

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



**DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULAS USANDO TECNOLOGÍA DE
DIFRACCIÓN LÁSER**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:
LUIS ALONSO HERNÁNDEZ JACO**

**PARA OPTAR AL GRADO DE:
LICENCIATURA EN QUÍMICA Y FARMACIA**

FEBRERO 2006

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA



©2004, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

<http://virtual.ues.edu.sv/>

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTORA

Dra. María Isabel Rodríguez

SECRETARIA GENERAL

Lic. Alicia Margarita Rivas de Recinos

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANO

Lic. Salvador Castillo Arévalo

SECRETARIA

MSc. Miriam del Carmen Ramos de Aguilar

COMITÉ DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

COORDINADORA GENERAL

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

ASESORA DE ÁREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y VETERINARIA

Lic. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

ASESORA DE ÁREA DE APROVECHAMIENTO DE RECURSOS NATURALES

MSc. Sonia Maricela Lemus Martínez

DOCENTES DIRECTORES

Lic. Concepción Marina Vidaurre

Lic. Consuelo Isabel Molina Recinos

AGRADECIMIENTOS

A mis queridas asesoras: Licenciadas Concepción Marina Vidaurre y Consuelo Isabel Molina Recinos, por todo el tiempo, esfuerzo y consejos que han invertido en mí, gracias por confiar en mí y por darme la oportunidad de aprender y crecer.

A cada uno de los miembros del Departamento de Investigación y Desarrollo en Corporación Bonima S. A. de C. V. por brindarme su amistad, apoyo en la parte experimental de este trabajo y por hacerme sentir parte de ustedes en cada momento; en especial a Rosario Montano por su ayuda y palabras de aliento cuando más lo necesité.

A cada uno de los miembros de la iglesia Centro Evangelístico de las Asambleas de Dios por sus oraciones, apoyo, y ayuda; en especial a Mario y Daniel Landaverde, gracias por demostrarme que son mis amigos.

A mi tía Betty por patrocinar mi estadía en esta ciudad, gracias por tu amor, apoyo, consejos y esfuerzos.

DEDICATORIA

A mi Dios, creador de todo lo que existe, nada podría haber hecho sin tí. Ahora entiendo que mi vida es parte de tu plan perfecto, y que esta etapa alcanzada sólo es una oportunidad más que me has dado para servirte mejor sobre esta tierra.

Este logro también se lo ofrezco a mi familia, esperando que traiga honor y honra a sus vidas como una retribución al enorme esfuerzo, amor, dedicación y paciencia que me han brindado.

Papá gracias por enseñarme que todo lo bueno requiere un esfuerzo de nuestra parte, por sus consejos y oraciones que me han ayudado a llegar hasta este nivel.

Mamá gracias por aquellas noches que se desvelaba conmigo, dándome ese apoyo, por dedicar su tiempo a cuidarme, mamá gran parte de lo que ahora soy es gracias a usted, su vida me inspira a tener fe y esperanza.

A mi hermanita Karen, por ser un ejemplo y apoyo para mí, sé que llegarás muy lejos, tu amor y todo lo que has sembrado en mí no lo puedo pasar por alto, este logro también te pertenece.

A mis queridas tías Coralia y Zoily porque durante todo este proceso no dejaron que me diera por vencido, gracias por su amor y apoyo.

ÍNDICE

Capítulo	Página
RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	xiii
II. OBJETIVOS	
III. MARCO TEÓRICO	18
3.1 Tamaño de partícula	21
3.2 Distribución de tamaños de partículas	24
3.2.1 La media aritmética	25
3.2.2 La desviación estándar	25
3.2.3 La mediana geométrica	28
3.2.4 La superficie media	29
3.2.5 El volumen medio	29
3.2.6 El volumen de superficie media	30
3.3 Dispersión de luz	32
3.4 Teoría de Mie	33
3.5 Teoría de Rayleigh	34
3.6 Teoría de Fraunhofer	35
3.7 Inspección, preparación, dispersión y concentración de la muestra	40
3.7.1 Inspección de la muestra	40
3.7.2 Preparación de la muestra	40
3.7.3 Dispersión de la muestra	41
3.7.4 Concentración de la muestra	42

IV. DISEÑO METODOLÓGICO	45
4.1 Investigación Bibliográfica	45
4.2 Investigación de campo	45
4.3 Investigación de laboratorio	46
4.3.1 Inspección de la muestra	46
4.3.2 Preparación y dispersión de la muestra	48
4.3.3 Concentración de la muestra	48
4.3.4 Búsqueda de los parámetros más adecuados	49
4.3.5 Comprobación de la repetibilidad	50
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
5.1 Búsqueda experimental de parámetros instrumentales	52
5.2 Determinación de la repetibilidad de los métodos	150
5.3 Comprobación de la repetibilidad de los métodos entre analistas	199
5.4 Estandarización de los métodos	247
VI. CONCLUSIONES	255
VII. RECOMENDACIONES	257
BIBLIOGRAFÍA	
GLOSARIO	
ANEXOS	

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°

1	Métodos de medición - Ventajas y desventajas
2	Esquemas de un instrumento típico de difracción
3	Esquema de difracción por métodos secos
4	Líquidos de dispersión para el método de difracción láser
5	Repetibilidad
6	Equipos
7	Materiales
8	Reactivos
9	Solubilidades
10	Traducción de palabras en inglés

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

USP	Farmacopea de los Estados Unidos
nm	Nanómetros
°	Grados
°C	Grados Celsius
m	Metros
$I(\theta)$
$I(r)$	Intensidad espacial
%	Por ciento
mg	Miligramos
M	Molar
g	Gramos
mL	Mililitros
m ²	Metros cuadrados
cm ³	Centímetros cúbicos
cm ²	Centímetros cuadrados
SMD	Diámetro medio de Sauter
VMD	Diámetro medio de volumen
mm	Milímetros
Copt	Concentración óptica
ms	milisegundos
RSD	Desviación estándar relativa

RESUMEN

Se realizó un estudio sobre la determinación del tamaño de partículas de diez principios activos que se usan para la elaboración de diferentes formas farmacéuticas, para lo cual, se utilizó un difractor láser, en el cual se buscó estandarizar métodos instrumentales para cada principio activo en particular.

Los principios activos fueron clasificados de acuerdo a su solubilidad en agua, luego, fueron inspeccionados en forma visual y microscópica, con lo que se logró identificar las principales características de los polvos y también encontrar el rango aproximado de su tamaño de partículas. Con esta clasificación se pudo escoger a cinco principios activos que fueron analizados bajo un método instrumental en condiciones secas, variando parámetros instrumentales como la presión de aire comprimido, porcentaje de alimentación de la muestra, entre otros. De igual forma se escogieron cinco principios activos que fueron analizados bajo un método instrumental en condiciones húmedas (en agua); variando en cada prueba parámetros como el porcentaje de agitación, porcentaje de ultrasonido, entre otros. Todo esto para lograr estandarizar un método instrumental adecuado para cada principio activo en particular.

Al contar con las condiciones y parámetros instrumentales con los cuales se logró determinar el tamaño de partículas, de forma tal que las curvas y tablas brindaran información cercana a una forma normal logarítmica, fácilmente interpretable en cada uno de los métodos, se logró establecer la repetibilidad de los métodos, calculando el RSD de los resultados obtenidos para el x_{10} , x_{50} y x_{90} del total de ocho mediciones realizadas bajo las mismas condiciones establecidas en el método encontrado; dicho RSD debería cumplir con las especificaciones dadas por la ISO 13320-1.

Establecida la comprobación de la repetibilidad de los métodos se pudo comprobar la reproducibilidad de éstos entre analistas.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende recopilar la información necesaria para aplicar y fundamentar el uso de la técnica de difracción láser en la caracterización de tamaños de partículas de principios activos usados en formulaciones de productos farmacéuticos, tomando como base el trabajo experimental que se realizó haciendo uso de un difractor láser modelo H1520 de la marca Helos Sympatec, en el cual, se llevaron a cabo una serie de análisis, utilizando sistemas de dispersión de polvos en métodos secos y húmedos, de una manera sistemática hasta encontrar un método apropiado para determinar la distribución del tamaño de partículas de cada materia prima contemplada en esta investigación, las cuales se detallarán más adelante.

Las características de determinados productos dependen fundamentalmente del tamaño de las partículas o la superficie de cada partícula individual, del material base o la materia prima empleada. Para mejorar la rentabilidad de un proceso o la calidad del producto es necesario realizar medidas cuantitativas del tamaño de las partículas, en los laboratorios de Control de Calidad o Desarrollo. El creciente deseo de optimizar los procesos de fabricación o características de los materiales, conduce necesariamente al hecho de exigir altas especificaciones a los aparatos para la determinación del tamaño de partícula o distribución de tamaños, así como ampliar los límites actuales de aplicación de los equipos mediante un perfeccionamiento tecnológico.

Dado que los requisitos que se exigen de un aparato de análisis son muy diversos, un laboratorio de mediciones bien equipado necesita para el análisis del tamaño de partículas toda una serie de aparatos de medición que se caracterizan por su acoplamiento exacto a las particularidades de los productos.

Los métodos de difracción láser son hoy en día ampliamente usados para la determinación del tamaño de partícula, en muchas aplicaciones diferentes. El éxito de la técnica está basado en el hecho que puede ser aplicado a varios tipos de sistemas de partículas, es rápido y puede ser automático y están disponibles una variedad de instrumentos comerciales. Aún con todo el uso apropiado del instrumento y la interpretación de los resultados requieren de las precauciones necesarias. ⁽⁴⁾

Por lo tanto, en el presente trabajo se dan los lineamientos y datos de la investigación, esquematizados de manera tal que futuros investigadores puedan tener una idea clara de cómo varían las distribuciones de tamaños de partículas para cada principio activo en particular, así como también al cambiar los parámetros de dispersión.

Toda la parte experimental se presenta en forma de gráficos y tablas que reflejan de una manera más comprensible los resultados obtenidos.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar el tamaño de partículas usando tecnología de difracción láser

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2.2.1 Encontrar experimentalmente los parámetros más adecuados del método para lograr obtener curvas de distribución de frecuencias definidas, que permitan una correcta interpretación de los resultados.

2.2.2 Establecer la repetibilidad del método haciendo por lo menos ocho repeticiones de cada muestra, para cada materia prima.

2.2.3 Comprobar la reproducibilidad del método entre analistas.

2.2.4 Estandarizar métodos para la determinación del tamaño de partículas de diez principios activos, usando un difractor láser Helos Sympatec H1520.

CAPÍTULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

No es posible discutir racionalmente el tamaño de una partícula o cualquier distribución asociada con los tamaños de un conjunto de partículas sin primero considerar las características tridimensionales de la partícula misma. Esto es porque el tamaño de partícula es expresado tanto en términos de características de dimensión lineal derivadas de su forma o en términos de su superficie o volumen proyectados. Como se presentará, algunos métodos de expresión de tamaño de partícula descartan cualquier concepto de la forma de la partícula y en cambio expresan el tamaño en términos de algún tipo equivalente de tamaño esférico. ⁽¹⁾

Un punto apropiado de inicio para una discusión de la forma de la partícula puede ser encontrado en la Prueba general USP <776> (ver figura 1) En la interpretación del aspecto de la forma de este particular procedimiento de prueba, la USP requiere que para partículas irregularmente formadas, la caracterización del tamaño de partículas debe también incluir información sobre la forma de la partícula.

El método general define varios descriptores de la forma de la partícula (ver figura 2)

Las definiciones de la USP de estos parámetros de forma son: ^(1, 7)

- Acicular: Partículas como aguja, delgada de similar anchura y espesor
- Columnar: Partícula delgada, larga con un ancho y espesor que son más grandes que los de una partícula acicular.
- Hojuela: Partícula plana, delgada de similar longitud y anchura
- Lámina: Partícula plana de similar longitud y ancho, pero con espesor más grande que las hojuelas

- Cubo: partículas de similar longitud, ancho y espesor, las partículas cúbicas y esféricas están incluidas

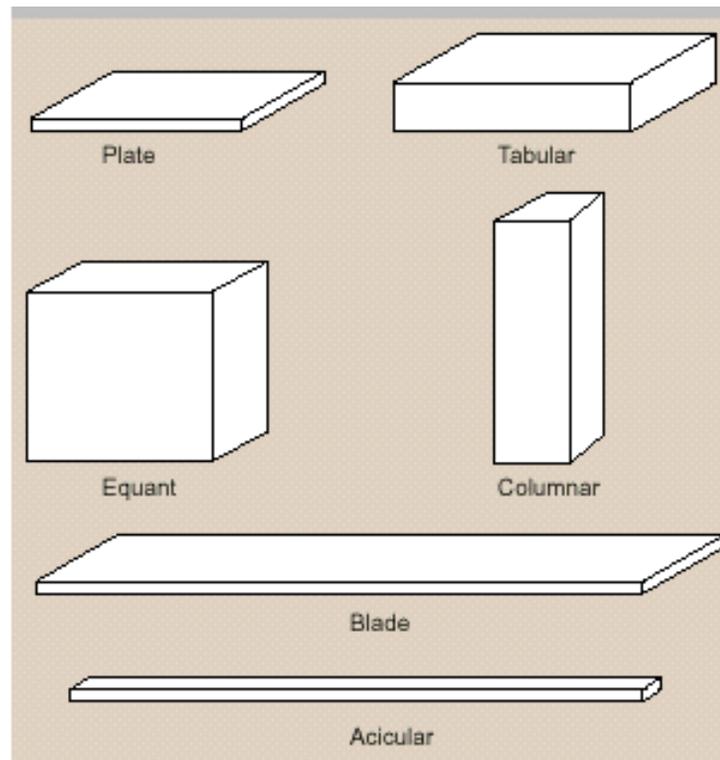


Figura 1: Descripción de la forma de la partícula como lo define la USP

En la práctica ordinaria, raramente se observan partículas discretas (individuales), pero típicamente es confrontado con partículas que tienen agregados o aglomerados en más estructuras complejas. La USP provee varios términos que describen cualquier grado de asociación:

- Laminar: láminas apiladas
- Agregado: masa de partículas adheridas
- Aglomerado: Partículas fusionadas o unidas como con cemento
- Conglomerado: Mezcla de 2 ó más tipos de partículas

La condición de la partícula también puede ser descrita por otras series de términos:

- Ejes: Angular, redondeado, liso, agudo, fracturado
- Óptica: Color, transparente, trasluciente, opaco
- Defectos: Oclusiones, inclusiones

Además, las características de superficie pueden ser descritas así:

- Agrietada: dividida parcial, rotura o fisura
- Lisa: libre de irregularidades, rugosidad o proyecciones
- Poros: Que tienen aberturas o pasadizos
- Áspera: Llena de baches, dispareja, no lisa
- Lleno de hoyo: Pequeñas indentaciones

Los descriptores farmacéuticos de la forma de la partícula son derivados del concepto general de cristalografía. La forma exacta adquirida por un cristal dependerá de varios factores tal como la temperatura, presión y composición de la solución cristalizante. No obstante, la precipitación de un compuesto dado generalmente crea una forma característica o contorno. Debido a que las caras de un cristal debe reflejar la estructura interna del sólido, los ángulos entre cualquiera de las dos caras de un cristal permanecerán iguales aún si el crecimiento del cristal es acelerado o retardado en una dirección u otra (ver figura 2) Los cristalógrafos ópticos usualmente catalogarán las varias caras del cristal y documentan los ángulos entre ellos como ellos identifican el sistema del cristal a que la partícula dada pertenece. Cuando la partícula está bien formada, una descripción de elementos simétricos también es recopilada.

Para muchos individuos, sin embargo, el concepto de descriptores de forma cualitativa ha resultado inadecuado, y esta deficiencia ha necesitado de la definición de más coeficientes de forma cuantitativamente definidos.

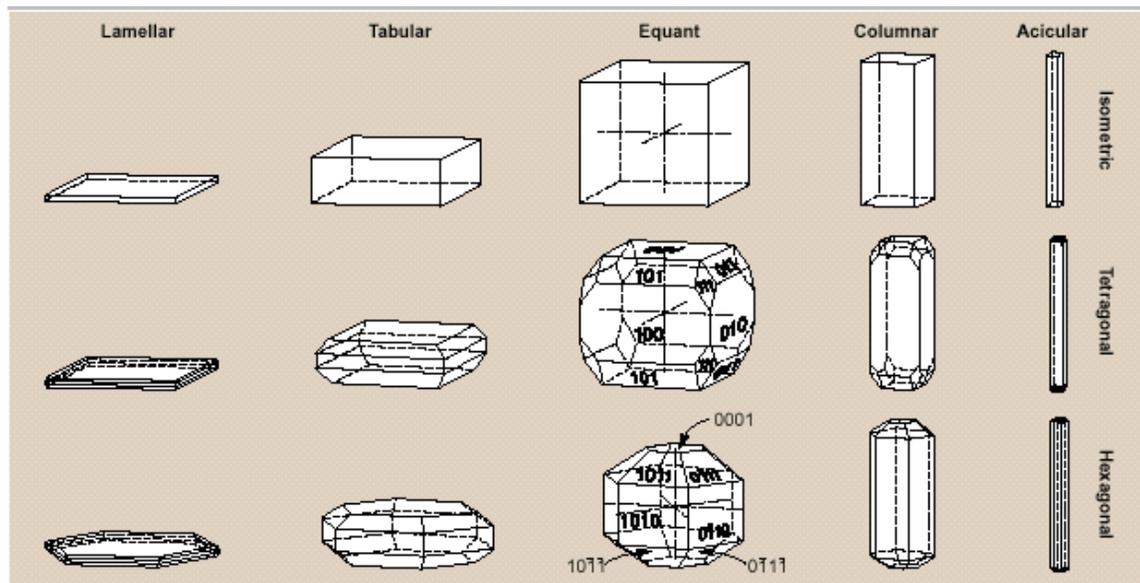


Figura 2: El crecimiento a lo largo de ciertas direcciones del cristal puede alterar profundamente el hábito característico de varios cristales.

3.1 Tamaño de Partícula ⁽¹⁾

Realmente no es posible continuar una discusión de la forma o tamaño de la partícula sin primero desarrollar las definiciones del diámetro de la partícula. Este paso es, por supuesto, más bien trivial para una partícula esférica, porque su tamaño está únicamente determinado por su diámetro. Para partículas irregulares, sin embargo, el concepto de tamaño requiere la definición para uno o más parámetros.

Algunas veces es más conveniente discutir el tamaño de partícula en términos de diámetros derivados tal como un diámetro esférico que es en alguna manera equivalente a algún tamaño propio de la partícula. Estas últimas propiedades son calculadas midiendo una propiedad dependiente del tamaño de la partícula y relacionándola a una dimensión lineal.

Ciertamente las mediciones de tamaños de partículas más comúnmente usadas son la longitud (la dimensión más grande de eje a eje de una partícula orientada paralela a la escala ocular) y la anchura (la dimensión más grande de la partícula medida en ángulos directos a la longitud) Intuitivo a estas propiedades pueden ser, sus definiciones se presentan aún mejor en la figura 3a. Estrechamente relacionado a estas propiedades están otros dos descriptores de tamaño de partícula: El diámetro de Feret, que es la distancia entre las líneas imaginarias paralelas, tangentes a una partícula aleatoriamente orientada y perpendicular a la escala ocular, y el diámetro de Martin, que es el diámetro de la partícula en el punto que divide una partícula aleatoriamente orientada en dos áreas proyectadas por igual (ver figura 3b)

El sistema de coordenadas asociado con la medición está implícito en las definiciones de la longitud, anchura, diámetro de Feret, y diámetro de Martin, porque la magnitud de estas cantidades requiere de algún punto de referencia. Como tal, estos descriptores son más útiles cuando se discute el tamaño de partícula medido por microscopio porque las partículas están inmóviles.

Definir los descriptores del espacio por volteo libre de las partículas es considerablemente más difícil, y por lo tanto, requiere la definición de una serie de descriptores de partícula derivados. Sin embargo, dada la popularidad de las técnicas

tales como el detector de la zona eléctrica o el dispersor de luz láser, las afirmaciones derivadas del diámetro de la partícula son extremadamente útiles.

Todos los descriptores derivados para el tamaño de partícula comienzan con la homogenización de los descriptores de la longitud y anchura en una esfera o círculo equivalente y hace uso de las ecuaciones geométricas ordinarias asociadas con el derivado equivalente. (1)

Por ejemplo, el diámetro del perímetro, se define como el diámetro de un círculo que tiene el mismo perímetro como la silueta de la partícula proyectada. El diámetro de superficie es el diámetro de una esfera que tiene la misma área de superficie que la partícula, y el diámetro de volumen se define como el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen que la partícula. Uno de los descriptores derivados más ampliamente usados es el diámetro de un círculo que tiene la misma área que el área proyectada de la partícula que descansa en una posición estable. El concepto de diámetro de área proyectada se ilustra en la figura 3c. (1)

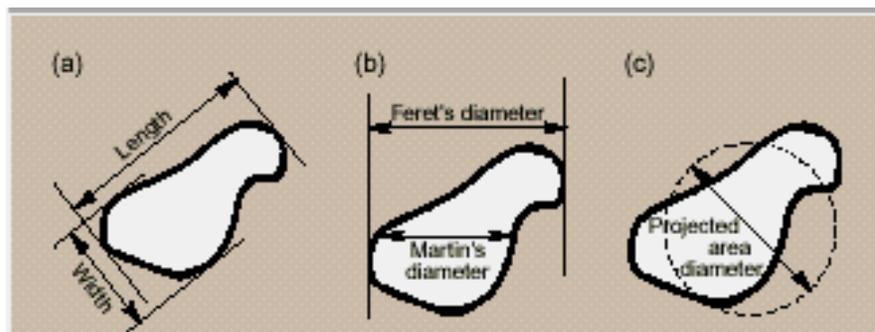


Figura 3: Algunos descriptores del tamaño de partículas comúnmente usados.

Otros varios descriptores derivados del diámetro de partícula han sido usados para varias aplicaciones. Por ejemplo, el diámetro del tamiz es el ancho de la mínima abertura cuadrada a través de la cual la partícula pasará. Otros descriptores que han sido usados son el diámetro de arrastre, que es el diámetro de una esfera que tiene

la misma resistencia al movimiento como la partícula en un fluido de la misma viscosidad y la misma velocidad; el diámetro de caída libre, que es el diámetro de una esfera que tiene la misma densidad y la misma velocidad de caída libre como la partícula en un fluido de la misma densidad y viscosidad; y el diámetro de Stock, que es el diámetro de caída libre de una partícula en la región de flujo laminar.

3.2 Distribución de tamaños de partículas ⁽¹⁾

Todos los analistas saben que las partículas que constituyen muestras reales de sustancias pulverizadas no consisten de un tipo singular, pero en cambio, generalmente, exhibirán un rango de formas y tamaños.

Las determinaciones de tamaño de partícula por tanto, son emprendidas para obtener información acerca de las características de un conjunto de partículas. Además, debido a que las partículas estudiadas no son del mismo tamaño exacto, se requiere información acerca del promedio.

Uno podría imaginar la situación en la que una curva en forma de campana es encontrada para describir la distribución de tamaños de partícula en una muestra hipotética; este tipo de sistema es conocido como la distribución normal. Las muestras conforme a las características de una distribución normal están descritas completamente por un tamaño medio de partícula, y la desviación estándar. La tabla 1 presenta un ejemplo de una muestra que exhibe una distribución normal en la que 3,000 partículas han sido clasificadas de acuerdo a un determinador indefinido de su tamaño. En la representación de los datos usados, el número de partículas en cada

fracción de tamaño se identifica, y entonces uno calcula el porcentaje de partículas en cada fracción de tamaño. Este cálculo produce el histograma de tamaño de partícula (ver figura 4a) El número de frecuencia ordinariamente es usado para construir una distribución acumulativa, la cual puede ser ascendente o descendente que depende de la naturaleza del estudio y qué información se requiere

(ver figura 4b) ⁽¹⁾

3.2.1 La media aritmética

La media aritmética del conjunto de diámetros de partículas es calculada usando la relación

$$d_{av} = \sum nd_i / \sum n \quad [1]$$

en la que d_{av} es la media aritmética del conjunto de diámetros y n es el número de partículas que tienen un diámetro igual a d_i .

3.2.2 La desviación estándar

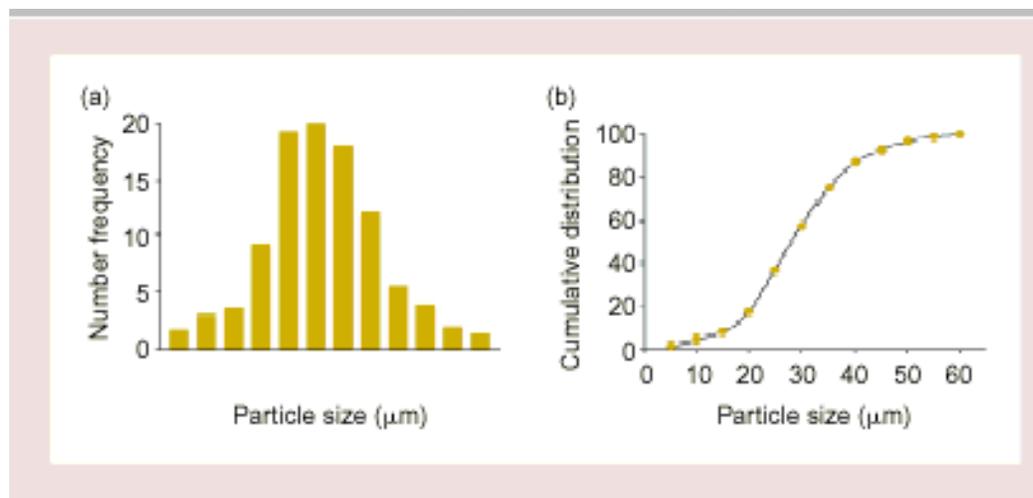
en la distribución, entonces es calculada usando

$$\sigma = [(d_{av} - d_i)^2 / n]^{1/2} \quad [2]$$



Tabla 1: Composición de una muestra hipotética que representa una distribución normal.

Tamaño μm	Número en la clase	Número de frecuencia	Porcentaje menos que	Porcentaje más grande que
5	50	1.67	1.67	98.33
10	90	3.00	4.67	95.33
15	110	3.67	8.33	91.67
20	280	9.33	17.67	82.33
25	580	19.33	37.00	63.00
30	600	20.00	57.00	43.00
35	540	18.00	75.00	25.00
40	360	12.00	87.00	13.00
45	170	5.67	92.67	7.33
50	120	4.00	96.67	3.33
55	60	2.00	98.67	0.00
60	40	1.33	100.00	
Total	3000	100.00		

**Figura 4:** Representaciones del tamaño de partículas para un distribución normal hipotética. Las presentaciones son (a) la distribución de frecuencia y (b) la distribución acumulativa.

En el ejemplo mostrado en la tabla 1, se calcula que $d_{av} = 30.2 \mu\text{m}$ y que $\sigma = 1.1$

El valor más comúnmente incidente en la distribución es la moda, que es el valor en el que la representación de la frecuencia es un valor máximo. La mediana divide la

curva de frecuencia en dos partes iguales en el que la representación acumulativa es igual al 50%. En una distribución rigurosa normal, la media, moda y mediana tienen el mismo valor. Para una distribución ligeramente sesgada, la siguiente relación aproximada cabe:

$$\text{La media} - \text{la moda} = 3[\text{la media} - \text{la mediana}] \quad [3]$$

Debería ser altamente ventajoso si las distribuciones del polvo podrían describirse por la función de la distribución normal, porque todos los procedimientos estadísticos desarrollados por las distribuciones Gaussianas podrían ser usados para describir las propiedades de la muestra. Sin embargo, a menos que el rango de tamaños de partícula sea extremadamente estrecho, la mayoría de muestras de polvo no pueden ser descritas adecuadamente, por la función de la distribución normal. La distribución de tamaño de la mayoría de muestras de polvo real usualmente es sesgada hacia el extremo más grande de la escala de tamaño de partícula. Tales polvos son mejor descritos por el tipo de distribución normal logarítmica. Esta terminología surgió porque cuando la distribución de la partícula es trazada por medio del logaritmo del tamaño de partícula la curva bifurcada es transformada en una distribución cercanamente parecida a una distribución normal (ver figura 5) ⁽¹⁾

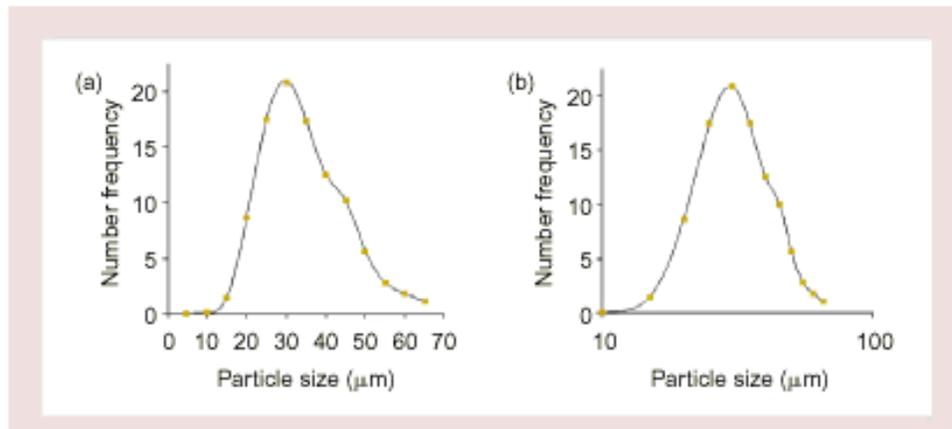


Figura 5: Representaciones del tamaño de partícula para un distribución logarítmica-normal hipotética, planteada sobre (a) una escala lineal y sobre (b) una escala logarítmica.

La distribución en una representación normal logarítmica puede ser completamente especificada por dos parámetros: La mediana geométrica del tamaño de partícula (d_g) y la desviación estándar en la media geométrica (σ_g)

3.2.3 La mediana geométrica

La mediana geométrica es el tamaño de partícula perteneciente al valor del 50% en la distribución acumulativa y es calculado usando

$$d_g = \text{antilog} \left[\frac{\sum n \log(d_i)}{\sum n} \right] \quad [4]$$

en la que n es el número de partículas que tienen tamaño de partícula igual a d_i . Dos muestras que tienen valores idénticos de d_g y σ_g puede decirse que han sido dibujadas desde la misma población total y exhibe propiedades de las características de la población total. ⁽¹⁾

En muchas aplicaciones, los resultados de tamaño de partícula son presentados trazando la frecuencia acumulativa de datos en una escala logarítmica. Si una línea recta se obtiene, la distribución de tamaño de partícula se dice que obedece la

función logarítmica normal. El valor de d_g es igual al valor del 50% de la distribución acumulativa. El valor de σ_g es obtenido dividiendo el valor del 84.1% de la distribución por el valor del 50%.

Aunque la distribución en la representación logarítmica normal se especifica completamente por la mediana geométrica del tamaño de partícula y la desviación estándar de la media geométrica, un número de otros valores promedio han sido derivados para definir sus propiedades útiles. Estos valores son especialmente útiles cuando el significado físico de la mediana geométrica del tamaño de partícula no está claro, la media aritmética (d_{av}) del tamaño de partícula es definido como la suma de todos los diámetros de partícula dividido por el número total de partículas y es calculado usando la ecuación 1.

3.2.4 La superficie media

La superficie media (d_s) del tamaño de partícula se define como el diámetro de una partícula hipotética que tiene un área de superficie promedio y es calculada usando

$$d_s = [(\sum n d_i^2) / \sum n]^{1/2} \quad [5]$$

3.2.5 El volumen medio

El volumen medio (d_v) del tamaño de partícula, es el diámetro de una partícula hipotética que tiene un volumen promedio, y es obtenido desde

$$d_v = [(\sum n d_i^3) / \sum n]^{1/3} \quad [6]$$

3.2.6 El volumen de superficie media

El volumen de superficie media (d_{vs}) del tamaño de partícula, es el tamaño promedio basado en la superficie específica por unidad de volumen, y es calculado usando

$$d_{vs} = (\sum nd_i^3)/(\sum nd_i^2) \quad [7]$$

Para la distribución trazada en la figura 5, uno puede calcular que $d_g = 32.91 \mu\text{m}$, $d_{av} = 34.42 \mu\text{m}$, $d_s = 35.93 \mu\text{m}$, $d_v = 37.43 \mu\text{m}$ y $d_{vs} = 40.62 \mu\text{m}$ (1)

Varios tipos de magnitudes de interés físico han sido anexadas a las varias expresiones del tamaño de partícula. Para reacciones químicas, la superficie media es importante, aunque para los pigmentos el valor del volumen medio es el parámetro apropiado. El depósito de partículas en el tracto respiratorio está relacionado con el peso del diámetro promedio, y la disolución de la materia de partículas está relacionada con el volumen de superficie medio. (1)

Las distribuciones de tamaño de partículas pueden ser clasificadas de acuerdo a la masa (o volumen) de las partículas contenidas dentro de una banda de tamaño dado o al número de partículas contenidas en la misma banda de tamaño. Con sustancias que tienen valores de densidad real, la distribución del mismo conjunto de partículas puede mirarse muy diferente dependiendo de cómo son graficados los datos.

La figura 6 muestra la frecuencia y los gráficos de la distribución acumulativa para las mismas muestras, pero los datos han sido separadamente procesados en términos de la masa y el número de partículas.

Desafortunadamente, no toda la muestra pulverizada está caracterizada por la existencia de una distribución singular, y el carácter de las muestras reales puede ser muy complicado. El reconocimiento de la existencia de distribuciones multimodales no siempre es un proceso directo, pero su existencia varias veces puede detectarse graficando los datos sobre papel probabilístico logarítmico. La existencia de más de una población de partículas está indicada por un cambio en la pendiente de la línea. La figura 7 muestra una distribución singular logarítmica normal y una muestra multimodal que consta de dos poblaciones cuyas medias están diferenciadas por aproximadamente el 50%. La ruptura en el trazo logarítmico es claramente evidente, pero si alguien simplemente traza la última muestra en una vista de frecuencia o una vista acumulativa, uno no debería ser capaz de detectar la existencia de dos poblaciones de tamaño de partícula en la misma muestra. (1)

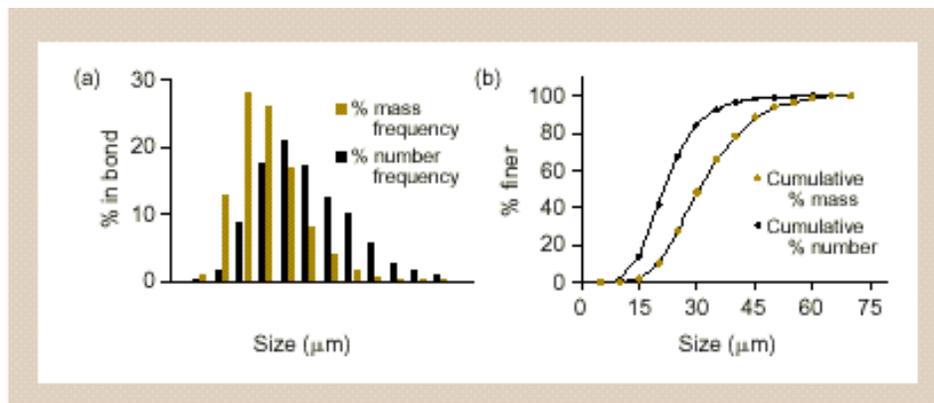


Figura 6: Representaciones del tamaño de partícula para un distribución logarítmica-normal hipotética. Representadas están (a) la distribución de frecuencia y (b) la distribución acumulativa. Cada una contiene la diferencia obtenida cuando se procesan los datos en términos del número de partícula o la masa de la partícula.

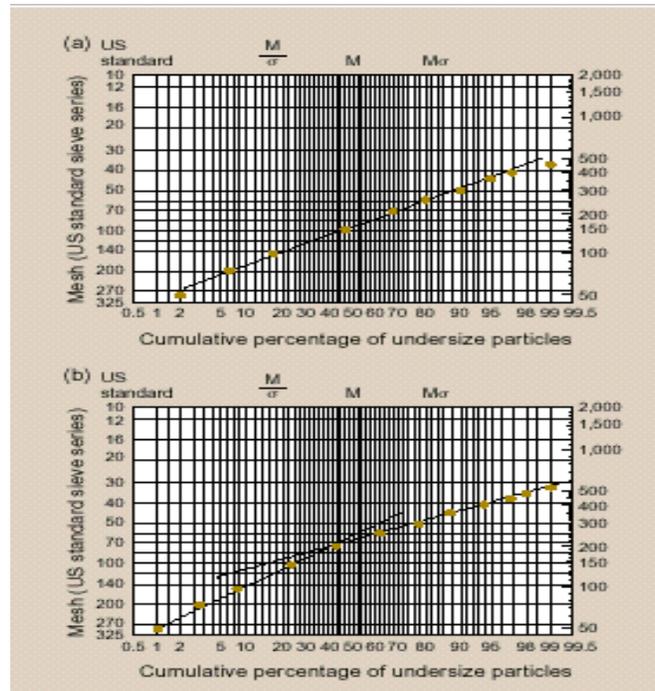


Figura7: Representaciones del tamaño de partícula ploteadas en un formato probabilístico-logarítmico para (a) una distribución logarítmica-normal hipotética singular y (b) una muestra hipotética que contiene dos distribuciones normales logarítmicas cuyos promedios de tamaño de partícula difieren por el 50%.

3.3 Dispersión de luz ⁽³⁾

La dispersión de la luz es una técnica popular usada para determinar la distribución del tamaño de partícula de un material. En general, la intensidad dispersante detectada por un detector puesto a una distancia mucho más grande que el tamaño del dispersor (la partícula) es el resultado de la radiación electromagnética dispersada de diferentes porciones de la partícula iluminada por una fuente de luz monocromática. Este patrón o modelo de la intensidad dispersante es específico para un material con ciertas propiedades físicas y distribución de tamaño de partícula. Aplicaciones analíticas rigurosas para determinar la distribución del tamaño de partícula de los materiales están solamente disponibles para partículas esféricas y en

forma de barra usando las ecuaciones de Maxwell. La teoría de Mie es la solución más rigurosa para la luz dispersada por una esfera. Para partículas más pequeñas que la longitud de onda de la luz incidente, la teoría de Mie es reducida a la teoría de Rayleigh. Cuando las partículas son mucho más grandes que la longitud de onda de la luz incidente, la teoría de Mie se simplifica a la teoría de Fraunhofer.

Los instrumentos modernos de dispersión de luz usados para medir la distribución de tamaño de partícula se basan principalmente en la teoría de Mie para obtener resultados analíticos. Así, las suposiciones básicas para los instrumentos es que las partículas son esferas perfectas. Las partículas irregularmente formadas son muy difíciles para dimensionar a causa de la necesidad de múltiples parámetros de deconvolución. (ver el glosario)

3.4 Teoría de Mie ⁽³⁾

De acuerdo a la teoría de Mie, el patrón de dispersión angular es simétrico a lo largo del eje de la luz incidente para esferas perfectas. Es decir, el patrón de dispersión de luz es el mismo para los mismos valores absolutos del ángulo dispersante. Hay otros rasgos interesantes para la luz dispersada por una esfera. Uno de ellos es que la intensidad de la luz es más grande para una esfera más grande en el mismo ángulo dispersante. Esto implica que las partículas más grandes pueden ser distinguidas de las pequeñas por la fuerza de la luz reflejada de sus superficies en el mismo ángulo. Además, la intensidad de la luz capta más bajo mientras que el ángulo de dispersión aumenta. Sin embargo, esta tendencia de la dependencia angular de la intensidad de luz se reduce cuando las partículas son muy pequeñas (en el rango del nm). Las

intensidades de luz angulares dispersadas son indistinguibles una de otra cuando las partículas son más pequeñas de 50 nm. Otra característica para la dispersión de luz de una esfera es que hay máximos y mínimos para la intensidad de la luz angular observada. El patrón es característico para una partícula de un tamaño dado.

Aunque la distribución (patrón) de la intensidad de luz angular (flujo) es una función complicada de muchas variables, la mayoría son constantes conocidas en una medición instrumental directa. Así, mientras se obtiene la distribución del flujo de la luz, el tamaño de partícula (diámetro) puede ser resuelto.

3.5 Teoría de Rayleigh

Para las partículas más pequeñas que la longitud de onda de la luz incidente, la teoría de Mie se puede simplificar a la teoría de Rayleigh. En esta simplificación, la interferencia intrapartícula, que conduce a la oscilación de la intensidad de luz angular dispersada puede ser aproximada con una función de primer orden, por un factor dispersante de forma. Los factores dispersantes de forma para muchas formas regulares se han derivado y están disponibles en la literatura. Los fórmulas analíticas para las formas regulares son mucho más simples de solucionar que la teoría de Mie. La otra gran ventaja al usar los factores de forma es que las ecuaciones analíticas son independientes del índice de refracción del material. El tamaño y la forma son las únicas variables para un ajuste experimental predeterminado. Para las partículas pequeñas uniformemente formadas, la forma se conoce (y la solución analítica existe para la forma particular), la distribución de tamaño puede ser obtenida.

Para el rango de longitud de onda de luz visible, esta teoría se puede utilizar para las partículas con tamaños de hasta 100 nm.

