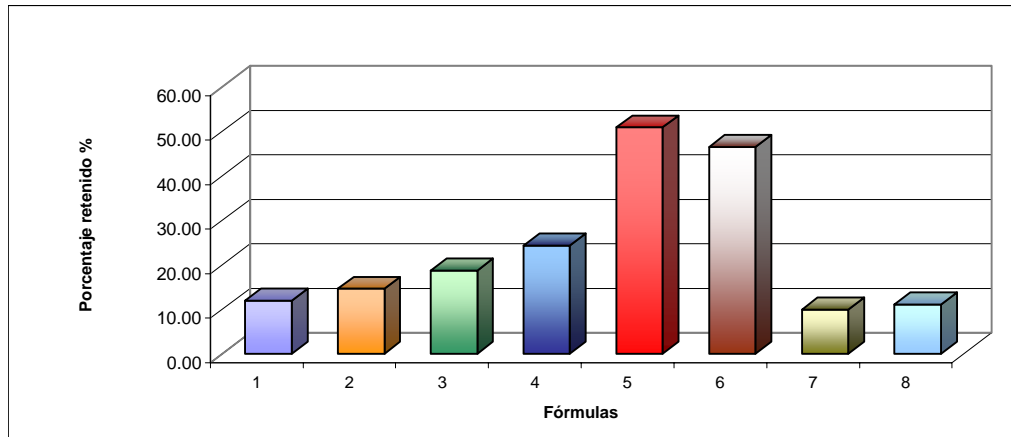


Gráfico 5.1.2. Porcentaje de la muestra retenido con partículas menores a 75 μm Formulas N° 1 al 8



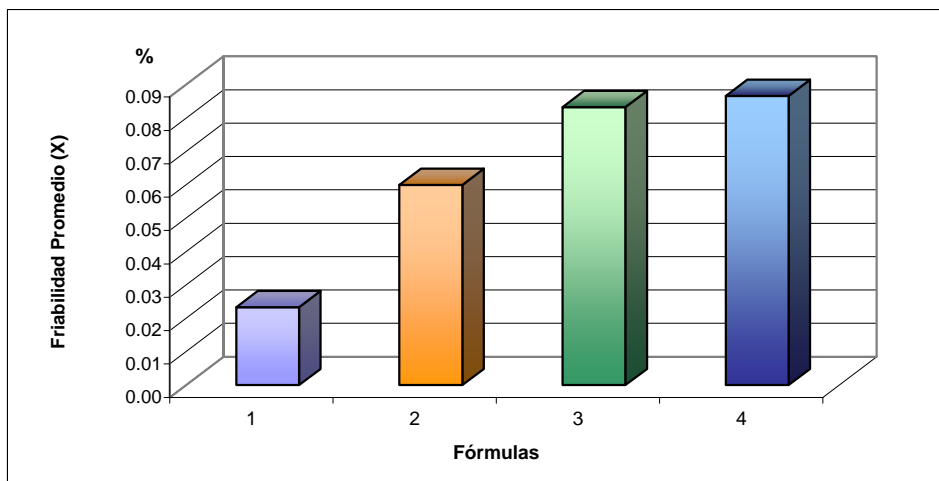
INTERPRETACIÓN: En el cuadro 5.1.1 se observa que las fórmulas N° 5 y N° 6 presentaron un porcentaje el polvo muy fino con respecto a las demás fórmulas evaluadas.

Cuadro 5.1.7 Pruebas en la fase compresión - friabilidad
Fórmulas del N° 1 al N° 4

N° FORMULA	FRIABILIDAD (%)			Promedio (X) (%)
	INICIO	MEDIO	FINAL	
1	0.03	0.02	0.02	0.02
2	0.06	0.07	0.05	0.06
3	0.08	0.09	0.08	0.08
4	0.09	0.09	0.08	0.09

Observación: Las fórmulas del N° 5 al N° 8 no lograron comprimirse.

Gráfico 5.1.11. Prueba de friabilidad
Fórmulas del N° 1 al N° 4



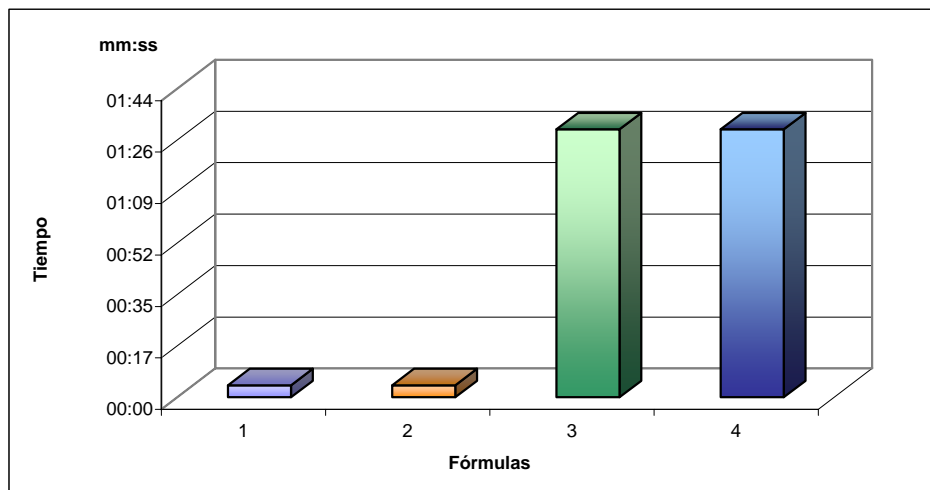
Interpretación: Se observa, en el cuadro 5.1.7, que todas las fórmulas presentaron un valor de friabilidad menor a 0,10%.

**Cuadro 5.1.8. Pruebas en la fase compresión - desintegración
Fórmulas del N° 1 al N° 4**

Nº FORMULA	Tiempo de desintegración
1	00:00:04
2	00:00:04
3	00:01:30
4	00:01:30

Observación: Las fórmulas del N° 5 al N° 8 no lograron comprimirse.

**Gráfico 5.1.12. Prueba de desintegración
Fórmulas del N° 1 al N° 4**



Interpretación: En el cuadro 5.1.8 se aprecia que todas las fórmulas presentaron un valor de desintegración menor a 2 minutos.

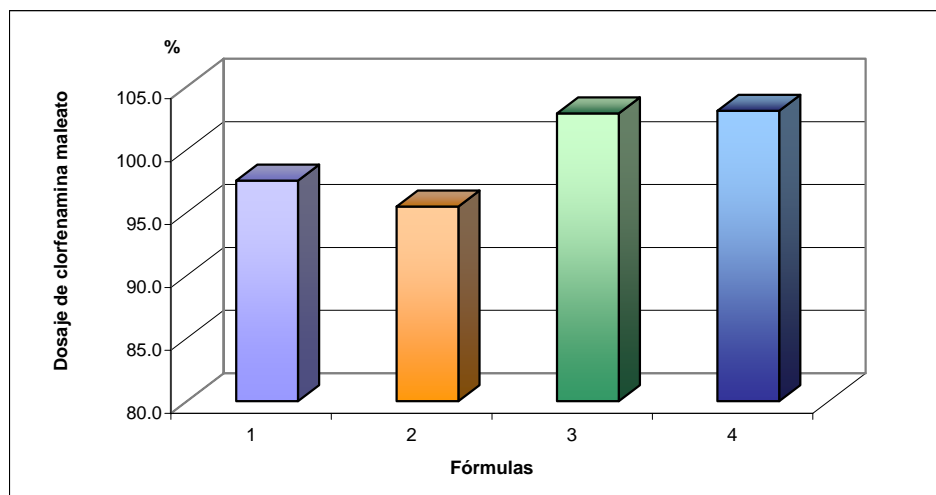
Cuadro 5.1.9. Pruebas en la fase compresión - dosaje
Fórmulas del N° 1 al N° 4

Nº FORMULA	Dosaje (mg/tab)	Dosaje (%)	Resultado
1	3.90	97.53	Cumple
2	3.82	95.48	Cumple
3	4.12	102.88	Cumple
4	4.12	103.08	Cumple

Observación: Las fórmulas del N° 5 al N° 8 no lograron comprimirse.