3.6 Teoría de Fraunhofer

Cuando la partícula es mucho más grande que la longitud de onda de la luz o los materiales son altamente absorbentes, el efecto del eje (difracción) de partículas contribuye más a la luz dispersada total. Para la fuente de luz en una distancia relativamente lejos de las partículas y cuando los rayos de luz son homogéneamente paralelos, sólo ocurre la difracción de Fraunhofer. Si las partículas también tienen índices refractivos muy diferentes de el del medio (el índice de refracción relativo $n \sim < 1.2$), o son altamente absorbentes (típicamente con coeficientes de absorción > 0.5), entonces la teoría más simple de Fraunhofer se aplica (el difractor láser que se utilizará aplica esta teoría) En esta teoría, se asume que una partícula está produciendo un patrón de dispersión como que fuera un disco circular opaco de la misma área proyectada puesta normalmente al eje del rayo incidente. Esta suposición libera de la necesidad de saber el índice de refracción del material.

Dado que esta teoría solamente aplica para partículas grandes (típicamente $30 \mu\text{m}$), la intensidad de dispersión se concentra en la dirección delantera ($\sim < 10^\circ$). La intensidad de la dispersión y la distribución de tamaño de partícula están teniendo el cociente de 1. De modo que, si la distribución de la intensidad de luz de la partícula que será medida se conoce, su tamaño de partícula puede ser determinado. La teoría de Fraunhofer proporciona una solución analítica mucho más fácil para el tamaño de partícula con respecto a la teoría de Mie. Sin embargo, un cuidado adicional debe ser tomado al usar esta teoría, porque para las partículas con valores

de m (índice de refracción relativo) más pequeños, aunque tienen diámetros grandes, los efectos de la luz que transmiten o que refractan a través de las partículas pueden invalidar la aplicación. En esta clase de situación, la teoría más rigurosa de Mie tiene que ser utilizada.

Para partículas más pequeñas que la longitud de onda de la luz incidente, la luz dispersada no se concentra en la dirección delantera sino que se dirige hacia los lados y a la parte posterior. La intensidad de la dispersión del frente no depende del tamaño de partícula sino que llega a ser casi constante. Por lo tanto, aún si el tamaño de partícula es diferente en esta región, allí no habrá ninguna diferencia en la luz delantera dispersada y el tamaño de partícula necesita ser determinado a partir de las intensidades de la luz dispersada en otras direcciones. ⁽³⁾

Un instrumento típico de difracción láser consta de un rayo de luz (usualmente un láser), un dispositivo dispersante de partículas, un detector para medir el patrón de dispersión y una computadora tanto para el control del instrumento como también para el cálculo de la distribución del tamaño de partícula (ver anexos N° 2 y N° 3). Nótese que la técnica de difracción láser no puede distinguir entre dispersión por partículas singulares y dispersión por agrupaciones de partículas primarias que forman un aglomerado o un agregado. Usualmente, el tamaño de partícula resultante para los aglomerados está relacionado al tamaño de la agrupación, pero algunas veces el tamaño de las partículas primarias es muy bien reflejado en la distribución del tamaño de partícula. Como la mayoría de muestras de partículas contienen aglomerados o agregados y alguien está generalmente interesado en la distribución

de las partículas primarias, las agrupaciones son usualmente dispersadas en partículas primarias antes de la medición. ⁽⁴⁾

Históricamente, los instrumentos solamente usaban ángulos de dispersión más pequeños que 14° , lo que limitaba la aplicación a tamaños más bajos de aproximadamente $1 \mu\text{m}$. La razón para esta limitación es que las partículas más pequeñas presentan la mayoría de sus dispersiones distintivas a ángulos más grandes. Muchos instrumentos recientes permiten medir en ángulos de dispersión más grandes, algunos arriba de aproximadamente 150° , por ejemplo, a través de la aplicación de un rayo convergente, más lentes o lentes más grandes, un segundo rayo láser o más detectores. Así las partículas más pequeñas debajo de aproximadamente $0.1 \mu\text{m}$ pueden ser dimensionadas. Algunos instrumentos incorporan información adicional de las intensidades de dispersión y las diferencias de intensidad en varias longitudes de onda y los planos de polarización para mejorar la caracterización de los tamaños de partícula en el rango del submicrón.

Una muestra representativa, dispersada en una concentración adecuada se pasa a través de un rayo de luz dentro de una zona de medición por un medio de transporte (gas o líquido); esta zona de medición debería estar dentro de la distancia de trabajo del lente usado. Algunas veces, la corriente de partículas es iluminada directamente por un rayo láser para la medición, como en el caso de los spray, aerosoles y burbujas en los líquidos. En otros casos (tal como las emulsiones, pastas y polvos), las muestras representativas pueden dispersarse en líquidos adecuados (ver anexo 4) Varios dispersantes (agentes humectantes; estabilizadores) y/o fuerzas mecánicas (agitación; ultrasonido) son aplicados para la desaglomeración de las partículas y la

estabilización de la dispersión. Para estas dispersiones líquidas un sistema recirculante es más comúnmente usado, que consta de una celda óptica de medición, un baño de dispersión usualmente equipado con elementos de agitación y ultrasonido, una bomba y una tubería.

Los polvos secos pueden también ser convertidos en aerosoles a través de la aplicación de dispersores de polvos secos, que utilizan fuerzas mecánicas para la desaglomeración. Aquí un dispositivo dosificador alimenta al dispersor con un flujo de masa constante de la muestra. El dispersor, usa la energía de un gas comprimido o la presión diferencial a una aspiradora para dispersar las partículas. Produce un aerosol que es soplado a través de la zona de medición, usualmente en la entrada de un tubo de aspiradora que colecta las partículas.

Hay dos posiciones en las que las partículas pueden entrar al rayo láser. En el caso convencional las partículas entran al rayo paralelo antes y dentro de la distancia de trabajo del lente colector (Este ajuste convencional es usado en el difractor laser que se utilizará) En el llamado caso óptico inverso de Fourier, las partículas entran atrás del lente colector y así, en un rayo convergente.

La ventaja del ajuste convencional es que una longitud de trayectoria razonable para la muestra es dejada dentro de la distancia de trabajo del lente. El segundo ajuste permite solamente longitudes de trayectoria pequeña pero hace posible la medición de luz dispersada en ángulos más grandes, el cual es útil cuando partículas submicrométricas están presentes.

La interacción del rayo de luz incidente y el grupo de partículas dispersadas resultan en un patrón de dispersión con intensidades de luz diferentes en varios ángulos. La

distribución de la intensidad angular total $I(\theta)$, consta de luz directa y luz dispersada, entonces es enfocado por un lente positivo o un grupo de lentes sobre un detector multielementos. El lente provisto para un patrón de dispersión, el cual, dentro de límites, no depende de la localización de las partículas en el rayo de luz. Así la distribución de la intensidad angular $I(\theta)$ continua, es convertida en una distribución de intensidad espacial discreta $I(r)$ sobre un ajuste de elementos detectores.

Se asume que el patrón de dispersión registrado del grupo de partículas es idéntico a la suma de los patrones de todas las partículas dispersantes individuales presentadas en una posición fortuita relativa. Nótese que solamente un rango angular limitado de luz dispersada es colectado por los lentes, y así, por el detector.

El detector generalmente consiste de un número de fotodiodos; algunos instrumentos aplican un fotodiodo en combinación con hendiduras que se mueven.

Un elemento central mide la intensidad de la luz no dispersada y así, con un cálculo, provee una medida de la concentración óptica u obscuración. Algunos instrumentos proveen geometrías especiales del elemento central para recentrar o reenfocar el detector automáticamente moviendo el detector o el lente. Es deseable que los elementos del detector estén posesionados de manera que prevengan la luz reflejada desde la superficie del sistema óptico que vuelve a cruzar.

Una computadora controla la medición y es usada para el almacenaje y/o cálculo de una forma apropiada del modelo óptico (usualmente como una matriz modelo, que contiene vectores dispersantes de luz por unidad de volumen por clase de tamaño, dimensionado por la geometría y sensibilidad del detector) y el cálculo de la distribución del tamaño de partícula. ⁽⁴⁾

3.7 Inspección, preparación, dispersión y concentración de la muestra ⁽⁴⁾

3.7.1 Inspección de la muestra ⁽⁴⁾

Inspeccionar el material o analizar, visualmente o con la ayuda de un microscopio, para estimar primeramente el rango de su tamaño y la forma; y por último, chequear si las partículas han sido dispersadas adecuadamente.

La distribución de tamaño medida en una muestra es solamente válida para un lote del material si la muestra es representativa para ese lote y si ha sido dispersada adecuadamente.

3.7.2 Preparación de la muestra ⁽⁴⁾

Mediante una adecuada técnica de partición, se debe preparar una muestra representativa de polvos, de volumen adecuado para la medición.

Si muchas muestras pequeñas son requeridas, o en el caso de polvos húmedos, también es posible tomar muestras fraccionales sacadas de una muestra de pasta bien mezclada. La consistencia de la pasta entonces, evita los errores de segregación. Las pastas se forman agregando dispersante a la muestra gota a gota mientras se mezcla con una espátula. A medida que la mezcla forma grumos, gotas singulares deben ser agregadas mientras se continúa mezclando después de cada gota. Una buena consistencia para la pasta es una semejante a la miel o a la pasta de dientes.

Si la pasta se vuelve muy fluida por error, no será usada, y una nueva preparación deberá iniciarse.

Si el tamaño máximo excede el rango de medición, remover el material que es muy tosco, (puede ser por un pretamizado) En este caso, determinar y reportar la cantidad/porcentaje removido.

3.7.3 Dispersión de la muestra ⁽⁴⁾

Los polvos secos pueden ser dispersados tanto en aire como en un líquido. El procedimiento de dispersión será ajustado al propósito de la medición, tiene que decidirse si los aglomerados deberán ser detectados o fragmentados en partículas primarias.

Un adecuado dispersor seco debería aplicarse; aquí generalmente el aire comprimido o una aspiradora se aplican para la dispersión por stress, con la asistencia de la desaglomeración mecánica por colisiones partícula-partícula o partícula-pared (el difractor láser que se utilizará, emplea estos dos dispersores) Para dispersión seca, la muestra fraccional completa será usada para la medición. Nótese que el uso de cantidades grandes de muestra puede dar lugar a una representación estadística pobre de partículas toscas en una distribución de tamaño amplia. Es necesario chequear que la pulverización de las partículas no aparece y a la inversa, que una buena dispersión ha sido realizada. Esto generalmente se hace por la comparación de la dispersión en seco con una en líquido: idealmente, los resultados deberían ser los mismos. Otra posibilidad para chequear el grado de dispersión o pulverización, es cambiando la energía dispersante (la presión primaria de aire) y monitoreando el cambio de la distribución del tamaño.

Usualmente, después de incrementar la energía dispersante, la cantidad de finos es incrementada, en primer lugar, debido a la elevada dispersión hasta que una estabilización es alcanzada, donde la distribución de tamaño es casi constante con el incremento de energía. A energías más altas la cantidad de finos puede aparecer otra vez como un resultado de la pulverización.

Para la preparación de dispersiones líquidas una variedad de líquidos está disponible (ver anexo 4) Generalmente, la agitación y el ultrasonido pueden usarse para facilitar la dispersión apropiada de las partículas en el líquido. Un chequeo preliminar en la calidad de la dispersión puede ser hecha por inspección visual/microscópica de la suspensión. También es posible desarrollar algunas mediciones de la suspensión en el instrumento de difracción láser, con ultrasonido intermedio: la distribución de tamaño medida no debería cambiar significativamente si la muestra está bien dispersada y las partículas no son ni frágiles, ni solubles.

3.7.4 Concentración de la muestra ⁽⁴⁾

La concentración de la partícula en la dispersión debería estar arriba de un nivel mínimo, que para muchos instrumentos corresponderá a aproximadamente al 5% de obscuración (ver glosario), para producir una señal aceptable en el detector.

De igual forma, debería estar debajo de un nivel máximo, que para muchos instrumentos corresponderá a aproximadamente el 35% de obscuración, para partículas más grandes de aproximadamente 20 μm , para evitar la dispersión múltiple (donde la luz es dispersada subsecuentemente en más de una partícula)

Para partículas más pequeñas de aproximadamente 20 μm , el valor de obscuración debería ser mantenido abajo del 15% por la misma razón. En general, la dispersión múltiple aparece en ángulos de dispersión más grandes. Sin la corrección de la dispersión múltiple, la cantidad de finos calculada excederá el valor verdadero.

CAPÍTULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

El tipo de estudio es experimental y prospectivo, el cual se realizó como se detalla a continuación:

4.1 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó en la biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador; en el departamento de Desarrollo de Corporación Bonima S.A. de C.V. y haciendo uso de los recursos de Internet.

4.2 INVESTIGACIÓN DE CAMPO

Se analizaron diez muestras en polvo de diferentes principios activos, que se utilizan para la elaboración de productos farmacéuticos, entre ellos: Albendazol 100% USP, Alendronato Sódico USP, Claritromicina 100% USP, Ibuprofeno grado 40 USP, Ketoconazol 100% USP, Levofloxacino Hemihidrato, Paroxetina Clorhidrato USP, Piroxicam USP, Rofecoxib y Tinidazol USP.

Los datos de los resultados se colectaron y almacenaron en una computadora que posee un software llamado WINDOX4 HELP, dicho software es el que controla al difractor láser y también permite calcular y almacenar los resultados, los cuales pudieron ser fácilmente impresos para su interpretación.

4.3 INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO

Se estandarizó un método instrumental para determinar el tamaño de partículas, para cada materia prima, siguiendo el orden que se detalla a continuación:

4.3.1 INSPECCIÓN DE LA MUESTRA

Para inspeccionar la muestra, debió garantizarse la homogeneidad de la muestra en todos los puntos del frasco que la contiene y para evitar que las partículas más grandes quedarán en la parte inferior del frasco, hubo que mover el frasco, de tal manera que los diferentes tamaños de partícula pudieran ser fácilmente elegidos para el análisis.

4.3.1.1 Inspección visual

La inspección visual se llevó a cabo tomando con la punta de una espátula pequeña, una porción del polvo (aproximadamente 100 mg), colocándola sobre un vidrio reloj y observando las características físicas de la muestra, por ejemplo, la fluidez, color.

4.3.1.2 Inspección microscópica

La inspección microscópica se llevó a cabo para observar la forma de las partículas; si estaban adecuadamente dispersas y más importante aún, estimar su rango de tamaño. Para lo cual se empleó un microscopio Nikon Eclipse E400 POL.

Procedimiento:

Para seguir el método microscópico se montó la preparación en forma de suspensión o en forma seca, dependiendo de la solubilidad de la materia prima en agua. La preparación en húmedo puede hacerse colocando sobre el portaobjeto una pequeña cantidad de muestra con la ayuda de una microespátula, luego se le agrega una gota de agua y se dispersa con la espátula, después se le coloca un cubreobjetos, tratando que no queden burbujas dentro de la preparación. El portaobjetos se coloca sobre la platina del microscopio y se procede a observar la muestra en los diferentes objetivos del microscopio (el objetivo usado será el que permita una mejor medición de todas las partículas) Se procedió a escoger un campo de observación arbitrario, donde se midió partícula por partícula a lo largo de la línea horizontal del micrómetro que posee el ocular del microscopio. (2)

Se sugiere que la medida se haga en dirección horizontal pasando por el centro de la partícula, con lo cual se obtiene lo que se denomina “diámetro horizontal”, similar al indicado por Martin. (5) Se medieron 100 partículas en total y el resultado de cada observación se anotó para así poder calcular el número de partículas de cada uno de los tamaños o clases, conocido con la denominación de frecuencia. (5)

4.3.2 PREPARACIÓN Y DISPERSIÓN DE LA MUESTRA

Previo a la preparación de la muestra fue necesario tener el conocimiento de la solubilidad de la materia prima bajo análisis, lo cual fue obtenido a través del informe de análisis del proveedor, de la bibliografía o en su defecto, se procedió a la determinación de la solubilidad experimentalmente según USP. (ver anexo 9) ⁽⁷⁾

Luego de esto, se escogió en el equipo el sistema de dispersión que se usaría: El método en seco, para polvos solubles en agua o el método en húmedo para polvos insolubles en agua.

Escoger el método en seco, significó que la muestra no recibiría un tratamiento previo al análisis, salvo en los casos en que existían agregados demasiado grandes, la muestra se tamizó para tratar de romper los agregados.

Escoger el método en húmedo, significó que la muestra a analizar debería llevar un tratamiento previo, agregando pirofosfato de sodio 0.1 M (u otro agente dispersante), una gota o más, para ayudar a la dispersión e incorporación eficaz del polvo dentro del agua.

4.3.5 CONCENTRACIÓN DE LA MUESTRA

En el método en seco se usó una cantidad de muestra con la cual se pudiera alcanzar una concentración óptica no menor del 1.0%. Esto es porque en este método a concentraciones de hasta el 1.0%, el software del difractor láser que se utilizó alcanza a realizar los cálculos de la distribución de tamaño, dicha cantidad varió dependiendo de la naturaleza de la materia prima.

El difractor láser que se utilizó posee 31 canales en su detector.

Para el método en húmedo por otro lado, se tuvo cuidado de usar una cantidad de muestra que permitiera a los elementos del detector alcanzar a detectar una concentración óptica mayor o igual al 5% y menor o igual que el 35%, ya que, en este sistema es fácil alcanzar estos porcentajes con cantidades de muestra muy pequeñas. (4)

4.3.5 BÚSQUEDA DE LOS PARÁMETROS MÁS ADECUADOS

Para el método en seco se buscó los parámetros más adecuados para lograr la determinación del tamaño de partícula de las materias primas en estudio bajo este sistema, para lo cual, se variaron parámetros como la presión primaria del aire comprimido (primary pressure), el porcentaje de alimentación de la muestra (feed rate), y la amplitud de abertura (gap width)

Para método en húmedo se buscarán los parámetros más adecuados para lograr la determinación del tamaño de partícula de las materias primas en estudio bajo este sistema, para lo cual, se variarán parámetros como la velocidad del agitador (stirrer speed) y el porcentaje de ultrasonido (ultrasonication)

Tabla 2: Representa los diferentes parámetros que se variaron en la investigación, dependiendo del método que se usó para analizar la muestra.

Parámetros				
Método en seco			Método en húmedo	
Primary pressure (Presión del aire comprimido)	Gap width (Amplitud de abertura)	Feed Rate (Porcentaje de alimentación de la muestra)	Stirrer Speed (Velocidad del agitador)	Ultrasonication (Porcentaje de ultrasonido)

4.3.5 COMPROBACIÓN DE LA REPETIBILIDAD

4.3.5.1 Una vez encontrados dichos parámetros que ofrecieron curvas que permitieron la buena interpretación de los resultados, se procedió a comprobar la repetibilidad de los valores del x_{10} , x_{50} y x_{90} de ocho mediciones (La ISO 13320-1 menciona que hay que comprobar la repetibilidad de los valores del x_{10} , x_{50} y x_{90} de al menos 5 mediciones, pero en este estudio se realizaron 8 repeticiones ver anexo N° 5) Las ocho repeticiones se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones (mismos parámetros y cantidad de muestra)

4.3.5.2 Se comprobó la reproducibilidad de los resultados cambiando de analista. Dicho analista realizó ocho repeticiones, usando las condiciones encontradas.

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Encontrar experimentalmente los parámetros más adecuados del método para lograr obtener curvas de distribución de frecuencias definidas, que permitan una correcta interpretación de los resultados.

PROCEDIMIENTO:

Se procedió a inspeccionar cada una de las muestras de principios activos, tratando de obtener una idea clara de las características de los polvos, entre ellas la apariencia visual, la apariencia microscópica, en la cual se observó la forma de los cristales y luego se realizó un conteo de 100 partículas individuales para obtener un rango aproximado del tamaño de las partículas presentes en cada muestra.

Después se determinó la solubilidad en agua de cada una de las muestras, como lo indica la Farmacopea de los Estados Unidos; al tener esta información se procedió a la elección del sistema de dispersión: Método seco para los principios activos solubles en agua y método húmedo para los insolubles en agua.

Luego de esto, se procedió a encontrar experimentalmente los parámetros más adecuados del método para lograr obtener curvas de distribución de frecuencias definidas, que permitieran una correcta interpretación de los resultados.

Principio activo: Alendronato Sódico USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco

Inspección microscópica: Cristales en forma regular poliédrica con birrefringencia.

Cuadro 1. Resultados de la observación microscópica para el Alendronato Sódico USP

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	13.1	37
2	LI + A	13.1	LI + 2 A	21.6	33
3	LI + 2 A	21.6	LI + 3 A	30.2	12
4	LI + 3 A	30.2	LI + 4 A	38.8	9
5	LI + 4 A	38.8	LI + 5 A	47.4	6
6	LI + 5 A	47.4	LI + 6 A	55.9	2
7	LI + 6 A	55.9	LI + 7 A	65.0	1

Selección del sistema de dispersión:

Para llevar a cabo este proceso primero se comprueba que el principio activo no se solubilizará en agua, ésto se hace basándose en la tabla de solubilidades que nos proporciona la Pharmacopea de los Estados Unidos (USP 24), ⁽⁷⁾ por ejemplo para el caso del Alendronato Sódico USP, la USP describe su solubilidad como escasamente soluble, esto quiere decir que un gramo de este principio activo se solubilizará en una cantidad de agua que va de 30 a 100 mL de agua; pero debido a que el equipo en el que se llevó a cabo esta investigación cuenta con una cubeta para análisis en húmedo, la cual tiene una capacidad para 600 mL de agua se realiza el siguiente cálculo:

Si 1 g se disuelve en 100 mL de agua

quiere decir que 6 g se lograrán disolver en 600 mL de agua

Sabiendo que, para las mediciones en húmedo se utilizan cantidades de muestra, que van desde 30 mg hasta 350 mg de muestra se puede calcular que:

Si 1 g se disuelve en 100 mL de agua

Entonces, 0.3500g se lograrán disolver en 35 mL de agua

Por lo tanto, este principio activo se analizó bajo el sistema de dispersión en método seco.

Principio activo: Levofloxacino Hemihidrato

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo amarillo cristalino

Inspección microscópica: Cristales en forma de hojuela (de tipo regular) y columnar (prismática) con birrefringencia.

Cuadro 2. Resultados de la observación microscópica para el Levofloxacino Hemihidrato.

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	13.1	48
2	LI + A	13.1	LI + 2 A	21.6	30
3	LI + 2 A	21.6	LI + 3 A	30.2	8
4	LI + 3 A	30.2	LI + 4 A	38.8	3
5	LI + 4 A	38.8	LI + 5 A	47.4	6
6	LI + 5 A	47.4	LI + 6 A	55.9	2
7	LI + 6 A	55.9	LI + 7 A	65.0	3

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser soluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método seco.

Principio activo: Paroxetina Clorhidrato USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco cristalino

Inspección microscópica: Cristales en forma acicular con birrefringencia.

Cuadro 3. Resultados de la observación microscópica para la Paroxetina Clorhidrato USP

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	13.1	38
2	LI + A	13.1	LI + 2 A	21.6	33
3	LI + 2 A	21.6	LI + 3 A	30.2	13
4	LI + 3 A	30.2	LI + 4 A	38.8	6
5	LI + 4 A	38.8	LI + 5 A	47.4	6
6	LI + 5 A	47.4	LI + 6 A	55.9	2
7	LI + 6 A	55.9	LI + 7 A	65.0	2

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser ligeramente soluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método seco.

Principio activo: Piroxicam USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo de color crema.

Inspección microscópica: Partículas columnares y cúbicas con birrefringencia.

Cuadro 4. Resultados de la observación microscópica para el Piroxicam USP.

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	5.9	51
2	LI + A	5.9	LI + 2 A	7.4	0
3	LI + 2 A	7.4	LI + 3 A	8.8	0
4	LI + 3 A	8.8	LI + 4 A	10.2	41
5	LI + 4 A	10.2	LI + 5 A	11.6	0
6	LI + 5 A	11.6	LI + 6 A	13.1	0
7	LI + 6 A	13.1	LI + 7 A	15.0	8

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser ligeramente soluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método seco.

Principio activo: Tinidazol USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo de color amarillo crema.

Inspección microscópica: Partículas en forma de placas laminares irregulares que poseen birrefringencia.

Cuadro 5. Resultados de la observación microscópica para el Tinidazol USP

CLASE	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	CONTEO		
1	LI	4.5	LI + A	16.6	48
2	LI + A	16.6	LI + 2 A	28.8	23
3	LI + 2 A	28.8	LI + 3 A	40.9	15
4	LI + 3 A	40.9	LI + 4 A	53.1	7
5	LI + 4 A	53.1	LI + 5 A	65.2	3
6	LI + 5 A	65.2	LI + 6 A	77.4	2
7	LI + 6 A	77.4	LI + 7 A	90.0	2

Selección del sistema de dispersión:

La Pharcopea de los Estados Unidos USP describe la solubilidad de este principio activo como prácticamente insoluble en agua, pero al exponerlo a las condiciones de agitación, ultrasonido y los agentes dispersantes usados en esta investigación, este principio activo terminó solubilizándose completamente en el agua, por lo que no pudo analizarse bajo el sistema de dispersión en húmedo, por lo tanto, se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método seco.

Principio activo: Albendazol 100% USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco.

Inspección microscópica: Partículas de forma regular poliédrica de tipo cúbico con birrefringencia.

Cuadro 6. Resultados de la observación microscópica para el Albendazol 100% USP

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	11.6	47
2	LI + A	11.6	LI + 2 A	18.8	18
3	LI + 2 A	18.8	LI + 3 A	25.9	27
4	LI + 3 A	25.9	LI + 4 A	33.1	5
5	LI + 4 A	33.1	LI + 5 A	40.2	2
6	LI + 5 A	40.2	LI + 6 A	47.4	0
7	LI + 6 A	47.4	LI + 7 A	55.0	1

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser insoluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método húmedo.

Principio activo: Claritromicina 100% USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco cristalino.

Inspección microscópica: Partículas en forma de hojuela con birrefringencia.

Cuadro 7. Resultados de la observación microscópica para la Claritromicina 100% USP.

CLASE	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	CONTEO		
1	LI	4.5	LI + A	26.6	55
2	LI + A	26.6	LI + 2 A	48.8	15
3	LI + 2 A	48.8	LI + 3 A	70.9	9
4	LI + 3 A	70.9	LI + 4 A	93.1	10
5	LI + 4 A	93.1	LI + 5 A	115.2	6
6	LI + 5 A	115.2	LI + 6 A	137.4	1
7	LI + 6 A	137.4	LI + 7 A	160.0	4

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser prácticamente insoluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método húmedo.

Principio activo: Ibuprofeno grado 40 USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco cristalino o cristales incoloros.

Inspección microscópica: Partículas de forma columnar con birrefringencia.

Cuadro 8. Resultados de la observación microscópica para el Ibuprofeno grado 40 USP

CLASE	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	CONTEO		
1	LI	9.5	LI + A	32.4	30
2	LI + A	32.4	LI + 2 A	55.2	19
3	LI + 2 A	55.2	LI + 3 A	78.1	19
4	LI + 3 A	78.1	LI + 4 A	100.9	23
5	LI + 4 A	100.9	LI + 5 A	123.8	4
6	LI + 5 A	123.8	LI + 6 A	146.6	1
7	LI + 6 A	146.6	LI + 7 A	170.0	4

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser prácticamente insoluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método húmedo.

Principio activo: Ketoconazol 100% USP

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco crema.

Inspección microscópica: Partículas irregulares en forma de hojuelas.

Cuadro 9. Resultados de la observación microscópica para el Ketoconazol 100% USP.

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	8.1	21
2	LI + A	8.1	LI + 2 A	11.6	27
3	LI + 2 A	11.6	LI + 3 A	15.2	22
4	LI + 3 A	15.2	LI + 4 A	18.8	0
5	LI + 4 A	18.8	LI + 5 A	22.4	23
6	LI + 5 A	22.4	LI + 6 A	25.9	5
7	LI + 6 A	25.9	LI + 7 A	30.0	2

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser prácticamente insoluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método húmedo.

Principio activo: Rofecoxib

Inspección de la muestra

Inspección visual: Polvo blanco cristalino.

Inspección microscópica: Cristales poliédricos regulares de tipo cúbico.

Cuadro 10. Resultados de la observación microscópica para el Rofecoxib.

CLASE	LIMITE INFERIOR		LIMITE SUPERIOR		CONTEO
1	LI	4.5	LI + A	11.6	42
2	LI + A	11.6	LI + 2 A	18.8	12
3	LI + 2 A	18.8	LI + 3 A	25.9	27
4	LI + 3 A	25.9	LI + 4 A	33.1	8
5	LI + 4 A	33.1	LI + 5 A	40.2	10
6	LI + 5 A	40.2	LI + 6 A	47.4	0
7	LI + 6 A	47.4	LI + 7 A	55.0	1

Selección del sistema de dispersión:

Dado que esta materia prima resultó ser prácticamente insoluble en agua se procedió a realizar su análisis bajo el sistema de dispersión en método húmedo.

Para entender la parte experimental presentada a continuación, es necesario estar familiarizado con algunos símbolos, mensajes de advertencia y curvas.

En algunos reportes aparecerá un mensaje de advertencia, el cual dirá “Advertencia: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición”, este mensaje aparece cuando algunas muestras presentan agregados toscos, los cuales no lograron ser dispersados antes de la medición y por lo tanto el equipo los reconoce como una partícula grande que en muchas ocasiones excede el rango de medición del lente utilizado, en esta investigación se utilizó un lente con un rango de medición de (0.5 – 175) μm .

 X_{10}

Diámetro de partícula que corresponde al 10% de la distribución acumulativa de tamaño (aquí por volumen), μm .

 X_{50}

Diámetro medio de partícula; aquí es usado sobre una base volumétrica, por ejemplo, el 50% por el volumen de la partículas es más pequeño que este diámetro y el 50% es más grande.

 X_{90}

Diámetro de partícula que corresponde al 90% de la distribución acumulativa de tamaño (aquí por volumen), μm . (4)

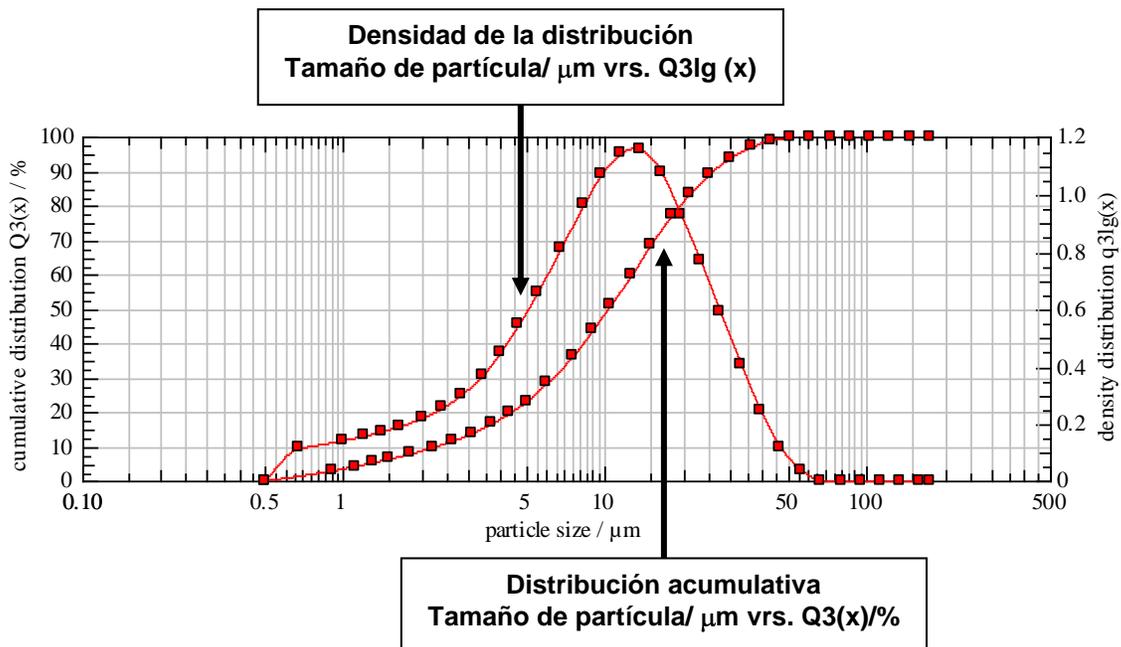
SMD: Representa al diámetro medio de Sauter, el cual algunas veces es usado en aplicaciones donde el área activa o el área de superficie es importante, por ejemplo: catalisis o combustión ⁽⁶⁾

VMD: Representa al diámetro medio de volumen. Es útil cuando se desea comparar esferas en base a su peso. ⁽⁶⁾

S_v: Representa la superficie media en unidades de volumen (m^2/cm^3)

S_m: Representa la superficie media en unidades de masa (cm^2/g)

En cada uno de los Figuras se encontrarán dos tipos de curvas: Una ojiva que representa la distribución acumulativa del tamaño de partícula, y una curva cercanamente parecida a una campana de Gauss, que representa la densidad de la distribución del tamaño de partículas dada en una escala logarítmica, lo cual significa que la curva representa una distribución normal logarítmica.



Para cada principio activo se realizó una serie de análisis variando cada uno de los parámetros permitidos en cada sistema de dispersión seleccionado.

Los parámetros que se consideraron como los más idóneos para determinar el tamaño de partículas de los diferentes principios activos bajo estudio, fueron seleccionados tomando en cuenta la observación microscópica y el comportamiento de los polvos ante los cambios en los parámetros de dispersión.

A continuación se presentan cada uno de los reportes de análisis, en los cuales se han variado los diferentes parámetros correspondientes a cada sistema dispersión. Se presenta la información en forma completa para un principio activo analizado bajo el sistema de dispersión en seco y un principio activo analizado bajo el sistema de dispersión en húmedo, la información de los ocho principios activos restantes, se presenta en forma resumida.

Se iniciará con los resultados para el sistema de dispersión en método seco.

Cuadro 11. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

PRINCIPIO ACTIVO: Alendronato Sódico USP SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco					
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
1	350 mg	60%	2.0 mm	1.5 bares	La curva de la densidad de la distribución refleja que la muestra no se logró dispersar a totalidad, por lo que aparece un mensaje de advertencia. Ver figura 1-1.
2	350 mg	60%	2.0 mm	2.0 bares	El valor del x90 experimentó una reducción, lo que indica que algunas partículas gruesas fueron dispersadas, pero no lo suficiente, por lo que, aún aparece un mensaje de advertencia. Ver figura 1-2.
3	350 mg	60%	2.0 mm	2.5 bares	La curva de la densidad de la distribución refleja que la muestra aún no se está logrando dispersar a totalidad, los valores de x10, x50 y x90 casi no experimentaron disminución con este cambio en la presión primaria. Ver figura 1-3.
4	350 mg	60%	2.0 mm	3.0 bares	Los valores del x10, x50 y x90 se vieron reducidos y la curva de la densidad de la distribución ya no presenta una leve elevación, casi toca el eje, sin embargo, aún hay un mensaje de advertencia. Ver figura 1-4.
5	350 mg	60%	3.0 mm	3.0 bares	Se procedió a aumentar la amplitud de abertura, para aumentar el volumen de la muestra alimentada, pero la curva se eleva un poco en el rango de (100 - 175) micrómetros. Ver figura 1-5.
6	350 mg	70%	3.0 mm	3.0 bares	Los valores del x10, x50 y x90 experimentan una reducción, desaparece el mensaje de advertencia y mejora la concentración óptica. Ver figura 1-6.

Cuadro 11.