Especificación: 90 % - 110% de Clorfenamina maleato

Gráfico 5.1.13. Prueba de dosaje
Fórmulas del N° 1 al N° 4



Interpretación: En el cuadro 5.1.9 se aprecia que las fórmulas N° 1 y N° 2 presentaron menores valores de dosaje mientras que las fórmulas N° 3 y N° 4 presentaron valores cercanos al promedio teórico (103%).

Cuadro 5.2.12 Pruebas en la fase compresión - Uniformidad de contenido en clorfenamina maleato Formulas A y B

FORMULAS	DATOS % de Clorfenamina / Comprimido										PROMEDIO (%)	DSR (%)
A	106.23	102.80	101.56	106.52	110.17	107.60	97.71	103.38	102.66	104.37	104.30	3.36
B	113.78	103.58	100.57	95.78	109.84	106.81	111.55	97.07	110.52	107.53	105.70	5.89

Gráfico 5.2.14. Promedio de la uniformidad de contenido en porcentaje de clorfenamina maleato Formulas A y B

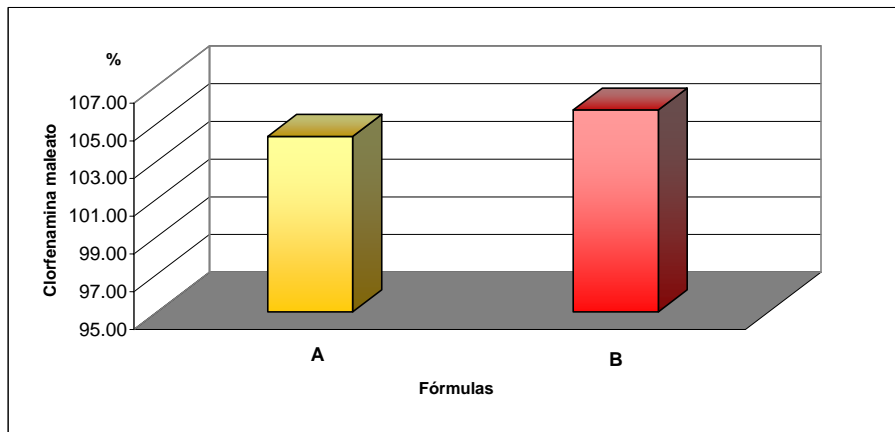
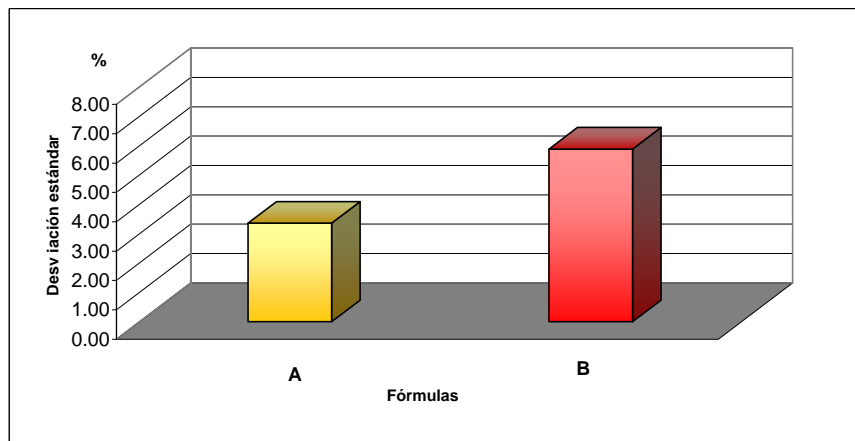


Gráfico 5.2.15. Desviación estándar de uniformidad de contenido de clorfenamina maleato Formulas A y B

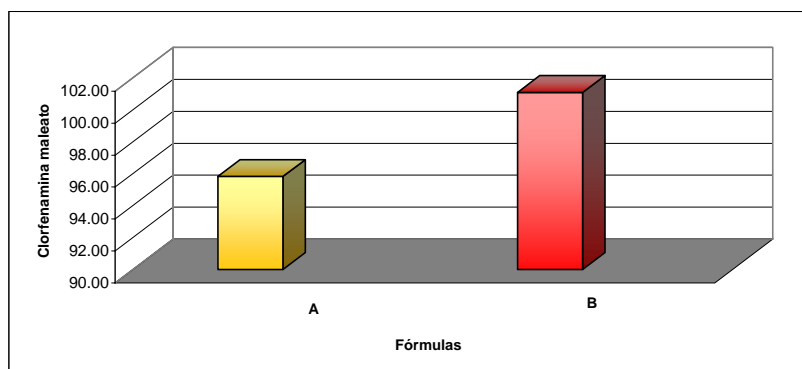


Interpretación: En el cuadro 5.2.12 se observa que la fórmula A presentó un valor de uniformidad de contenido menor que la fórmula B.

Cuadro 5.2.13 Pruebas en la fase compresión - Disolución Formulas A y B

FORMULAS	DATOS % de disolución de clorfenamina / comprimido						PROMEDIO %
A	94.93	98.38	96.40	96.05	92.99	96.19	95.82
B	103.23	103.96	98.66	100.58	100.16	99.88	101.08

Gráfico 5.2.16. Promedio de disolución de clorfenamina maleato Formulas A y B



Interpretación: En el cuadro 5.2.13 se observa que la fórmula B presentó un mayor porcentaje de disolución en comparación con la fórmula A.

5.3 RESULTADOS DE ESTABILIDAD

La fórmula seleccionada fue enviada a estabilidad para evaluar su comportamiento en el tiempo a condiciones de humedad relativa y temperatura determinadas. Los resultados se muestran en los cuadros 5.3.1 al 5.3.6

Cuadro 5.3.1 Resultados obtenidos durante la estabilidad de las tabletas Fórmula A a 25°C en PVC ámbar

ENSAYO Fórmula A
CONDICIONES AMBIENTALES Temperatura 25°C ± 2 %
Humedad relativa 60 % ± 5 %
TECNICA DE ANALISIS USP 28
MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO BLISTER ALUMINIO PVC AMBAR