PRINCIPIO ACTIVO: Alendronato Sódico USP SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco

PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
7	350 mg	80%	3.0 mm	3.0 bares	El valor del x90 experimentó un aumento, la curva no presenta elevaciones secundarias, sin embargo, aparece el mensaje de advertencia. Ver figura 1-7.
8	350 mg	90%	3.0 mm	3.0 bares	Desaparece el mensaje de advertencia y mejora la concentración óptica. Ver figura 1-8.
9	350 mg	100%	3.0 mm	3.0 bares	No aparece mensaje de advertencia, la concentración mejora y es comparable a los valores obtenidos en la prueba 8. Ver figura 1-9.
10	350 mg	100%	2.5 mm	3.0 bares	Aparece el mensaje de advertencia, la concentración óptica disminuye, y el valor de x90 aumenta. Ver figura 1-10.
11	350 mg	100%	2.0 mm	3.0 bares	Aparece mensaje de advertencia, la curva presenta una elevación secundaria en el rango de (100-175) micrómetros, la concentración óptica disminuye. Ver figura 1-11.
12	350 mg	90%	3.0 mm	3.0 bares	Se repitió esta prueba, pero esta vez apareció mensaje de advertencia y también la curva presentó una pequeña elevación. Ver figura 1-12.
13	350 mg	100%	3.0 mm	3.0 bares	Se repitió esta prueba, para compararla con la prueba # 9, los valores de x10, x50 y x90 son comparables y la concentración óptica no experimentó mayor cambio, por lo cual, se eligieron estos parámetros para comprobar la repetibilidad del método. Ver figura 1-13.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m 16/07/2004, 10:37:34 a.m.,2180

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 2.21 \mu\text{m}$ $x_{50} = 15.07 \mu\text{m}$ $x_{90} = 55.32 \mu\text{m}$ **SMD = 5.73 μm**
 $x_{16} = 3.46 \mu\text{m}$ $x_{84} = 42.08 \mu\text{m}$ $x_{99} = 147.98 \mu\text{m}$ **VMD = 24.47 μm**
 $S_V = 1.05 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3727.61 \text{ cm}^2/\text{g}$

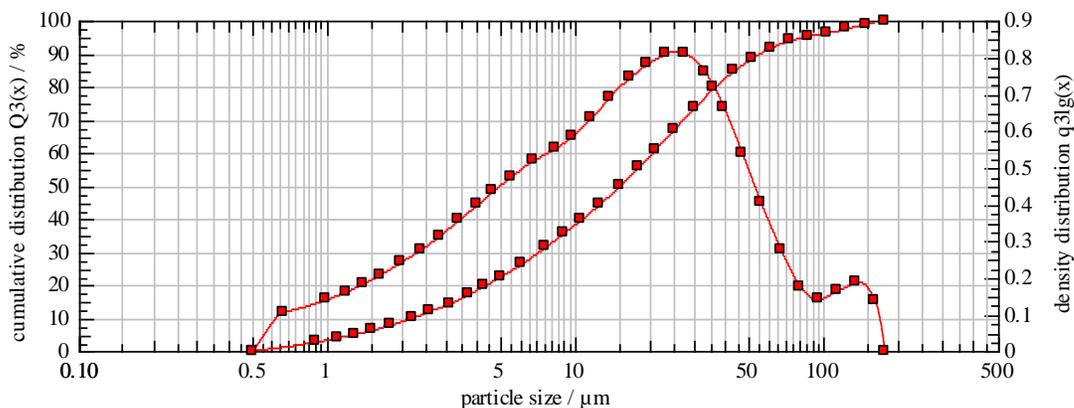


Figura 1-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 60%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.69	6.00	26.28	43.00	84.67
1.10	3.90	7.50	31.30	51.00	88.65
1.30	5.07	9.00	35.68	61.00	91.78
1.50	6.20	10.50	39.59	73.00	93.90
1.80	7.84	12.50	44.38	87.00	95.24
2.20	9.94	15.00	49.86	103.00	96.25
2.60	11.94	18.00	55.76	123.00	97.52
3.10	14.34	21.00	60.99	147.00	98.96
3.70	17.08	25.00	67.12	175.00	100.00
4.30	19.67	30.00	73.53		
5.00	22.52	36.00	79.55		

Tabla 1-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.10	5.48	0.47	39.34	0.66
0.99	0.14	6.71	0.52	46.83	0.54
1.20	0.16	8.22	0.55	55.78	0.40
1.40	0.18	9.72	0.58	66.73	0.27
1.64	0.21	11.46	0.63	79.69	0.17
1.99	0.24	13.69	0.69	94.66	0.14
2.39	0.28	16.43	0.74	112.56	0.16
2.84	0.31	19.44	0.78	134.47	0.19
3.39	0.36	22.91	0.81	160.39	0.14
3.99	0.40	27.39	0.81		
4.64	0.43	32.86	0.76		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 10:37:03

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

C_{opt} = 1.38 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0312000015

Los resultados de esta prueba nos reflejan que la muestra no logró ser dispersada en su totalidad (ver figura 1-1), lo cual puede reflejarse primero en el mensaje de advertencia; segundo, la curva de la densidad de la distribución refleja una elevación en el rango de los 100 a 175 μm , por otro lado, la concentración óptica aunque está arriba del 1% se observa un poco baja.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 10:45:57 a.m.,620

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 2.11 \mu\text{m}$ $x_{50} = 14.58 \mu\text{m}$ $x_{90} = 51.54 \mu\text{m}$ **SMD = 5.53 μm**
 $x_{16} = 3.32 \mu\text{m}$ $x_{84} = 40.30 \mu\text{m}$ $x_{99} = 141.58 \mu\text{m}$ **VMD = 23.09 μm**
 $S_V = 1.09 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3861.68 \text{ cm}^2/\text{g}$

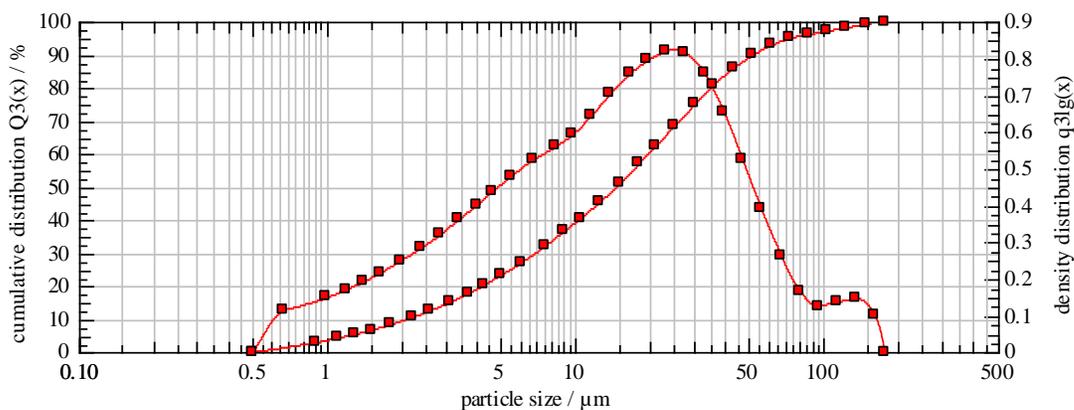


Figura 1-2. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 60%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 2.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-3. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-2.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.88	6.00	27.02	43.00	85.94
1.10	4.17	7.50	32.10	51.00	89.84
1.30	5.41	9.00	36.52	61.00	92.88
1.50	6.60	10.50	40.49	73.00	94.92
1.80	8.31	12.50	45.36	87.00	96.17
2.20	10.47	15.00	50.92	103.00	97.08
2.60	12.53	18.00	56.93	123.00	98.13
3.10	14.97	21.00	62.24	147.00	99.25
3.70	17.74	25.00	68.45	175.00	100.00
4.30	20.36	30.00	74.90		
5.00	23.23	36.00	80.90		

Tabla 1-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-2, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.11	5.48	0.48	39.34	0.79
0.99	0.15	6.71	0.52	46.83	0.82
1.20	0.17	8.22	0.56	55.78	0.39
1.40	0.19	9.72	0.59	66.73	0.26
1.64	0.22	11.46	0.64	79.69	0.16
1.99	0.25	13.69	0.70	94.66	0.12
2.39	0.28	16.43	0.76	112.56	0.14
2.84	0.32	19.44	0.79	134.47	0.14
3.39	0.36	22.91	0.82	160.39	0.10
3.99	0.40	27.39	0.81		
4.64	0.44	32.86	0.76		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 10:45:32

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-2

C_{opt}= 1.25 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 02

No de Lote: 0312000015

En esta prueba sólo se aumentó la presión primaria del aire comprimido, aunque siguió obteniendo un mensaje de advertencia, lo que indica que aún existían agregados gruesos que no lograron ser dispersados bajo estos parámetros, lo cual se ve muy reflejado en la figura 1-2, por otro lado, en comparación con la prueba anterior la concentración óptica experimentó un descenso.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175µm

16/07/2004, 10:50:10 a.m.,150

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 2.04 \mu\text{m}$ $x_{50} = 13.18 \mu\text{m}$ $x_{90} = 50.26 \mu\text{m}$ SMD = 5.31 µm

$x_{16} = 3.21 \mu\text{m}$ $x_{84} = 38.61 \mu\text{m}$ $x_{99} = 145.44 \mu\text{m}$ VMD = 22.30 µm

$S_V = 1.13 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4024.53 \text{ cm}^2/\text{g}$

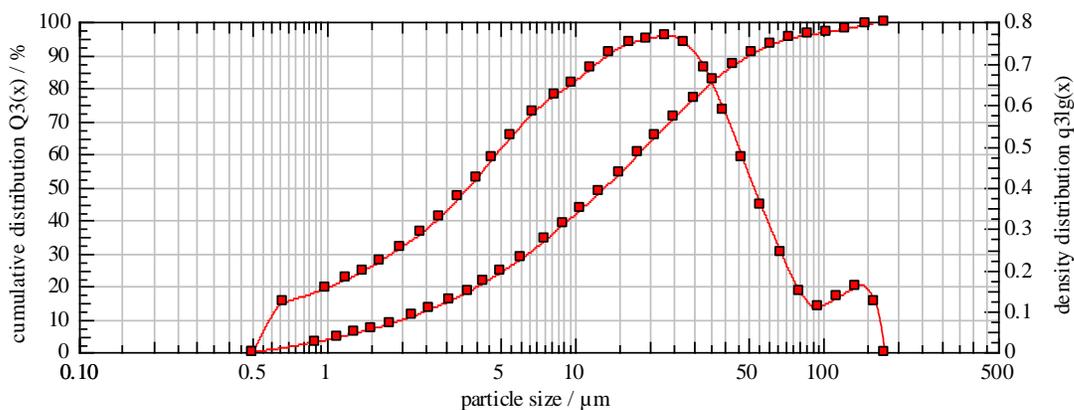


Figura 1-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 60%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 2.5 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-5. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-3.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.07	6.00	28.31	43.00	86.84
1.10	4.42	7.50	33.93	51.00	90.32
1.30	5.70	9.00	38.86	61.00	93.08
1.50	6.93	10.50	43.23	73.00	94.93
1.80	8.67	12.50	48.43	87.00	96.04
2.20	10.88	15.00	54.15	103.00	96.83
2.60	12.97	18.00	60.08	123.00	97.85
3.10	15.47	21.00	65.15	147.00	99.08
3.70	18.34	25.00	70.95	175.00	100.00
4.30	21.10	30.00	76.88		
5.00	24.18	36.00	82.31		

Tabla 1-6. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-3, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.12	5.48	0.52	39.34	0.59
0.99	0.15	6.71	0.58	46.83	0.47
1.20	0.18	8.22	0.62	55.78	0.35
1.40	0.20	9.72	0.65	66.73	0.24
1.64	0.22	11.46	0.69	79.69	0.15
1.99	0.25	13.69	0.72	94.66	0.11
2.39	0.29	16.43	0.75	112.56	0.13
2.84	0.33	19.44	0.76	134.47	0.16
3.39	0.37	22.91	0.77	160.39	0.12
3.99	0.42	27.39	0.75		
4.64	0.47	32.86	0.69		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 10:49:48

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-3

C_{opt} = 1.24 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 03

No de Lote: 0312000015

En esta prueba se continuó elevando la presión de aire comprimido para lograr romper los agregados que aparentan ser partículas que exceden el rango de medición del lente utilizado. Bajo estos parámetros la muestra no se consiguió dispersar a totalidad, lo que se logra apreciar en la figura 1-3, por la elevación que se observa en el rango de los 100 a 175 μm , similar a lo obtenido en las pruebas anteriores, además la concentración óptica no experimentó aumentos.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 10:59:22 a.m.,9530

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 1.88 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.23 \mu\text{m}$ $x_{90} = 38.63 \mu\text{m}$ **SMD = 4.76 μm**
 $x_{16} = 2.93 \mu\text{m}$ $x_{84} = 29.89 \mu\text{m}$ $x_{99} = 85.06 \mu\text{m}$ **VMD = 16.39 μm**
 $S_V = 1.26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4486.93 \text{ cm}^2/\text{g}$

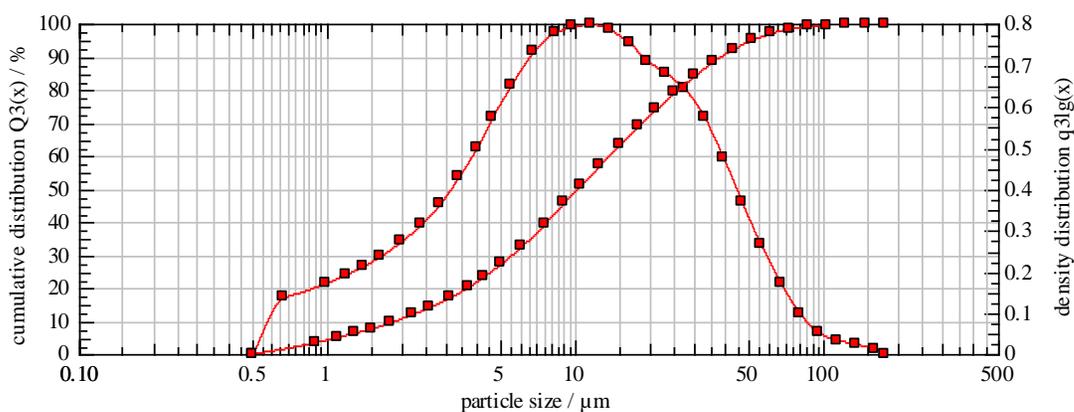


Figura 1-4. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 60%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-7. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-4.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.48	6.00	32.40	43.00	92.28
1.10	4.97	7.50	39.48	51.00	94.99
1.30	6.37	9.00	45.65	61.00	97.04
1.50	7.68	10.50	50.95	73.00	98.37
1.80	9.56	12.50	56.99	87.00	99.10
2.20	11.92	15.00	63.20	103.00	99.48
2.60	14.19	18.00	69.15	123.00	99.73
3.10	16.95	21.00	73.89	147.00	99.91
3.70	20.24	25.00	79.04	175.00	100.00
4.30	23.50	30.00	84.11		
5.00	27.26	36.00	88.63		

Tabla 1-8. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-4, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.13	5.48	0.65	39.34	0.47
0.99	0.17	6.71	0.73	46.83	0.37
1.20	0.19	8.22	0.78	55.78	0.26
1.40	0.21	9.72	0.79	66.73	0.17
1.64	0.24	11.46	0.80	79.69	0.10
1.99	0.27	13.69	0.78	94.66	0.05
2.39	0.31	16.43	0.75	112.56	0.03
2.84	0.36	19.44	0.71	134.47	0.02
3.39	0.43	22.91	0.68	160.39	0.01
3.99	0.50	27.39	0.64		
4.64	0.57	32.86	0.57		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 10:59:00

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-4

C_{opt}= 1.70 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 04

No de Lote: 0312000015

Aunque aún se observa un mensaje de advertencia, a través de esta prueba pudo notarse cambios significativos en los valores del x_{10} , x_{50} y x_{90} , hubo un mejoramiento de la curva de la densidad de la distribución (ver figura 1-4), la elevación que se observaba en las pruebas anteriores casi desapareció en esta prueba en la cual se siguió aumentando la presión primaria del aire comprimido, con lo cual se pudo apreciar la influencia de este parámetro, además la concentración óptica experimentó un aumento significativo en comparación con las pruebas anteriores.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 11:13:02 a.m.,460

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 1.89 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.67 \mu\text{m}$ $x_{90} = 41.05 \mu\text{m}$ **SMD = 4.84 μm**
 $x_{16} = 2.94 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.73 \mu\text{m}$ $x_{99} = 121.87 \mu\text{m}$ **VMD = 17.90 μm**
 $S_V = 1.24 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4412.82 \text{ cm}^2/\text{g}$

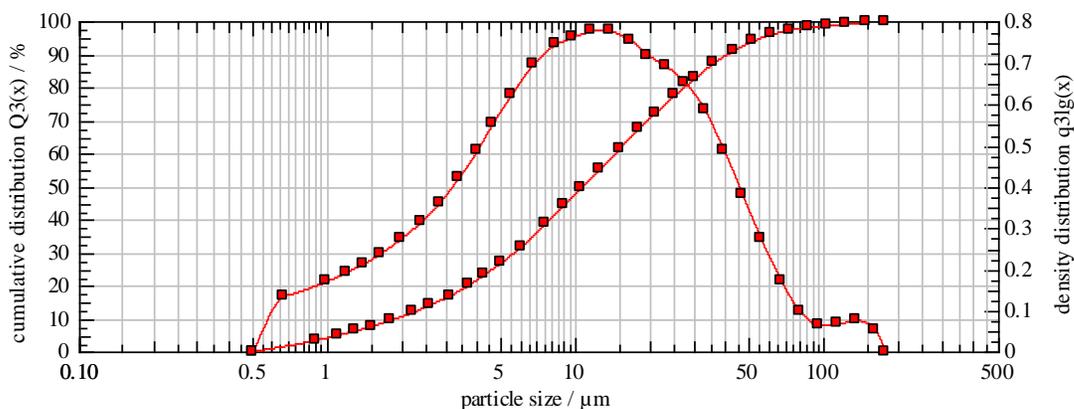


Figura 1-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 60%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.40	6.00	31.78	43.00	91.05
1.10	4.87	7.50	38.52	51.00	93.87
1.30	6.26	9.00	44.4	61.00	95.98
1.50	7.57	10.50	49.49	73.00	97.31
1.80	9.45	12.50	55.37	87.00	98.05
2.20	11.83	15.00	61.51	103.00	98.51
2.60	14.10	18.00	67.47	123.00	99.03
3.10	16.85	21.00	72.28	147.00	99.60
3.70	20.08	25.00	77.51	175.00	100.00
4.30	23.26	30.00	82.67		
5.00	26.87	36.00	87.28		

Tabla 1-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-5, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.13	5.48	0.62	39.34	0.49
0.99	0.17	6.71	0.69	46.83	0.38
1.20	0.19	8.22	0.74	55.78	0.27
1.40	0.21	9.72	0.76	66.73	0.17
1.64	0.24	11.46	0.77	79.69	0.10
1.99	0.27	13.69	0.77	94.66	0.06
2.39	0.31	16.43	0.75	112.56	0.07
2.84	0.36	19.44	0.72	134.47	0.07
3.39	0.42	22.91	0.69	160.39	0.05
3.99	0.49	27.39	0.65		
4.64	0.55	32.86	0.58		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 11:12:40

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-5

C_{opt} = 1.55 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 05

No de Lote: 0312000015

En esta prueba se procedió a aumentar la amplitud de la abertura del cono que está sobre el alimentador, para provocar un mayor volumen de alimentación de la muestra, pero no se logró aumentos en la concentración óptica, además el valor de tamaño de partícula del x_{90} aumentó, lo cual puede verse reflejado en un leve aumento en la curva de la densidad de la distribución, semejante a lo obtenido en las primeras pruebas. Tomando en cuenta ésto en las pruebas siguientes se verá la influencia del porcentaje de alimentación en la dispersión de la muestra.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP-1

16/07/2004, 12:45:56 p.m.,1870

$x_{10} = 1.71 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.03 \mu\text{m}$ $x_{90} = 37.31 \mu\text{m}$ **SMD = 4.52 μm**
 $x_{16} = 2.70 \mu\text{m}$ $x_{84} = 29.15 \mu\text{m}$ $x_{99} = 72.84 \mu\text{m}$ **VMD = 15.55 μm**
 $S_V = 1.33 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4727.21 \text{ cm}^2/\text{g}$

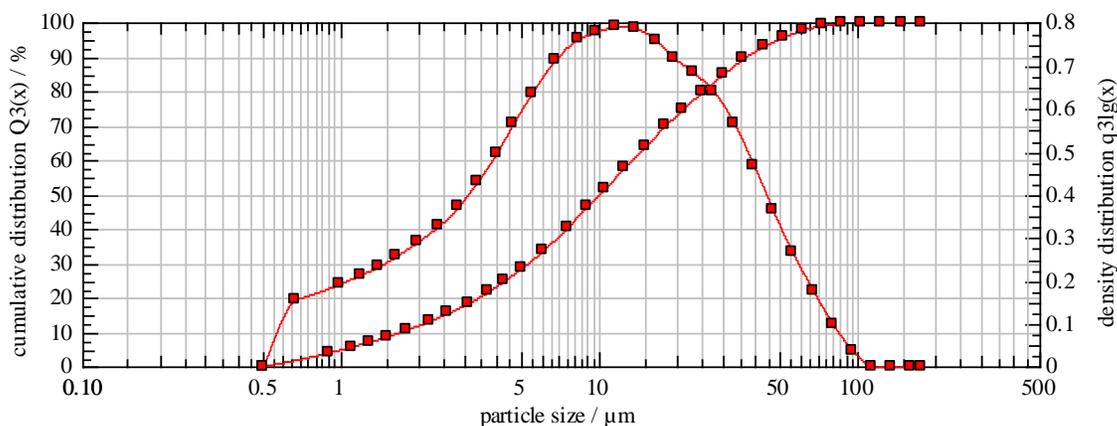


Figura 1-6. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-11. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-6.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.92	6.00	33.53	43.00	92.93
1.10	5.58	7.50	40.42	51.00	95.62
1.30	7.12	9.00	46.44	61.00	97.67
1.50	8.56	10.50	51.64	73.00	99.02
1.80	10.58	12.50	57.62	87.00	99.75
2.20	13.09	15.00	63.84	103.00	100.00
2.60	15.45	18.00	69.84	123.00	100.00
3.10	18.27	21.00	74.62	147.00	100.00
3.70	21.57	25.00	79.79	175.00	100.00
4.30	24.81	30.00	84.86		
5.00	28.49	36.00	89.33		

Tabla 1-12. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-6, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.15	5.48	0.63	39.34	0.47
0.99	0.19	6.71	0.71	46.83	0.36
1.20	0.21	8.22	0.76	55.78	0.26
1.40	0.23	9.72	0.78	66.73	0.17
1.64	0.25	11.46	0.79	79.69	0.10
1.99	0.29	13.69	0.78	94.66	0.03
2.39	0.32	16.43	0.76	112.56	0.00
2.84	0.37	19.44	0.71	134.47	0.00
3.39	0.43	22.91	0.68	160.39	0.00
3.99	0.50	27.39	0.64		
4.64	0.56	32.86	0.56		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 12:45:35

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-6

C_{opt}= 1.90 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 06

No de Lote: 0312000015

En esta prueba se consiguió desaparecer el mensaje de advertencia, la curva de la densidad de la distribución asemeja perfectamente una forma normal logarítmica (ver figura 1-6), hay un aumento en la concentración óptica, se puede decir que la muestra se logró dispersar de una forma adecuada.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 12:52:14 p.m.,1250

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 1.82 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.76 \mu\text{m}$ $x_{90} = 40.12 \mu\text{m}$ $SMD = 4.75 \mu\text{m}$
 $x_{16} = 2.84 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.43 \mu\text{m}$ $x_{99} = 83.21 \mu\text{m}$ $VMD = 16.87 \mu\text{m}$
 $S_V = 1.26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4499.70 \text{ cm}^2/\text{g}$

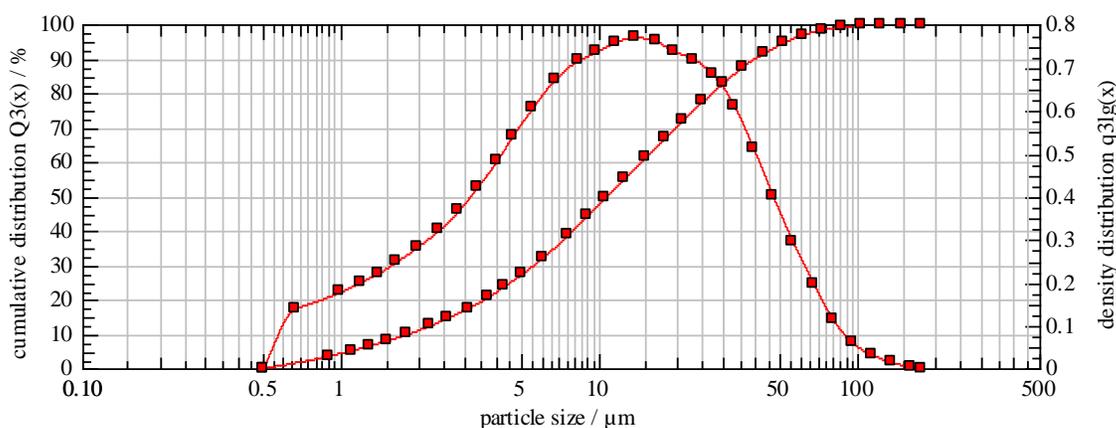


Figura 1-7. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 80%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.56	6.00	32.15	43.00	91.62
1.10	5.10	7.50	38.66	51.00	94.58
1.30	6.55	9.00	44.33	61.00	96.87
1.50	7.91	10.50	49.26	73.00	98.38
1.80	9.86	12.50	54.99	87.00	99.23
2.20	12.32	15.00	61.08	103.00	99.65
2.60	14.64	18.00	67.09	123.00	99.88
3.10	17.43	21.00	72.02	147.00	99.99
3.70	20.67	25.00	77.45	175.00	100.00
4.30	23.82	30.00	82.85		
5.00	27.37	36.00	87.68		

Tabla 1-14. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-7.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.14	5.48	0.60	39.34	0.51
0.99	0.18	6.71	0.67	46.83	0.40
1.20	0.20	8.22	0.71	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.74	66.73	0.19
1.64	0.25	11.46	0.76	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.77	94.66	0.06
2.39	0.32	16.43	0.76	112.56	0.03
2.84	0.36	19.44	0.74	134.47	0.01
3.39	0.42	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.68		
4.64	0.54	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 12:51:53

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-7

C_{opt} = 1.44 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 07

No de Lote: 0312000015

Con estos parámetros se logró obtener una buena curva, sin embargo una pequeña fracción de la muestra no logró ser dispersada a totalidad, esto se ve reflejado en el aumento del valor del x_{90} , y una disminución en la concentración óptica.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP-1

16/07/2004, 12:56:23 p.m.,4840

$x_{10} = 1.82 \mu\text{m}$ $x_{50} = 11.00 \mu\text{m}$ $x_{90} = 40.24 \mu\text{m}$ **SMD = 4.76 μm**
 $x_{16} = 2.85 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.75 \mu\text{m}$ $x_{99} = 78.16 \mu\text{m}$ **VMD = 16.83 μm**
 $S_V = 1.26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4484.76 \text{ cm}^2/\text{g}$

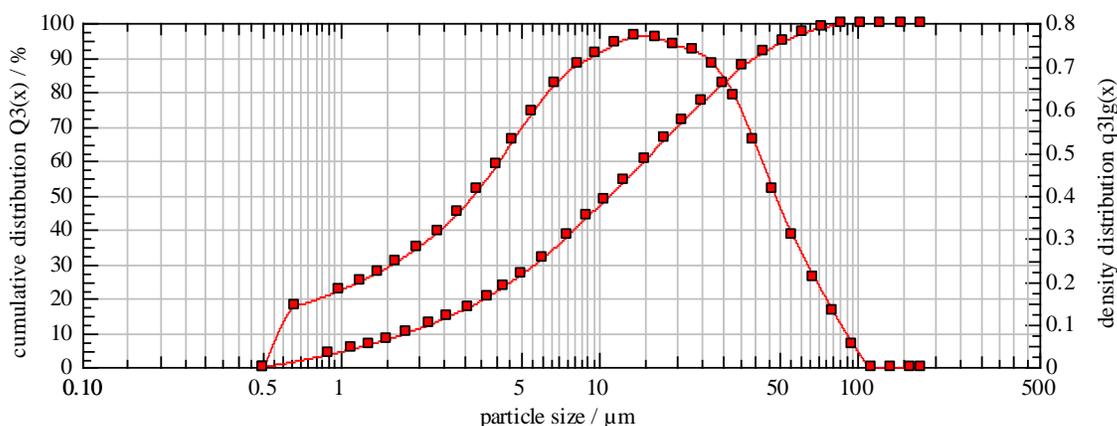


Figura 1-8. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 90%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-15. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-8.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.61	6.00	31.73	43.00	91.60
1.10	5.15	7.50	38.12	51.00	94.64
1.30	6.61	9.00	43.70	61.00	97.01
1.50	7.97	10.50	48.56	73.00	98.64
1.80	9.91	12.50	54.25	87.00	99.61
2.20	12.33	15.00	60.33	103.00	100.00
2.60	14.61	18.00	66.39	123.00	100.00
3.10	17.34	21.00	71.41	147.00	100.00
3.70	20.51	25.00	76.98	175.00	100.00
4.30	23.58	30.00	82.55		
5.00	27.04	36.00	87.54		

Tabla 1-16. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-8, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.59	39.34	0.53
0.99	0.18	6.71	0.66	46.83	0.41
1.20	0.20	8.22	0.70	55.78	0.30
1.40	0.22	9.72	0.73	66.73	0.21
1.64	0.24	11.46	0.75	79.69	0.13
1.99	0.28	13.69	0.77	94.66	0.05
2.39	0.31	16.43	0.76	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.73	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.70		
4.64	0.53	32.86	0.63		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 12:56:02

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-8

C_{opt}= 2.74 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 08

No de Lote: 0312000015

Al aumentar el porcentaje de alimentación hasta un 90% se logró dispersar la cantidad de agregados que excedían el rango de medición, por lo que se logró eliminar el mensaje de advertencia, ya que, se logró una buena dispersión de la muestra, lo cual se refleja en las curvas (ver figura 1-8) y en la tabla de distribución acumulativa, por otro lado, se observó un aumento muy significativo en la concentración óptica, en comparación con las pruebas anteriores.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP-1

16/07/2004, 12:59:31 p.m.,4840

$x_{10} = 1.71 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.73 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.72 \mu\text{m}$ **SMD = 4.59 μm**
 $x_{16} = 2.70 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.20 \mu\text{m}$ $x_{99} = 78.22 \mu\text{m}$ **VMD = 16.56 μm**
 $S_V = 1.31 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4656.11 \text{ cm}^2/\text{g}$

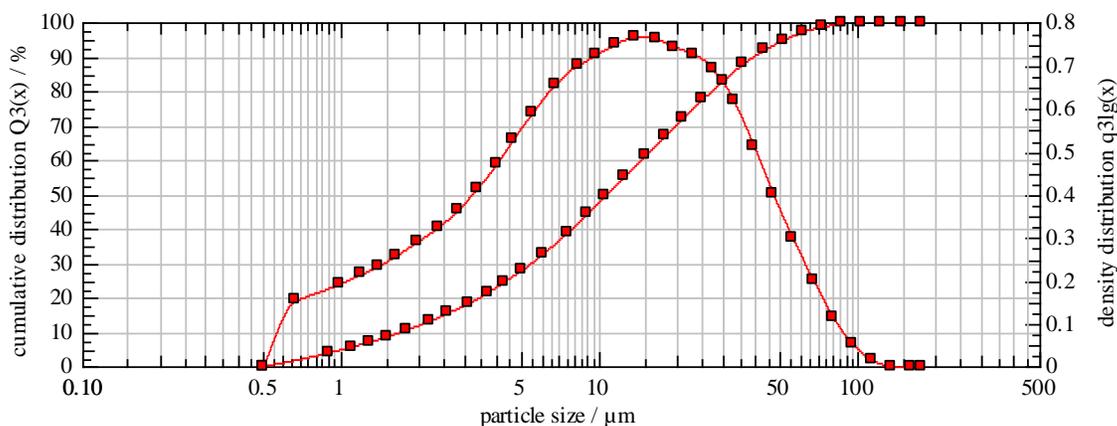


Figura 1-9. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-17. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-9.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.91	6.00	32.61	43.00	91.85
1.10	5.58	7.50	38.96	51.00	94.83
1.30	7.13	9.00	44.51	61.00	97.14
1.50	8.57	10.50	49.35	73.00	98.68
1.80	10.61	12.50	55.02	87.00	99.54
2.20	13.12	15.00	61.07	103.00	99.90
2.60	15.47	18.00	67.10	123.00	100.00
3.10	18.25	21.00	72.07	147.00	100.00
3.70	21.43	25.00	77.56	175.00	100.00
4.30	24.50	30.00	83.02		
5.00	27.95	36.00	87.90		

Tabla 1-18. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-9, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.15	5.48	0.59	39.34	0.51
0.99	0.19	6.71	0.65	46.83	0.40
1.20	0.21	8.22	0.70	55.78	0.30
1.40	0.23	9.72	0.72	66.73	0.20
1.64	0.26	11.46	0.75	79.69	0.11
1.99	0.29	13.69	0.76	94.66	0.05
2.39	0.32	16.43	0.76	112.56	0.01
2.84	0.36	19.44	0.74	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.69		
4.64	0.53	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 12:59:10

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-9

C_{opt}= 2.75 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 09

No de Lote: 0312000015

Bajo estos parámetros también se logró una buena dispersión de la muestra, lo que puede observarse en la figura 1-9, se obtuvieron valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} similares a los obtenidos en la prueba anterior, además la concentración óptica se mantuvo alta en comparación a las pruebas anteriores. En las pruebas siguientes se terminará de comprobar la influencia de la abertura del cono que está sobre el canal del alimentador.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 1:05:00 p.m.,1870

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 1.81 \mu\text{m}$ $x_{50} = 11.49 \mu\text{m}$ $x_{90} = 44.96 \mu\text{m}$ SMD = 4.82 μm

$x_{16} = 2.87 \mu\text{m}$ $x_{84} = 34.63 \mu\text{m}$ $x_{99} = 130.46 \mu\text{m}$ VMD = 19.38 μm

$S_V = 1.25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4431.69 \text{ cm}^2/\text{g}$

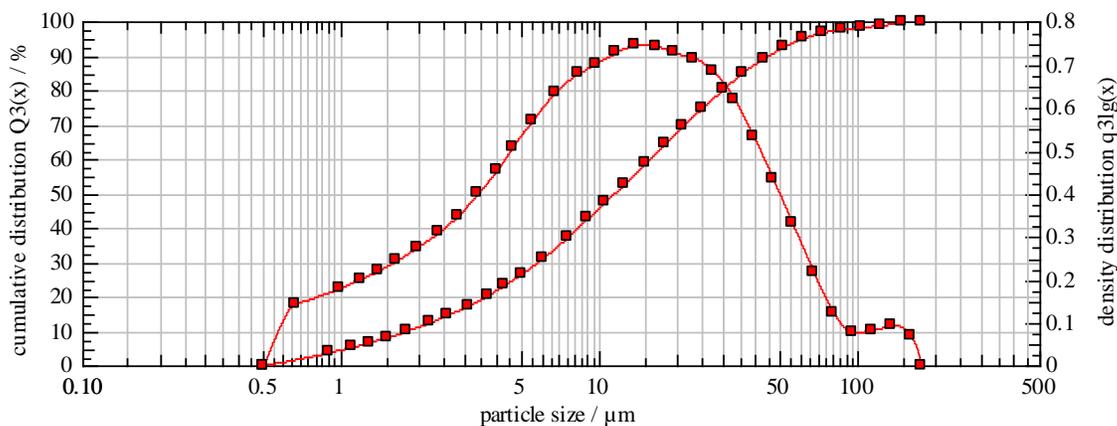


Figura 1-10. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 2.5 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-19. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-10.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.65	6.00	31.07	43.00	89.21
1.10	5.20	7.50	37.21	51.00	92.42
1.30	6.66	9.00	42.58	61.00	94.98
1.50	8.02	10.50	47.28	73.00	96.67
1.80	9.94	12.50	52.78	87.00	97.60
2.20	12.33	15.00	58.66	103.00	98.15
2.60	14.57	18.00	64.54	123.00	98.78
3.10	17.22	21.00	69.40	147.00	99.49
3.70	20.28	25.00	74.80	175.00	100.00
4.30	23.24	30.00	80.21		
5.00	26.57	36.00	85.12		

Tabla 1-20. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-10, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.57	39.34	0.53
0.99	0.18	6.71	0.63	46.83	0.43
1.20	0.20	8.22	0.68	55.78	0.33
1.40	0.22	9.72	0.70	66.73	0.22
1.64	0.24	11.46	0.73	79.69	0.12
1.99	0.27	13.69	0.74	94.66	0.08
2.39	0.31	16.43	0.74	112.56	0.08
2.84	0.35	19.44	0.73	134.47	0.09
3.39	0.40	22.91	0.71	160.39	0.07
3.99	0.45	27.39	0.68		
4.64	0.51	32.86	0.62		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 13:04:41

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-10

C_{opt} = 1.59 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 1.50\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s $c_{opt} \leq 1.00\%$ or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 10

No de Lote: 0312000015

Esta prueba se realizó con el fin de comprobar si la amplitud de la abertura del cono que está sobre el alimentador tenía influencia marcada sobre la dispersión de la muestra, esto se pudo observar en los cambios en las curvas, mensaje de advertencia y la disminución de la concentración óptica, semejante a lo obtenido en las primeras pruebas.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 01:08:43 p.m., 6250

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 1.89 \mu\text{m}$

$x_{50} = 11.44 \mu\text{m}$

$x_{90} = 46.10 \mu\text{m}$

SMD = 4.93 μm

$x_{16} = 2.97 \mu\text{m}$

$x_{84} = 34.70 \mu\text{m}$

$x_{99} = 149.86 \mu\text{m}$

VMD = 20.76 μm

$S_v = 1.22 \text{ m}^2/\text{cm}^3$

$S_m = 4332.54 \text{ cm}^2/\text{g}$

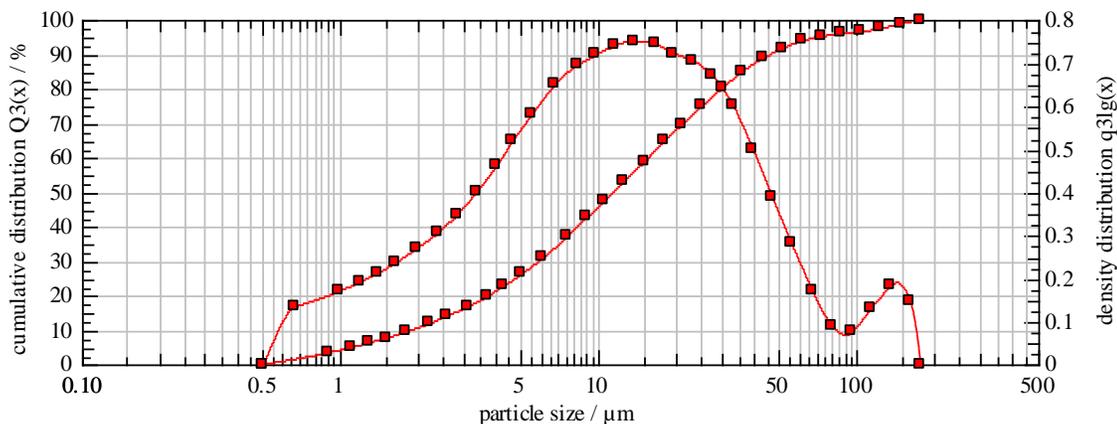


Figura 1-11. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-21. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-11.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.42	6.00	30.78	43.00	88.88
1.10	4.90	7.50	37.06	51.00	91.77
1.30	6.29	9.00	42.57	61.00	93.93
1.50	7.60	10.50	47.38	73.00	95.25
1.80	9.47	12.50	52.98	87.00	95.92
2.20	11.82	15.00	58.92	103.00	96.47
2.60	14.04	18.00	64.81	123.00	97.47
3.10	16.70	21.00	69.64	147.00	98.89
3.70	19.79	25.00	74.97	175.00	100.00
4.30	22.79	30.00	80.28		
5.00	26.18	36.00	85.03		

Tabla 1-22. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-11, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.13	5.48	0.58	0.50	0.50
0.99	0.17	6.71	0.65	0.39	0.39
1.20	0.19	8.22	0.69	55.78	0.28
1.40	0.21	9.72	0.72	66.73	0.17
1.64	0.24	11.46	0.74	79.69	0.09
1.99	0.27	0.75	0.75	94.66	0.07
2.39	0.31	0.74	0.74	112.56	0.13
2.84	0.35	0.72	0.72	134.47	0.18
3.39	0.40	0.70	0.70	160.39	0.15
3.99	0.46	0.67	0.67		
4.64	0.52	0.60	0.60		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 13:08:15

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-11

C_{opt}= 1.23 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 11

No de Lote: 0312000015

En esta prueba se continuó comprobando la influencia de la amplitud de abertura en la dispersión de la muestra, disminuyéndola hasta 2.0 mm. En las curvas se ve muy reflejada una elevación en el rango de los 100 a 175 μm , mensaje de advertencia, y la disminución de la concentración óptica, lo que indica que bajo estos parámetros la muestra no se logra dispersar a totalidad.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m

16/07/2004, 01:19:47 p.m.,7960

ALENDRONATO SÓDICO USP-1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 1.86 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.68 \mu\text{m}$ $x_{90} = 40.08 \mu\text{m}$ **SMD = 4.79 μm**
 $x_{16} = 2.89 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.34 \mu\text{m}$ $x_{99} = 86.53 \mu\text{m}$ **VMD = 17.01 μm**
 $S_v = 1.25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4461.74 \text{ cm}^2/\text{g}$

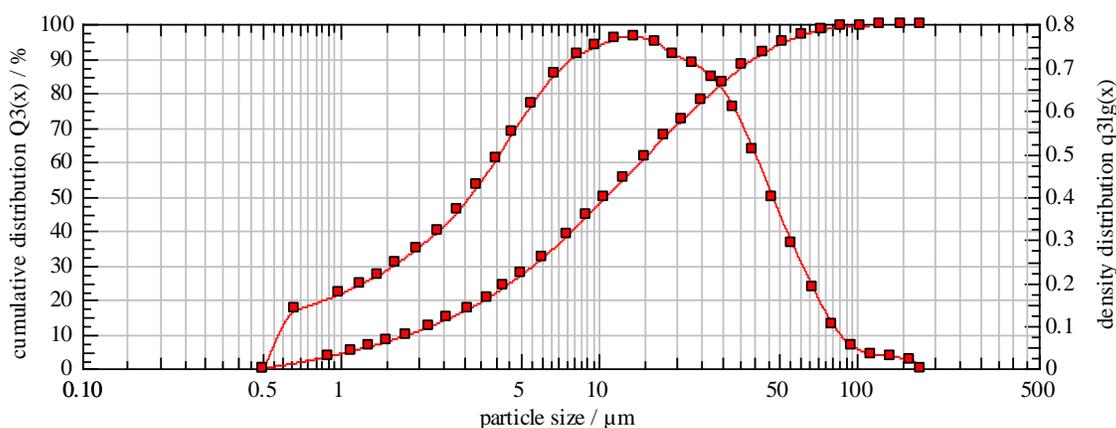


Figura 1-12. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 90%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-23. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-12.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.46	6.00	32.08	43.00	91.63
1.10	4.97	7.50	38.72	51.00	94.57
1.30	6.39	9.00	44.48	61.00	96.81
1.50	7.73	10.50	49.49	73.00	98.26
1.80	9.65	12.50	55.27	87.00	99.03
2.20	12.08	15.00	61.37	103.00	99.39
2.60	14.40	18.00	67.36	123.00	99.64
3.10	17.19	21.00	72.23	147.00	99.86
3.70	20.45	25.00	77.60	175.00	100.00
4.30	23.63	30.00	82.93		
5.00	27.22	36.00	87.72		

Tabla 1-24. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-12, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.13	5.48	0.61	0.50	0.51
0.99	0.17	6.71	0.68	0.39	0.40
1.20	0.20	8.22	0.73	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.75	66.73	0.18
1.64	0.24	11.46	0.76	79.69	0.10
1.99	0.28	0.75	0.77	94.66	0.05
2.39	0.32	0.74	0.75	112.56	0.03
2.84	0.37	0.72	0.73	134.47	0.03
3.39	0.42	0.70	0.71	160.39	0.02
3.99	0.49	0.67	0.67		
4.64	0.55	0.60	0.60		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 13:19:28

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-8

C_{opt}= 2.47 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 12

No de Lote: 0312000015

Como anteriormente se realizaron dos pruebas que arrojaron muy buenos resultados en cuanto a concentración óptica, forma de las curvas y valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} (pruebas 8 y 9), se decidió hacer una repetición más de las mismas para comprobar que no había sido casualidad. En esta ocasión, bajo estos parámetros no se logró dispersar la muestra a totalidad, aunque la concentración óptica no experimentó mucho descenso y la curva de densidad de distribución no se deformó tanto como se observó en otras pruebas, reapareció el mensaje de advertencia que nos reflejó que no se logró una dispersión total.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP-1

16/07/2004, 01:27:36 p.m.,150

$x_{10} = 1.85 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.93 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.74 \mu\text{m}$ **SMD = 4.80 μm**
 $x_{16} = 2.90 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.35 \mu\text{m}$ $x_{99} = 77.67 \mu\text{m}$ **VMD = 16.68 μm**
 $S_v = 1.25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4443.78 \text{ cm}^2/\text{g}$

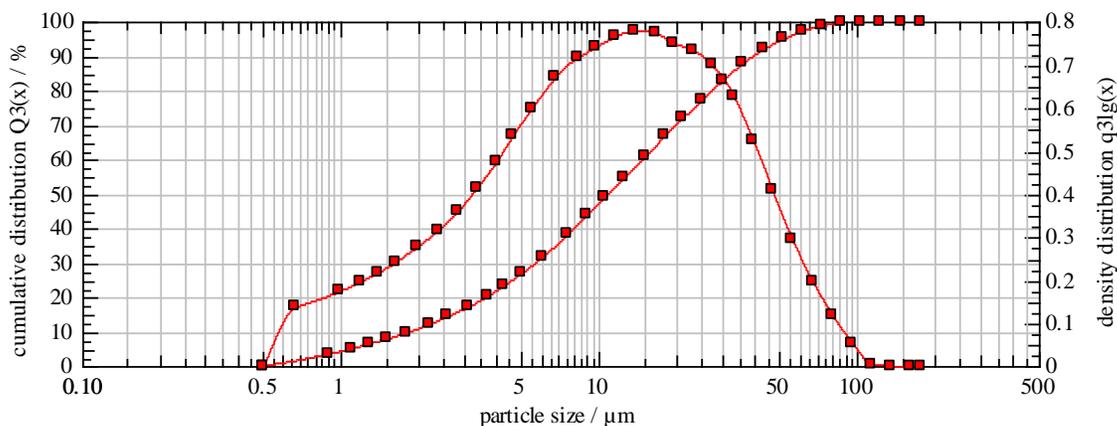


Figura 1-13. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 1-23. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 1-13.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.49	6.00	31.63	43.00	91.88
1.10	5.00	7.50	38.11	51.00	94.90
1.30	6.42	9.00	43.79	61.00	97.19
1.50	7.76	10.50	48.74	73.00	98.71
1.80	9.68	12.50	54.53	87.00	99.59
2.20	12.09	15.00	60.68	103.00	99.97
2.60	14.37	18.00	66.79	123.00	100.00
3.10	17.11	21.00	71.81	147.00	100.00
3.70	20.30	25.00	77.36	175.00	100.00
4.30	23.39	30.00	82.88		
5.00	26.89	36.00	87.84		

Tabla 1-24. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 1-13, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.13	5.48	0.60	0.50	0.52
0.99	0.17	6.71	0.67	0.39	0.41
1.20	0.20	8.22	0.72	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.74	66.73	0.19
1.64	0.24	11.46	0.76	79.69	0.12
1.99	0.28	0.75	0.78	94.66	0.05
2.39	0.31	0.74	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	0.72	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	0.70	0.73	160.39	0.00
3.99	0.47	0.67	0.70		
4.64	0.53	0.60	0.63		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 13:27:16

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP-9

C_{opt} = 2.13 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP-1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 1.50\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s $c_{opt} \leq 1.00\%$ or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 13

No de Lote: 0312000015

Se realizó esta prueba para compararla con los resultados obtenidos en la prueba 9, obteniéndose resultados de x_{10} , x_{50} y x_{90} muy similares, y la concentración óptica no experimentó mucho descenso, por lo cual, se decidió continuar la investigación bajo estos parámetros, continuando con la comprobación de la repetibilidad del método, lo cual se observará más adelante.