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	30 días	60 días	90 días	180 días	360 días	Variación entre datos iniciales y 360 días	Resultados
Aspecto	Tableta redonda de 7 mm de diámetro de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	120 mg	118.80 mg DS: 2.88	120.60 mg DS: 2.07	120.12 mg DS: 2.81	119.74 mg DS: 3.19	119.94 mg DS: 3.25	118.83 mg DS: 4.31	Aumentó en 0.03 mg	Cumple
Dureza	Mayor a 2 kp	12.81 Kp DS: 2.42	8.88 Kp DS: 1.67	9.02 Kp DS: 1.46	9.04 Kp DS: 1.89	9.40 Kp DS: 1.48	9.30 Kp DS: 1.50	Disminuyó en 3.51 Kp	Cumple
Desintegración	Máx. 15 min	1 min	1 min	1 min	< 1min	< 1 min	2 min - 6 min	Aumentó en 5 minutos	Cumple
Friabilidad	Máx. 1 %	0.08%	0.08%	0.17%	0.08%	0.09%	0.17%	Aumentó en 0.09 %	Cumple
Identificación	Clorfenamina maleato	Conforme	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje clorfenamina maleato	4 mg/tab	4.155 mg/tab	3.97 mg/tab	4.11 mg/tab	4.02 mg/tab	3.97 mg/tab	3.96 mg/tab	Disminuyó en 0.195 mg	Cumple
Dosaje %	90 - 110 %	103.88% DSR: 0.95	99.25% DSR: 0.62	102.75% DSR: 0.67	100.50% DSR: 0.32	99.25% DSR: 0.60	99.00% DSR: 0.68	Disminuyó en 4.88 %	Cumple
Disolución	Q ≥ 80% en 30 min	95.82%	101.11%	99.87%	98.69%	91.36%	95.09%	Disminuyó en 0.73 %	Cumple
Uniformidad de contenido	85% - 115% DSR: ≤ 6 %	104.30 DSR: 3.36	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple

Cuadro 5.3.2

Resultados obtenidos durante la estabilidad de las tabletas Fórmula A a 30°C en PVC ámbar

ENSAYO

Fórmula A

CONDICIONES AMBIENTALES

Temperatura 30°C ± 2 %

Humedad relativa 60 % ± 5 %

TECNICA DE ANALISIS

USP 28

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

BLISTER ALUMINIO PVC AMBAR

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	30 días	60 días	90 días	180 días	Variación entre datos iniciales y 180 días	Resultados
Aspecto	Tableta redonda de 7 mm de diámetro de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	120 mg	118.80 mg DS: 2.88	121.10 mg DS: 2.51	120.71 mg DS: 3.38	122.82 mg DS: 2.47	121.90 mg DS: 2.33	Aumentó en 3.1 mg	Cumple
Dureza	Mayor a 2 kp	12.81 Kp DS: 2.42	8.88 Kp DS: 1.71	6.89 Kp DS: 1.55	5.78 Kp DS: 1.39	3.68 Kp DS: 0.68	Disminuyó en 9.13 Kp	Cumple
Desintegración	Máx. 15 min	1 min	1 min	1 min	< 1 min	< 1 min	Disminuye	Cumple
Friabilidad	Máx. 1 %	0.08%	0.25%	0.17%	0.16%	0.65%	Aumentó en 0.57%	Cumple
Identificación	Clorfenamina maleato	Conforme	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje clorfenamina maleato	4 mg/tab	4.155 mg/tab	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje %	90 - 110 %	103.88% DSR: 0.95	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Disolución	Q ≥ 80% en 30 min	95.82%	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Uniformidad de contenido	85% - 115% DSR: ≤ 6 %	104.30 DSR: 3.36	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple

Cuadro 5.3.3

Resultados obtenidos durante la estabilidad de las tabletas Fórmula A a 40°C en PVC ámbar

ENSAYO

Fórmula A

CONDICIONES AMBIENTALES

Temperatura 40°C ± 2 %

Humedad relativa 75 % ± 5 %

TECNICA DE ANALISIS

USP 28

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

BLISTER ALUMINIO PVC AMBAR

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	30 días	60 días	90 días	180 días	Variación entre datos iniciales y 180 días	Resultados
Aspecto	Tableta redonda de 7 mm de diámetro de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	120 mg	118.80 mg DS: 2.88	122.50 mg DS: 2.01	121.42 mg DS: 2.02	119.75 mg DS: 2.63	119.20 mg DS: 2.57	Aumentó en 0.40 mg	Cumple
Dureza	Mayor a 2 kp	12.81 Kp DS: 2.42	7.66 Kp DS: 1.36	7.95 Kp DS: 0.88	8.09 Kp DS: 1.57	6.76 Kp DS: 1.19	Disminuyó en 6.05 Kp	Cumple
Desintegración	Máx. 15 min	1 min	< 1 min	1 min	< 1 min	< 1 min	Disminuye	Cumple
Friabilidad	Máx. 1 %	0.08%	0.16%	0.24%	0.16%	0.17%	Aumentó en 0.09 %	Cumple
Identificación	Clorfenamina maleato	Conforme	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje clorfenamina maleato	4 mg/tab	4.155 mg/tab	3.79 mg/tab	4.03 mg/ tab	3.91 mg/tab	4.05 mg/tab	Disminuyó en 0.105 mg	Cumple
Dosaje %	90 - 110 %	103.88% DSR: 0.95	94.75% DSR: 0.59	100.75% DSR: 2.20	97.75% DSR: 0.91	101.25% DSR: 2.30	Disminuyó en 2.63 %	Cumple
Disolución	Q ≥ 80% en 30 min	95.82%	100.62%	94.89%	96.08%	96.99%	Aumentó en 1.17 %	Cumple
Uniformidad de contenido	85% - 115% DSR: ≤ 6 %	104.30 DSR: 3.36	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple

Cuadro 5.3.4

Resultados obtenidos durante la estabilidad de las tabletas Fórmula A a 25°C en PVDC ámbar

ENSAYO

Fórmula A

CONDICIONES AMBIENTALES

Temperatura 25°C ± 2 %

Humedad relativa 60 % ± 5 %

TECNICA DE ANALISIS

USP 28

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

BLISTER ALUMINIO PVDC AMBAR

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	30 días	60 días	90 días	180 días	360 días	Variación entre datos iniciales y 360 días	Resultados
Aspecto	Tableta redonda de 7 mm de diámetro de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	120 mg	118.80 mg DS: 2.88	120.60 mg DS: 3.66	120.95 mg DS: 3.20	120.27 mg DS: 1.93	119.96 mg DS: 3.05	119.50 mg DS: 4.41	Aumentó en 0.70 mg	Cumple
Dureza	Mayor a 2 kp	12.81 Kp DS: 2.42	8.15 Kp DS: 1.48	10.95 Kp DS: 2.30	10.33 Kp DS: 2.41	8.94 Kp DS: 2.60	8.70 Kp DS: 2.07	Disminuyó en 4.11 Kp	Cumple
Desintegración	Máx. 15 min	1 min	1 min	1 min	< 1 min	1 min	1 min - 5 min	Aumentó en 4 minutos	Cumple
Friabilidad	Máx. 1 %	0.08%	0.11%	0.15%	0.16%	0.16%	0.17%	Aumentó en 0.09 %	Cumple
Identificación	Clorfenamina maleato	Conforme	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje clorfenamina maleato	4 mg/tab	4.155 mg/tab	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje %	90 - 110 %	103.88% DSR: 0.95	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Disolución	Q ≥ 80% en 30 min	95.82%	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Uniformidad de contenido	85% - 115% DSR: ≤ 6 %	104.30 DSR: 3.36	NA	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple

Cuadro 5.3.5

Resultados obtenidos durante la estabilidad de las tabletas Fórmula A a 30°C en PVDC ámbar