Cuadro 12. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

PRINCIPIO ACTIVO: Levofloxacin Hemihidrato SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco

PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
1	300 mg	60%	2.0 mm	1.5 bares	La curva de la densidad de la distribución revela que bajo estos parámetros la muestra logra ser dispersada, la curva se observa esbelta. Concentración óptica = 2.77%, por lo que no es necesario aumentar la presión primaria.
2	300 mg	70%	2.0 mm	1.5 bares	Comparada con la prueba 1 la concentración óptica disminuye a 1.98%, aunque los valores del x10, x50 y x90 no experimentan mayor cambio.
3	350 mg	80%	2.0 mm	1.5 bares	En esta prueba se aumentó la cantidad de muestra, ya que, con 300 mg bajo estos parámetros no se alcanzó una concentración óptica mayor al 1.0%, pero bajo estas condiciones la concentración óptica resultó ser de 1.34%
4	350 mg	90%	2.0 mm	1.5 bares	Bajo estas condiciones se mejora la concentración óptica (3.79%), la curva permanece esbelta.
5	350 mg	100%	2.0 mm	1.5 bares	La concentración óptica decae (1.38%) debido a que la cantidad de muestra fluye demasiado rápido bajo estas condiciones, aunque los valores de x10, x50 y x90 no experimentan mayor diferencia comparados con las pruebas anteriores
6	350 mg	60%	2.0 mm	1.5 bares	Se observa una mejor concentración óptica (4.40%), los valores de x10, x50 y x90 son muy comparables a los obtenidos bajo las pruebas anteriores.
7	350 mg	70%	2.0 mm	1.5 bares	Se observa una mejor concentración óptica (5.33%), aunque los valores de x10, x50 y x90 siguen siendo comparables con las pruebas anteriores, pero se escogieron estos parámetros para comprobar la repetibilidad del método.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
LEVOFLOXACINO HEMIHIDRATO/5

16/07/2004, 08:52:51 p.m., 7180

$x_{10} = 2.22 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.25 \mu\text{m}$ $x_{90} = 25.91 \mu\text{m}$ **SMD = 5.09 μm**
 $x_{16} = 3.50 \mu\text{m}$ $x_{84} = 21.44 \mu\text{m}$ $x_{99} = 44.10 \mu\text{m}$ **VMD = 12.52 μm**
 $S_V = 1.18 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 11779.72 \text{ cm}^2/\text{g}$

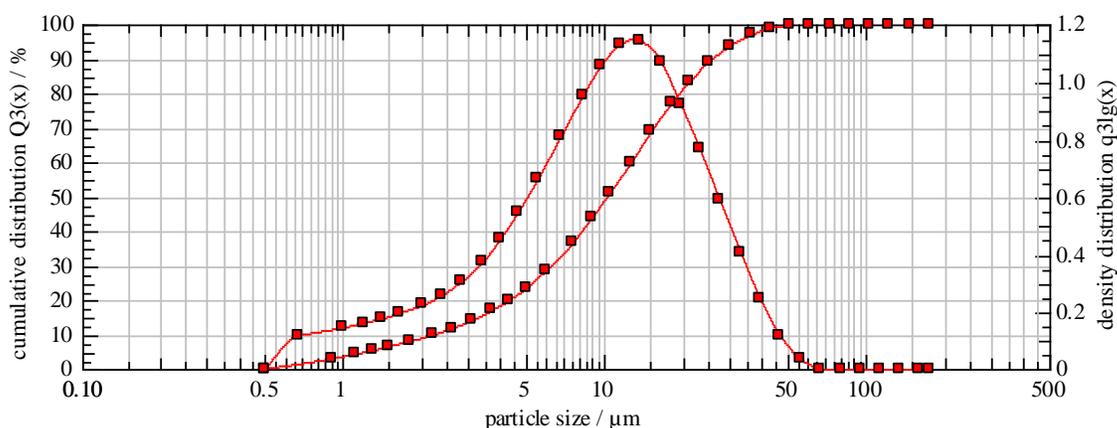


Figura 2-7. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 2-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 2-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.97	6.00	28.71	43.00	98.88
1.10	4.22	7.50	36.53	51.00	99.74
1.30	5.38	9.00	44.08	61.00	100.00
1.50	6.46	10.50	51.16	73.00	100.00
1.80	7.99	12.50	59.72	87.00	100.00
2.20	9.92	15.00	68.76	103.00	100.00
2.60	11.79	18.00	77.21	123.00	100.00
3.10	14.11	21.00	83.37	147.00	100.00
3.70	16.96	25.00	89.15	175.00	100.00
4.30	19.92	30.00	93.81		
5.00	23.49	36.00	97.01		

Tabla 2-14. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 2-7, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.11	5.48	0.66	39.34	0.24
0.99	0.14	6.71	0.80	46.83	0.12
1.20	0.16	8.22	0.95	55.78	0.03
1.40	0.17	9.72	1.06	66.73	0.00
1.64	0.19	11.46	1.13	79.69	0.00
1.99	0.22	13.69	1.14	94.66	0.00
2.39	0.26	16.43	1.07	112.56	0.00
2.84	0.30	19.44	0.92	134.47	0.00
3.39	0.37	22.91	0.76	160.39	0.00
3.99	0.45	27.39	0.59		
4.64	0.55	32.86	0.40		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 08:52:40

Contaminación: 0.00 %

Producto: LEVOFLOXACINO

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: LEVOFLOXACINO

C_{opt} = 5.33 %

Condición de arranque: LEVOFLOXACINO

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 60.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 07

No de Lote: TD 0020603

Cuadro 13. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

PRINCIPIO ACTIVO: Paroxetina clorhidrato USP SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco

PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
1	300 mg	60%	2.0 mm	1.5 bares	La curva de la densidad de la distribución se observa esbelta, muy parecida a una distribución normal o de campana de Gauss, por lo que, estas condiciones son capaces de lograr dispersar bien esta muestra, la concentración óptica= 1.95%, por lo que no es necesario aumentar la presión.
2	300 mg	70%	2.0 mm	1.5 bares	Bajo estos parámetros no se experimenta un cambio significativo en los valores del x10, x50 y x90, pero sí en la concentración óptica, que aumentó hasta un 2.57%
3	300 mg	80%	2.0 mm	1.5 bares	Bajo estos parámetros los valores del x10, x50 y x90 permanecen muy similares a los obtenidos con las 2 pruebas anteriores, así mismo la forma de las curvas, pero el mayor efecto se observa en la concentración óptica, que aumentó hasta un 3.19%
4	300 mg	90%	2.0 mm	1.5 bares	Los valores del x10, x50 y x90 permanecen siendo similares a los obtenidos en las pruebas anteriores, así mismo la forma de las curvas, sin embargo, la concentración óptica continua mejorando concentración óptica= 4.97%
5	300 mg	100%	2.0 mm	1.5 bares	Los valores del x10, x50 y x90 aún guardan similitud, pero esta vez la concentración óptica disminuyó en comparación a la prueba #4, por lo cual se comprobará la reproducibilidad bajo los parámetros de la prueba #4.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175µm
PAROXETINA/2

21/06/2004, 01:43:40 p.m., 2180

$x_{10} = 2.16 \mu\text{m}$ $x_{50} = 8.02 \mu\text{m}$ $x_{90} = 20.54 \mu\text{m}$ **SMD = 4.60 μm**
 $x_{16} = 3.23 \mu\text{m}$ $x_{84} = 16.76 \mu\text{m}$ $x_{99} = 38.89 \mu\text{m}$ **VMD = 10.08 μm**
 $S_V = 1.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 13045.01 \text{ cm}^2/\text{g}$

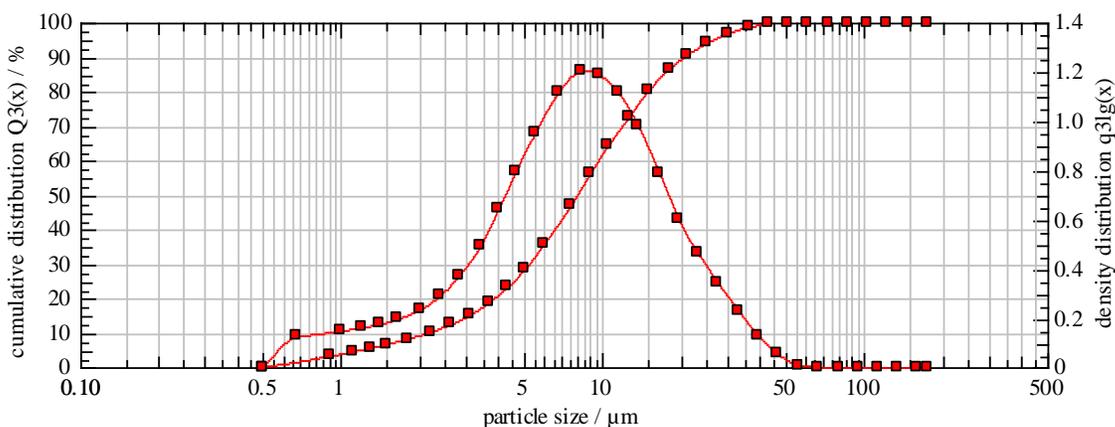


Figura 3-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 300 mg.

Tabla 3-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 3-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.13	6.00	35.88	43.00	99.57
1.10	4.40	7.50	46.69	51.00	99.95
1.30	5.56	9.00	56.22	61.00	100.00
1.50	6.63	10.50	64.16	73.00	100.00
1.80	8.18	12.50	72.60	87.00	100.00
2.20	10.21	15.00	80.34	103.00	100.00
2.60	12.31	18.00	86.59	123.00	100.00
3.10	15.15	21.00	90.61	147.00	100.00
3.70	18.94	25.00	94.11	175.00	100.00
4.30	23.13	30.00	96.81		
5.00	28.33	36.00	98.60		

Tabla 3-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 3-5, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.12	5.48	0.95	39.34	0.13
0.99	0.15	6.71	1.11	46.83	0.05
1.20	0.16	8.22	1.20	55.78	0.01
1.40	0.17	9.72	1.18	66.73	0.00
1.64	0.19	11.46	1.11	79.69	0.00
1.99	0.23	13.69	0.98	94.66	0.00
2.39	0.29	16.43	0.79	112.56	0.00
2.84	0.37	19.44	0.60	134.47	0.00
3.39	0.49	22.91	0.46	160.39	0.00
3.99	0.64	27.39	0.34		
4.64	0.79	32.86	0.23		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 21/06 13:43:22

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: PAROXETINA/2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt \geq 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt \leq 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: PAROXETINA/2

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: PAROXETINA/10

C_{opt} = 4.66 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 5

No de Lote: PX/001/3032

Cuadro 14. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

		PRINCIPIO ACTIVO: Piroxicam USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
1	300 mg	60%	2.0 mm	1.0 bares	Bajo estos parámetros se logra obtener una buena curva de distribución de tamaños sesgada hacia la izquierda, esta curva revela, al igual que los resultados del microscopio, que el 100% de la muestra tiene un tamaño de partícula menor a 15 micrómetros. La concentración óptica=11.88% se realizarán algunas pruebas más, sólo para comprobar si el tamaño de partícula o la concentración varía significativamente.
2	300 mg	60%	2.0 mm	2.0 bares	La concentración óptica disminuyó hasta un 8.80%, pero los valores del x10 x50 y x90 presentan una incerteza de (0.07, 0.20 y 0.20) micrómetros, respectivamente, abajo de los valores de la prueba anterior.
3	300 mg	60%	2.0 mm	3.0 bares	La concentración óptica continúa bajando hasta un 8.56%, pero los valores del x10, x50 y x90 se mantienen, lo que significa que una presión primaria de 1.0 bares, es suficiente para dispersar esta muestra.
4	300 mg	70%	2.0 mm	1.0 bares	La concentración óptica aumenta hasta un 9.66%, los valores del x10, x50 y x90 se mantienen similares.
5	300 mg	80%	2.0 mm	1.0 bares	Los valores del x10, x50 y x90 se mantienen, pero la concentración óptica se eleva hasta un 18.64%, según la ISO 13320-1 para muestras con tamaño de partículas menor a 20 micrómetros la concentración óptica debe mantenerse abajo de un 15%, para evitar la dispersión múltiple.

Cuadro 14.

		PRINCIPIO ACTIVO: Piroxicam USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
6	300 mg	90%	2.0 mm	1.0 bares	La concentración óptica disminuye hasta un 6.50%, los valores del x10, x50 y x90 no experimentan cambios significativos comparados con los obtenidos en las pruebas anteriores.
7	300 mg	100%	2.0 mm	1.0 bares	La concentración óptica aumenta hasta un 9.48%, los valores del x10, x50 y x90 no difieren de las pruebas anteriores.
8	300 mg	50%	2.0 mm	1.0 bares	La concentración óptica aumenta hasta un 10.04%, pero se observa un leve aumento en el tamaño de partícula, también la muestra es alimentada de una manera más lenta, esto influye en la calidad de la dispersión.
9	300 mg	40%	2.0 mm	1.0 bares	Esta prueba se realizó con el propósito de comprobar la influencia del porcentaje de alimentación en la calidad de la dispersión y por ende en la distribución del tamaño de partículas. En primer lugar se observa una disminución de la concentración hasta un 7.44% y un aumento de los valores del x10, x50 y x90, aunque la curva no presenta un cambio marcado en su forma o posición.
10	300 mg	30%	2.0 mm	1.0 bares	En esta prueba se termina de comprobar la influencia del porcentaje de alimentación en el tamaño de partículas y en la concentración óptica, los valores del x10, x50 y x90 aumentan en comparación a las pruebas anteriores y la concentración decayó hasta un 2.08%, por lo cual, se optó por comprobar la repetibilidad del método usando los parámetros de la prueba #4.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175µm
PIROXICAM USP/1

17/06/2004, 10:06:49 p.m.,5310

$x_{10} = 0.83 \mu\text{m}$ $x_{50} = 2.70 \mu\text{m}$ $x_{90} = 6.83 \mu\text{m}$ **SMD = 1.91 μm**
 $x_{16} = 1.05 \mu\text{m}$ $x_{84} = 5.76 \mu\text{m}$ $x_{99} = 10.37 \mu\text{m}$ **VMD = 3.32 μm**
 $S_V = 3.15 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 31460.23 \text{ cm}^2/\text{g}$

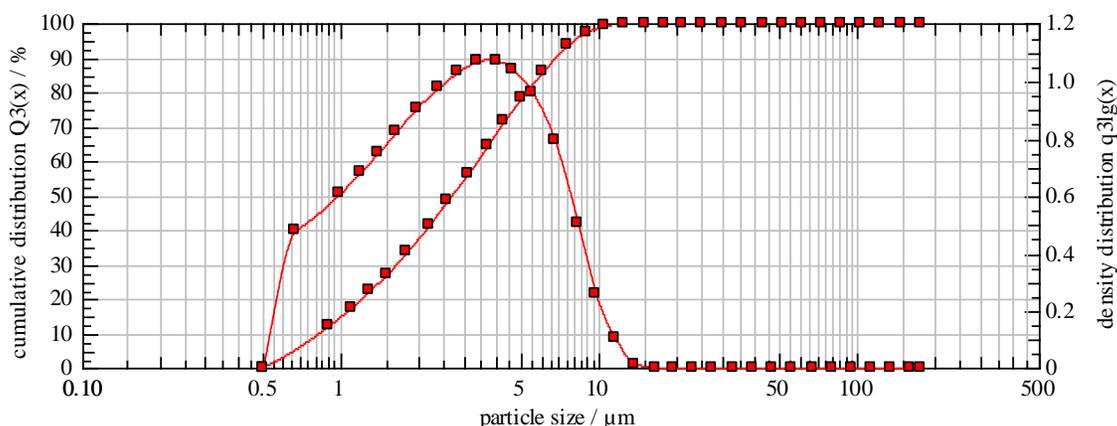


Figura 4-13. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.0 bares, cantidad de muestra 300 mg.

Tabla 4-25. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 4-13.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	12.12	6.00	85.79	43.00	100.00
1.10	17.38	7.50	93.43	51.00	100.00
1.30	22.32	9.00	97.42	61.00	100.00
1.50	26.96	10.50	99.15	73.00	100.00
1.80	33.44	12.50	99.92	87.00	100.00
2.20	41.32	15.00	100.00	103.00	100.00
2.60	48.39	18.00	100.00	123.00	100.00
3.10	56.24	21.00	100.00	147.00	100.00
3.70	64.43	25.00	100.00	175.00	100.00
4.30	71.41	30.00	100.00		
5.00	78.20	36.00	100.00		

Tabla 4-26. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 4-13, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.47	5.48	0.96	39.34	0.00
0.99	0.60	6.71	0.79	46.83	0.00
1.20	0.68	8.22	0.50	55.78	0.00
1.40	0.75	9.72	0.26	66.73	0.00
1.64	0.82	11.46	0.10	79.69	0.00
1.99	0.90	13.69	0.01	94.66	0.00
2.39	0.97	16.43	0.00	112.56	0.00
2.84	1.03	19.44	0.00	134.47	0.00
3.39	1.06	22.91	0.00	160.39	0.00
3.99	1.07	27.39	0.00		
4.64	1.04	32.86	0.00		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 17/06 10:06:30

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:PIROXICAM USP/1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 2.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.50% or 60.00s tiempo real

Producto:PIROXICAM USP/1

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: PIROXICAM USP/12

C_{opt}= 14.06 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 13

No de Lote: 200323M

Cuadro 15. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

		PRINCIPIO ACTIVO: Tinidazol USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En seco
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE ALIMENTACIÓN	AMPLITUD DE ABERTURA	PRESIÓN PRIMARIA	
1	300 mg	60%	2.0 mm	1.0 bares	Aparece mensaje de advertencia, se forma una curva de distribución de tamaños cercana a la forma normal con una leve elevación secundaria en el rango de (100-175) micrómetros, lo que indica que los agregados no lograron ser dispersos a totalidad. Concentración óptica= 3.04%
2	300 mg	60%	2.0 mm	2.0 bares	Desaparece el mensaje de advertencia, la curva se mejora, indicando que el 100% de la muestra está abajo de los 123 micrómetros, con una concentración de 4.23%, ésto debido a una mejor dispersión de los agregados presentes en la muestra.
3	300 mg	60%	2.0 mm	2.5 bares	La curva se vuelve más esbelta, se observa una disminución marcada en el valor del x90, la muestra se continúa dispersando, no se considera que la muestra se esté rompiendo, ya que, el valor del x10 no experimentó mayor cambio, la curva indica que el 100% de la muestra está abajo de 103 micrómetros, sin embargo la concentración disminuyó hasta un 1.79%
4	300 mg	60%	2.0 mm	3.0 bares	La curva se mejora aún más, se vuelve más esbelta con una forma de campana estrecha, se observa una disminución marcada especialmente en el valor x90, ahora la curva indica que el 100% de la muestra posee un tamaño de partículas abajo de los 87 micrómetros, sin embargo la concentración es de 2.18%
5	300 mg	70%	2.0 mm	3.0 bares	Bajo estos parámetros se obtienen valores similares a los obtenidos en la prueba anterior, y la concentración mejora a un 3.14%
6	300 mg	80%	2.0 mm	3.0 bares	Los valores de x10, x50 y x90 se mantienen, la curva refleja una buena dispersión de la muestra y la concentración mejora considerablemente hasta un 5.16%
7	300 mg	90%	2.0 mm	3.0 bares	Los valores de x10, x50 y x90 se mantienen similares a los de las pruebas 4, 5 y 6, pero esta vez la concentración disminuye hasta un 3.45%
8	300 mg	100%	2.0 mm	3.0 bares	Bajo estos parámetros los valores del x10, x50 y x90 se mantienen, pero la concentración disminuye hasta un 3.27%
9	350 mg	80%	2.0 mm	3.0 bares	Esta prueba se realizó para compararla con la prueba 6, se puede observar la influencia de la cantidad de muestra en la concentración óptica, que esta vez fue de 6.13%, por lo que, se comprobará la repetibilidad del método bajo estos parámetros.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
TINIDAZOL USP/2

15/07/2004, 01:43:49 p.m.,5000

$x_{10} = 1.55 \mu\text{m}$ $x_{50} = 7.90 \mu\text{m}$ $x_{90} = 30.48 \mu\text{m}$ **SMD = 4.00 μm**
 $x_{16} = 2.36 \mu\text{m}$ $x_{84} = 22.90 \mu\text{m}$ $x_{99} = 64.60 \mu\text{m}$ **VMD = 12.59 μm**
 $S_V = 1.50 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 5332.27 \text{ cm}^2/\text{g}$

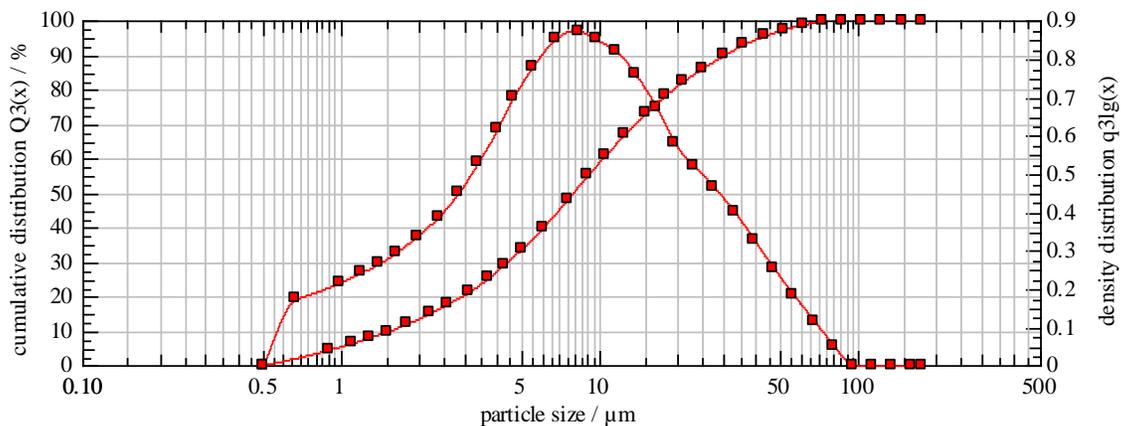


Figura 5-9. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 80%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 5-17. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 5-9.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	4.38	6.00	39.91	43.00	95.42
1.10	6.24	7.50	48.15	51.00	97.30
1.30	7.99	9.00	55.05	61.00	98.73
1.50	9.62	10.50	60.74	73.00	99.63
1.80	11.95	12.50	66.93	87.00	100.00
2.20	14.89	15.00	72.94	103.00	100.00
2.60	17.69	18.00	78.25	123.00	100.00
3.10	21.12	21.00	82.13	147.00	100.00
3.70	25.17	25.00	86.07	175.00	100.00
4.30	29.18	30.00	89.75		
5.00	33.75	36.00	92.91		

Tabla 5-18. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 5-9, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$
0.67	0.17	5.48	0.78	39.34	0.33
0.99	0.21	6.71	0.85	46.83	0.25
1.20	0.24	8.22	0.87	55.78	0.18
1.40	0.26	9.72	0.85	66.73	0.11
1.64	0.29	11.46	0.82	79.69	0.05
1.99	0.34	13.69	0.76	94.66	0.00
2.39	0.39	16.43	0.67	112.56	0.00
2.84	0.45	19.44	0.58	134.47	0.00
3.39	0.53	22.91	0.52	160.39	0.00
3.99	0.61	27.39	0.46		
4.64	0.70	32.86	0.40		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 15/07 13:43:32

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: TINIDAZOL USP/1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 2.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: TINIDAZOL USP/2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: TINIDAZOL USP/6

C_{opt}= 6.13 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 1

No de Lote: TNZ/3040505

Cuadro 16. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

PRINCIPIO ACTIVO: Ibuprofeno grado 40 USP

SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo

PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
1	200 mg	70%	50%	10 segundos	La curva de la densidad de la distribución se observa esbelta con forma de campana sesgada hacia la derecha, no presenta alteraciones o deformaciones, sin embargo, pesenta un mensaje de advertencia, lo cual indica que de toda la muestra, un porcentaje, es un conjunto de agregados que no lograron ser dispersos bajo estos parámetros. Cópt= 9.18%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-1.
2	200 mg	70%	60%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyeron, aún aparece el mensaje de advertencia. Cópt=9.18% usando pirofosfato de sodio 0.1 M, ver figura 8-2.
3	200 mg	70%	70%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyeron respecto a la prueba anterior, el mensaje de advertencia no desaparece. Cópt=9.07%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-3
4	200 mg	70%	80%	10 segundos	Desaparece el mensaje de advertencia, la curva se observa esbelta, sin deformaciones, Cópt=9.20%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-4
5	200 mg	70%	90%	10 segundos	No aparece mensaje de advertencia, los valores del x10, x50 y x90 se observan similares a los obtenidos en la prueba anterior. Cópt=9.31%, usando pirofosfato de sodio 0.1M Ver figura 8-5
6	200 mg	70%	100%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 se observan similares a los obtenidos en las pruebas 4 y 5. Cópt=9.23%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-6
7	200 mg	70%	30%	60 segundos	Con esta prueba se busca provocar una dispersión adecuada de la muestra disminuyendo el porcentaje de ultrasonido y aumentando su tiempo de acción previo al análisis y lograr de esta manera realizar 8 repeticiones de una misma muestra, las curvas están bien, no aparece mensaje de advertencia, pero el RSD no cumple la especificación. Cópt=8.76%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-7

Cuadro 16.

PRINCIPIO ACTIVO: Ibuprofeno grado 40 USP

SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo

PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
8	200 mg	70%	30%	60 segundos	En esta prueba los valores del x10, x50 y x90 se observan similares a los obtenidos en la prueba anterior, con cierto aumento y algunas de la repeticiones mostraron mensaje de advertencia. C _{ópt} =8.74%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M El RSD no cumple especificación. Ver figura 8-8
9	200 mg	70%	25%	90 segundos	Se disminuyó el porcentaje de ultrasonido y se aumentó el tiempo de acción del ultrasonido previo al análisis, se mejora el RSD aunque aún aparece mensaje de advertencia. C _{ópt} =7.18% usando pirofosfato de sodio 0.1 M, ver figura 8-9
10	200 mg	70%	25%	120 segundos	Los valores del x90 aumentaron de una manera dispereja en cada una de las 8 repeticiones, por lo que, apareció mensaje de advertencia en casi todos los reportes de las repeticiones. C _{ópt} =7.01%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-10
11	200 mg	70%	25%	180 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 son similares a los obtenidos en la prueba 9, pero aún aparecen mensajes de advertencia en algunos reportes, el RSD de las 8 repeticiones no cumple especificación. C _{ópt} =9.43% usando pirofosfato de sodio 0.1 M Ver figura 8-11
12	200 mg	70%	30%	180 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyen en comparación a los valores obtenidos en las pruebas anteriores, aún aparece mensaje de advertencia en algunas repeticiones, se procederá a cambiar de agente dispersante. C _{ópt} =6.80%
13	200 mg	70%	30%	180 segundos	En esta prueba se utilizó solución de Agua-Tween 80 (4:1) como agente dispersante, se observa un cambio notorio en el tamaño de partícula de los valores del x10, x50 y x90. El RSD para cada valor cumple especificación de la ISO 13320-1. La C _{ópt} =8.97%, por lo tanto, se comprobará la repetibilidad del método usando estos parámetros y condiciones.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m

22/09/2004, 08:54:19 a.m.,9060

IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 21.08 \mu\text{m}$ $x_{50} = 46.98 \mu\text{m}$ $x_{90} = 92.45 \mu\text{m}$ SMD = 22.77 μm

$x_{16} = 25.94 \mu\text{m}$ $x_{84} = 80.31 \mu\text{m}$ $x_{99} = 139.93 \mu\text{m}$ VMD = 52.20 μm

$S_v = 0.26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 937.63 \text{ cm}^2/\text{g}$

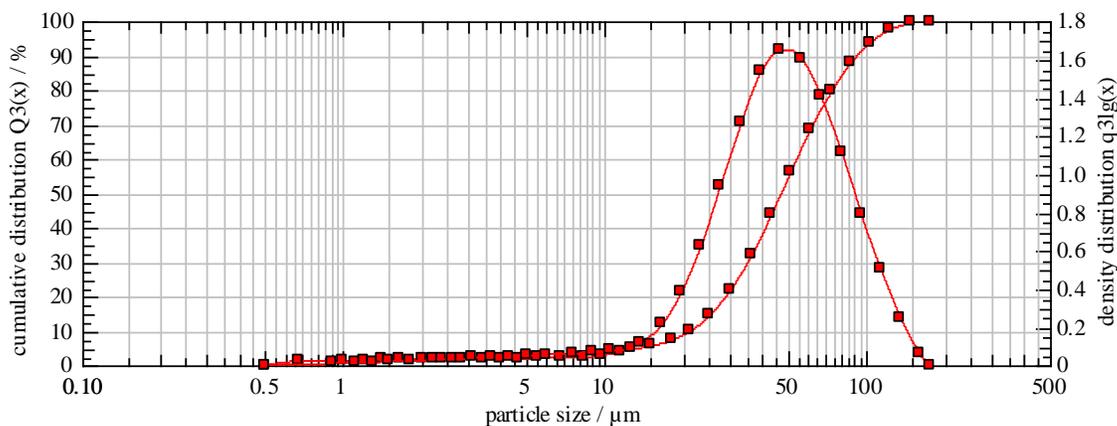


Figura 8-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 50%, 10 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.55	6.00	3.07	43.00	43.92
1.10	0.77	7.50	3.46	51.00	56.14
1.30	0.96	9.00	3.81	61.00	68.62
1.50	1.14	10.50	4.15	73.00	79.59
1.80	1.36	12.50	4.70	87.00	88.04
2.20	1.63	15.00	5.64	103.00	93.80
2.60	1.85	18.00	7.35	123.00	97.65
3.10	2.08	21.00	9.91	147.00	99.56
3.70	2.33	25.00	14.60	175.00	100.00
4.30	2.55	30.00	22.02		
5.00	2.78	36.00	32.09		

Tabla 8-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{!g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{!g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{!g}$
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.53
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.65
1.20	0.03	8.22	0.04	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.05	66.73	1.40
1.64	0.03	11.46	0.07	79.69	1.11
1.99	0.03	13.69	0.12	94.66	0.79
2.39	0.03	16.43	0.22	112.56	0.50
2.84	0.03	19.44	0.38	134.47	0.25
3.39	0.03	22.91	0.62	160.39	0.06
3.99	0.03	27.39	0.94		
4.64	0.04	32.86	1.27		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 08:53:19

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

C_{opt}= 9.18 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μm

22/09/2004, 09:06:52 a.m.,1560

IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 20.43 \mu\text{m}$ $x_{50} = 46.16 \mu\text{m}$ $x_{90} = 91.07 \mu\text{m}$ SMD = 22.22 μm

$x_{16} = 25.39 \mu\text{m}$ $x_{84} = 79.15 \mu\text{m}$ $x_{99} = 138.96 \mu\text{m}$ VMD = 51.36 μm

$S_V = 0.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 960.91 \text{ cm}^2/\text{g}$

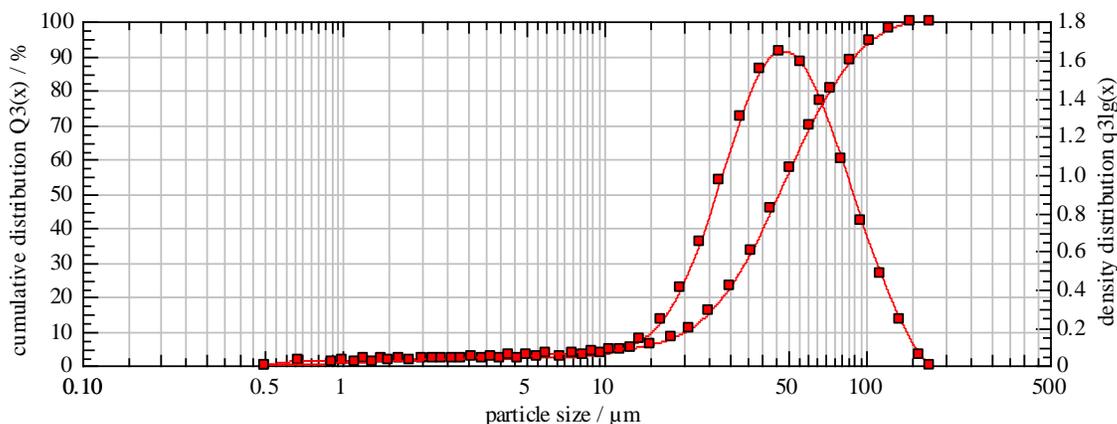


Figura 8-2. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 60%, 10 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-3. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-2.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.57	6.00	3.17	43.00	45.19
1.10	0.80	7.50	3.58	51.00	57.36
1.30	1.00	9.00	3.96	61.00	69.67
1.50	1.17	10.50	4.34	73.00	80.40
1.80	1.41	12.50	4.94	87.00	88.59
2.20	1.68	15.00	5.97	103.00	94.13
2.60	1.90	18.00	7.81	123.00	97.80
3.10	2.14	21.00	10.52	147.00	99.60
3.70	2.40	25.00	15.40	175.00	100.00
4.30	2.62	30.00	23.03		
5.00	2.86	36.00	33.27		

Tabla 8-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-2, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.54
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.64
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.58
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.37
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.07
1.99	0.03	13.69	0.13	94.66	0.75
2.39	0.03	16.43	0.23	112.56	0.48
2.84	0.03	19.44	0.40	134.47	0.23
3.39	0.03	22.91	0.64	160.39	0.05
3.99	0.03	27.39	0.96		
4.64	0.04	32.86	1.29		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 09:05:58

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

C_{opt} = 9.18 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 02

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m

22/09/2004, 09:18:25a.m.,9530

IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 20.47 \mu\text{m}$ $x_{50} = 46.07 \mu\text{m}$ $x_{90} = 89.58 \mu\text{m}$ SMD = 22.32 μm

$x_{16} = 25.40 \mu\text{m}$ $x_{84} = 78.28 \mu\text{m}$ $x_{99} = 136.34 \mu\text{m}$ VMD = 50.98 μm

$S_v = 0.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 956.72 \text{ cm}^2/\text{g}$

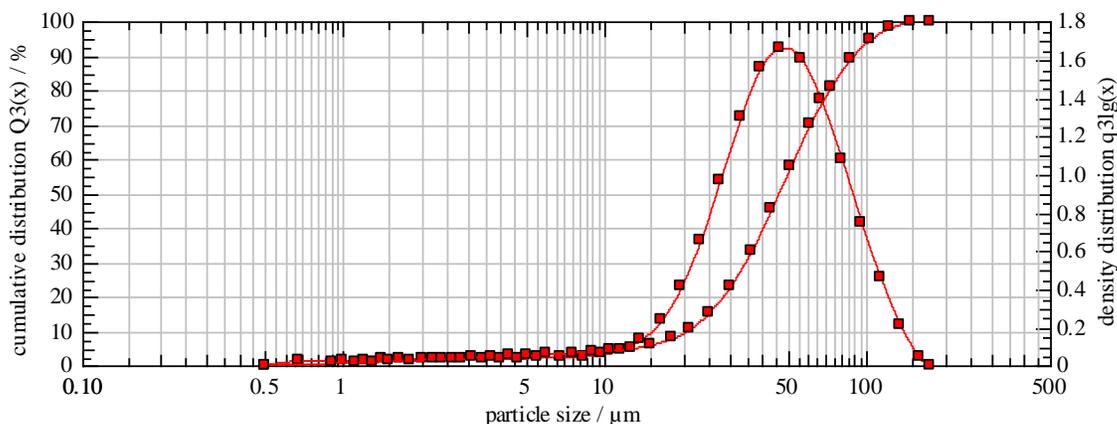


Figura 8-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 70%, 10 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-5. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-3.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.56	6.00	3.13	43.00	45.28
1.10	0.78	7.50	3.53	51.00	57.58
1.30	0.98	9.00	3.90	61.00	70.05
1.50	1.16	10.50	4.27	73.00	80.90
1.80	1.39	12.50	4.87	87.00	89.12
2.20	1.66	15.00	5.91	103.00	94.59
2.60	1.88	18.00	7.76	123.00	98.10
3.10	2.12	21.00	10.48	147.00	99.72
3.70	2.37	25.00	15.38	175.00	100.00
4.30	2.59	30.00	23.03		
5.00	2.82	36.00	33.29		

Tabla 8-6. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-3, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.55
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.66
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.39
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.08
1.99	0.03	13.69	0.13	94.66	0.75
2.39	0.03	16.43	0.23	112.56	0.46
2.84	0.03	19.44	0.41	134.47	0.21
3.39	0.03	22.91	0.65	160.39	0.04
3.99	0.03	27.39	0.96		
4.64	0.04	32.86	1.30		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 09:17:30

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -3

C_{opt}= 9.07 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 03

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

22/09/2004, 09:29:15 a.m.,6400

$x_{10} = 19.91 \mu\text{m}$ $x_{50} = 44.79 \mu\text{m}$ $x_{90} = 81.97 \mu\text{m}$ **SMD = 21.47 μm**
 $x_{16} = 24.76 \mu\text{m}$ $x_{84} = 72.76 \mu\text{m}$ $x_{99} = 110.06 \mu\text{m}$ **VMD = 47.85 μm**
 $S_V = 0.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 994.32 \text{ cm}^2/\text{g}$

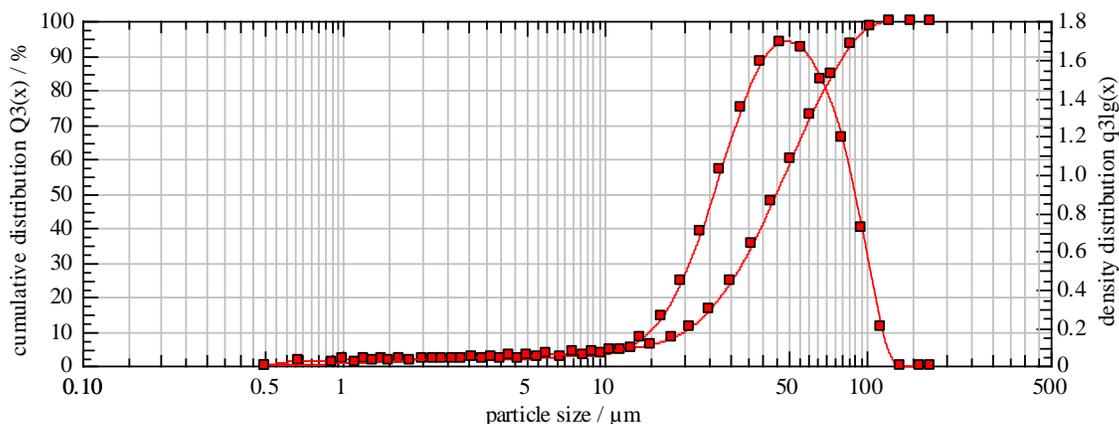


Figura 8-4. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 80%, 10 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-7. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-4.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.60	6.00	3.16	43.00	47.20
1.10	0.84	7.50	3.60	51.00	59.71
1.30	1.05	9.00	4.01	61.00	72.60
1.50	1.25	10.50	4.41	73.00	84.23
1.80	1.50	12.50	5.02	87.00	93.23
2.20	1.78	15.00	6.11	103.00	98.45
2.60	2.00	18.00	8.12	123.00	100.00
3.10	2.23	21.00	11.07	147.00	100.00
3.70	2.46	25.00	16.31	175.00	100.00
4.30	2.65	30.00	24.36		
5.00	2.86	36.00	34.98		

Tabla 8-8. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-4, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la
distribución (log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.58
0.99	0.03	6.71	0.05	46.83	1.69
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.66
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.49
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.18
1.99	0.03	13.69	0.14	94.66	0.71
2.39	0.03	16.43	0.25	112.56	0.20
2.84	0.03	19.44	0.44	134.47	0.00
3.39	0.03	22.91	0.69	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.02		
4.64	0.03	32.86	1.34		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 09:27:17

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -4

C_{opt}= 9.20 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 04

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

22/09/2004, 09:40:48 a.m.,2650

$x_{10} = 19.46 \mu\text{m}$ $x_{50} = 44.09 \mu\text{m}$ $x_{90} = 84.09 \mu\text{m}$ **SMD = 21.58 μm**
 $x_{16} = 24.26 \mu\text{m}$ $x_{84} = 73.31 \mu\text{m}$ $x_{99} = 121.76 \mu\text{m}$ **VMD = 48.26 μm**
 $S_V = 0.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 989.65 \text{ cm}^2/\text{g}$

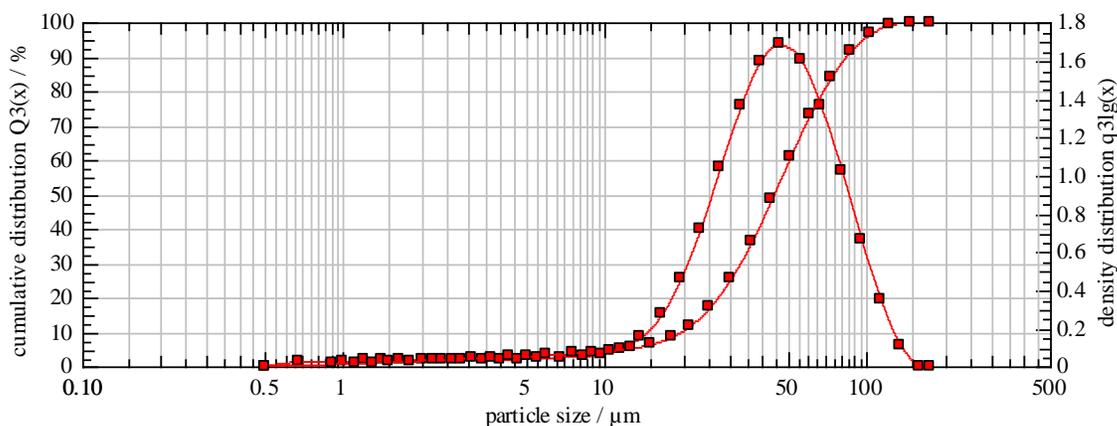


Figura 8-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 90%, 10 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.56	6.00	3.22	43.00	48.31
1.10	0.79	7.50	3.66	51.00	60.76
1.30	1.00	9.00	4.08	61.00	73.20
1.50	1.18	10.50	4.50	73.00	83.83
1.80	1.42	12.50	5.18	87.00	91.62
2.20	1.70	15.00	6.37	103.00	96.49
2.60	1.94	18.00	8.50	123.00	99.17
3.10	2.18	21.00	11.59	147.00	100.00
3.70	2.44	25.00	17.00	175.00	100.00
4.30	2.66	30.00	25.22		
5.00	2.90	36.00	35.98		

Tabla 8-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-5, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/g
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.59
0.99	0.03	6.71	0.05	46.83	1.68
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.36
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	1.02
1.99	0.03	13.69	0.15	94.66	0.66
2.39	0.03	16.43	0.27	112.56	0.35
2.84	0.03	19.44	0.46	134.47	0.11
3.39	0.03	22.91	0.71	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.04		
4.64	0.04	32.86	1.36		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 09:39:51

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -5

C_{opt}= 9.31 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 05

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

22/09/2004, 09:49:16 a.m.,6560

$x_{10} = 20.11 \mu\text{m}$ $x_{50} = 45.34 \mu\text{m}$ $x_{90} = 85.92 \mu\text{m}$ **SMD = 22.06 μm**
 $x_{16} = 25.03 \mu\text{m}$ $x_{84} = 75.90 \mu\text{m}$ $x_{99} = 122.14 \mu\text{m}$ **VMD = 49.52 μm**
 $S_v = 0.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 967.93 \text{ cm}^2/\text{g}$

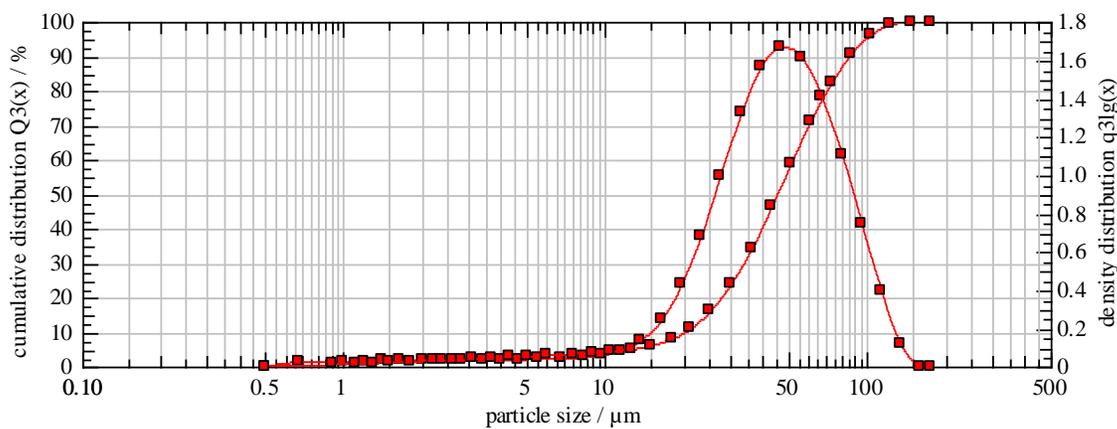


Figura 8-6. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 100%, 10 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-11. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-6.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.60	6.00	3.16	43.00	47.20
1.10	0.84	7.50	3.60	51.00	59.71
1.30	1.05	9.00	4.01	61.00	72.60
1.50	1.25	10.50	4.41	73.00	84.23
1.80	1.50	12.50	5.02	87.00	93.23
2.20	1.78	15.00	6.11	103.00	98.45
2.60	2.00	18.00	8.12	123.00	100.00
3.10	2.23	21.00	11.07	147.00	100.00
3.70	2.46	25.00	16.31	175.00	100.00
4.30	2.65	30.00	24.36		
5.00	2.86	36.00	34.98		

Tabla 8-12. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-6, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la
distribución (log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	q_{3lg}	$x_m/\mu\text{m}$	q_{3lg}	$x_m/\mu\text{m}$	q_{3lg}
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.56
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.66
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.61
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.41
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.10
1.99	0.03	13.69	0.14	94.66	0.74
2.39	0.03	16.43	0.25	112.56	0.39
2.84	0.03	19.44	0.43	134.47	0.11
3.39	0.03	22.91	0.67	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	0.99		
4.64	0.04	32.86	1.32		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 09:47:57

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -6

C_{opt} = 9.23 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 5.00\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 06

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

22/09/2004, 10:00:03 a.m.,9370

$x_{10} = 19.88 \mu\text{m}$ $x_{50} = 44.70 \mu\text{m}$ $x_{90} = 84.58 \mu\text{m}$ **SMD = 21.09 μm**
 $x_{16} = 24.70 \mu\text{m}$ $x_{84} = 74.47 \mu\text{m}$ $x_{99} = 119.68 \mu\text{m}$ **VMD = 48.69 μm**
 $S_v = 0.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1012.23 \text{ cm}^2/\text{g}$

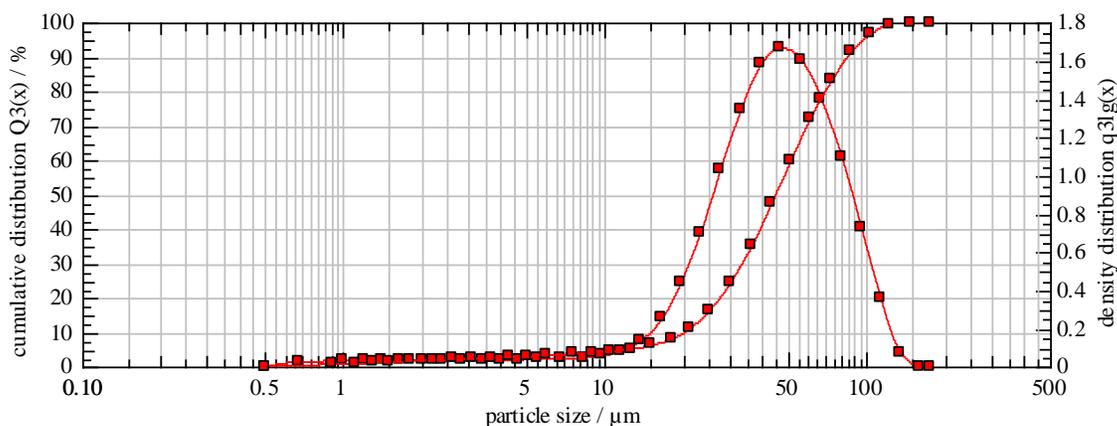


Figura 8-7. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 60 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.65	6.00	3.31	43.00	47.38
1.10	0.90	7.50	3.72	51.00	59.72
1.30	1.12	9.00	4.08	61.00	72.20
1.50	1.31	10.50	4.46	73.00	83.13
1.80	1.56	12.50	5.07	87.00	91.44
2.20	1.83	15.00	6.16	103.00	96.72
2.60	2.06	18.00	8.14	123.00	99.45
3.10	2.29	21.00	11.10	147.00	100.00
3.70	2.54	25.00	16.40	175.00	100.00
4.30	2.76	30.00	24.53		
5.00	3.00	36.00	35.20		

Tabla 8-14. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-7, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.58
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.66
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.40
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.09
1.99	0.03	13.69	0.14	94.66	0.72
2.39	0.03	16.43	0.25	112.56	0.35
2.84	0.03	19.44	0.44	134.47	0.07
3.39	0.03	22.91	0.70	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.02		
4.64	0.04	32.86	1.35		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 09:58:10

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -7

C_{opt}= 8.76 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 07

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

22/09/2004, 10:00:11 a.m.,8900

$x_{10} = 21.17 \mu\text{m}$ $x_{50} = 47.18 \mu\text{m}$ $x_{90} = 89.54 \mu\text{m}$ **SMD = 22.52 μm**
 $x_{16} = 26.01 \mu\text{m}$ $x_{84} = 79.28 \mu\text{m}$ $x_{99} = 126.58 \mu\text{m}$ **VMD = 51.49 μm**
 $S_v = 0.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 948.30 \text{ cm}^2/\text{g}$

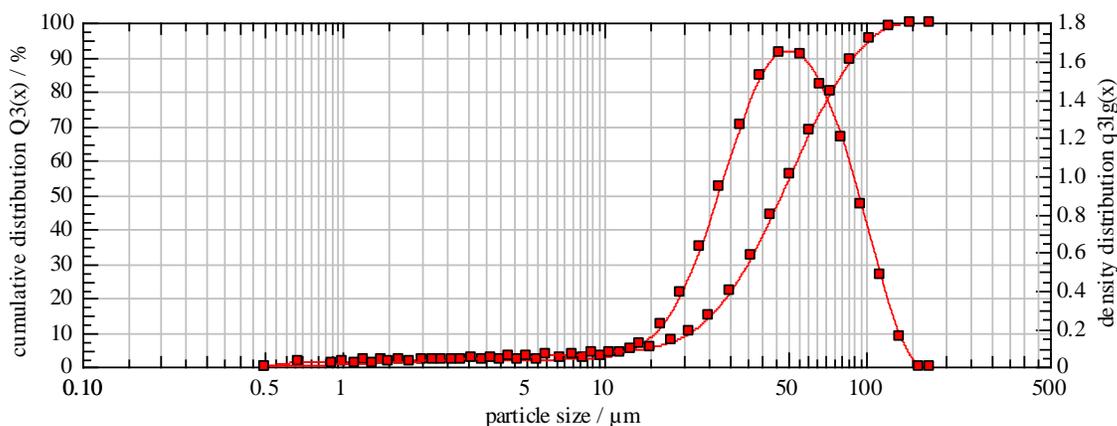


Figura 8-8. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 60 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-15. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-8.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.57	6.00	3.09	43.00	43.64
1.10	0.80	7.50	3.45	51.00	55.81
1.30	1.00	9.00	3.78	61.00	68.46
1.50	1.19	10.50	4.10	73.00	79.92
1.80	1.43	12.50	4.62	87.00	89.02
2.20	1.70	15.00	5.54	103.00	95.19
2.60	1.92	18.00	7.23	123.00	98.82
3.10	2.16	21.00	9.80	147.00	100.00
3.70	2.40	25.00	14.50	175.00	100.00
4.30	2.60	30.00	21.91		
5.00	2.82	36.00	31.91		

Tabla 8-16. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-8, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.02	5.48	0.03	39.34	1.52
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.64
1.20	0.03	8.22	0.04	55.78	1.62
1.40	0.03	9.72	0.05	66.73	1.47
1.64	0.03	11.46	0.07	79.69	1.19
1.99	0.03	13.69	0.12	94.66	0.84
2.39	0.03	16.43	0.21	112.56	0.47
2.84	0.03	19.44	0.38	134.47	0.15
3.39	0.03	22.91	0.62	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	0.93		
4.64	0.03	32.86	1.26		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 10:20:01

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -8

C_{opt}= 8.74 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 15

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

22/09/2004, 10:00:11 a.m.,8900

$x_{10} = 20.15 \mu\text{m}$ $x_{50} = 45.21 \mu\text{m}$ $x_{90} = 84.04 \mu\text{m}$ **SMD = 21.19 μm**
 $x_{16} = 25.02 \mu\text{m}$ $x_{84} = 74.37 \mu\text{m}$ $x_{99} = 116.33 \mu\text{m}$ **VMD = 48.73 μm**
 $S_v = 0.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1007.80 \text{ cm}^2/\text{g}$

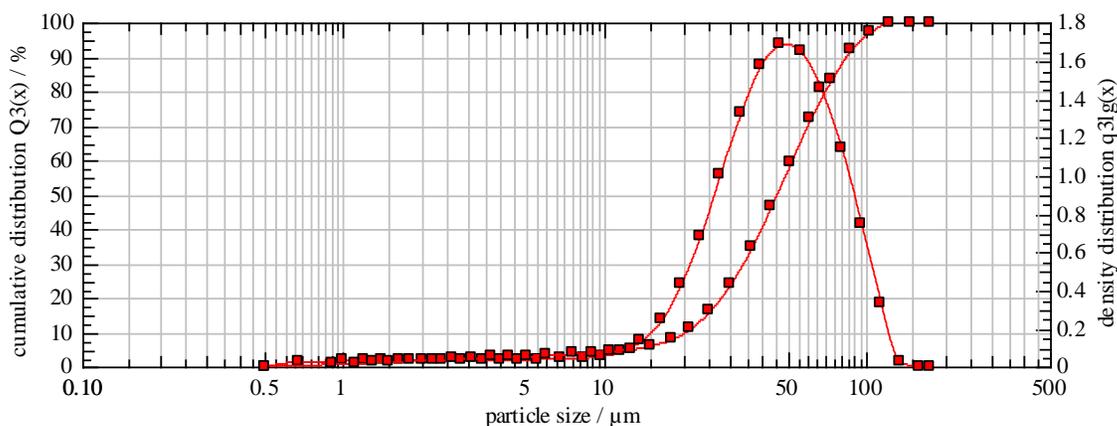


Figura 8-9. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 90 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-17. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-9.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.64	6.00	3.29	43.00	46.56
1.10	0.90	7.50	3.69	51.00	59.03
1.30	1.12	9.00	4.04	61.00	71.81
1.50	1.32	10.50	4.40	73.00	83.15
1.80	1.57	12.50	4.97	87.00	91.84
2.20	1.86	15.00	6.02	103.00	97.29
2.60	2.09	18.00	7.94	123.00	99.85
3.10	2.33	21.00	10.82	147.00	100.00
3.70	2.57	25.00	15.98	175.00	100.00
4.30	2.78	30.00	23.92		
5.00	3.00	36.00	34.42		

Tabla 8-18. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-9, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.57
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.68
1.20	0.03	8.22	0.04	55.78	1.64
1.40	0.03	9.72	0.05	66.73	1.45
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.14
1.99	0.03	13.69	0.13	94.66	0.74
2.39	0.03	16.43	0.24	112.56	0.33
2.84	0.03	19.44	0.43	134.47	0.02
3.39	0.03	22.91	0.68	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.00		
4.64	0.03	32.86	1.33		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 10:49:27

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -9

C_{opt}= 7.18 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 24

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m

22/09/2004, 11:13:27 a.m.,8900

IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

$x_{10} = 20.05 \mu\text{m}$ $x_{50} = 45.68 \mu\text{m}$ $x_{90} = 94.75 \mu\text{m}$ **SMD = 21.58 μm**

$x_{16} = 24.93 \mu\text{m}$ $x_{84} = 80.74 \mu\text{m}$ $x_{99} = 146.76 \mu\text{m}$ **VMD = 52.00 μm**

$S_V = 0.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 989.26 \text{ cm}^2/\text{g}$

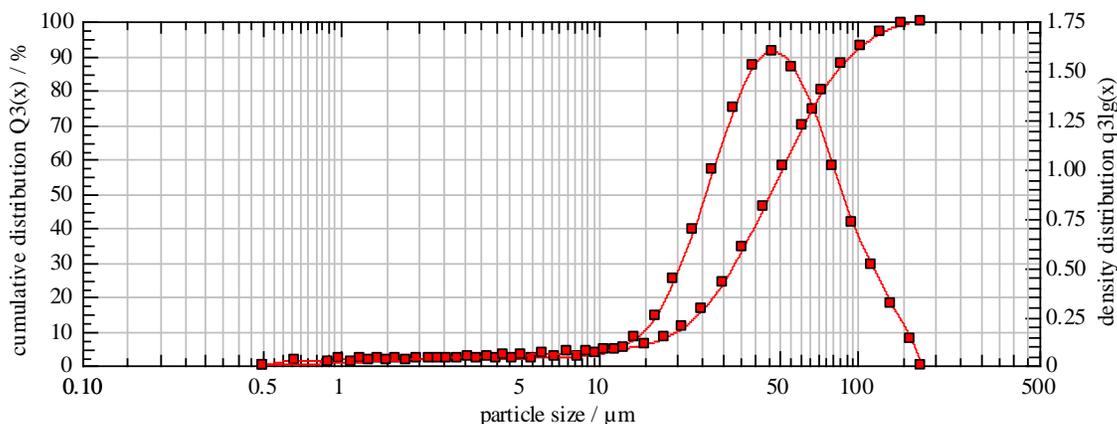


Figura 8-10. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 120 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-19. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-10.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.62	6.00	3.25	43.00	46.03
1.10	0.87	7.50	3.63	51.00	57.86
1.30	1.09	9.00	3.97	61.00	69.65
1.50	1.28	10.50	4.34	73.00	79.77
1.80	1.53	12.50	4.94	87.00	87.43
2.20	1.81	15.00	6.03	103.00	92.74
2.60	2.04	18.00	8.01	123.00	96.62
3.10	2.29	21.00	10.93	147.00	99.02
3.70	2.53	25.00	16.10	175.00	100.00
4.30	2.74	30.00	23.96		
5.00	2.96	36.00	34.27		

Tabla 8-20. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-10, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.02	5.48	0.04	39.34	1.52
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.59
1.20	0.03	8.22	0.04	55.78	1.51
1.40	0.03	9.72	0.05	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.00
1.99	0.03	13.69	0.14	94.66	0.72
2.39	0.03	16.43	0.25	112.56	0.50
2.84	0.03	19.44	0.44	134.47	0.31
3.39	0.03	22.91	0.68	160.39	0.13
3.99	0.03	27.39	0.99		
4.64	0.03	32.86	1.30		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 11:10:28

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -10

C_{opt}= 7.01 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 32

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m

22/09/2004, 01:20:22 p.m., 6090

IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

x_{10} = 19.51 μ m x_{50} = 44.18 μ m x_{90} = 85.10 μ m SMD = 20.82 μ m

x_{16} = 24.23 μ m x_{84} = 74.25 μ m x_{99} = 127.50 μ m VMD = 48.68 μ m

S_v = 0.29 m²/cm³ S_m = 1025.64 cm²/g

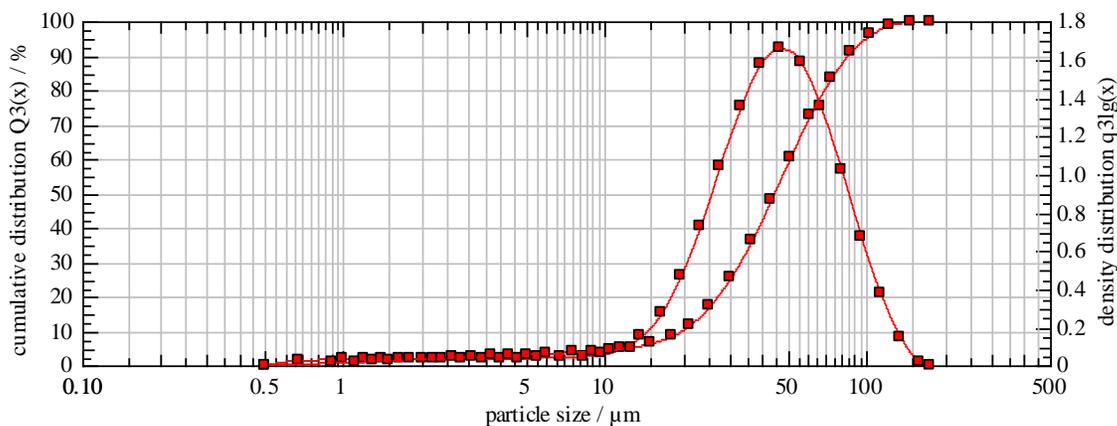


Figura 8-11. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-21. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-11.

Distribución acumulativa

x_0/μ m	$Q_3/\%$	x_0/μ m	$Q_3/\%$	x_0/μ m	$Q_3/\%$
0.90	0.66	6.00	3.33	43.00	48.19
1.10	0.92	7.50	3.73	51.00	60.47
1.30	1.15	9.00	4.09	61.00	72.77
1.50	1.34	10.50	4.46	73.00	83.31
1.80	1.60	12.50	5.10	87.00	91.05
2.20	1.89	15.00	6.27	103.00	95.93
2.60	2.12	18.00	8.42	123.00	98.79
3.10	2.36	21.00	11.56	147.00	99.91
3.70	2.61	25.00	17.06	175.00	100.00
4.30	2.82	30.00	25.31		
5.00	3.04	36.00	36.02		

Tabla 8-22. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-11, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.57
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.66
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.58
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.35
1.64	0.03	11.46	0.08	79.69	1.01
1.99	0.03	13.69	0.15	94.66	0.66
2.39	0.03	16.43	0.27	112.56	0.37
2.84	0.03	19.44	0.47	134.47	0.15
3.39	0.03	22.91	0.72	160.39	0.01
3.99	0.03	27.39	1.04		
4.64	0.03	32.86	1.35		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 13:22:16

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -12

C_{opt}= 9.43 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 56

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m

22/09/2004, 01:44:00 p.m.,5460

IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

ADVERTENCIA: Probablemente partículas gruesas exceden el rango de medición.

x_{10} = 18.64 μ m x_{50} = 42.62 μ m x_{90} = 84.90 μ m SMD = 20.09 μ m

x_{16} = 23.25 μ m x_{84} = 72.68 μ m x_{99} = 140.54 μ m VMD = 48.00 μ m

S_v = 0.30 m²/cm³ S_m = 1063.09 cm²/g

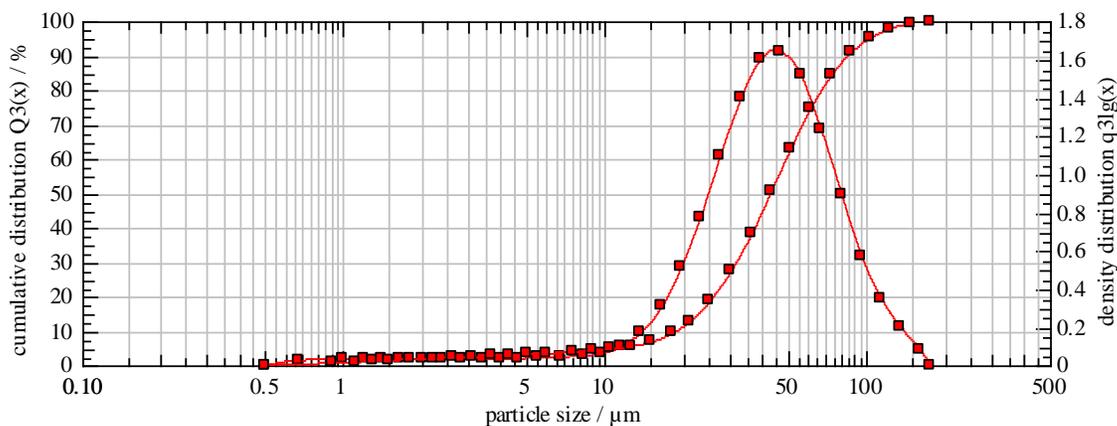


Figura 8-12. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 8-23. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-12.

Distribución acumulativa

x_0/μ m	$Q_3/\%$	x_0/μ m	$Q_3/\%$	x_0/μ m	$Q_3/\%$
0.90	0.69	6.00	3.48	43.00	50.68
1.10	0.96	7.50	3.90	51.00	62.85
1.30	1.20	9.00	4.30	61.00	74.63
1.50	1.41	10.50	4.73	73.00	84.26
1.80	1.67	12.50	5.47	87.00	91.01
2.20	1.97	15.00	6.83	103.00	95.20
2.60	2.21	18.00	9.26	123.00	97.89
3.10	2.46	21.00	12.70	147.00	99.41
3.70	2.71	25.00	18.57	175.00	100.00
4.30	2.93	30.00	27.23		
5.00	3.16	36.00	38.31		

Tabla 8-24. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-12, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.60
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.64
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.51
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.23
1.64	0.03	11.46	0.10	79.69	0.89
1.99	0.03	13.69	0.17	94.66	0.57
2.39	0.03	16.43	0.31	112.56	0.35
2.84	0.03	19.44	0.51	134.47	0.20
3.39	0.03	22.91	0.77	160.39	0.08
3.99	0.03	27.39	1.09		
4.64	0.04	32.86	1.40		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 13:40:01

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 6.80 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 64

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 01:44:00 p.m.,5460

$x_{10} = 18.72 \mu\text{m}$ $x_{50} = 41.76 \mu\text{m}$ $x_{90} = 77.61 \mu\text{m}$ **SMD = 19.75 μm**
 $x_{16} = 23.28 \mu\text{m}$ $x_{84} = 68.49 \mu\text{m}$ $x_{99} = 113.78 \mu\text{m}$ **VMD = 45.17 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1081.34 \text{ cm}^2/\text{g}$

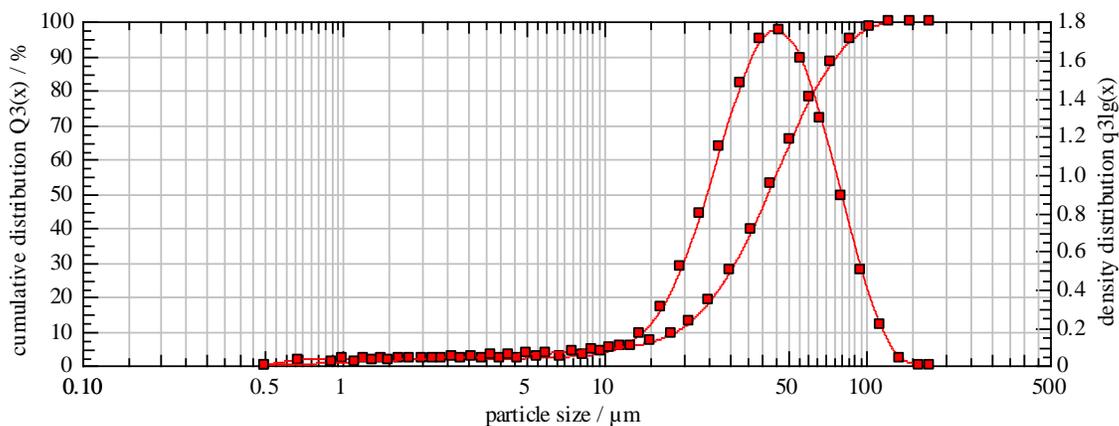


Figura 8-13. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 8-25. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 8-13.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.71	6.00	3.51	43.00	52.33
1.10	0.98	7.50	3.94	51.00	65.26
1.30	1.22	9.00	4.34	61.00	77.73
1.50	1.43	10.50	4.78	73.00	87.78
1.80	1.70	12.50	5.51	87.00	94.52
2.20	2.00	15.00	6.82	103.00	98.15
2.60	2.24	18.00	9.18	123.00	99.73
3.10	2.49	21.00	12.60	147.00	100.00
3.70	2.74	25.00	18.57	175.00	100.00
4.30	2.96	30.00	27.56		
5.00	3.20	36.00	39.21		

Tabla 8-26. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 8-13, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	39.34
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	46.83
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.07	66.73	1.29
1.64	0.03	11.46	0.10	79.69	0.88
1.99	0.03	13.69	0.17	94.66	0.49
2.39	0.03	16.43	0.30	112.56	0.20
2.84	0.03	19.44	0.51	134.47	0.04
3.39	0.03	22.91	0.79	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.13		
4.64	0.04	32.86	1.47		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 14:32:25

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 8.97 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 72

No de Lote: 4070-1264

Cuadro 17. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

		PRINCIPIO ACTIVO: Albendazol 100% USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
1	50 mg	70%	50%	10 segundos	La curva de la densidad de la distribución se observa esbelta con forma de campana de Gauss, el valor del 100% de la muestra refleja que la muestra tiene valores de tamaño de partícula menores a 61 micrómetros semejante a los valores obtenidos en la observación microscópica C _{ópt} =18.93%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M, como agente dispersante.
2	50 mg	70%	60%	10 segundos	La curva permanece bien, los valores del x10, x50 y x90 experimentan una leve disminución y la Concentración aumenta hasta un 22.31%, aunque el 100% de la muestra se mantiene abajo de los 61 micrómetros, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
3	50 mg	70%	70%	10 segundos	La curva permanece muy parecida a las obtenidas en las pruebas anteriores, los valores del x10, x50 y x90 disminuyen un 20.32%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
4	50 mg	70%	80%	10 segundos	La curva se observa similar a las anteriores, los valores del x10, x50 y x90 siguen disminuyendo, sin embargo, el cambio marcado se observa en el 100% que ahora indica que la muestra está abajo de los 51 micrómetros, lo que puede significar que la muestra esté siendo destruida o partida en partículas más pequeñas, la concentración se mantiene en 20.32%, por lo que, no se seguirá aumentando el porcentaje de ultrasonido. Usando pirofosfato de sodio 0.1 M
5	50 mg	70%	40%	10 segundos	Bajo estos parámetros los valores para x10, x50 y x90 se observan similares a los obtenidos en la prueba 1, pero la concentración es de 19.94%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
6	50 mg	70%	30%	10 segundos	La curva mantiene su forma aunque se reduce la altura de la campana, los valores del x10, x50 y x90 aumentan, ahora la curva indica que el 100% de la muestra está abajo de los 73 micrómetros, diferente de lo observado al microscopio, lo que indica que la muestra no se logra dispersar en su totalidad, la concentración disminuye a un 14.68%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M como agente dispersante.
7	50 mg	70%	25%	30 segundos	Habiendo observado la influencia del porcentaje de ultrasonido sobre el tamaño de partículas, ahora se intenta lograr una buena dispersión manteniendo el porcentaje de ultrasonido a un porcentaje bajo y aumentando el tiempo de ultrasonido previo a la medición. Al iniciar con 30 segundos, la curva se deforma un poco al lado derecho, indicando que la muestra no se logra dispersar en su totalidad; logra dispersar en su totalidad; esta curva indica que el 100% de la muestra está abajo de 87 micrómetros, la concentración aumenta hasta un 28.90%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M, no se cumple el RSD de 8 repeticiones.

Cuadro 17.

		PRINCIPIO ACTIVO: Albendazol 100% USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
8	50 mg	70%	25%	60 segundos	Se mejora la curva aunque aún se logra apreciar una leve deformación al lado derecho de la campana de Gauss, esta mejora se ve reflejada en la tabla de distribución acumulativa, la cual indica que el 100% de la muestra está abajo de 73 micrómetros, más cercano a lo observado en el microscopio. $Cópt=29.67\%$, usando pirofosfato de sodio 0.1 M, no se cumple el RSD para las ocho repeticiones.
9	50 mg	70%	25%	120 segundos	Se mejora la curva de la densidad de la distribución, los valores del x10, x50 y x90 disminuyen y la tabla de la muestra está abajo de 61 micrómetros, semejante al dato obtenido en la observación microscópica, $Cópt=31.59\%$, usando pirofosfato de sodio 0.1 M, no cumple el RSD para el x90 de las ocho repeticiones.
10	50 mg	70%	25%	150 segundos	Los valores de x10, x50 y x90 se mantienen similares a los obtenidos en la prueba 9, la curva mejora en su lado derecho, casi no se evidencia alguna deformación en ella. $Cópt=30.26\%$, se usó pirofosfato de sodio 0.1 M, pero aún no cumple el RSD para los valores del x90 en las 8 repeticiones.
11	50 mg	70%	25%	180 segundos	Los valores de x10, x50 y x90 se mantienen similares a los obtenidos en las pruebas anteriores, la curva está totalmente bien, $Cópt=32.49\%$, pero aún no cumple el RSD para los valores x90 en sus 8 repeticiones.
12	50 mg	70%	25%	180 segundos	Aquí se optó por usar solución de agua-tween80 (4:1), para tratar de corregir el RSD del x90, ya que, con pirofosfato de sodio 0.1 M no se estaba logrando incorporar bien a las partículas más grandes dentro del agua. En efecto se logró corregir el RSD para los valores del x90, se cumple la especificación para los valores x10, x50 y x90, pero con este agente dispersante se excede al 35% el valor para la concentración óptica, para evitar ésto se disminuirá la cantidad de muestra.
13	30 mg	70%	25%	180 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 mantienen similitud en cada repetición, por lo que, se cumplen los RSD para cada porcentaje, las curvas se muestran bien con forma de campana de Gauss. $Cópt=21.55\%$, por lo que, se continuará comprobando la repetibilidad del método bajo estos parámetros y condiciones encontrados.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALBENDAZOL 100% USP/2-1

23/09/2004, 03:49:49 p.m.,4530

$x_{10} = 3.03 \mu\text{m}$ $x_{50} = 9.87 \mu\text{m}$ $x_{90} = 26.88 \mu\text{m}$ **SMD = 6.12 μm**
 $x_{16} = 4.11 \mu\text{m}$ $x_{84} = 21.68 \mu\text{m}$ $x_{99} = 45.03 \mu\text{m}$ **VMD = 12.65 μm**
 $S_V = 0.98 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3486.84 \text{ cm}^2/\text{g}$

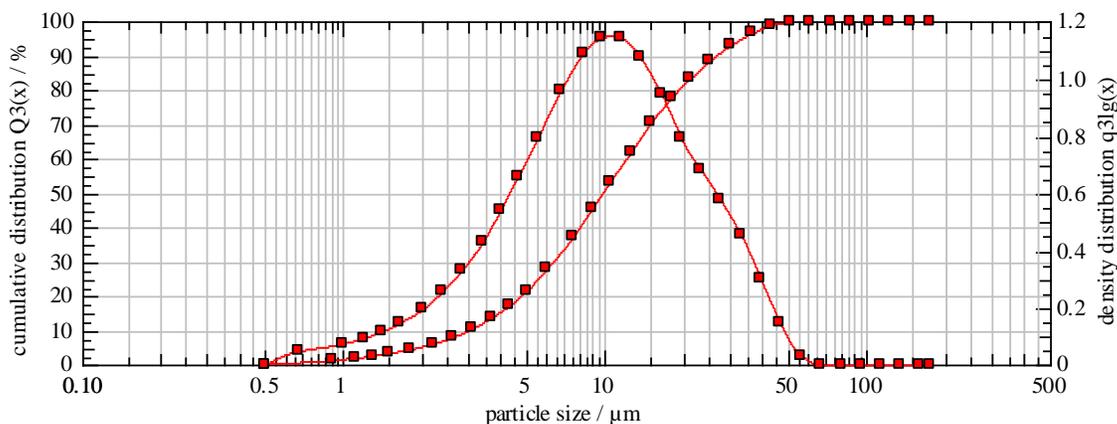


Figura 6-13. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 30 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 6-25. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 6-13.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	1.18	6.00	27.72	43.00	98.73
1.10	1.80	7.50	36.97	51.00	99.79
1.30	2.47	9.00	45.59	61.00	100.00
1.50	3.18	10.50	53.22	73.00	100.00
1.80	4.33	12.50	61.86	87.00	100.00
2.20	5.99	15.00	70.36	103.00	100.00
2.60	7.82	18.00	77.82	123.00	100.00
3.10	10.33	21.00	83.13	147.00	100.00
3.70	13.61	25.00	88.28	175.00	100.00
4.30	17.14	30.00	92.85		
5.00	21.45	36.00	96.42		

Tabla 6-26. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 6-13, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.05	5.48	0.79	39.34	0.30
0.99	0.07	6.71	0.95	46.83	0.14
1.20	0.09	8.22	1.09	55.78	0.03
1.40	0.11	9.72	1.14	66.73	0.00
1.64	0.14	11.46	1.14	79.69	0.00
1.99	0.19	13.69	1.07	94.66	0.00
2.39	0.25	16.43	0.94	112.56	0.00
2.84	0.33	19.44	0.79	134.47	0.00
3.39	0.43	22.91	0.68	160.39	0.00
3.99	0.54	27.39	0.58		
4.64	0.66	32.86	0.45		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 23/09 15:45:46

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALBENDAZOL 100% USP/2-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALBENDAZOL 100% USP/ 6

C_{opt}= 23.55 %

Condición de arranque: ALBENDAZOL 100% USP/1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 58

No de Lote: 0109000009

Cuadro 18. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

		PRINCIPIO ACTIVO: Claritromicina 100% USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
1	150 mg	70%	50%	10 segundos	La curva se observa con una forma de campana de Gauss sesgada hacia la derecha, se observa sin ninguna elevación o deformación, pero aparece un mensaje de advertencia, lo que significa que estos parámetros son insuficientes para lograr dispersar agregados más grandes que forman un sólo conjunto, a los cuales el equipo identifica como una partícula tosca. C _{ópt} =7.97%, se usó pirofosfato de sodio 0.1 M
2	150 mg	70%	60%	10 segundos	Se observa una disminución marcada en el x90, pero no desaparece el mensaje de advertencia, C _{ópt} =7.71%, se usó pirofosfato de sodio 0.1 M
3	150 mg	70%	70%	10 segundos	El valor del x90 sigue disminuyendo, pero el mensaje de advertencia no desaparece, aún hay agregados no dispersos. C _{ópt} =7.89%, se usó pirofosfato de sodio 0.1 M como agente dispersante.
4	150 mg	70%	80%	10 segundos	El valor del x90 disminuye, pero el mensaje de advertencia persiste, la curva se mantiene bien. C _{ópt} =7.80%, se usó pirofosfato de sodio 0.1 M
5	150 mg	70%	90%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 siguen disminuyendo en comparación a las pruebas anteriores, el mensaje de advertencia persiste y en la tabla de la distribución acumulativa se indica que el 100% de la muestra está abajo de 175 micrómetros. Se usó pirofosfato de sodio 0.1 M
6	150 mg	70%	100%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 se observan similares a los obtenidos en la prueba 5. C _{ópt} =7.62%, se usó pirofosfato de sodio 0.1M

Cuadro 18.