ENSAYO

Fórmula A

CONDICIONES AMBIENTALES

Temperatura 30°C ± 2 %

Humedad relativa 60 % ± 5 %

TECNICA DE ANALISIS

USP 28

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

BLISTER ALUMINIO PVDC AMBAR

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	30 días	60 días	90 días	180 días	Variación entre datos iniciales y 180 días	Resultados
Aspecto	Tableta redonda de 7 mm de diámetro de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	120 mg	118.80 mg DS: 2.88	118.50 mg DS: 2.92	120.27 mg DS: 3.41	120.45 mg DS: 2.33	122.70 mg DS: 1.93	Aumentó en 3.9 mg	Cumple
Dureza	Mayor a 2 kp	12.81 Kp DS: 2.42	10.26 Kp DS: 1.98	10.75 Kp DS: 1.20	9.21 Kp DS: 1.98	9.27 Kp DS: 2.39	Disminuyó en 3.54 Kp	Cumple
Desintegración	Máx. 15 min	1 min	1 min	1 min	< 1 min	< 1 min	Disminuye	Cumple
Friabilidad	Máx. 1 %	0.08%	0.08%	0.17%	0.11%	0.16%	Aumentó en 0.08 %	Cumple
Identificación	Clorfenamina maleato	Conforme	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje clorfenamina maleato	4 mg/tab	4.155 mg/tab	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje %	90 - 110 %	103.88% DSR: 0.95	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Disolución	Q ≥ 80% en 30 min	95.82%	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Uniformidad de contenido	85% - 115% DSR: ≤ 6 %	104.30 DSR: 3.36	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple

Cuadro 5.3.6

Resultados obtenidos durante la estabilidad de las tabletas Fórmula A a 40°C en PVDC ámbar

ENSAYO

Fórmula A

CONDICIONES AMBIENTALES

Temperatura 40°C ± 2 %

Humedad relativa 75 % ± 5 %

TECNICA DE ANALISIS

USP 28

MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

BLISTER ALUMINIO PVDC AMBAR

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	30 días	60 días	90 días	180 días	Variación entre datos iniciales y 180 días	Resultados
Aspecto	Tableta redonda de 7 mm de diámetro de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	120 mg	118.80 mg DS: 2.88	119.70 mg DS: 2.45	121.92 mg DS: 4.24	119.51 mg DS: 2.91	120.10 mg DS: 3.51	Aumentó en 1.30 mg	Cumple
Dureza	Mayor a 2Kp	12.81 Kp DS: 2.42	9.53 Kp DS: 1.07	9.63 Kp DS: 2.46	9.92 Kp DS: 1.75	6.75 Kp DS: 1.79	Disminuyó en 6.06 Kp	Cumple
Desintegración	Máx. 15 min	1 min	1 min	1 min	< 1 min	1 min	No hay variación	Cumple
Friabilidad	Máx. 1 %	0.08%	0.17%	0.25%	0.08%	0.16%	Aumentó en 0.08 %	Cumple
Identificación	Clorfenamina maleato	Conforme	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje clorfenamina maleato	4 mg/tab	4.155 mg/tab	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Dosaje %	90 - 110 %	103.88% DSR: 0.95	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Disolución	Q ≥ 80% en 30 min	95.82%	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple
Uniformidad de contenido	85% - 115% DSR: ≤ 6 %	104.30 DSR: 3.36	NA	NA	NA	NA	-----	Cumple

VII.- CONCLUSIONES

- ❖ La fórmula A, cumple satisfactoriamente los parámetros de calidad establecidos en la USP XXVIII y además, es aquella que presenta mejores propiedades farmacotécnicas en relación con las demás formulaciones estudiadas para compresión directa.
- ❖ En el estudio de estabilidad a largo plazo a los 360 días se evidencia que los resultados obtenidos cumplen con las especificaciones establecidas en el material de empaque PVC ámbar.
- ❖ No se observó ningún cambio significativo durante el estudio de estabilidad acelerada (40°C y 75% HR) en el material de empaque PVC ámbar, parámetros importantes como el dosaje y la disolución de la clorfenamina maleato fueron conformes.

VIII.- RECOMENDACIONES

- ❖ Como una alternativa para mejorar la uniformidad de contenido, al realizar los siguientes lotes pilotos, se recomienda disminuir el tamaño de partícula del principio activo previamente mezclado con dos partes de diluyente (2:1 diluyente: principio activo) manteniendo una distribución gaussiana del tamaño de partícula de la mezcla de polvos, luego continuar con una mezcla creciente con el resto de excipientes y realizar muestreos para determinar el tiempo de mezcla óptimo con la cual se garantice la uniformidad de contenido del principio activo.
- ❖ Durante el desarrollo del lote piloto considerar utilizar equipos que cumplan el mismo principio de los equipos utilizados en los lotes comerciales.
- ❖ Considerar el 10 % del lote industrial para el tamaño del lote piloto durante el escalamiento industrial.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García, J. y Domínguez-Gil, A. (1993) "Preformulación de Medicamentos". En Fauli T., C. *Tratado de Farmacia Galénica*. 1ª Edición. Editorial Luzán 5 S.A. Madrid. p. 103.
2. Córdoba B., M; Córdoba D., M.; Córdoba D., D. (1997) "Influencia sobre las propiedades farmacotécnicas de la norfloxacin por preformulación con diferentes tipos de excipientes modernos de compresión directa". *Industria Farmacéutica*, Año 2 (6): 91-96.
3. Veiga, M.; Gil, M. y Torrado, J. (1997). "Preformulación". En Vila Jato, J. L., *Tecnología farmacéutica*. Volumen I. Editorial Síntesis. Madrid. p. 55-57
4. Gómez, J (1997). "Sólidos pulverulentos". En Vila Jato, J. L. *Tecnología farmacéutica*. Volumen I. Editorial Síntesis. Madrid. p. 121-135.
5. Rodríguez, I. (1993) "Excipientes de uso en Formas Farmacéuticas Sólidas". En Fauli T., C. *Tratado de Farmacia Galénica*. 1ª Edición. Editorial Luzán 5 S.A. Madrid. p. 197-205.
6. Jiménez-Castellanos, M. y Muñoz, A. (1993) "Formas Farmacéuticas Sólidas de Administración Oral: Comprimidos". En Fauli T., C. *Tratado de Farmacia Galénica*. 1ª Edición. Editorial Luzán 5 S.A. Madrid. p. 521-531.
7. Gennaro, A. (2000). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Chapter 84 20ª Edición. Philadelphia College of Pharmacy and Science. Philadelphia. 113-115.
8. Velasco, M; Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, M; Ferrero, M & Jimenez-Castellanos, M. (1997) "Lubrificantes en la elaboración de comprimidos (III)". *Industria Farmacéutica*, (5): 81-86.
9. Martins E. (2000) "Propriedades reológicas aplicáveis á tecnologia de formas farmacéuticas sólidas", *Fármacos & Medicamentos*. Número 04, p. 20-30.
10. García, J. y Santos, D. (1997). "Formas sólidas orales". En Vila Jato, J. L. *Tecnología farmacéutica*. Volumen II. Editorial Síntesis. Madrid. p. 87-107, 121-125.
11. Hasegawa, M. (2002) "Direct Compression: Microcrystalline Cellulose Grade 12 versus Classic Grade 102". *Pharmaceutical Technology*, 1: 50-60
12. Kibbe, A. (2000) Handbook of Pharmaceutical excipients. 3ª Edición. American Pharmaceutical Association & Pharmaceutical Press, Washington DC. p. 63-64, 160-161, 143-144, 305-306, 528-529
13. Hwang, R. y Peck, G. (2001) "A Systematic Evaluation of the Compression and Tablet Characteristics of Various Types of Lactose and Dibasic Calcium Phosphate". *Pharmaceutical Technology*, 2: 54-68.
14. Peck, G.; Baley, G.; McCurdy, V. y Banker, G. (1989) "Tablet Formulation and Design". En Lieberman, H. A.; Lachman, L. y Schwartz, J. B. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Volumen I. 2ª Edición. Marcel Dekker, Inc. New York. p. 88-116
15. Shangraw, R. 1989) "Compressed Tablets by Direct Compression". En Lieberman, H. A.; Lachman, L. y Schwartz, J. B. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Volumen I. 2ª Edición. Marcel Dekker, Inc. New York. p. 197-220
16. Aulton, M.E. (2002). "Particle Science and Powder Technology". En: *Pharmaceutics. The Science of dosage form design*. 2ª Edición. p. 139-210
17. Fernández-Arévalo, M; Rabasco, A. M. (1987) "Importancia de los polvos en Tecnología farmacéutica". *Industria Farmacéutica*, 5 (): 115-118.

18. Brittain, H. (2002) "Particle-Size Distribution II: The Problem of Sampling Powdered Solids". *Pharmaceutical Technology*, 1: 67-73
19. Hancock, B.; Colvin, J.; Mullarney, M. y Zinchuk, A. (2003) "Densidades relativas de polvos, mezclas, granulaciones secas y comprimidos de liberación inmediata de uso farmacéutico". *Pharmaceutical Technology*, 62: 36-54
20. Merck Research Laboratories. (1996) The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Merck & Co, Inc. p. 2170.
21. United States Pharmacopeial Convention (2005). United States Pharmacopeia USP 28, Inc., National Publishing Printing Company, Rockville.
22. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Desarrollo de un Estudio de Estabilidad.
23. International Conference on Harmonization (ICH), "Stability data package for registration applications in Climatic Zones III and IV", *ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1F (CPMP/ICH/421/02)*, Febrero 2003.
24. Torres-Suarez, A. I.; Gil-Alegre, M. E. (2004) Estabilidad de medicamentos. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Madrid.
25. International Conference on Harmonization (ICH), "Stability Testing of new drug substances and products (Revisión 2)", *ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1(AR2) (CPMP/ICH/2736/99)*, Febrero 2003.
26. Carstensen, J. T. (1993) "Powder Dosage Forms, Densities and Blending". En: *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*. Technomic Publishing Company Pensilvania. p. 15-29.
27. Carstensen, J. T. (1993) "Tablets". En: *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*. Technomic Publishing Company, Pensilvania. p. 76-89.
28. International Conference on Harmonization (ICH), "Evaluation of Stability Data", *ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1E (CPMP/ICH/420/02)*, Febrero 2003.
29. Parfitt, K. (1999) Martindale. The Complete Drug Reference.
30. Wadke, D.; Serajuddin, A. y Jacobson, H. (1989) "Preformulation Testing". En Lieberman, H. A.; Lachman, L. y Schwartz, J. B. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Volumen I. 2ª Edición. Marcel Dekker, Inc. New York. p. 53-57
31. Zhang, Y. y Chkrabarti, S. (2003) "Using excipients as binders". *Manufacturing Chemist*. 74 (10): 61-64.

Cuadro 10.1.9. Propiedades dinámicas: Angulo de reposo y velocidad de flujo de clorfenamina maleato y diluyentes

		Angulo de reposo (°<)	Velocidad de flujo (g/s)
Principio activo	Clorfenamina maleato	48.6	No fluye
Diluyentes	Celulosa microcristalina	34.9	1.172
	Lactosa monohidratada spray dried	35.6	2.342
	Fosfato dibásico de calcio	31.0	3.303
	Almidon de maiz	42.0	No fluye

Gráfico 10.1.12. Propiedades dinámicas: Angulo de reposo de clorfenamina maleato y diluyentes

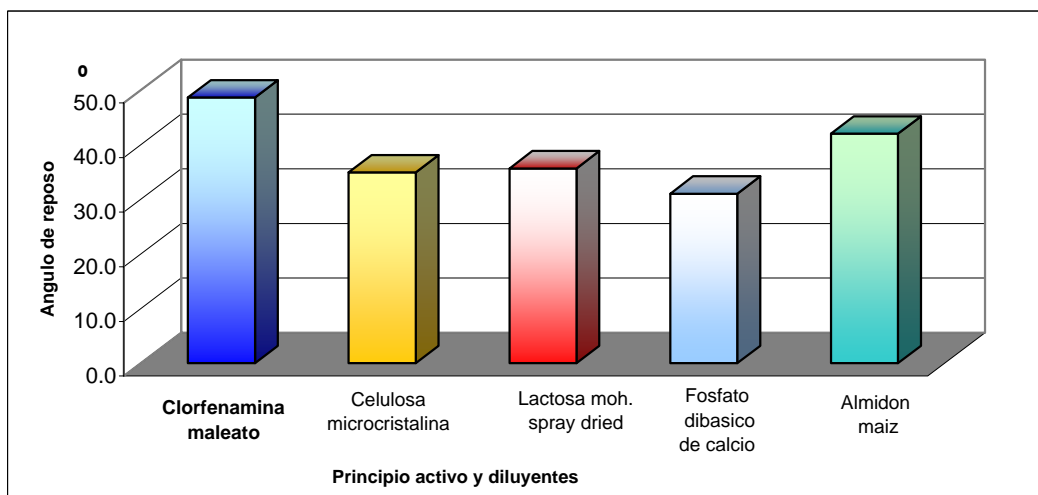
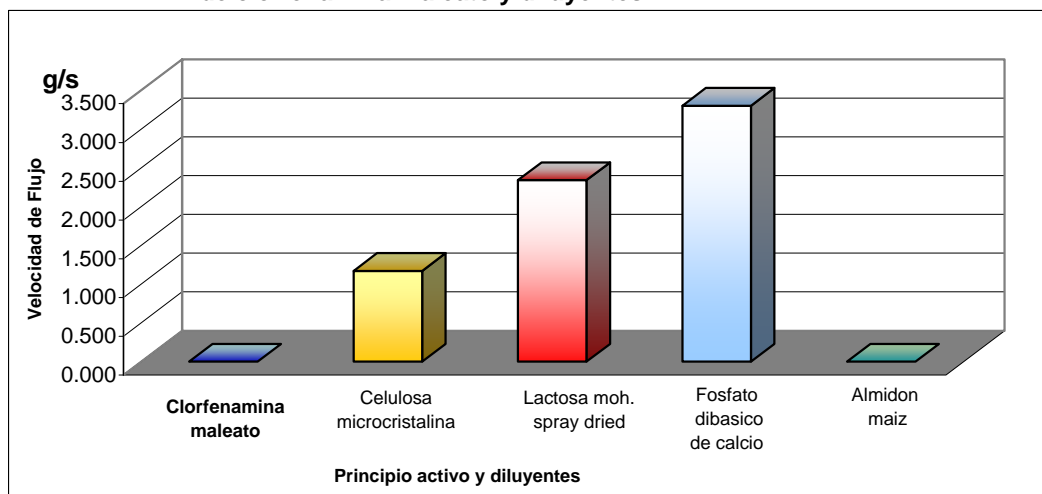