		PRINCIPIO ACTIVO: Claritromicina 100% USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
7	150 mg	70%	25%	60 segundos	Ahora se intenta mantener una dispersión a un porcentaje de ultrasonido menor, aumentando el tiempo de acción del ultrasonido, para realizar ocho repeticiones en cada prueba. C _{ópt} =5.41%, pero no desaparece el mensaje de advertencia. Se usó pirofosfato de sodio 0.1 M
8	150 mg	70%	25%	90 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 son similares a los obtenidos en la prueba 2 C _{ópt} =5.13%, pero no desaparece el mensaje de advertencia.
9	250 mg	70%	25%	120 segundos	Aquí se aumentó la cantidad de muestra para mantener la concentración arriba del 5.00% en la última repetición. La Concentración en la última repetición fue de 11.79%, los valores del x10, x50 y x90 son similares a los obtenidos en la prueba 4. No se cumple el RSD. Se usó pirofosfato de sodio
10	250 mg	70%	25%	150 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 son similares a los obtenidos en la prueba 6, la Concentración de la última repetición fue de 9.68% y en algunas repeticiones desapareció el mensaje de advertencia (3 sin mensaje y 5 con mensaje) aún no cumple RSD.
11	250 mg	70%	25%	180 segundos	Desaparecen los mensajes de advertencia en las 8 repeticiones, los valores del x10, x50 y x90 disminuyeron y se mantuvieron casi constantes en cada repetición, la tabla de distribución acumulativa indica que el 100% de la muestra está abajo de los 147 micrómetros, la Concentración de la última repetición fue de 11.96%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M, se continuará la comprobación de la repetibilidad del método bajo estos parámetros.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
CLARITROMICINA 100% USP/1

22/07/2004, 12:58:03 p.m.,9840

$x_{10} = 13.92 \mu\text{m}$ $x_{50} = 50.66 \mu\text{m}$ $x_{90} = 90.59 \mu\text{m}$ **SMD = 20.35 μm**
 $x_{16} = 21.45 \mu\text{m}$ $x_{84} = 81.39 \mu\text{m}$ $x_{99} = 122.37 \mu\text{m}$ **VMD = 52.11 μm**
 $S_V = 0.29 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1049.24 \text{ cm}^2/\text{g}$

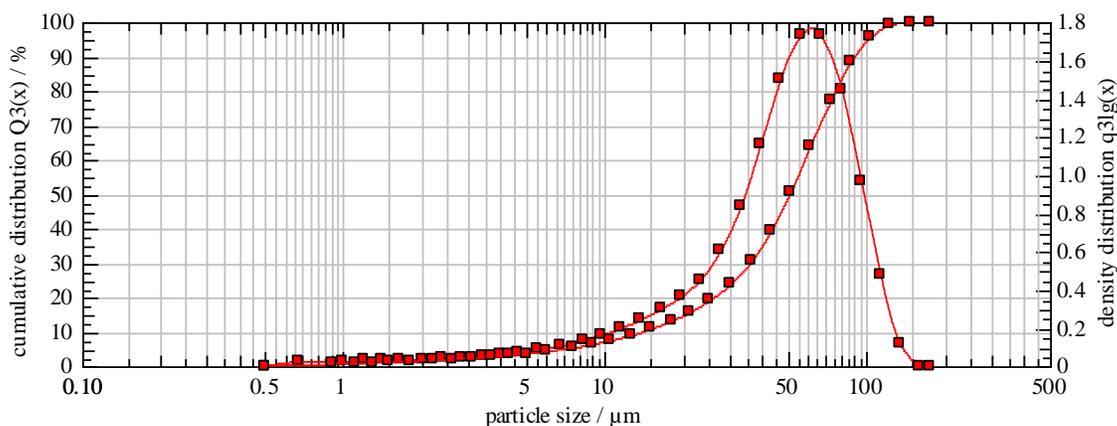


Figura 7-11. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición, cantidad de muestra 250 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 7-21. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 7-11.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.56	6.00	4.25	43.00	39.37
1.10	0.79	7.50	5.28	51.00	50.47
1.30	1.00	9.00	6.33	61.00	63.91
1.50	1.19	10.50	7.42	73.00	77.41
1.80	1.44	12.50	8.91	87.00	88.41
2.20	1.75	15.00	10.83	103.00	95.48
2.60	2.03	18.00	13.19	123.00	99.11
3.10	2.36	21.00	15.62	147.00	100.00
3.70	2.74	25.00	19.03	175.00	100.00
4.30	3.13	30.00	23.78		
5.00	3.58	36.00	30.42		

Tabla 7-22. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 7-11, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.02	5.48	0.08	39.34	1.16
0.99	0.03	6.71	0.11	46.83	1.50
1.20	0.03	8.22	0.13	55.78	1.73
1.40	0.03	9.72	0.16	66.73	1.73
1.64	0.03	11.46	0.20	79.69	1.44
1.99	0.04	13.69	0.24	94.66	0.96
2.39	0.04	16.43	0.30	112.56	0.47
2.84	0.04	19.44	0.36	134.47	0.11
3.39	0.05	22.91	0.45	160.39	0.00
3.99	0.06	27.39	0.60		
4.64	0.07	32.86	0.84		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/07 12:53:21

Contaminación: 0.00 %

Producto: CLARITROMICINA 100% USP/2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: CLARITROMICINA 100% USP/16

C_{opt} = 11.96 %

Condición de arranque: CLARITROMICINA 100% USP/2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 72

No de Lote: 0403000043

Cuadro 19. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

		PRINCIPIO ACTIVO: Ketoconazol 100% USP			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo
PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
1	30 mg	70%	50%	10 segundos	La curva de la densidad de la distribución se observa con una forma de campana de Gauss, esbelta, y estrecha; lo que indica que los valores en los extremos de la media están muy cercanos a ésta. Bajo estos parámetros la tabla de distribución acumulativa indica que el 100% de la muestra está abajo de los 36 micrómetros. Se comprobará si al seguir aumentando el porcentaje de ultrasonido el valor del 100% disminuye hasta un valor mucho más cercano al observado al microscopio, $Cópt=12.94\%$, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
2	30 mg	70%	60%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 no experimentaron cambio, tampoco el valor $Cópt=12.70\%$, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
3	30 mg	70%	70%	10 segundos	Bajo estos parámetros los valores del x10, x50 y x90 experimentaron un cambio, una disminución con respecto a las pruebas anteriores, lo que indica que aunque la muestra presente un tamaño total bastante pequeño, ésta también puede presentar pequeños agregados que pueden dispersarse con un porcentaje de ultrasonido mayor. $Cópt=13.18\%$, la curva está bien, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
4	30 mg	70%	80%	10 segundos	Bajo estos parámetros los valores del x10, x50 y x90 experimentaron una disminución en comparación con la prueba 3. $Cópt=12.68\%$, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
5	30 mg	70%	90%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyen 0.1 micrómetros comparados con la prueba anterior, sin embargo esta vez la tabla de distribución acumulativa indica que el 100% de la muestra está abajo de 30 micrómetros, muy cerca del valor obtenido en la observación microscópica. $Cópt=13.15\%$, la curva permanece bien, usando pirofosfato de sodio 0.1 M

Cuadro 19.

PRINCIPIO ACTIVO: Ketoconazol 100% USP

SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo

PRUEBA	MUESTRA	PARÁMETROS			OBSERVACIONES
		PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO	TIEMPO DE ULTRASONIDO PREVIO	
6	30 mg	70%	100%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 guardan similitud con los obtenidos en la prueba 5, la C _{ópt} 12.95%, la curva no sufre deformaciones bajo estos parámetros. Con las siguientes pruebas se buscará obtener valores de tamaño similares a los obtenidos en las pruebas 5 y 6, esta vez con un porcentaje de ultrasonido menor, aumentando el tiempo de acción del ultrasonido y realizando 8 repeticiones, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
7	30 mg	70%	25%	60 segundos	La curva de la densidad de la distribución se muestra esbelta, sin deformaciones, los valores obtenidos en la prueba 2, no cumple las especificaciones de la ISO 13320-1 para el RSD. C _{ópt} 11.46%
8	30 mg	70%	25%	120 segundos	Los valores obtenidos son similares a los obtenidos en la prueba 6, cumple especificaciones para el RSD, pero con valores cercanos a los límites. C _{ópt} =10.61%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M
9	30 mg	70%	25%	180 segundos	Los valores obtenidos bajo estos parámetros son similares a los obtenidos en la prueba anterior, se cumple las especificaciones para el RSD con valores de RSD bastante bajos, C _{ópt} =12.54%, por lo que, se procederá a comprobar la repetibilidad bajo estas condiciones.

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
KETOCONAZOL 100 % USP-1

10/08/2004, 08:34:38 p.m.,6400

$x_{10} = 1.21 \mu\text{m}$ $x_{50} = 5.39 \mu\text{m}$ $x_{90} = 12.65 \mu\text{m}$ **SMD = 3.06 μm**
 $x_{16} = 1.78 \mu\text{m}$ $x_{84} = 10.69 \mu\text{m}$ $x_{99} = 21.25 \mu\text{m}$ **VMD = 6.34 μm**
 $S_V = 1.96 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 6981.27 \text{ cm}^2/\text{g}$

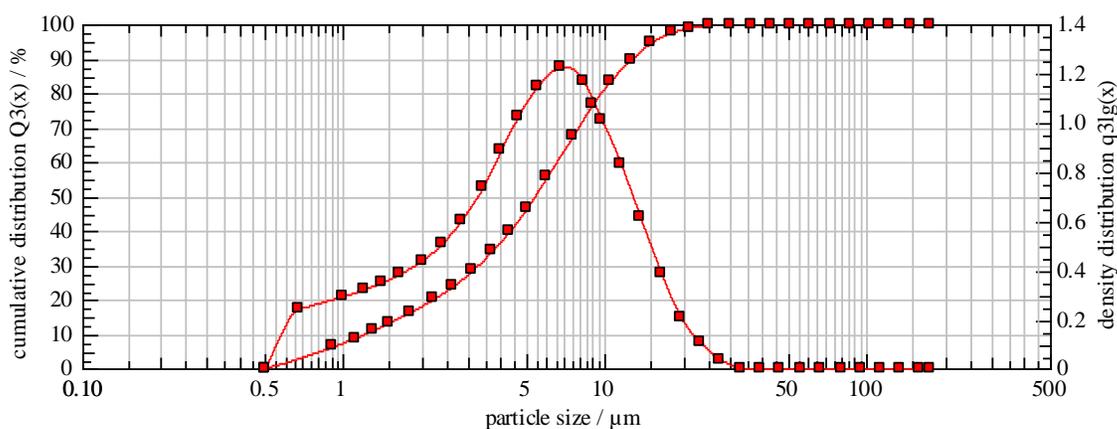


Figura 9-10. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente durante el análisis, cantidad de muestra 30 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 9-19. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 9-10.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	6.16	6.00	55.54	43.00	100.00
1.10	8.71	7.50	67.40	51.00	100.00
1.30	11.04	9.00	76.64	61.00	100.00
1.50	13.20	10.50	83.42	73.00	100.00
1.80	16.23	12.50	89.71	87.00	100.00
2.20	20.04	15.00	94.55	103.00	100.00
2.60	23.73	18.00	97.59	123.00	100.00
3.10	28.33	21.00	98.95	147.00	100.00
3.70	33.97	25.00	99.72	175.00	100.00
4.30	39.75	30.00	100.00		
5.00	46.46	36.00	100.00		

Tabla 9-20. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 9-10, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.24	5.48	1.14	39.34	0.00
0.99	0.29	6.71	1.22	46.83	0.00
1.20	0.32	8.22	1.17	55.78	0.00
1.40	0.35	9.72	1.01	66.73	0.00
1.64	0.38	11.46	0.83	79.69	0.00
1.99	0.44	13.69	0.61	94.66	0.00
2.39	0.51	16.43	0.38	112.56	0.00
2.84	0.60	19.44	0.20	134.47	0.00
3.39	0.73	22.91	0.10	160.39	0.00
3.99	0.88	27.39	0.03		
4.64	1.02	32.86	0.00		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 10/08 08:30:53

Contaminación: 0.00 %

Producto: KETOCONAZOL 100 % USP-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: KETOCONAZOL 100 % USP-9

C_{opt} = 12.54 %

Condición de arranque: KETOCONAZOL 100 % USP-2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 31

No de Lote: 0407000040

Cuadro 20. Muestra el resumen de la búsqueda de los parámetros instrumentales más adecuados para analizar este principio activo.

PRUEBA	MUESTRA	PRINCIPIO ACTIVO: Rofecoxib			SISTEMA DE DISPERSIÓN: En húmedo	OBSERVACIONES
		PARÁMETROS	PORCENTAJE DE VELOCIDAD	PORCENTAJE DE ULTRASONIDO		
1	50 mg	70%	50%	10 segundos	La curva de la densidad de la distribución se observa esbelta, estrecha, lo que indica que los valores tanto inferiores como superiores a la media están muy cercanos a ella, la tabla de la distribución acumulativa indica que el 100% de la muestra está abajo de los 73 micrómetros, un poco diferente a lo observado al microscopio, con las siguientes pruebas se tratará de dispersar mejor la muestra. Cópt=11.32%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M	
2	50 mg	70%	60%	10 segundos	En efecto con estos parámetros los valores del x10, x50 y x90 disminuyen, así como también ahora la tabla de distribución acumulada indica que la muestra está abajo de los 61 micrómetros, mucho más cercano a lo observado en el microscopio. Cópt=11.04%, usando pirofosfato de sodio.	
3	50 mg	70%	70%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyen 0.1 micrómetros de los valores obtenidos en la prueba anterior no así el valor del 100% que se mantiene en 61 micrómetros. Cópt=11.18%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M	
4	50 mg	70%	80%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 no sufrieron modificación de los obtenidos en la prueba anterior, al contrario el 100% está abajo de 73 micrómetros como en la prueba 1. Cópt=11.03%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M	
5	50 mg	70%	90%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyen 0.4 micrómetros comparados con la prueba anterior, pero el 100% aún permanece en 73 micrómetros, usando pirofosfato de sodio 0.1 M Cópt=11.93%	
6	50 mg	70%	100%	10 segundos	Los valores del x10, x50 y x90, se mantienen similares a los obtenidos en la prueba anterior y el 100% disminuyó a 61 micrómetros como en la prueba # 2, Cópt=11.36%, la curva no presenta deformaciones, permanece bien. En las pruebas siguientes se buscará dispersar la muestra con menor porcentaje de ultrasonido y mayor tiempo de acción del ultrasonido.	
7	50 mg	70%	20%	40 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 son similares a los obtenidos en la prueba # 1, Cópt=9.36%, no se cumple con la especificación para el RSD, usando pirofosfato de sodio 0.1 M	
8	50 mg	70%	20%	50 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 disminuyen en comparación a la prueba anterior, se cumple con la especificación para RSD aunque con valores cercanos al límite, Cópt=10.34%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M	
9	50 mg	70%	20%	60 segundos	Los valores del x10, x50 y x90 son comparables a los obtenidos en la prueba anterior, se cumple con la especificación para RSD, y la curva de distribución acumulativa indica que el 100% de la muestra está cercano a los 61 micrómetros, más cercano al valor obtenido por el método del microscopio, Cópt=9.48%, usando pirofosfato de sodio 0.1 M por lo que se procederá a continuar comprobando la repetibilidad bajo estos parámetros.	

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ROFECOXIB-1

19/07/2004, 02:04:33 p.m.,6560

$x_{10} = 4.14 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.79 \mu\text{m}$ $x_{90} = 21.20 \mu\text{m}$ **SMD = 6.21 μm**
 $x_{16} = 5.58 \mu\text{m}$ $x_{84} = 18.14 \mu\text{m}$ $x_{99} = 39.23 \mu\text{m}$ **VMD = 12.10 μm**
 $S_V = 0.97 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3437.97 \text{ cm}^2/\text{g}$

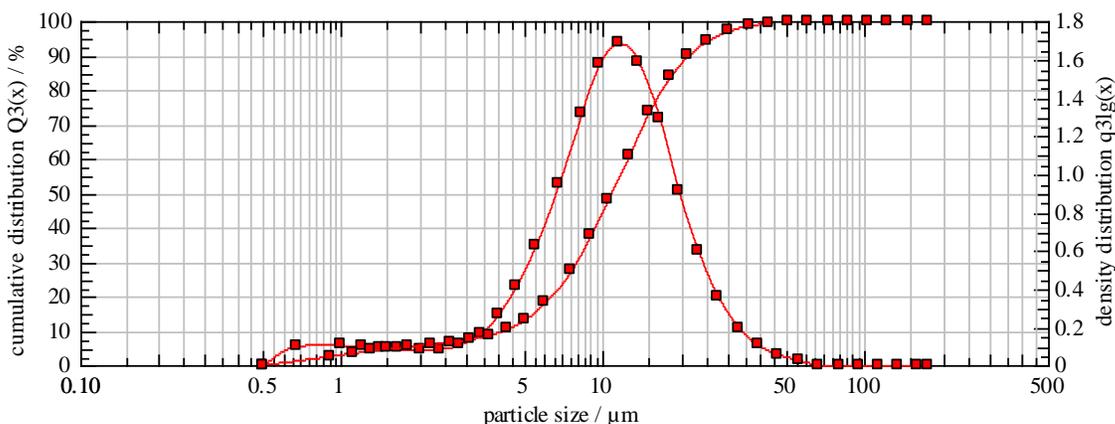


Figura 10-9. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 20%, 60 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 50 mg. (se realizaron 8 repeticiones bajo condiciones de recirculación) Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 10-17. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 10-9.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.55	6.00	18.09	43.00	99.42
1.10	3.44	7.50	27.22	51.00	99.82
1.30	4.14	9.00	37.64	61.00	100.00
1.50	4.70	10.50	48.18	73.00	100.00
1.80	5.36	12.50	60.91	87.00	100.00
2.20	6.04	15.00	73.48	103.00	100.00
2.60	6.64	18.00	83.71	123.00	100.00
3.10	7.45	21.00	89.78	147.00	100.00
3.70	8.71	25.00	94.30	175.00	100.00
4.30	10.45	30.00	97.10		
5.00	13.15	36.00	98.64		

Tabla 10-18. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 10-9, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.10	5.48	0.62	39.34	0.10
0.99	0.10	6.71	0.94	46.83	0.05
1.20	0.10	8.22	1.31	55.78	0.02
1.40	0.09	9.72	1.57	66.73	0.00
1.64	0.08	11.46	1.68	79.69	0.00
1.99	0.08	13.69	1.58	94.66	0.00
2.39	0.08	16.43	1.29	112.56	0.00
2.84	0.11	19.44	0.91	134.47	0.00
3.39	0.16	22.91	0.60	160.39	0.00
3.99	0.27	27.39	0.35		
4.64	0.41	32.86	0.19		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 19/07 14:01:58

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ROFECOXB-2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto:ROFECOXB-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ROFECOXB-9

C_{opt}= 10.34 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 23

No de Lote: 31010302

5.2 Determinar la repetibilidad del método haciendo por lo menos ocho repeticiones de cada muestra, para cada materia prima.

PROCEDIMIENTO:

Habiendo realizado una serie de ensayos experimentales se procedió a seleccionar los parámetros con los cuales se obtuvieron las mejores curvas para cada principio activo en particular, y de esta manera comprobar la repetibilidad del método. Dicha comprobación consistió en realizar por lo menos 5 repeticiones bajo los parámetros encontrados (en esta investigación se realizaron 8 repeticiones), y luego calcular el RSD (en esta investigación el RSD de 8 repeticiones) los 8 valores del x_{10} , los 8 valores del x_{50} y también los 8 valores del x_{90} obtenidos en los reportes individuales de cada principio activo; en donde el RSD de los 8 valores del x_{50} deben ser menores o iguales al 3% y los 8 valores tanto del x_{10} como del x_{90} deben ser menores o iguales al 5% ⁽⁴⁾

Los reportes individuales se presentan a continuación:

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 02:58:36 p.m.,6090

$x_{10} = 1.78 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.17 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.14 \mu\text{m}$ **SMD = 4.63 μm**
 $x_{16} = 2.76 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.35 \mu\text{m}$ $x_{99} = 78.30 \mu\text{m}$ **VMD = 16.15 μm**
 $S_V = 1.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4615.86 \text{ cm}^2/\text{g}$

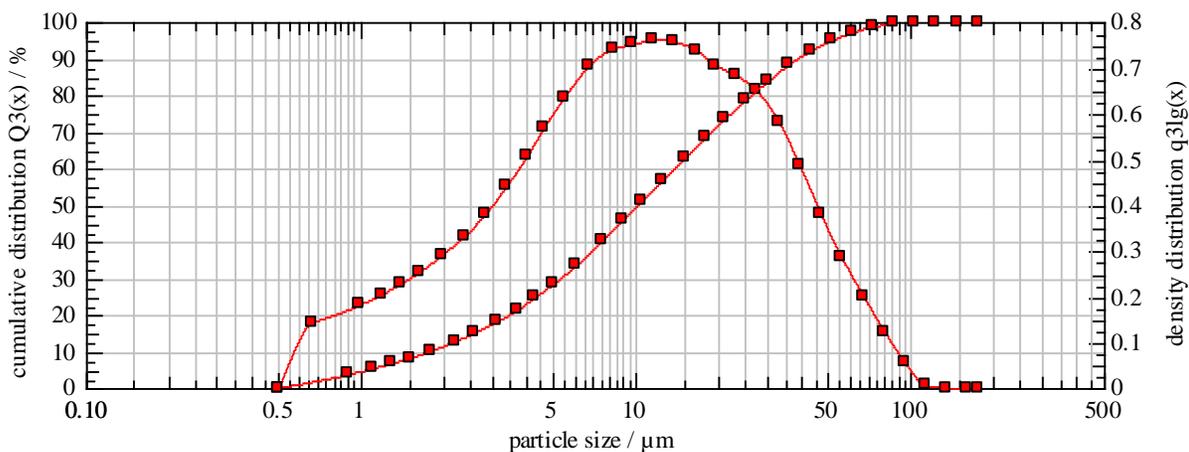


Figura 11-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.64	6.00	33.41	43.00	92.06
1.10	5.22	7.50	40.22	51.00	94.88
1.30	6.70	9.00	46.09	61.00	97.10
1.50	8.11	10.50	51.12	73.00	98.65
1.80	10.12	12.50	56.88	87.00	99.58
2.20	12.65	15.00	62.87	103.00	99.97
2.60	15.06	18.00	68.71	123.00	100.00
3.10	17.96	21.00	73.42	147.00	100.00
3.70	21.35	25.00	78.59	175.00	100.00
4.30	24.65	30.00	83.73		
5.00	28.37	36.00	88.32		

Tabla 11-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.63	39.34	0.48
0.99	0.18	6.71	0.70	46.83	0.38
1.20	0.20	8.22	0.74	55.78	0.29
1.40	0.23	9.72	0.75	66.73	0.20
1.64	0.25	11.46	0.76	79.69	0.12
1.99	0.29	13.69	0.76	94.66	0.05
2.39	0.33	16.43	0.74	112.56	0.00
2.84	0.38	19.44	0.70	134.47	0.00
3.39	0.44	22.91	0.68	160.39	0.00
3.99	0.51	27.39	0.65		
4.64	0.57	32.86	0.58		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 14:58:17

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt \geq 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt \leq 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt} = 1.59 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:04:15 p.m.,5460

$x_{10} = 1.85 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.96 \mu\text{m}$ $x_{90} = 40.10 \mu\text{m}$ **SMD = 4.81 μm**
 $x_{16} = 2.90 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.56 \mu\text{m}$ $x_{99} = 77.46 \mu\text{m}$ **VMD = 16.75 μm**
 $S_V = 1.25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4440.71 \text{ cm}^2/\text{g}$

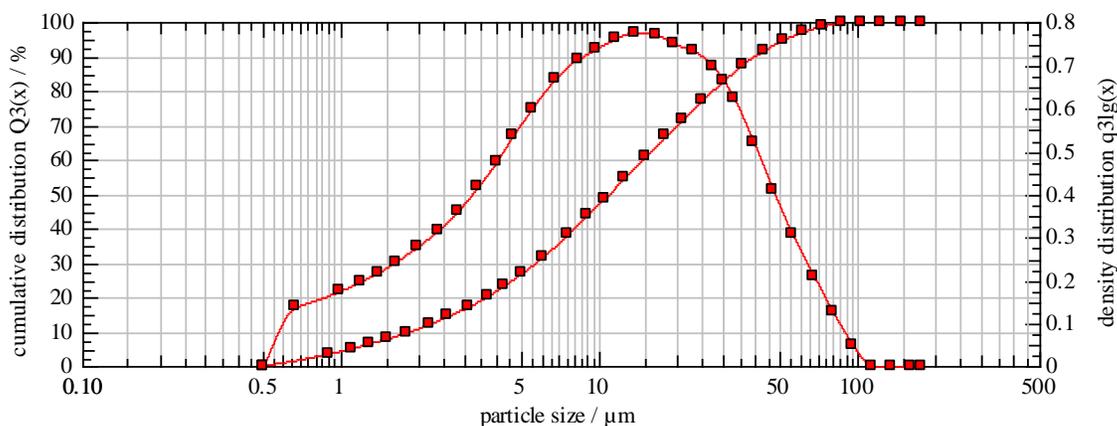


Figura 11-2. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-3. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-2.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.48	6.00	31.65	43.00	91.66
1.10	4.99	7.50	38.11	51.00	94.70
1.30	6.41	9.00	43.76	61.00	97.07
1.50	7.76	10.50	48.69	73.00	98.70
1.80	9.67	12.50	54.44	87.00	99.64
2.20	12.08	15.00	60.57	103.00	100.00
2.60	14.37	18.00	66.67	123.00	100.00
3.10	17.12	21.00	71.68	147.00	100.00
3.70	20.31	25.00	77.22	175.00	100.00
4.30	23.41	30.00	82.72		
5.00	26.91	36.00	87.65		

Tabla 11-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-2, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.13	5.48	0.60	39.34	0.52
0.99	0.17	6.71	0.67	46.83	0.41
1.20	0.20	8.22	0.71	55.78	0.30
1.40	0.22	9.72	0.74	66.73	0.21
1.64	0.24	11.46	0.76	79.69	0.12
1.99	0.28	13.69	0.77	94.66	0.05
2.39	0.31	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.73	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.69		
4.64	0.53	32.86	0.62		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:03:56

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt \geq 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt \leq 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt} = 3.19 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 02

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:08:20 p.m.,4840

$x_{10} = 1.79 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.64 \mu\text{m}$ $x_{90} = 38.98 \mu\text{m}$ **SMD = 4.70 μm**
 $x_{16} = 2.82 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.54 \mu\text{m}$ $x_{99} = 77.59 \mu\text{m}$ **VMD = 16.36 μm**
 $S_V = 1.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4547.30 \text{ cm}^2/\text{g}$

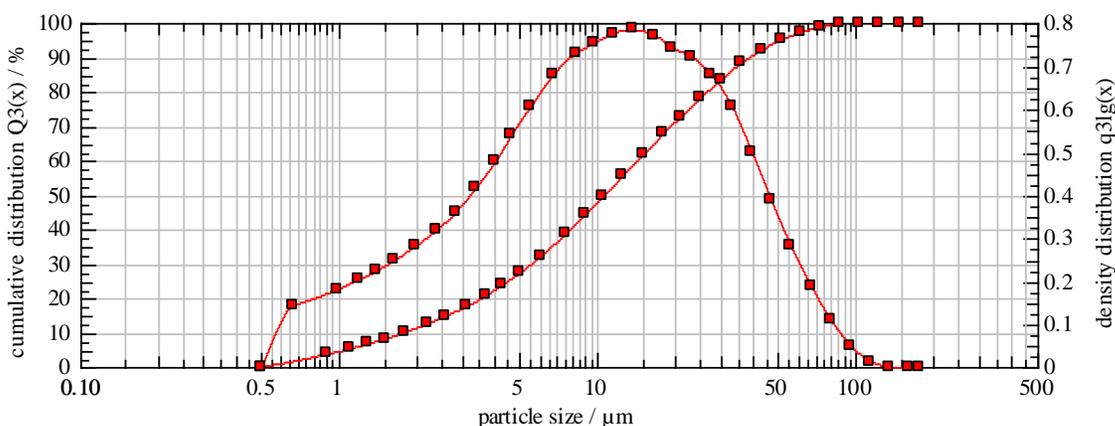


Figura 11-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-5. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-3.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.66	6.00	32.18	43.00	92.21
1.10	5.23	7.50	38.76	51.00	95.09
1.30	6.70	9.00	44.54	61.00	97.29
1.50	8.09	10.50	49.59	73.00	98.73
1.80	10.05	12.50	55.46	87.00	99.55
2.20	12.50	15.00	61.66	103.00	99.91
2.60	14.81	18.00	67.77	123.00	100.00
3.10	17.57	21.00	72.74	147.00	100.00
3.70	20.76	25.00	78.19	175.00	100.00
4.30	23.87	30.00	83.57		
5.00	27.39	36.00	88.35		

Tabla 11-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-3, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.60	39.34	0.50
0.99	0.18	6.71	0.68	46.83	0.39
1.20	0.20	8.22	0.73	55.78	0.28
1.40	0.22	9.72	0.75	66.73	0.19
1.64	0.25	11.46	0.77	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.05
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.01
2.84	0.36	19.44	0.74	134.47	0.00
3.39	0.42	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.68		
4.64	0.54	32.86	0.60		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:08:01

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 1.73 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 03

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:12:58 p.m.,6090

$x_{10} = 1.77 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.63 \mu\text{m}$ $x_{90} = 38.40 \mu\text{m}$ **SMD = 4.65 μm**
 $x_{16} = 2.78 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.27 \mu\text{m}$ $x_{99} = 72.58 \mu\text{m}$ **VMD = 16.11 μm**
 $S_V = 1.29 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4587.66 \text{ cm}^2/\text{g}$

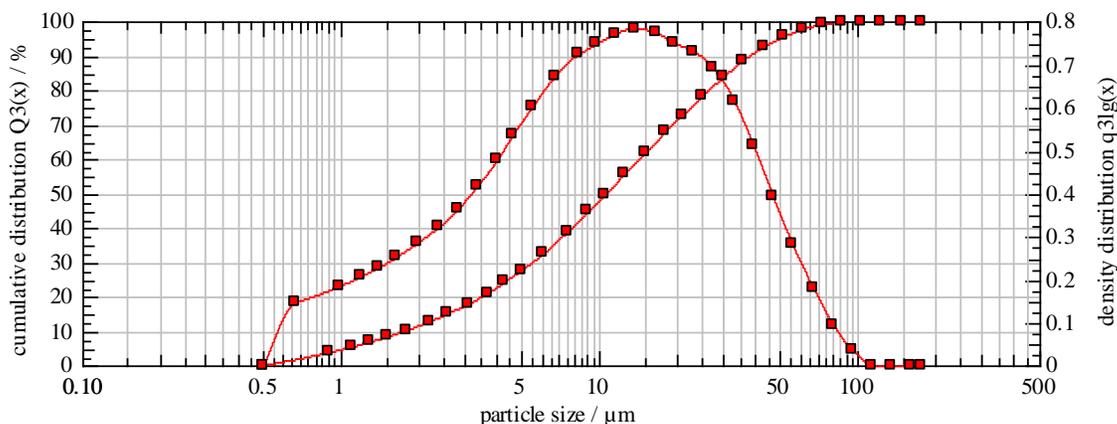


Figura 11-4. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-7. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-4.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.73	6.00	32.39	43.00	92.58
1.10	5.33	7.50	38.91	51.00	95.49
1.30	6.83	9.00	44.63	61.00	97.67
1.50	8.23	10.50	49.63	73.00	99.05
1.80	10.22	12.50	55.47	87.00	99.76
2.20	12.70	15.00	61.66	103.00	100.00
2.60	15.03	18.00	67.78	123.00	100.00
3.10	17.80	21.00	72.79	147.00	100.00
3.70	21.01	25.00	78.31	175.00	100.00
4.30	24.12	30.00	83.78		
5.00	27.63	36.00	88.65		

Tabla 11-8. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-4, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.60	39.34	0.51
0.99	0.18	6.71	0.67	46.83	0.39
1.20	0.21	8.22	0.72	55.78	0.28
1.40	0.23	9.72	0.75	66.73	0.18
1.64	0.25	11.46	0.77	79.69	0.09
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.03
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.42	22.91	0.73	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.69		
4.64	0.54	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:12:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 1.35 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 04

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:17:42 p.m.,9060

$x_{10} = 1.82 \mu\text{m}$ $x_{50} = 11.07 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.75 \mu\text{m}$ **SMD = 4.77 μm**
 $x_{16} = 2.86 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.45 \mu\text{m}$ $x_{99} = 75.69 \mu\text{m}$ **VMD = 16.69 μm**
 $S_V = 1.26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4477.86 \text{ cm}^2/\text{g}$

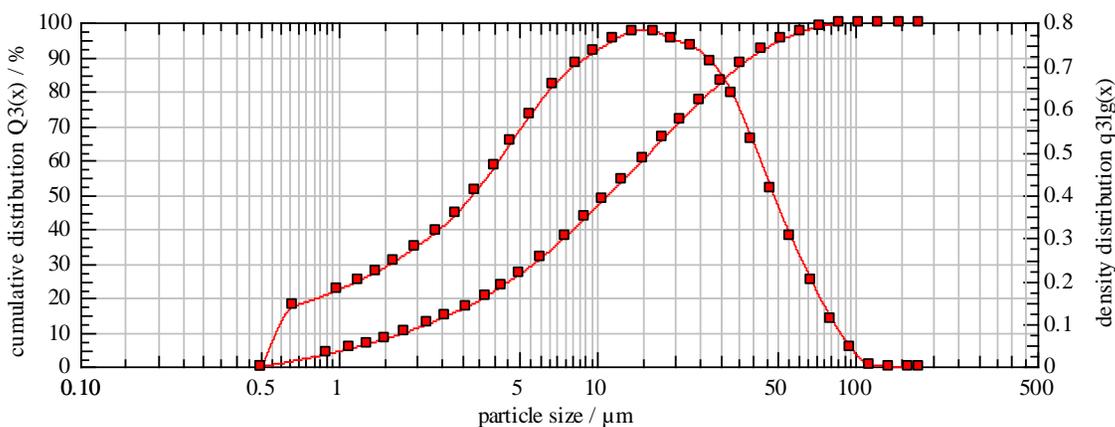


Figura 11-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.60	6.00	31.56	43.00	91.89
1.10	5.15	7.50	37.90	51.00	94.95
1.30	6.60	9.00	43.47	61.00	97.30
1.50	7.96	10.50	48.37	73.00	98.84
1.80	9.90	12.50	54.12	87.00	99.68
2.20	12.32	15.00	60.28	103.00	99.99
2.60	14.60	18.00	66.45	123.00	100.00
3.10	17.31	21.00	71.54	147.00	100.00
3.70	20.45	25.00	77.18	175.00	100.00
4.30	23.49	30.00	82.79		
5.00	26.92	36.00	87.81		

Tabla 11-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-5, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.58	39.34	0.53
0.99	0.18	6.71	0.65	46.83	0.41
1.20	0.20	8.22	0.70	55.78	0.30
1.40	0.22	9.72	0.73	66.73	0.20
1.64	0.24	11.46	0.76	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.04
2.39	0.31	16.43	0.78	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.76	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.74	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.71		
4.64	0.52	32.86	0.63		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:17:24

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 2.78 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 05

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:24:56 p.m.,3900

$x_{10} = 1.83 \mu\text{m}$ $x_{50} = 11.11 \mu\text{m}$ $x_{90} = 40.12 \mu\text{m}$ **SMD = 4.80 μm**
 $x_{16} = 2.89 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.66 \mu\text{m}$ $x_{99} = 77.81 \mu\text{m}$ **VMD = 16.84 μm**
 $S_V = 1.25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4451.51 \text{ cm}^2/\text{g}$

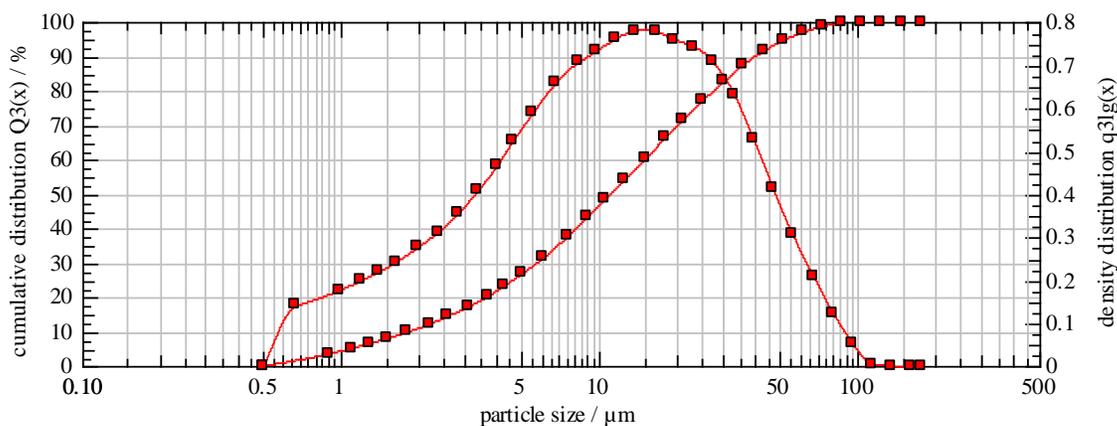


Figura 11-6. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-11. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-6.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.56	6.00	31.40	43.00	91.67
1.10	5.09	7.50	37.76	51.00	94.71
1.30	6.53	9.00	43.35	61.00	97.08
1.50	7.88	10.50	48.26	73.00	98.68
1.80	9.80	12.50	54.01	87.00	99.60
2.20	12.20	15.00	60.18	103.00	99.97
2.60	14.46	18.00	66.33	123.00	100.00
3.10	17.16	21.00	71.41	147.00	100.00
3.70	20.29	25.00	77.03	175.00	100.00
4.30	23.32	30.00	82.62		
5.00	26.75	36.00	87.61		

Tabla 11-12. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-6, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.59	39.34	0.52
0.99	0.18	6.71	0.66	46.83	0.41
1.20	0.20	8.22	0.70	55.78	0.30
1.40	0.22	9.72	0.73	66.73	0.21
1.64	0.24	11.46	0.76	79.69	0.12
1.99	0.27	13.69	0.78	94.66	0.05
2.39	0.31	16.43	0.78	112.56	0.00
2.84	0.35	19.44	0.76	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.74	160.39	0.00
3.99	0.46	27.39	0.70		
4.64	0.52	32.86	0.63		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:24:37

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 2.98 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 06

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:30:11 p.m.,6090

$x_{10} = 1.80 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.98 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.94 \mu\text{m}$ **SMD = 4.73 μm**
 $x_{16} = 2.82 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.56 \mu\text{m}$ $x_{99} = 76.61 \mu\text{m}$ **VMD = 16.71 μm**
 $S_V = 1.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4511.60 \text{ cm}^2/\text{g}$

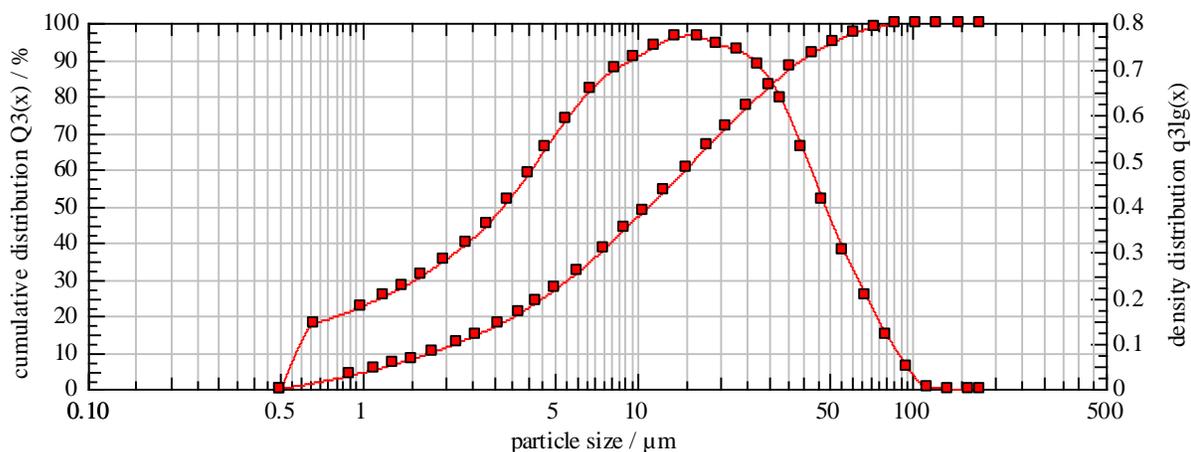


Figura 11-7. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.64	6.00	31.90	43.00	91.78
1.10	5.21	7.50	38.25	51.00	94.84
1.30	6.68	9.00	43.79	61.00	97.19
1.50	8.06	10.50	48.63	73.00	98.77
1.80	10.02	12.50	54.30	87.00	99.66
2.20	12.46	15.00	60.38	103.00	100.00
2.60	14.77	18.00	66.47	123.00	100.00
3.10	17.52	21.00	71.51	147.00	100.00
3.70	20.69	25.00	77.11	175.00	100.00
4.30	23.77	30.00	82.70		
5.00	27.23	36.00	87.71		

Tabla 11-14. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-7, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.14	5.48	0.59	39.34	0.53
0.99	0.18	6.71	0.65	46.83	0.41
1.20	0.20	8.22	0.70	55.78	0.30
1.40	0.22	9.72	0.72	66.73	0.20
1.64	0.25	11.46	0.75	79.69	0.12
1.99	0.28	13.69	0.77	94.66	0.05
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.74	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.70		
4.64	0.53	32.86	0.63		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:29:52

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 3.61 %

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 07

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

16/07/2004, 03:39:29 p.m.,2030

$x_{10} = 1.81 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.72 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.38 \mu\text{m}$ **SMD = 4.73 μm**
 $x_{16} = 2.85 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.94 \mu\text{m}$ $x_{99} = 75.83 \mu\text{m}$ **VMD = 16.44 μm**
 $S_V = 1.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4513.71 \text{ cm}^2/\text{g}$

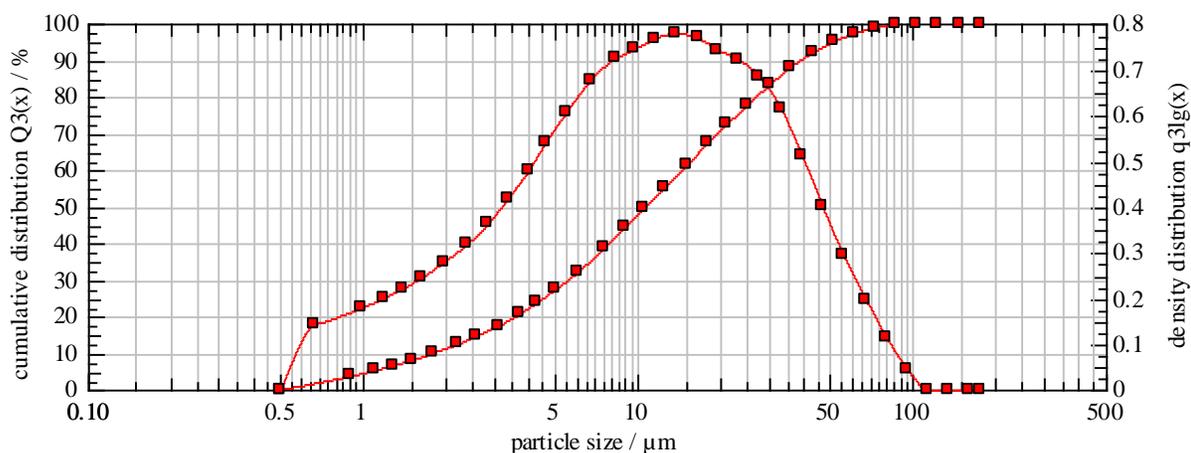


Figura 11-8. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 11-15. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 11-8.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.61	6.00	32.09	43.00	92.04
1.10	5.16	7.50	38.65	51.00	95.00
1.30	6.61	9.00	44.37	61.00	97.29
1.50	7.97	10.50	49.36	73.00	98.83
1.80	9.91	12.50	55.16	87.00	99.69
2.20	12.34	15.00	61.31	103.00	100.00
2.60	14.64	18.00	67.39	123.00	100.00
3.10	17.40	21.00	72.35	147.00	100.00
3.70	20.61	25.00	77.82	175.00	100.00
4.30	23.74	30.00	83.24		
5.00	27.29	36.00	88.09		

Tabla 11-16. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 11-8, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.14	5.48	0.61	39.34	0.51
0.99	0.18	6.71	0.68	46.83	0.40
1.20	0.20	8.22	0.72	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.74	66.73	0.20
1.64	0.24	11.46	0.77	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.04
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.74	134.47	0.00
3.39	0.42	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.68		
4.64	0.54	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 15:39:10

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 3.11 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 08

No de Lote: 0312000015

Tabla 11-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTES	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.78	10.17	39.14
2	1.85	10.96	40.10
3	1.79	10.64	38.98
4	1.77	10.63	38.40
5	1.82	11.07	39.75
6	1.83	11.11	40.12
7	1.80	10.98	39.94
8	1.81	10.72	39.38
PROMEDIOS	1.81	10.79	39.48
RSD (%)	1.48	2.90	1.55

Para los demás principios activos la información se presenta en forma resumida:

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175µm
LEVOFLOXACINO Met. St.