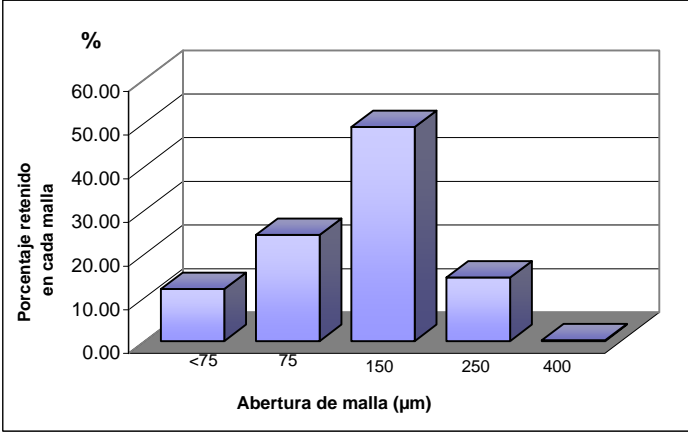
Gráfico 10.1.13. Propiedades dinámicas: Velocidad de flujo de clorfenamina maleato y diluyentes



Cuadro 10.2.1 Propiedades estáticas: Distribución granulométrica
Fórmula N° 1

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.04	0.18	0.18	99.82
250 - 425	60	250	3.57	14.58	14.76	85.24
150 - 250	100	150	12.01	49.02	63.77	36.23
75 - 150	200	75	5.95	24.31	88.08	11.92
0 - 75	Base	----	2.92	11.92	100.00	0.00
TOTAL			24.49	100.00		

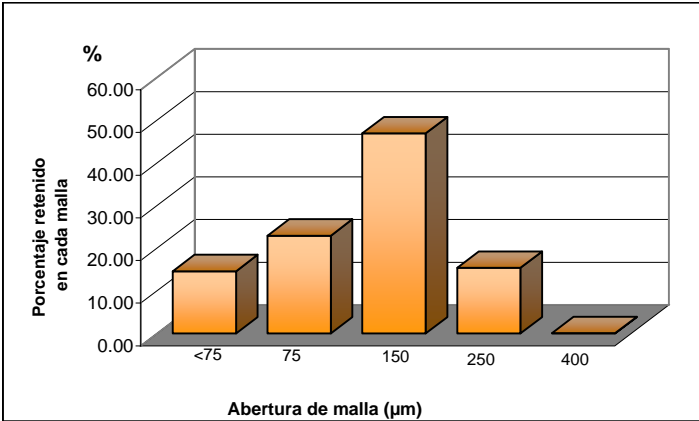
Gráfico 10.2.1 Distribución granulométrica
Fórmula N° 1



Cuadro 10.2.2. Propiedades estáticas: Distribución granulométrica
Fórmula N° 2

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.03	0.10	0.10	99.90
250 - 425	60	250	3.79	15.41	15.51	84.49
150 - 250	100	150	11.54	46.92	62.43	37.57
75 - 150	200	75	5.65	22.95	85.38	14.62
0 - 75	Base	----	3.60	14.62	100.00	0.00
TOTAL			24.60	100.00		

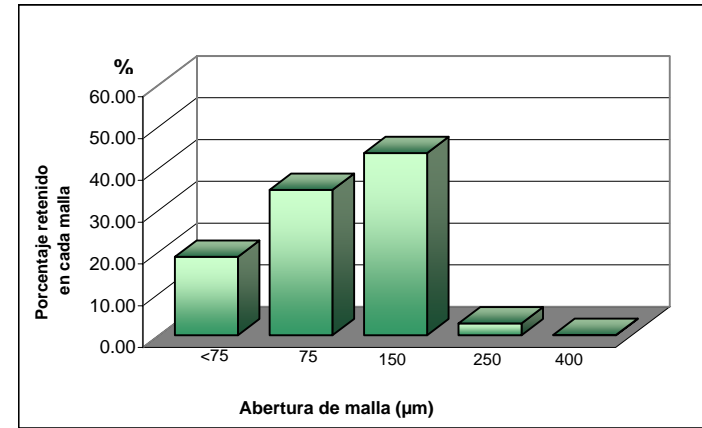
Gráfico 10.2.2. Distribución granulométrica
Fórmula N° 2



Cuadro 10.2.3. Propiedades estáticas: Distribución granulométrica Fórmula N° 3

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.01	0.06	0.06	99.94
250 - 425	60	250	0.68	2.80	2.86	97.14
150 - 250	100	150	10.68	43.63	46.48	53.52
75 - 150	200	75	8.51	34.77	81.25	18.75
0 - 75	Base	----	4.59	18.75	100.00	0.00
TOTAL			24.47	100.00		

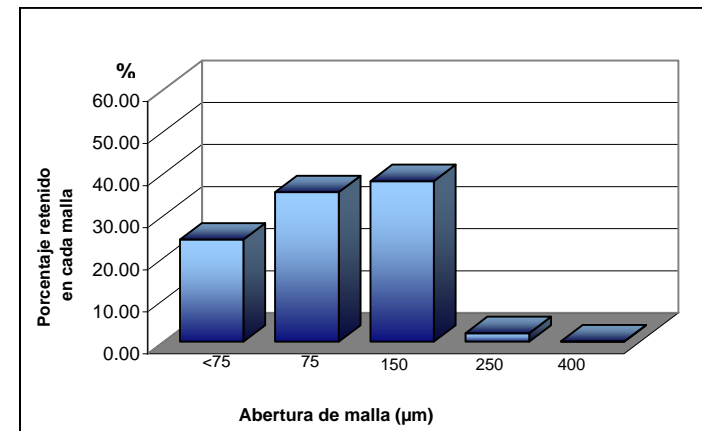
Gráfico 10.2.3. Distribución granulométrica Fórmula N° 3



Cuadro 10.2.4. Propiedades estáticas: Distribución granulométrica Fórmula N° 4

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.01	0.05	0.05	99.95
250 - 425	60	250	0.49	2.00	2.05	97.95
150 - 250	100	150	9.41	38.14	40.19	59.81
75 - 150	200	75	8.76	35.54	75.73	24.27
0 - 75	Base	----	5.98	24.27	100.00	0.00
TOTAL			24.66	100.00		

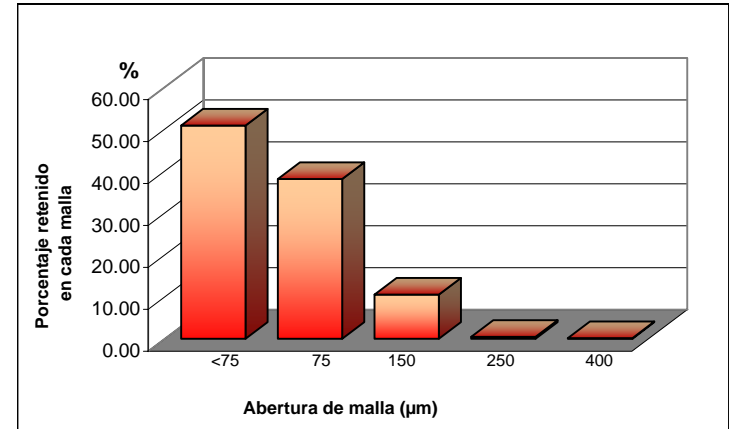
Gráfico 10.2.4. Distribución granulométrica Fórmula N° 4