16/07/2004, 09:08:32 a.m.,6090

$x_{10} = 2.27 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.32 \mu\text{m}$ $x_{90} = 25.94 \mu\text{m}$ **SMD = 5.17 µm**
 $x_{16} = 3.57 \mu\text{m}$ $x_{84} = 21.47 \mu\text{m}$ $x_{99} = 44.20 \mu\text{m}$ **VMD = 12.58 µm**
 $S_V = 1.16 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 11616.29 \text{ cm}^2/\text{g}$

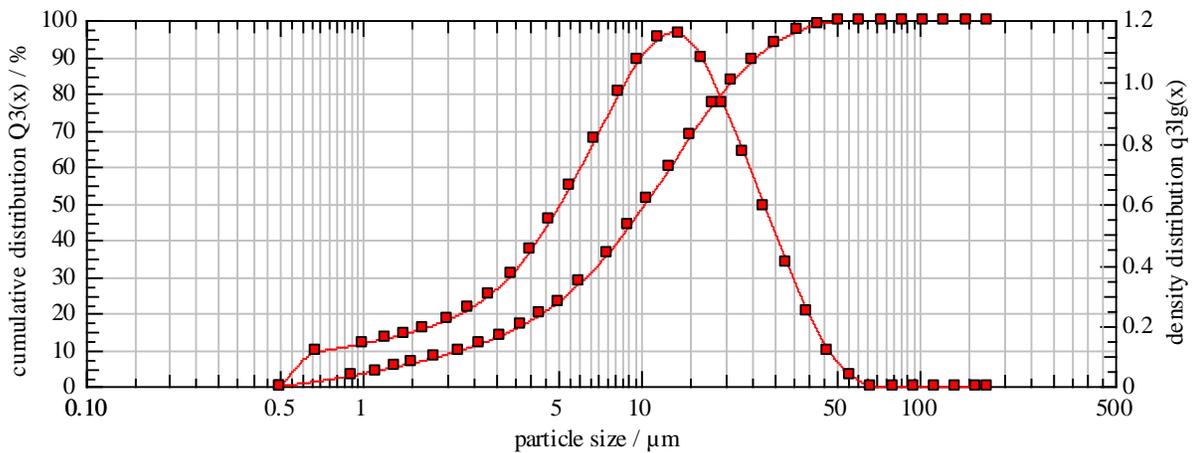


Figura 12-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 12-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 12-1.

Distribución acumulativa

$X_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.88	6.00	28.28	43.00	98.87
1.10	4.10	7.50	36.11	51.00	99.74
1.30	5.22	9.00	43.71	61.00	100.00
1.50	6.28	10.50	50.86	73.00	100.00
1.80	7.77	12.50	59.49	87.00	100.00
2.20	9.66	15.00	68.61	103.00	100.00
2.60	11.50	18.00	77.12	123.00	100.00
3.10	13.78	21.00	83.31	147.00	100.00
3.70	16.60	25.00	89.12	175.00	100.00
4.30	19.53	30.00	93.79		
5.00	23.08	36.00	97.00		

Tabla 12-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 12-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.11	5.48	0.66	39.34	0.24
0.99	0.14	6.71	0.81	46.83	0.12
1.20	0.16	8.22	0.96	55.78	0.03
1.40	0.17	9.72	1.07	66.73	0.00
1.64	0.19	11.46	1.14	79.69	0.00
1.99	0.22	13.69	1.15	94.66	0.00
2.39	0.25	16.43	1.07	112.56	0.00
2.84	0.30	19.44	0.92	134.47	0.00
3.39	0.37	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.45	27.39	0.59		
4.64	0.54	32.86	0.41		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 16/07 09:08:13

Contaminación: 0.00 %

Producto: LEVOFLOXACINO Met. St.

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: LEVOFLOXACINO Met. St.

C_{opt} = 5.69 %

Condición de arranque: LEVOFLOXACINO Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 1.50\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s $c_{opt} \leq 1.00\%$ or 60.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: TD 0020603

Tabla 12-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	2.27	10.32	25.94
2	2.34	10.24	25.54
3	2.30	10.33	26.06
4	2.24	10.24	25.87
5	2.32	10.45	26.40
6	2.26	10.08	25.17
7	2.20	10.12	25.78
8	2.25	10.24	25.85
PROMEDIOS	2.27	10.25	25.83
RSD (%)	2.01	1.15	1.40

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
PAROXETINA/2

22/06/2004, 03:09:24 p.m.,5930

$x_{10} = 2.15 \mu\text{m}$ $x_{50} = 7.92 \mu\text{m}$ $x_{90} = 19.96 \mu\text{m}$ **SMD = 4.56 μm**
 $x_{16} = 3.22 \mu\text{m}$ $x_{84} = 16.34 \mu\text{m}$ $x_{99} = 36.81 \mu\text{m}$ **VMD = 9.85 μm**
 $S_V = 1.32 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 13159.05 \text{ cm}^2/\text{g}$

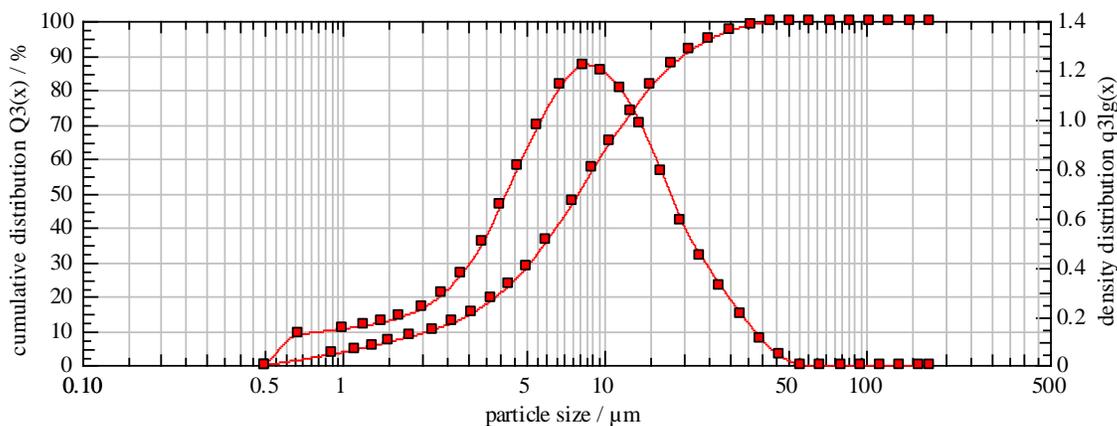


Figura 13-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 90%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 300 mg.

Tabla 13-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 13-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.18	6.00	36.30	43.00	99.73
1.10	4.47	7.50	47.32	51.00	100.00
1.30	5.63	9.00	56.98	61.00	100.00
1.50	6.70	10.50	65.00	73.00	100.00
1.80	8.24	12.50	73.49	87.00	100.00
2.20	10.25	15.00	81.23	103.00	100.00
2.60	12.35	18.00	87.43	123.00	100.00
3.10	15.20	21.00	91.36	147.00	100.00
3.70	19.03	25.00	94.73	175.00	100.00
4.30	23.29	30.00	97.28		
5.00	28.60	36.00	98.90		

Tabla 13-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 13-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.12	5.48	0.97	39.34	0.11
0.99	0.15	6.71	1.13	46.83	0.04
1.20	0.16	8.22	1.22	55.78	0.00
1.40	0.17	9.72	1.20	66.73	0.00
1.64	0.19	11.46	1.12	79.69	0.00
1.99	0.23	13.69	0.98	94.66	0.00
2.39	0.29	16.43	0.78	112.56	0.00
2.84	0.37	19.44	0.59	134.47	0.00
3.39	0.50	22.91	0.44	160.39	0.00
3.99	0.65	27.39	0.32		
4.64	0.81	32.86	0.21		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/06 15:09:04

Contaminación: 0.00 %

Producto:PAROXETINA/2

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: PAROXETINA/9

C_{opt} = 4.94 %

Condición de arranque:PAROXETINA/2

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 001

No de Lote: PX/001/3032

Tabla 13-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTES	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	2.15	7.92	19.96
2	2.18	8.00	20.29
3	2.13	7.84	19.69
4	2.15	7.90	19.93
5	2.16	8.01	20.43
6	2.18	8.00	20.33
7	2.16	7.99	20.29
8	2.16	7.91	19.95
PROMEDIOS	2.16	7.95	20.11
RSD (%)	0.76	0.78	1.29

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
PIROXICAM USP Met. St.

30/07/2004, 12:42:15 p.m.,6090

$x_{10} = 0.88 \mu\text{m}$ $x_{50} = 2.73 \mu\text{m}$ $x_{90} = 6.56 \mu\text{m}$ **SMD = 1.97 μm**
 $x_{16} = 1.12 \mu\text{m}$ $x_{84} = 5.56 \mu\text{m}$ $x_{99} = 10.04 \mu\text{m}$ **VMD = 3.28 μm**
 $S_V = 3.05 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 30519.80 \text{ cm}^2/\text{g}$

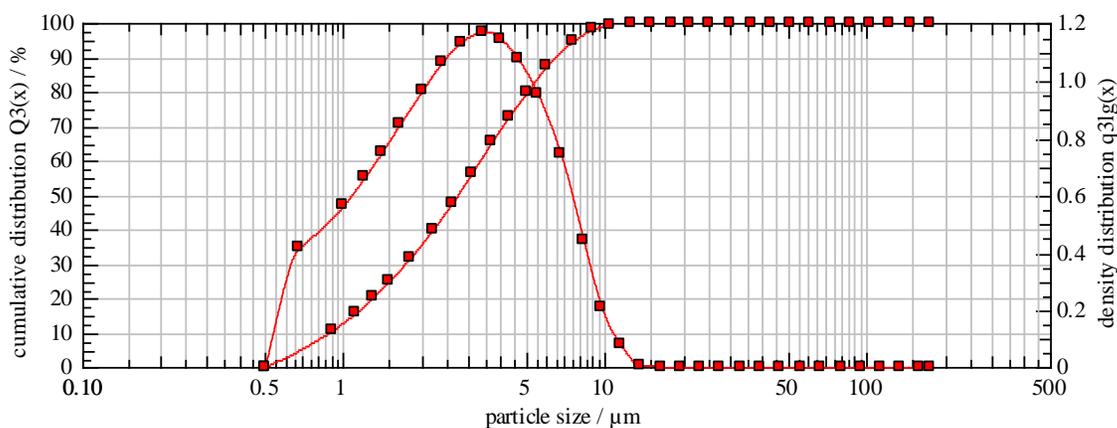


Figura 14-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.0 bares, cantidad de muestra 300 mg.

Tabla 14-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 14-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	10.57	6.00	87.34	43.00	100.00
1.10	15.46	7.50	94.53	51.00	100.00
1.30	20.24	9.00	98.03	61.00	100.00
1.50	24.89	10.50	99.43	73.00	100.00
1.80	31.59	12.50	99.99	87.00	100.00
2.20	39.98	15.00	100.00	103.00	100.00
2.60	47.69	18.00	100.00	123.00	100.00
3.10	56.34	21.00	100.00	147.00	100.00
3.70	65.31	25.00	100.00	175.00	100.00
4.30	72.77	30.00	100.00		
5.00	79.80	36.00	100.00		

Tabla 14-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 14-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.41	5.48	0.95	39.34	0.00
0.99	0.56	6.71	0.74	46.83	0.00
1.20	0.66	8.22	0.44	55.78	0.00
1.40	0.75	9.72	0.21	66.73	0.00
1.64	0.84	11.46	0.07	79.69	0.00
1.99	0.96	13.69	0.00	94.66	0.00
2.39	1.06	16.43	0.00	112.56	0.00
2.84	1.13	19.44	0.00	134.47	0.00
3.39	1.17	22.91	0.00	160.39	0.00
3.99	1.14	27.39	0.00		
4.64	1.07	32.86	0.00		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 30/07 12:41:57

Contaminación: 0.00 %

Producto: PIROXICAM USP Met. St.

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: PIROXICAM USP Met. St.

C_{opt} = 14.51 %

Condición de arranque: PIROXICAM USP Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 2.00\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s $c_{opt} \leq 1.50\%$ or 60.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 1

No de Lote: 200323

Tabla 14-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	0.88	2.73	6.56
2	0.87	2.72	6.54
3	0.89	2.78	6.62
4	0.89	2.76	6.59
5	0.88	2.74	6.56
6	0.90	2.79	6.62
7	0.89	2.78	6.60
8	0.88	2.74	6.55
PROMEDIOS	0.89	2.76	6.58
RSD (%)	1.05	0.95	0.48

HELOS Particle Size Analysis

WINDOW 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
TINIDAZOL USP Met. St.

15/07/2004, 01:48:32 p.m.,7030

$x_{10} = 1.56 \mu\text{m}$ $x_{50} = 7.89 \mu\text{m}$ $x_{90} = 30.20 \mu\text{m}$ **SMD = 4.01 μm**
 $x_{16} = 2.37 \mu\text{m}$ $x_{84} = 22.69 \mu\text{m}$ $x_{99} = 64.69 \mu\text{m}$ **VMD = 12.54 μm**
 $S_V = 1.50 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 5320.67 \text{ cm}^2/\text{g}$

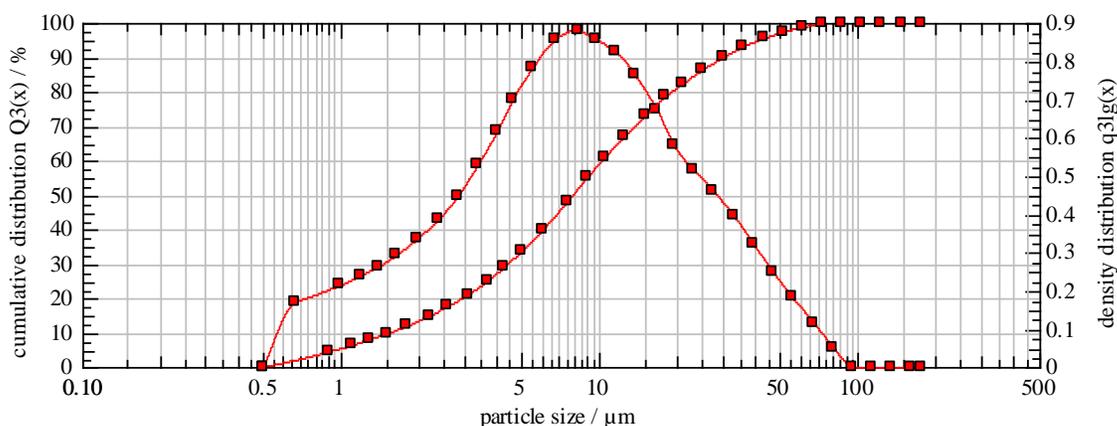


Figura 15-1. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 80%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 15-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 15-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	4.35	6.00	39.88	43.00	95.48
1.10	6.20	7.50	48.18	51.00	97.32
1.30	7.93	9.00	55.13	61.00	98.73
1.50	9.56	10.50	60.86	73.00	99.62
1.80	11.88	12.50	67.09	87.00	100.00
2.20	14.80	15.00	73.13	103.00	100.00
2.60	17.60	18.00	78.47	123.00	100.00
3.10	21.02	21.00	82.35	147.00	100.00
3.70	25.07	25.00	86.26	175.00	100.00
4.30	29.10	30.00	89.90		
5.00	33.68	36.00	93.01		

Tabla 15-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 15-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.17	5.48	0.78	39.34	0.32
0.99	0.21	6.71	0.85	46.83	0.25
1.20	0.24	8.22	0.88	55.78	0.18
1.40	0.26	9.72	0.85	66.73	0.11
1.64	0.29	11.46	0.82	79.69	0.05
1.99	0.33	13.69	0.76	94.66	0.00
2.39	0.39	16.43	0.67	112.56	0.00
2.84	0.45	19.44	0.58	134.47	0.00
3.39	0.53	22.91	0.52	160.39	0.00
3.99	0.62	27.39	0.46		
4.64	0.70	32.86	0.39		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 15/07 13:48:14

Contaminación: 0.00 %

Producto: TINIDAZOL USP Met. St.

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: TINIDAZOL USP Met. St.

C_{opt} = 6.60 %

Condición de arranque: TINIDAZOL USP Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 2.00\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s $c_{opt} \leq 1.00\%$ or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: TNZ/3040505

Tabla 15-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.56	7.89	30.20
2	1.57	7.86	29.83
3	1.52	7.77	29.85
4	1.55	7.95	30.61
5	1.63	7.81	29.00
6	1.58	7.82	29.62
7	1.54	7.94	30.68
8	1.52	7.67	29.15
PROMEDIOS	1.56	7.84	29.87
RSD (%)	2.31	1.18	2.06

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 02:58:46 p.m.,8280

$x_{10} = 18.97 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.04 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.48 \mu\text{m}$ **SMD = 19.89 μm**
 $x_{16} = 23.54 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.08 \mu\text{m}$ $x_{99} = 115.32 \mu\text{m}$ **VMD = 45.59 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1073.64 \text{ cm}^2/\text{g}$

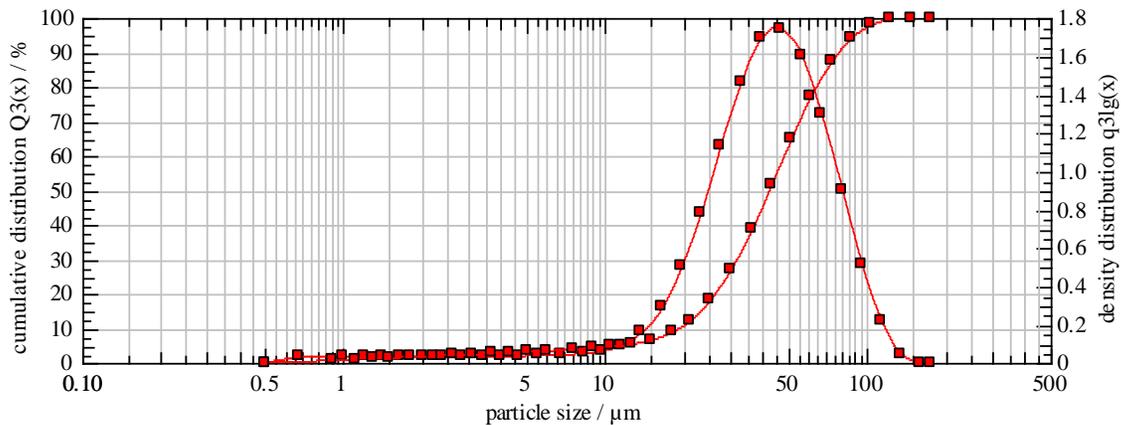


Figura 18-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.71	6.00	3.48	43.00	51.79
1.10	0.98	7.50	3.90	51.00	64.69
1.30	1.22	9.00	4.29	61.00	77.18
1.50	1.43	10.50	4.71	73.00	87.32
1.80	1.69	12.50	5.40	87.00	94.18
2.20	1.99	15.00	6.65	103.00	97.95
2.60	2.22	18.00	8.92	123.00	99.65
3.10	2.47	21.00	12.26	147.00	100.00
3.70	2.72	25.00	18.15	175.00	100.00
4.30	2.94	30.00	27.09		
5.00	3.18	36.00	38.71		

Tabla 18-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.90
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.51
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.22
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.04
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.13		
4.64	0.04	32.86	1.47		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 14:54:59

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 8.25 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 79

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 03:15:16 p.m.,4210

$x_{10} = 18.98 \mu\text{m}$

$x_{50} = 42.13 \mu\text{m}$

$x_{90} = 78.89 \mu\text{m}$

SMD = 19.99 μm

$x_{16} = 23.55 \mu\text{m}$

$x_{84} = 69.34 \mu\text{m}$

$x_{99} = 116.21 \mu\text{m}$

VMD = 45.75 μm

$S_v = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$

$S_m = 1068.12 \text{ cm}^2/\text{g}$

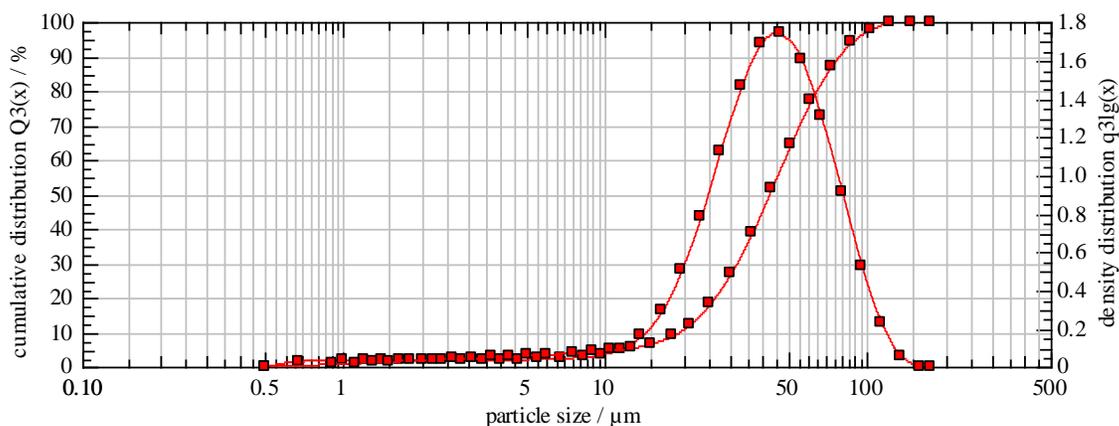


Figura 18-2. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-3. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-2.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.69	6.00	3.46	43.00	51.61
1.10	0.97	7.50	3.88	51.00	64.47
1.30	1.20	9.00	4.27	61.00	76.94
1.50	1.41	10.50	4.68	73.00	87.09
1.80	1.68	12.50	5.37	87.00	94.00
2.20	1.97	15.00	6.62	103.00	97.83
2.60	2.21	18.00	8.91	123.00	99.60
3.10	2.46	21.00	12.25	147.00	100.00
3.70	2.71	25.00	18.14	175.00	100.00
4.30	2.93	30.00	27.04		
5.00	3.16	36.00	38.60		

Tabla 18-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-2, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.73
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.91
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.23
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.05
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 15:11:28

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 7.99 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 80

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 03:28:25 p.m.,7180

$x_{10} = 18.86 \mu\text{m}$ $x_{50} = 41.95 \mu\text{m}$ $x_{90} = 76.77 \mu\text{m}$ **SMD = 19.88 μm**
 $x_{16} = 23.41 \mu\text{m}$ $x_{84} = 68.42 \mu\text{m}$ $x_{99} = 102.65 \mu\text{m}$ **VMD = 44.94 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1074.18 \text{ cm}^2/\text{g}$

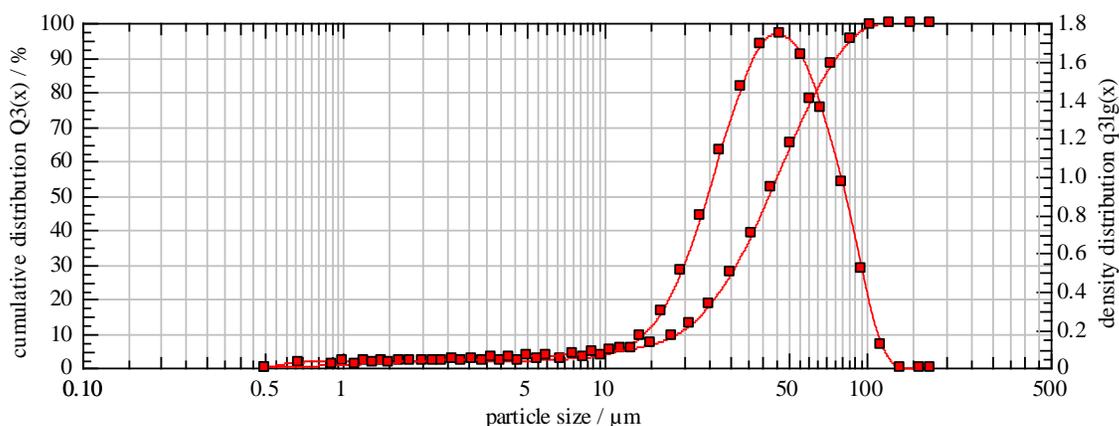


Figura 18-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-5. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-3.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.69	6.00	3.45	43.00	51.95
1.10	0.97	7.50	3.88	51.00	64.84
1.30	1.21	9.00	4.29	61.00	77.48
1.50	1.42	10.50	4.72	73.00	88.03
1.80	1.69	12.50	5.43	87.00	95.35
2.20	1.99	15.00	6.71	103.00	99.08
2.60	2.23	18.00	9.02	123.00	100.00
3.10	2.48	21.00	12.41	147.00	100.00
3.70	2.72	25.00	18.36	175.00	100.00
4.30	2.93	30.00	27.33		
5.00	3.15	36.00	38.92		

Tabla 18-6. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-3, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la
distribución (log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.62
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.35
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.96
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.51
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.12
2.84	0.03	19.44	0.51	134.47	0.00
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.13		
4.64	0.03	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 15:24:16

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 7.45 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 81

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 03:38:45 p.m.,2030

$x_{10} = 18.97 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.06 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.51 \mu\text{m}$ **SMD = 19.95 μm**
 $x_{16} = 23.54 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.11 \mu\text{m}$ $x_{99} = 115.16 \mu\text{m}$ **VMD = 45.60 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1070.14 \text{ cm}^2/\text{g}$

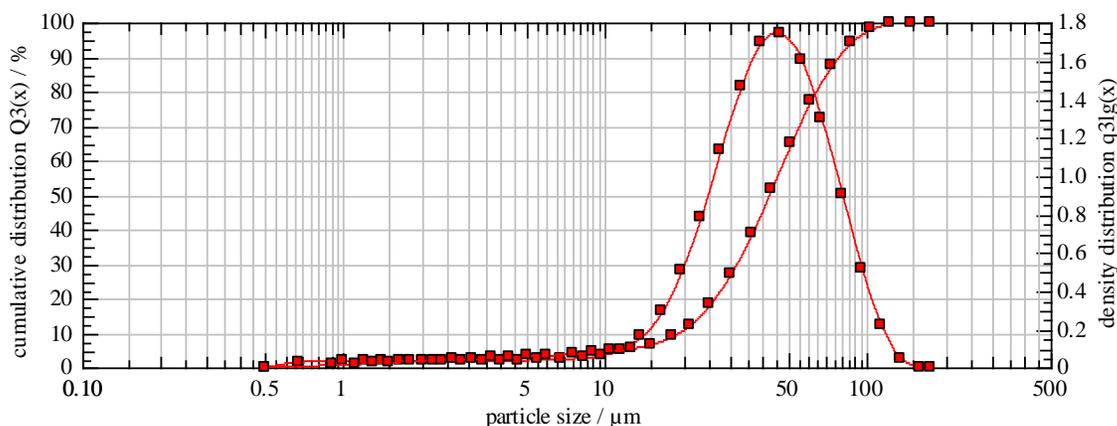


Figura 18-4. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-7. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-4.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.70	6.00	3.47	43.00	51.75
1.10	0.97	7.50	3.88	51.00	64.65
1.30	1.21	9.00	4.27	61.00	77.14
1.50	1.41	10.50	4.69	73.00	87.29
1.80	1.68	12.50	5.39	87.00	94.18
2.20	1.98	15.00	6.64	103.00	97.97
2.60	2.22	18.00	8.92	123.00	99.67
3.10	2.46	21.00	12.27	147.00	100.00
3.70	2.71	25.00	18.16	175.00	100.00
4.30	2.93	30.00	27.08		
5.00	3.16	36.00	38.68		

Tabla 18-8. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-4, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la
distribución (log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.90
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.22
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.04
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.13		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 15:34:56

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 7.72 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 82

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 03:50:37 p.m.,1870

$x_{10} = 18.94 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.07 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.93 \mu\text{m}$ **SMD = 19.92 μm**
 $x_{16} = 23.50 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.33 \mu\text{m}$ $x_{99} = 116.61 \mu\text{m}$ **VMD = 45.73 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1072.02 \text{ cm}^2/\text{g}$

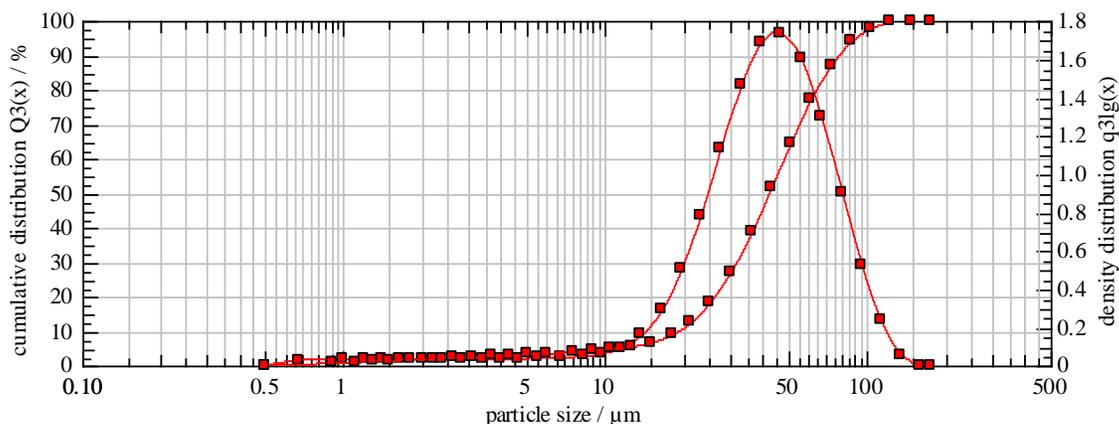


Figura 18-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.70	6.00	3.47	43.00	51.73
1.10	0.98	7.50	3.89	51.00	64.57
1.30	1.22	9.00	4.28	61.00	76.99
1.50	1.42	10.50	4.69	73.00	87.09
1.80	1.69	12.50	5.39	87.00	93.96
2.20	1.98	15.00	6.65	103.00	97.78
2.60	2.22	18.00	8.95	123.00	99.57
3.10	2.47	21.00	12.31	147.00	100.00
3.70	2.71	25.00	18.22	175.00	100.00
4.30	2.93	30.00	27.15		
5.00	3.16	36.00	38.73		

Tabla 18-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-5, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.73
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.29
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.90
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.23
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.06
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.13		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 15:46:45

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 7.59 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 83

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 04:02:34 p.m.,3900

$x_{10} = 19.01 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.22 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.91 \mu\text{m}$ **SMD = 20.03 μm**
 $x_{16} = 23.61 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.36 \mu\text{m}$ $x_{99} = 116.55 \mu\text{m}$ **VMD = 45.82 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1066.19 \text{ cm}^2/\text{g}$

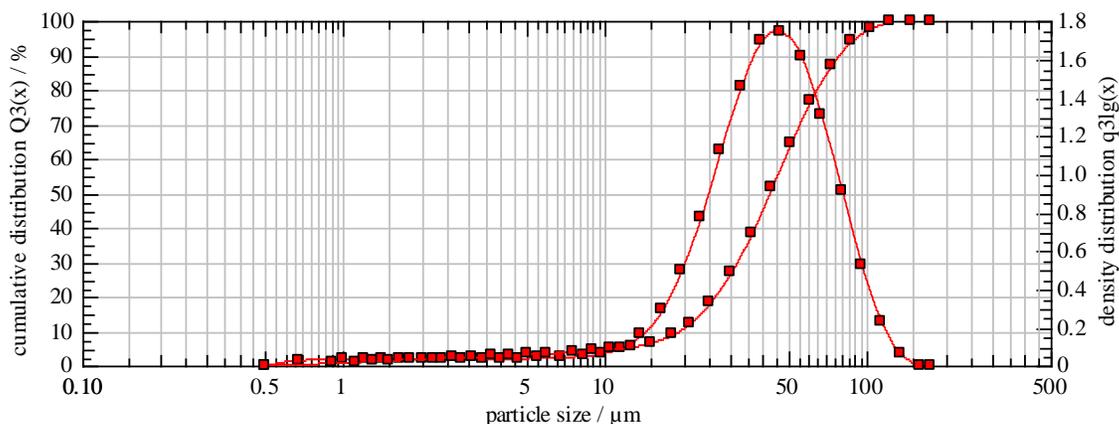


Figura 18-6. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-11. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-6.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.69	6.00	3.46	43.00	51.46
1.10	0.96	7.50	3.88	51.00	64.38
1.30	1.20	9.00	4.26	61.00	76.90
1.50	1.41	10.50	4.68	73.00	87.09
1.80	1.67	12.50	5.37	87.00	93.99
2.20	1.97	15.00	6.62	103.00	97.80
2.60	2.21	18.00	8.89	123.00	99.57
3.10	2.45	21.00	12.20	147.00	100.00
3.70	2.70	25.00	18.03	175.00	100.00
4.30	2.92	30.00	26.88		
5.00	3.15	36.00	38.42		

Tabla 18-12. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-6, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.61
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.90
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.23
2.84	0.03	19.44	0.49	134.47	0.06
3.39	0.03	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 15:58:45

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 7.49 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 84

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 04:14:15 p.m.,7030

$x_{10} = 19.01 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.27 \mu\text{m}$ $x_{90} = 79.34 \mu\text{m}$ **SMD = 20.01 μm**
 $x_{16} = 23.59 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.63 \mu\text{m}$ $x_{99} = 117.34 \mu\text{m}$ **VMD = 45.96 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1066.91 \text{ cm}^2/\text{g}$

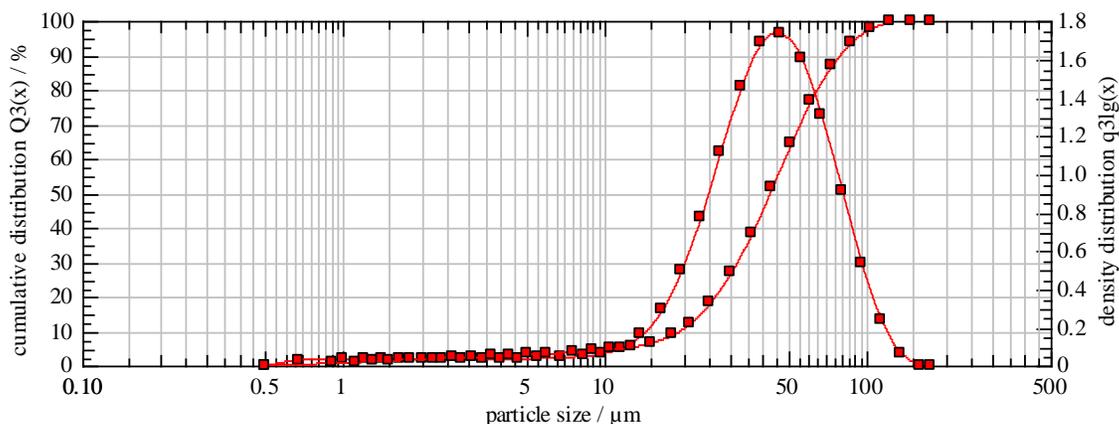


Figura 18-7. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.70	6.00	3.45	43.00	51.36
1.10	0.97	7.50	3.86	51.00	64.21
1.30	1.21	9.00	4.25	61.00	76.69
1.50	1.42	10.50	4.66	73.00	86.86
1.80	1.68	12.50	5.35	87.00	93.80
2.20	1.98	15.00	6.60	103.00	97.68
2.60	2.21	18.00	8.88	123.00	99.52
3.10	2.46	21.00	12.21	147.00	100.00
3.70	2.70	25.00	18.05	175.00	100.00
4.30	2.92	30.00	26.89		
5.00	3.14	36.00	38.39		

Tabla 18-14. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-7, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.73
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.91
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.53
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.24
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.06
3.39	0.03	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.03	32.86	1.45		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 16:10:01

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 8.35 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 85

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

22/09/2004, 04:25:33 p.m.,5930

$x_{10} = 19.11 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.25 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.85 \mu\text{m}$ **SMD = 20.11 μm**
 $x_{16} = 23.68 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.35 \mu\text{m}$ $x_{99} = 116.18 \mu\text{m}$ **VMD = 45.83 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1061.82 \text{ cm}^2/\text{g}$

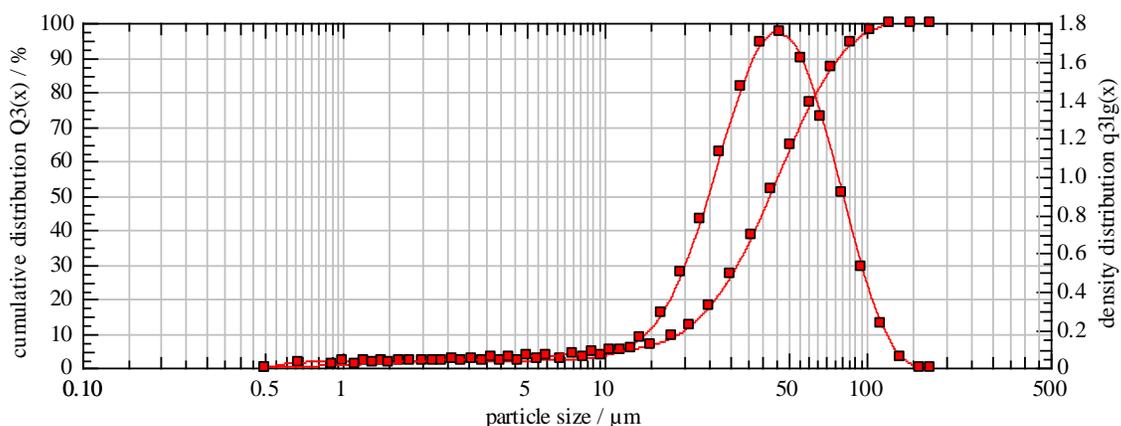


Figura 18-8. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 18-15. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 18-8.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.69	6.00	3.42	43.00	51.40
1.10	0.96	7.50	3.83	51.00	64.35
1.30	1.20	9.00	4.21	61.00	76.90
1.50	1.40	10.50	4.62	73.00	87.11
1.80	1.66	12.50	5.30	87.00	94.03
2.20	1.95	15.00	6.53	103.00	97.84
2.60	2.19	18.00	8.78	123.00	99.60
3.10	2.43	21.00	12.09	147.00	100.00
3.70	2.67	25.00	17.92	175.00	100.00
4.30	2.89	30.00	26.79		
5.00	3.12	36.00	38.34		

Tabla 18-16. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 18-8, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.61
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.31
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.91
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.28	112.56	0.23
2.84	0.03	19.44	0.49	134.47	0.05
3.39	0.03	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.03	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/09 16:21:51

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP -2

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP -13

C_{opt}= 9.45 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP -1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 86

No de Lote: 4070-1264

Tabla 18-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	18.97	42.04	78.48
2	18.98	42.13	78.89
3	18.86	41.95	76.77
4	18.97	42.06	78.51
5	18.94	42.07	78.93
6	19.01	42.22	78.91
7	19.01	42.27	79.34
8	19.11	42.25	78.85
PROMEDIOS	18.98	42.12	78.59
RSD (%)	0.37	0.27	0.99

Para los demás principios activos la información se presenta en forma resumida:

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALBENDAZOL 100% USP/2-1

23/09/2004, 03:07:11 p.m., 1710

$x_{10} = 3.18 \mu\text{m}$

$x_{50} = 10.41 \mu\text{m}$

$x_{90} = 28.48 \mu\text{m}$

SMD = 6.40 μm

$x_{16} = 4.31 \mu\text{m}$

$x_{84} = 23.15 \mu\text{m}$

$x_{99} = 47.46 \mu\text{m}$

VMD = 13.38 μm

$S_V = 0.94 \text{ m}^2/\text{cm}^3$

$S_m = 3337.81 \text{ cm}^2/\text{g}$

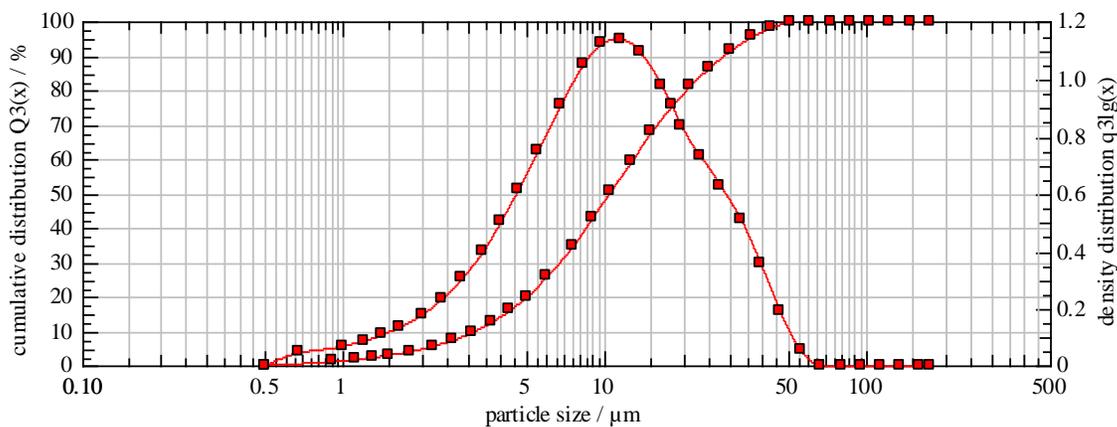


Figura 16-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 30 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 16-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 16-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	1.12	6.00	25.85	43.00	98.24
1.10	1.71	7.50	34.64	51.00	99.61
1.30	2.34	9.00	42.96	61.00	100.00
1.50	3.00	10.50	50.46	73.00	100.00
1.80	4.07	12.50	59.07	87.00	100.00
2.20	5.61	15.00	67.71	103.00	100.00
2.60	7.31	18.00	75.44	123.00	100.00
3.10	9.62	21.00	81.04	147.00	100.00
3.70	12.65	25.00	86.55	175.00	100.00
4.30	15.93	30.00	91.51		
5.00	19.95	36.00	95.52		

Tabla 16-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 16-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la distribución
(log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.04	5.48	0.74	39.34	0.35
0.99	0.07	6.71	0.91	46.83	0.19
1.20	0.09	8.22	1.05	55.78	0.05
1.40	0.11	9.72	1.12	66.73	0.00
1.64	0.13	11.46	1.14	79.69	0.00
1.99	0.18	13.69	1.09	94.66	0.00
2.39	0.23	16.43	0.98	112.56	0.00
2.84	0.30	19.44	0.83	134.47	0.00
3.39	0.39	22.91	0.73	160.39	0.00
3.99	0.50	27.39	0.63		
4.64	0.61	32.86	0.50		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 23/09 15:03:23

Contaminación: 0.00 %

Producto:ALBENDAZOL 100% USP/2-1

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALBENDAZOL 100% USP/ 6

C_{opt} = 21.69 %

Condición de arranque:ALBENDAZOL 100% USP/1

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0109000009

Tabla 16-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	3.18	10.41	28.48
2	3.16	10.40	28.62
3	3.05	9.88	27.32
4	3.03	9.87	26.88
5	3.09	10.03	27.81
6	3.08	10.02	27.52
7	3.11	10.22	28.13
8	3.13	10.13	27.23
PROMEDIOS	3.10	10.12	27.75
RSD (%)	1.67	2.08	2.24

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
CLARITROMICINA 100% USP Met. St...