**Cuadro 10.2.5 Propiedades estáticas: Distribución granulométrica
Fórmula N° 5**

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.03	0.11	0.11	99.89
250 - 425	60	250	0.11	0.45	0.56	99.44
150 - 250	100	150	2.53	10.52	11.08	88.92
75 - 150	200	75	9.14	38.07	49.15	50.85
0 - 75	Base	----	12.21	50.85	100.00	0.00
TOTAL			24.02	100.00		

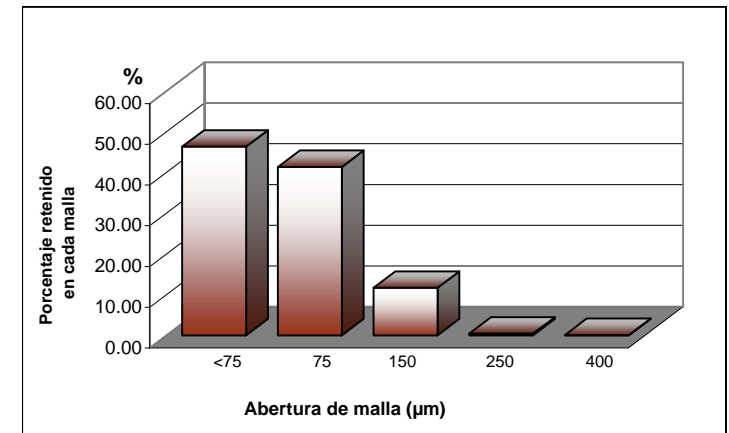
**Gráfico 10.2.5 Distribución granulométrica
Fórmula N° 5**



**Cuadro 10.2.6. Propiedades estáticas: Distribución granulométrica
Fórmula N° 6**

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.02	0.07	0.07	99.93
250 - 425	60	250	0.10	0.43	0.50	99.50
150 - 250	100	150	2.79	11.69	12.19	87.81
75 - 150	200	75	9.88	41.39	53.58	46.42
0 - 75	Base	----	11.08	46.42	100.00	0.00
TOTAL			23.87	100.00		

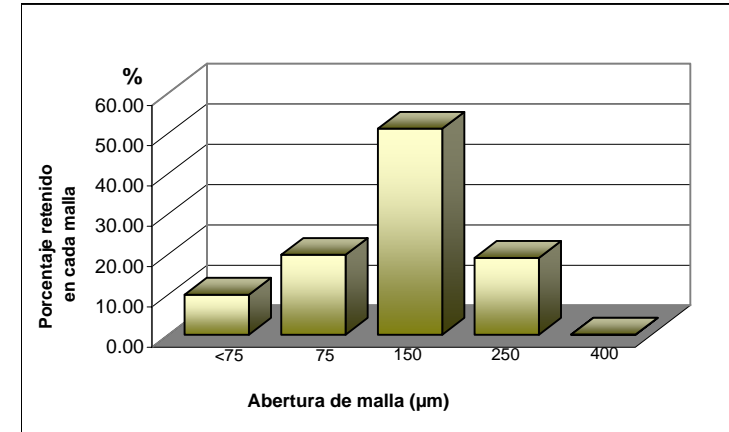
**Gráfico 10.2.6. Distribución granulométrica
Fórmula N° 6**



Cuadro 10.2.7. Propiedades estáticas: Distribución granulométrica Fórmula N° 7

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.00	0.01	0.01	99.99
250 - 425	60	250	4.65	19.07	19.08	80.92
150 - 250	100	150	12.47	51.13	70.22	29.78
75 - 150	200	75	4.84	19.85	90.07	9.93
0 - 75	Base	----	2.42	9.93	100.00	0.00
TOTAL			24.38	100.00		

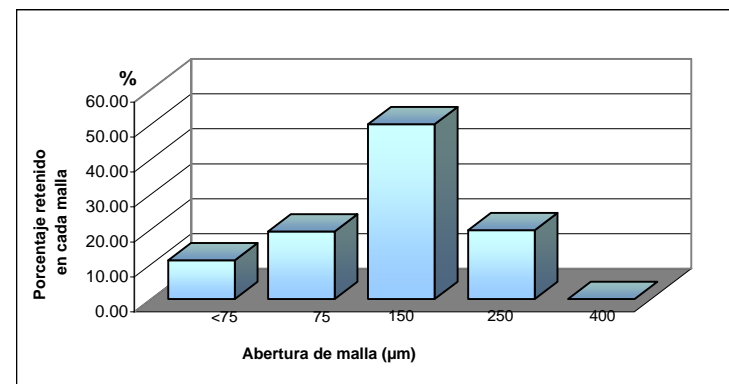
Gráfico 10.2.7. Distribución granulométrica Fórmula N° 7



Cuadro 10.2.8. Propiedades estáticas: Distribución granulométrica Fórmula N° 8

RANGO (µm)	N° de malla	Abertura de malla (µm)	Peso de muestra retenido en cada malla (g)	Porcentaje de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra retenido en cada malla (%)	Porcentaje acumulado de muestra que pasa a través de cada malla (%)
425 a más	40	425	0.00	0.02	0.02	99.98
250 - 425	60	250	4.80	19.67	19.69	80.31
150 - 250	100	150	12.19	49.94	69.63	30.37
75 - 150	200	75	4.71	19.31	88.94	11.06
0 - 75	Base	----	2.70	11.06	100.00	0.00
TOTAL			24.41	100.00		

Gráfico 10.2.8. Distribución granulométrica Fórmula N° 8



Cuadro 10.3.5.

Pruebas en la Fase de Compresión - Espesor .

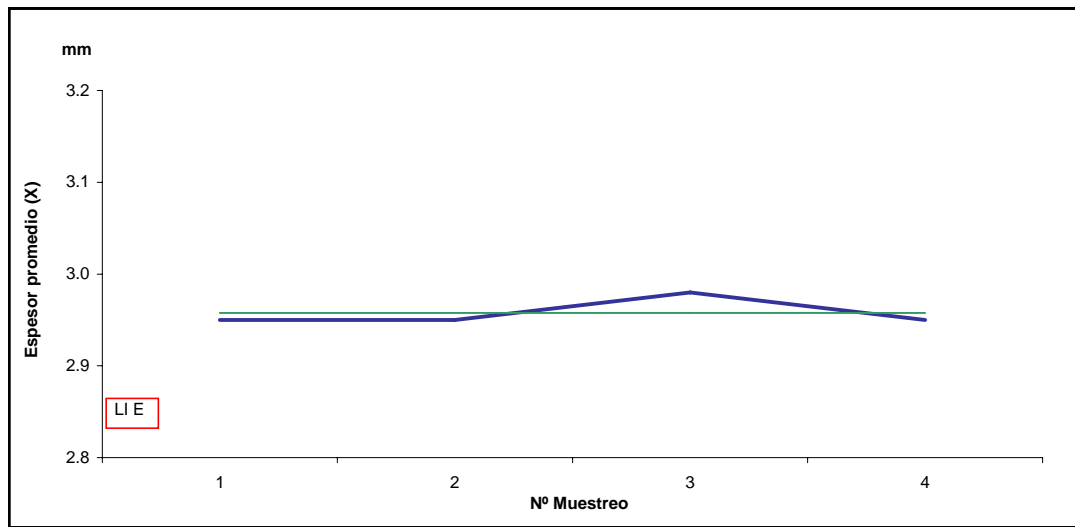
Fórmula A

Número de Muestreo	Datos (mm)										Promedio (X)	Desv. Est.
1	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.9	3.0	2.9	2.9	2.8	2.95	0.07
2	2.9	3.0	2.9	3.0	2.9	3.1	2.9	2.9	2.9	3.0	2.95	0.07
3	2.9	3.0	2.9	2.9	2.9	3.0	3.1	3.0	3.0	3.1	2.98	0.08
4	2.9	3.0	3.0	2.9	2.8	3.0	2.9	3.0	3.0	3.0	2.95	0.07
Promedio											2.96	0.07

Gráfico 10.3.5

Control de Medias - Espesor.

Fórmula A



Cuadro 10.3.6

Pruebas en la Fase de Compresión - Espesor .

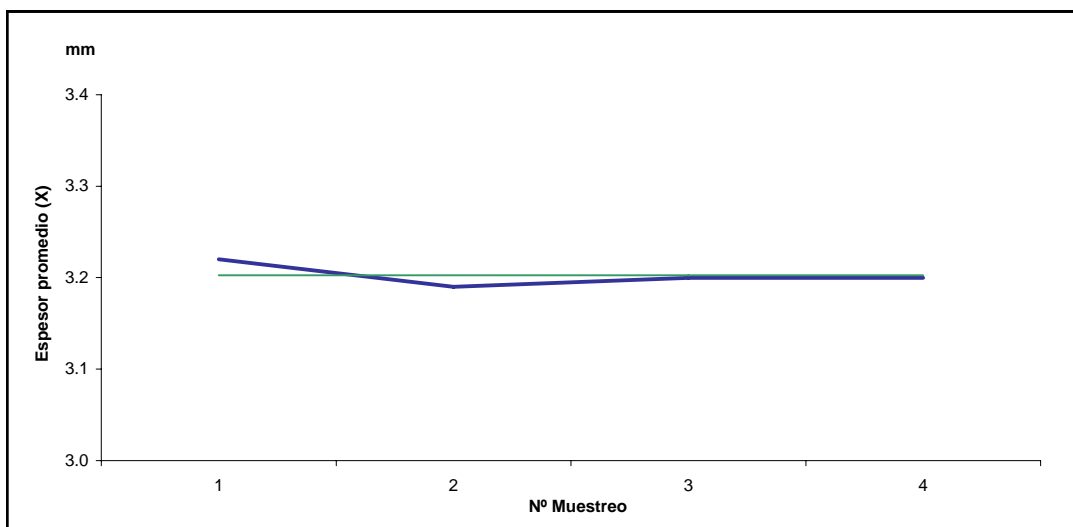
Fórmula B

Número de Muestreo	Datos (mm)										Promedio (X)	Desv. Est.
1	3.2	3.3	3.2	3.3	3.2	3.3	3.2	3.1	3.2	3.2	3.22	0.06
2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	3.2	3.19	0.03
3	3.2	3.3	3.2	3.2	3.1	3.1	3.2	3.2	3.3	3.2	3.20	0.07
4	3.2	3.1	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.3	3.20	0.05
Promedio											3.20	0.05

Gráfico 10.3.6

Control de Medias - Espesor.

Fórmula B

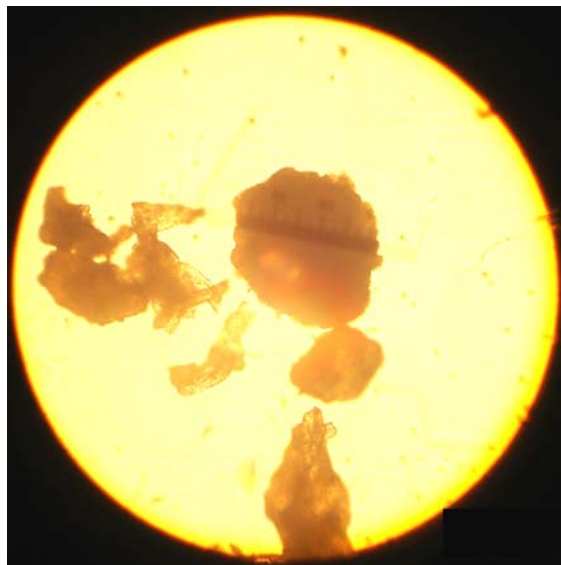


Vistas del microscopio WILD HEERBRUGG SWITZERLAND M11

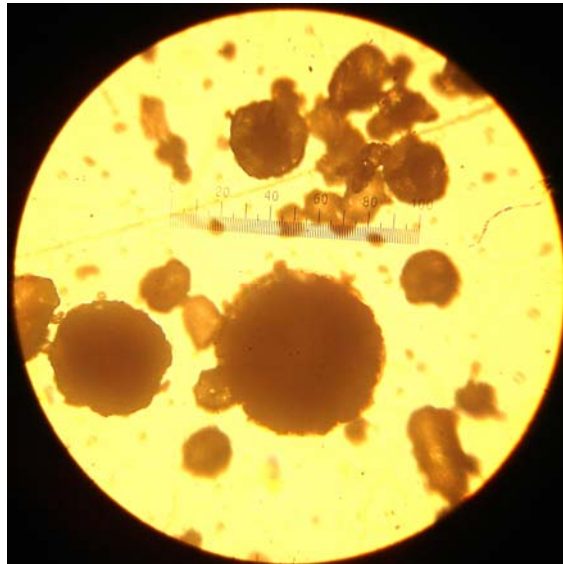
**Activo: Clorfenamina Maleato
Aumento: 200 X**



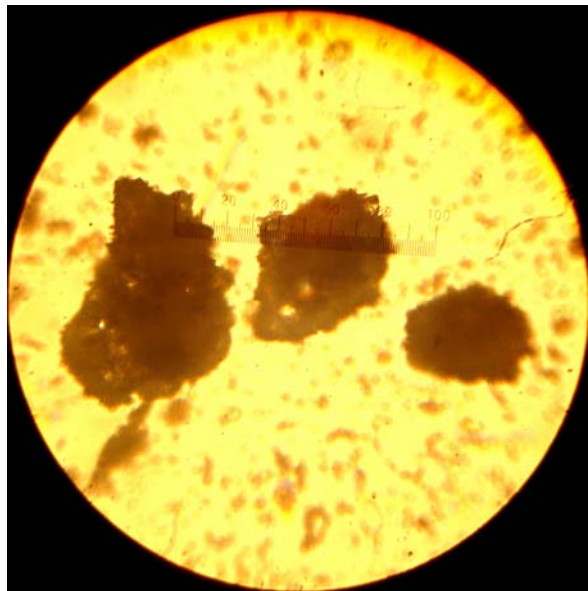
**Diluyente: Celulosa microcristalina
Aumento: 200 X**



Diluyente: Lactosa monohidratada spray dried
Aumento: 200 X



Diluyente: Fosfato dibásico de calcio
Aumento: 200 X



Diluyente: Almidón de maíz
Aumento: 200 X