22/07/2004, 03:40:05 p.m.,6560

$x_{10} = 15.64 \mu\text{m}$ $x_{50} = 53.07 \mu\text{m}$ $x_{90} = 94.27 \mu\text{m}$ **SMD = 22.08 μm**
 $x_{16} = 23.78 \mu\text{m}$ $x_{84} = 84.09 \mu\text{m}$ $x_{99} = 129.19 \mu\text{m}$ **VMD = 54.58 μm**
 $S_V = 0.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 967.26 \text{ cm}^2/\text{g}$

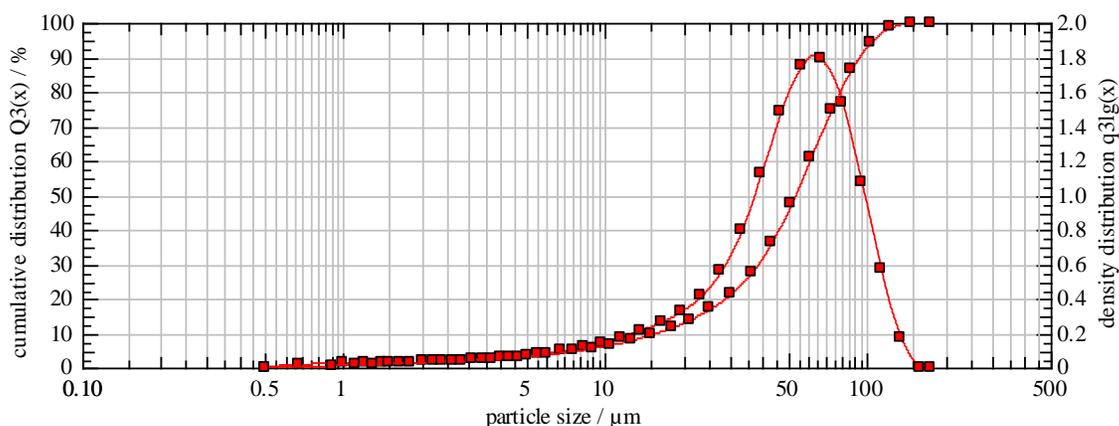


Figura 17-1. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición, cantidad de muestra 250 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 17-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 17-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.50	6.00	3.76	43.00	36.24
1.10	0.70	7.50	4.66	51.00	47.20
1.30	0.89	9.00	5.59	61.00	60.76
1.50	1.05	10.50	6.54	73.00	74.72
1.80	1.28	12.50	7.85	87.00	86.44
2.20	1.55	15.00	9.55	103.00	94.28
2.60	1.80	18.00	11.66	123.00	98.65
3.10	2.09	21.00	13.84	147.00	100.00
3.70	2.43	25.00	16.95	175.00	100.00
4.30	2.76	30.00	21.34		
5.00	3.17	36.00	27.60		

Tabla 17-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 17-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.02	5.48	0.07	39.34	1.12
0.99	0.02	6.71	0.09	46.83	1.48
1.20	0.03	8.22	0.12	55.78	1.74
1.40	0.03	9.72	0.14	66.73	1.79
1.64	0.03	11.46	0.17	79.69	1.54
1.99	0.03	13.69	0.21	94.66	1.07
2.39	0.03	16.43	0.27	112.56	0.57
2.84	0.04	19.44	0.33	134.47	0.17
3.39	0.04	22.91	0.41	160.39	0.00
3.99	0.05	27.39	0.55		
4.64	0.06	32.86	0.79		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 22/07 15:36:17

Contaminación: 0.00 %

Producto: CLARITROMICINA 100% USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: CLARITROMICINA 100% USP Met.

C_{opt} = 12.13 %

Condición de arranque: CLARITROMICINA 100% USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0403000043

Tabla 17-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	15.64	53.07	94.27
2	15.55	53.29	95.00
3	14.65	52.27	93.59
4	15.64	53.51	94.58
5	15.60	53.06	93.86
6	16.28	54.15	95.93
7	15.55	53.38	95.04
8	15.94	53.69	95.04
PROMEDIOS	15.61	53.30	94.66
RSD (%)	2.95	1.03	0.79

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
KETOCONAZOL 100 % USP Met. St. R..

10/08/2004, 01:39:57 p.m.,9210

$x_{10} = 1.23 \mu\text{m}$

$x_{50} = 5.62 \mu\text{m}$

$x_{90} = 13.01 \mu\text{m}$

SMD = 3.14 μm

$x_{16} = 1.84 \mu\text{m}$

$x_{84} = 11.02 \mu\text{m}$

$x_{99} = 21.89 \mu\text{m}$

VMD = 6.54 μm

$S_V = 1.91 \text{ m}^2/\text{cm}^3$

$S_m = 6802.76 \text{ cm}^2/\text{g}$

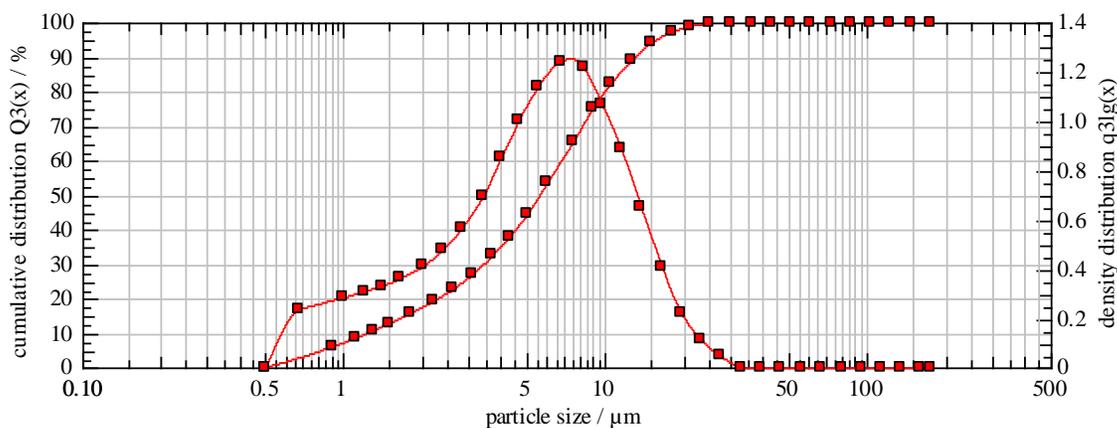


Figura 19-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición y luego permanente durante el análisis, cantidad de muestra 30 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 19-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 19-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	6.04
1.10	8.51
1.30	10.74
1.50	12.79
1.80	15.65
2.20	19.23
2.60	22.68
3.10	27.00
3.70	32.34
4.30	37.88
5.00	44.43

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
6.00	53.44
7.50	65.47
9.00	75.08
10.50	82.24
12.50	88.95
15.00	94.12
18.00	97.35
21.00	98.81
25.00	99.66
30.00	100.00
36.00	100.00

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
43.00	100.00
51.00	100.00
61.00	100.00
73.00	100.00
87.00	100.00
103.00	100.00
123.00	100.00
147.00	100.00
175.00	100.00

Tabla 19-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 19-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.23	5.48	1.14	39.34	0.00
0.99	0.28	6.71	1.24	46.83	0.00
1.20	0.31	8.22	1.21	55.78	0.00
1.40	0.33	9.72	1.07	66.73	0.00
1.64	0.36	11.46	0.88	79.69	0.00
1.99	0.41	13.69	0.65	94.66	0.00
2.39	0.48	16.43	0.41	112.56	0.00
2.84	0.56	19.44	0.22	134.47	0.00
3.39	0.69	22.91	0.11	160.39	0.00
3.99	0.85	27.39	0.04		
4.64	1.00	32.86	0.00		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 10/08 13:36:04

Contaminación: 0.00 %

Producto: KETOCONAZOL 100 % USP Met.

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: KETOCONAZOL 100 % USP Met.

C_{opt}= 11.29 %

Condición de arranque: KETOCONAZOL 100 % USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 1

No de Lote: 0407000040

Tabla 19-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.23	5.62	13.01
2	1.23	5.61	12.98
3	1.22	5.61	12.98
4	1.22	5.61	13.00
5	1.21	5.61	12.68
6	1.21	5.60	12.95
7	1.20	5.60	12.93
8	1.20	5.61	12.99
PROMEDIOS	1.22	5.61	12.94
RSD (%)	0.98	0.11	0.84

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ROFECOXIB Met. St. Rep.

19/07/2004, 03:31:43 p.m.,460

$x_{10} = 4.11 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.71 \mu\text{m}$ $x_{90} = 21.02 \mu\text{m}$ **SMD = 6.17 μm**
 $x_{16} = 5.54 \mu\text{m}$ $x_{84} = 17.98 \mu\text{m}$ $x_{99} = 40.04 \mu\text{m}$ **VMD = 12.05 μm**
 $S_V = 0.97 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3458.42 \text{ cm}^2/\text{g}$

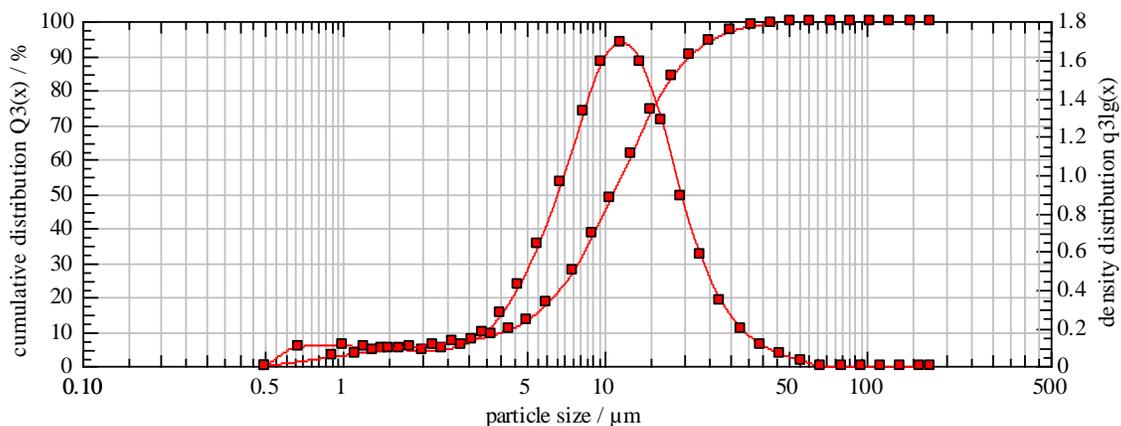


Figura 20-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 20%, 60 segundos previo a la medición y luego permanente, cantidad de muestra 50 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 20-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 20-1.

Distribución acumulativa		$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.56	6.00	18.27	43.00	99.35
1.10	3.46	7.50	27.51	51.00	99.80
1.30	4.17	9.00	38.03	61.00	100.00
1.50	4.74	10.50	48.66	73.00	100.00
1.80	5.40	12.50	61.44	87.00	100.00
2.20	6.10	15.00	73.97	103.00	100.00
2.60	6.71	18.00	84.07	123.00	100.00
3.10	7.54	21.00	89.98	147.00	100.00
3.70	8.81	25.00	94.32	175.00	100.00
4.30	10.57	30.00	97.01		
5.00	13.29	36.00	98.52		

Tabla 20-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 20-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.10	5.48	0.63	39.34	0.11
0.99	0.10	6.71	0.95	46.83	0.06
1.20	0.10	8.22	1.33	55.78	0.03
1.40	0.09	9.72	1.59	66.73	0.00
1.64	0.08	11.46	1.69	79.69	0.00
1.99	0.08	13.69	1.58	94.66	0.00
2.39	0.08	16.43	1.27	112.56	0.00
2.84	0.11	19.44	0.88	134.47	0.00
3.39	0.17	22.91	0.57	160.39	0.00
3.99	0.27	27.39	0.34		
4.64	0.42	32.86	0.19		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 19/07 15:29:45

Contaminación: 0.00 %

Producto:ROFECOXIB Met. St. Rep.

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ROFECOXIB Met. St. Rep.

C_{opt}= 9.66 %

Condición de arranque:ROFECOXIB Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ALONSO H.

No de Muestra: 01

No de Lote: 31010302

Tabla 20-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	4.11	10.71	21.02
2	4.18	10.74	21.01
3	3.95	10.46	20.74
4	3.83	10.41	20.70
5	4.00	10.57	20.83
6	4.21	10.97	21.44
7	4.24	10.90	21.22
8	4.29	10.84	20.90
PROMEDIOS	4.10	10.70	20.98
RSD (%)	3.91	1.91	1.19

5.3 Comprobar la reproducibilidad del método entre analistas.

PROCEDIMIENTO:

Se procedió a seleccionar a otro analista, el cual recibió una orientación previa sobre el uso y manejo del equipo, también sobre la preparación y tratamiento de las muestras. Dicho analista realizó 8 repeticiones aplicando el método encontrado, hecho ésto calculó los RSD de los valores obtenidos en sus reportes individuales y de esta forma se comprobó la reproducibilidad de sus resultados.

A continuación se presentan las ocho repeticiones echas por otro analista.

HELOS Particle Size Analysis WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 01:04:32 p.m.,8900

$x_{10} = 1.81 \mu\text{m}$	$x_{50} = 10.60 \mu\text{m}$	$x_{90} = 38.94 \mu\text{m}$	SMD = 4.71 μm
$x_{16} = 2.85 \mu\text{m}$	$x_{84} = 30.47 \mu\text{m}$	$x_{99} = 75.48 \mu\text{m}$	VMD = 16.27 μm
$S_V = 1.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m = 4531.74 \text{ cm}^2/\text{g}$		

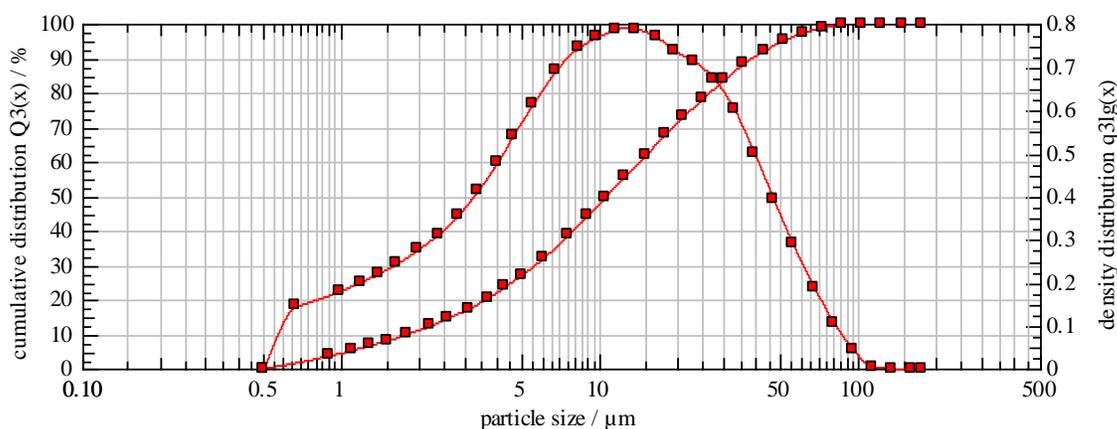


Figura 21-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.67	6.00	32.00	43.00	92.24
1.10	5.23	7.50	38.68	51.00	95.15
1.30	6.68	9.00	44.57	61.00	97.39
1.50	8.04	10.50	49.71	73.00	98.86
1.80	9.97	12.50	55.66	87.00	99.66
2.20	12.36	15.00	61.90	103.00	99.97
2.60	14.62	18.00	67.99	123.00	100.00
3.10	17.33	21.00	72.92	147.00	100.00
3.70	20.50	25.00	78.31	175.00	100.00
4.30	23.61	30.00	83.63		
5.00	27.15	36.00	88.38		

Tabla 21-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_{lg}	$x_m/\mu\text{m}$	q_{lg}	$x_m/\mu\text{m}$	q_{lg}
0.67	0.14	5.48	0.61	39.34	0.50
0.99	0.18	6.71	0.69	46.83	0.39
1.20	0.20	8.22	0.74	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.77	66.73	0.19
1.64	0.24	11.46	0.78	79.69	0.10
1.99	0.27	13.69	0.79	94.66	0.04
2.39	0.31	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.35	19.44	0.74	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.71	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.67		
4.64	0.54	32.86	0.60		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 13:04:13

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 2.19 %

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 1

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175µm
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 01:10:18 p.m.,7340

$x_{10} = 1.78 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.71 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.14 \mu\text{m}$ **SMD = 4.68 μm**
 $x_{16} = 2.80 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.70 \mu\text{m}$ $x_{99} = 75.30 \mu\text{m}$ **VMD = 16.36 μm**
 $S_V = 1.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4565.79 \text{ cm}^2/\text{g}$

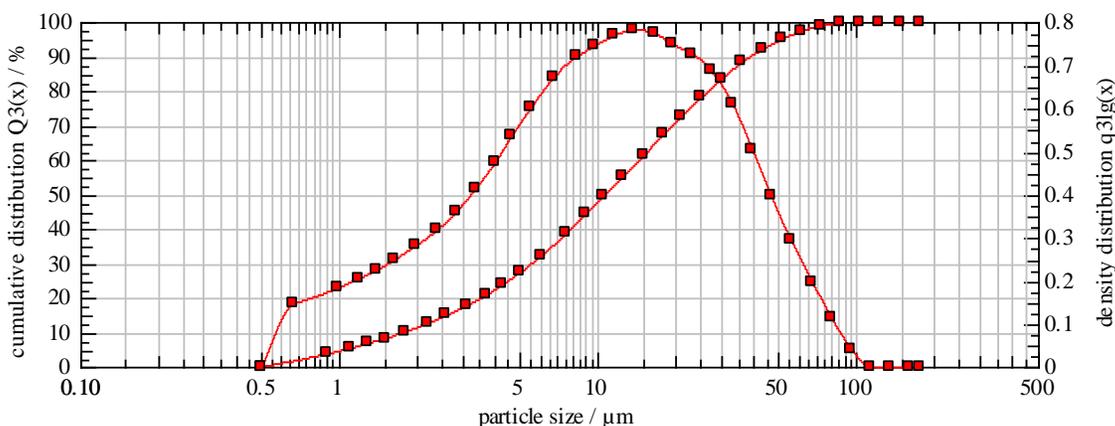


Figura 21-2. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-3. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-2.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.73	6.00	32.20	43.00	92.15
1.10	5.32	7.50	38.70	51.00	95.07
1.30	6.80	9.00	44.41	61.00	97.33
1.50	8.19	10.50	49.39	73.00	98.86
1.80	10.16	12.50	55.21	87.00	99.71
2.20	12.61	15.00	61.39	103.00	100.00
2.60	14.91	18.00	67.51	123.00	100.00
3.10	17.66	21.00	72.51	147.00	100.00
3.70	20.84	25.00	78.01	175.00	100.00
4.30	23.94	30.00	83.44		
5.00	27.44	36.00	88.25		

Tabla 21-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-2, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.14	5.48	0.60	39.34	0.50
0.99	0.18	6.71	0.67	46.83	0.39
1.20	0.20	8.22	0.72	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.74	66.73	0.20
1.64	0.25	11.46	0.77	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.04
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.68		
4.64	0.53	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 13:09:59

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 2.57 %

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 2

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 01:33:02 p.m.,620

$x_{10} = 1.78 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.93 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.92 \mu\text{m}$ **SMD = 4.71 μm**
 $x_{16} = 2.81 \mu\text{m}$ $x_{84} = 31.50 \mu\text{m}$ $x_{99} = 76.76 \mu\text{m}$ **VMD = 16.68 μm**
 $S_V = 1.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4537.49 \text{ cm}^2/\text{g}$

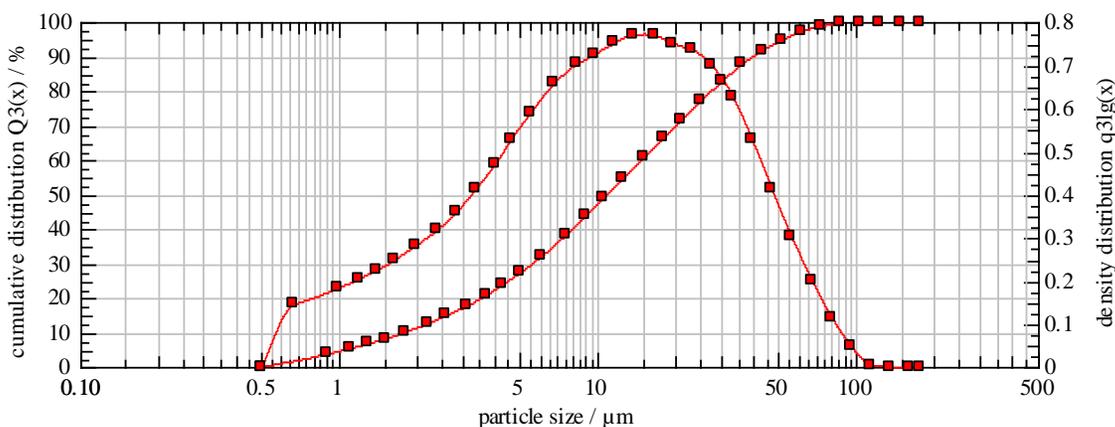


Figura 21-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-5. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-3.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.70	6.00	32.00	43.00	91.79
1.10	5.28	7.50	38.36	51.00	94.85
1.30	6.76	9.00	43.91	61.00	97.21
1.50	8.15	10.50	48.77	73.00	98.77
1.80	10.12	12.50	54.46	87.00	99.63
2.20	12.57	15.00	60.55	103.00	99.98
2.60	14.87	18.00	66.63	123.00	100.00
3.10	17.62	21.00	71.65	147.00	100.00
3.70	20.79	25.00	77.22	175.00	100.00
4.30	23.86	30.00	82.76		
5.00	27.32	36.00	87.73		

Tabla 21-6. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-3, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.14	5.48	0.59	39.34	0.53
0.99	0.18	6.71	0.66	46.83	0.41
1.20	0.20	8.22	0.70	55.78	0.30
1.40	0.22	9.72	0.73	66.73	0.20
1.64	0.25	11.46	0.75	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.77	94.66	0.05
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.73	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.70		
4.64	0.53	32.86	0.63		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 13:32:40

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque:ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto:ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 3.53 %

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 3

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 01:37:36 p.m., 4060

$x_{10} = 1.81 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.72 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.36 \mu\text{m}$ **SMD = 4.73 μm**
 $x_{16} = 2.85 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.85 \mu\text{m}$ $x_{99} = 75.67 \mu\text{m}$ **VMD = 16.42 μm**
 $S_V = 1.27 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4516.98 \text{ cm}^2/\text{g}$

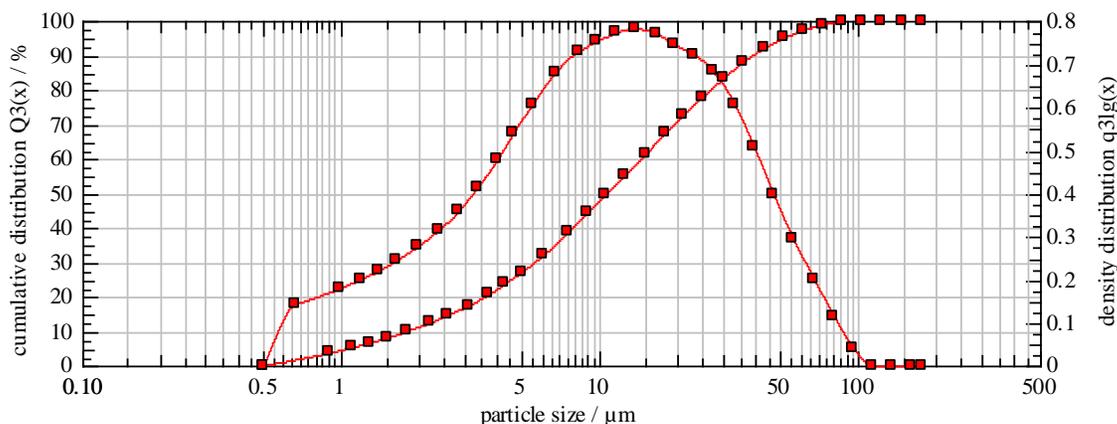


Figura 21-4. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-7. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-4.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.64	6.00	31.98	43.00	92.03
1.10	5.19	7.50	38.56	51.00	94.98
1.30	6.65	9.00	44.33	61.00	97.28
1.50	8.01	10.50	49.37	73.00	98.83
1.80	9.94	12.50	55.21	87.00	99.70
2.20	12.35	15.00	61.39	103.00	100.00
2.60	14.62	18.00	67.49	123.00	100.00
3.10	17.35	21.00	72.46	147.00	100.00
3.70	20.53	25.00	77.92	175.00	100.00
4.30	23.64	30.00	83.32		
5.00	27.17	36.00	88.13		

Tabla 21-8. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-4, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.14	5.48	0.61	39.34	0.51
0.99	0.18	6.71	0.68	46.83	0.40
1.20	0.20	8.22	0.73	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.75	66.73	0.20
1.64	0.24	11.46	0.77	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.04
2.39	0.31	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.74	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.68		
4.64	0.54	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 13:37:13

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt \geq 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt \leq 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt} = 3.01 %

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 4

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 01:44:28 p.m.,1560

$x_{10} = 1.79 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.47 \mu\text{m}$ $x_{90} = 38.76 \mu\text{m}$ **SMD = 4.67 μm**
 $x_{16} = 2.81 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.26 \mu\text{m}$ $x_{99} = 74.92 \mu\text{m}$ **VMD = 16.15 μm**
 $S_V = 1.29 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4573.49 \text{ cm}^2/\text{g}$

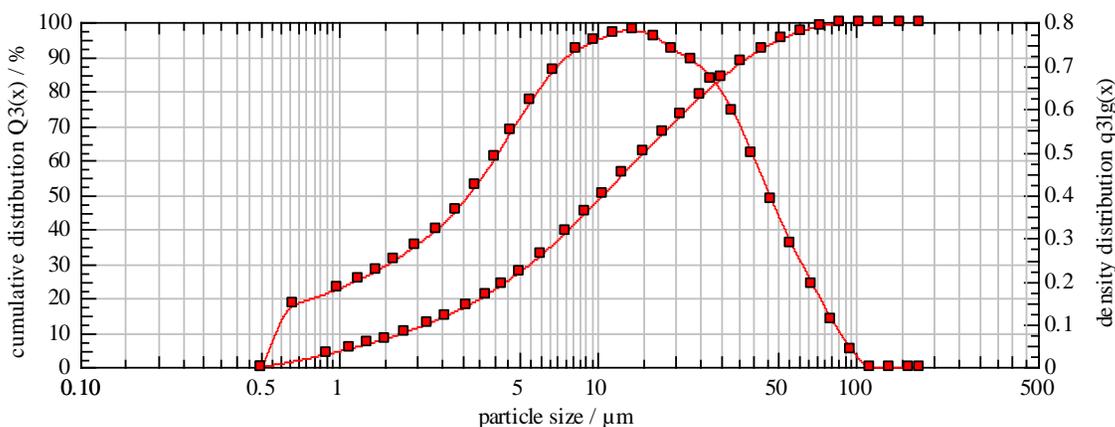


Figura 21-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.68	6.00	32.53	43.00	92.30
1.10	5.26	7.50	39.20	51.00	95.16
1.30	6.74	9.00	45.03	61.00	97.39
1.50	8.12	10.50	50.09	73.00	98.89
1.80	10.08	12.50	55.95	87.00	99.71
2.20	12.54	15.00	62.13	103.00	100.00
2.60	14.86	18.00	68.20	123.00	100.00
3.10	17.64	21.00	73.12	147.00	100.00
3.70	20.88	25.00	78.50	175.00	100.00
4.30	24.05	30.00	83.80		
5.00	27.65	36.00	88.50		

Tabla 21-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-5, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.14	5.48	0.62	39.34	0.49
0.99	0.18	6.71	0.69	46.83	0.39
1.20	0.20	8.22	0.73	55.78	0.29
1.40	0.22	9.72	0.76	66.73	0.19
1.64	0.25	11.46	0.77	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.78	94.66	0.04
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.73	134.47	0.00
3.39	0.42	22.91	0.71	160.39	0.00
3.99	0.49	27.39	0.67		
4.64	0.55	32.86	0.59		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 13:44:08

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt} = 3.31 %

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 5

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 02:08:55 p.m.,2810

$x_{10} = 1.86 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.81 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.47 \mu\text{m}$ **SMD = 4.80 μm**
 $x_{16} = 2.91 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.99 \mu\text{m}$ $x_{99} = 76.62 \mu\text{m}$ **VMD = 16.52 μm**
 $S_V = 1.25 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4448.95 \text{ cm}^2/\text{g}$

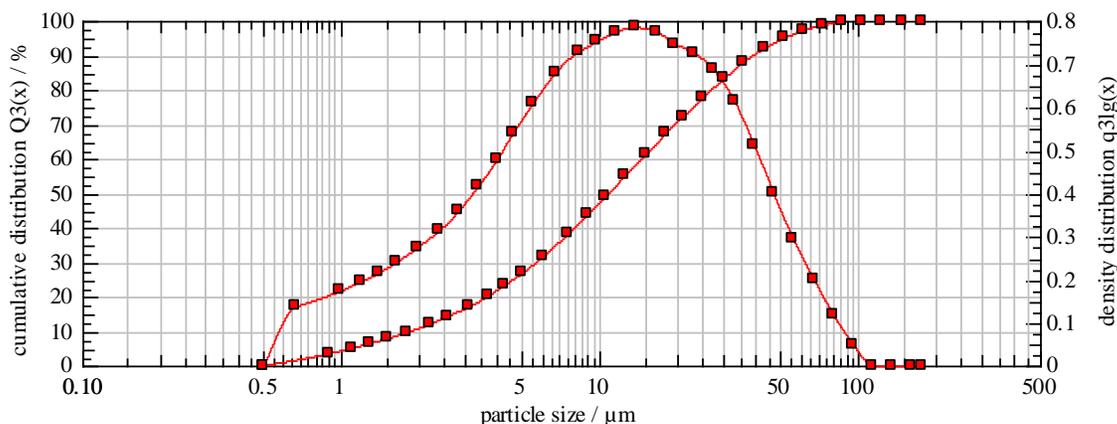


Figura 21-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-11. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-6.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.49	6.00	31.70	43.00	91.99
1.10	5.00	7.50	38.29	51.00	94.95
1.30	6.41	9.00	44.06	61.00	97.24
1.50	7.75	10.50	49.09	73.00	98.77
1.80	9.64	12.50	54.95	87.00	99.65
2.20	12.03	15.00	61.15	103.00	100.00
2.60	14.30	18.00	67.28	123.00	100.00
3.10	17.04	21.00	72.28	147.00	100.00
3.70	20.23	25.00	77.77	175.00	100.00
4.30	23.35	30.00	83.20		
5.00	26.89	36.00	88.05		

Tabla 21-12. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-6, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.13	5.48	0.61	39.34	0.51
0.99	0.17	6.71	0.68	46.83	0.40
1.20	0.19	8.22	0.73	55.78	0.29
1.40	0.21	9.72	0.75	66.73	0.20
1.64	0.24	11.46	0.77	79.69	0.12
1.99	0.27	13.69	0.78	94.66	0.05
2.39	0.31	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.68		
4.64	0.54	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 14:08:29

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 3.36 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 6

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 02:14:58 p.m.,780

$x_{10} = 1.86 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.59 \mu\text{m}$ $x_{90} = 38.46 \mu\text{m}$ **SMD = 4.77 μm**
 $x_{16} = 2.92 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.21 \mu\text{m}$ $x_{99} = 74.06 \mu\text{m}$ **VMD = 16.16 μm**
 $S_V = 1.26 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4472.57 \text{ cm}^2/\text{g}$

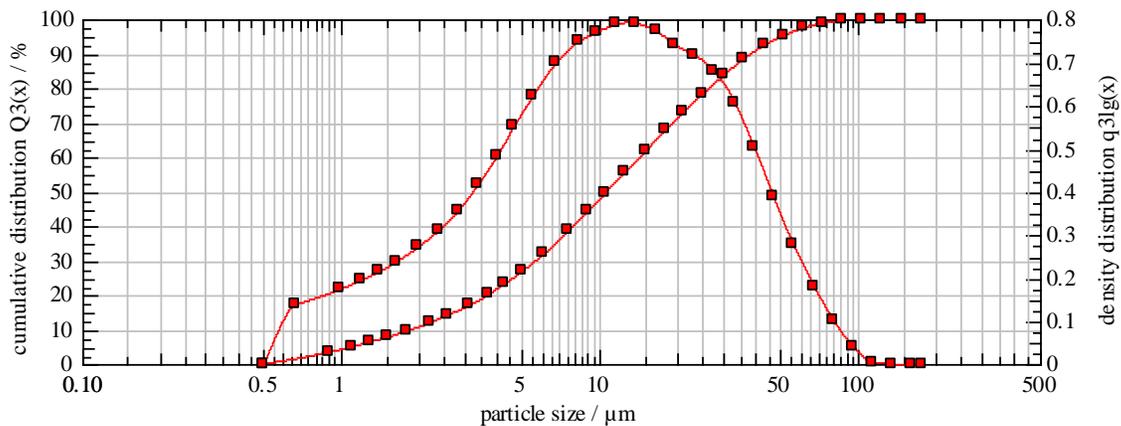


Figura 21-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.53	6.00	31.87	43.00	92.51
1.10	5.04	7.50	38.64	51.00	95.38
1.30	6.45	9.00	44.57	61.00	97.55
1.50	7.78	10.50	49.73	73.00	98.94
1.80	9.66	12.50	55.69	87.00	99.70
2.20	12.03	15.00	61.95	103.00	99.98
2.60	14.28	18.00	68.06	123.00	100.00
3.10	17.00	21.00	73.01	147.00	100.00
3.70	20.20	25.00	78.44	175.00	100.00
4.30	23.35	30.00	83.83		
5.00	26.95	36.00	88.64		

Tabla 21-14. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-7, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%$
0.67	0.14	5.48	0.62	39.34	0.50
0.99	0.17	6.71	0.70	46.83	0.39
1.20	0.19	8.22	0.75	55.78	0.28
1.40	0.21	9.72	0.77	66.73	0.18
1.64	0.24	11.46	0.79	79.69	0.10
1.99	0.27	13.69	0.79	94.66	0.04
2.39	0.31	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.74	134.47	0.00
3.39	0.42	22.91	0.72	160.39	0.00
3.99	0.48	27.39	0.68		
4.64	0.55	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 14:14:36

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt}= 1.67 %

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 7

No de Lote: 0312000015

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ALENDRONATO SÓDICO USP Met. St.

27/07/2004, 02:18:29 p.m., 7960

$x_{10} = 1.73 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.70 \mu\text{m}$ $x_{90} = 39.19 \mu\text{m}$ **SMD = 4.62 μm**
 $x_{16} = 2.74 \mu\text{m}$ $x_{84} = 30.78 \mu\text{m}$ $x_{99} = 75.22 \mu\text{m}$ **VMD = 16.35 μm**
 $S_V = 1.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 4623.55 \text{ cm}^2/\text{g}$

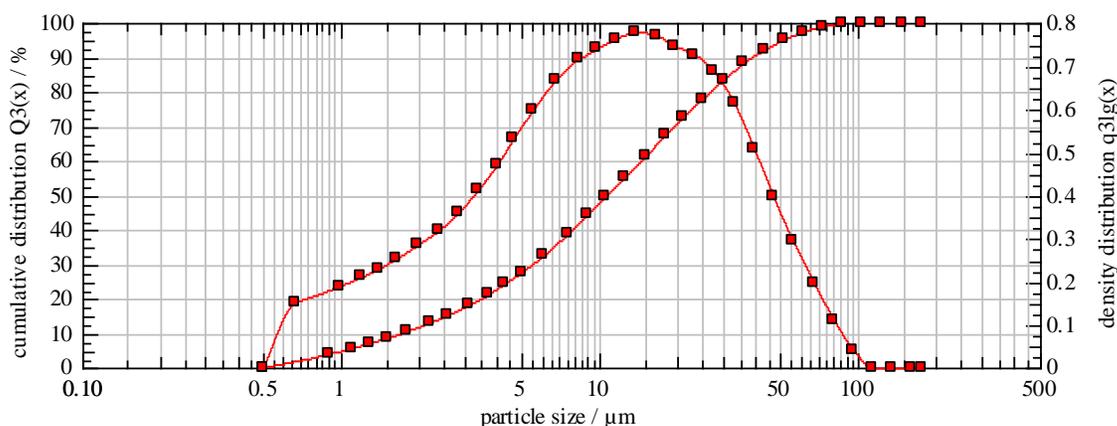


Figura 21-8. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 100%, amplitud de abertura 3.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 21-15. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 21-8.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.86	6.00	32.37	43.00	92.13
1.10	5.50	7.50	38.83	51.00	95.07
1.30	7.03	9.00	44.49	61.00	97.35
1.50	8.45	10.50	49.43	73.00	98.87
1.80	10.44	12.50	55.20	87.00	99.71
2.20	12.91	15.00	61.35	103.00	100.00
2.60	15.21	18.00	67.44	123.00	100.00
3.10	17.95	21.00	72.43	147.00	100.00
3.70	21.11	25.00	77.93	175.00	100.00
4.30	24.18	30.00	83.37		
5.00	27.65	36.00	88.22		

Tabla 21-16. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 21-8, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.15	5.48	0.59	39.34	0.51
0.99	0.19	6.71	0.67	46.83	0.40
1.20	0.21	8.22	0.71	55.78	0.29
1.40	0.23	9.72	0.74	66.73	0.19
1.64	0.25	11.46	0.76	79.69	0.11
1.99	0.28	13.69	0.77	94.66	0.04
2.39	0.32	16.43	0.77	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.75	134.47	0.00
3.39	0.41	22.91	0.73	160.39	0.00
3.99	0.47	27.39	0.69		
4.64	0.53	32.86	0.61		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 14:18:09

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALENDRONATO SÓDICO USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALENDRONATO SÓDICO USP

C_{opt} = 3.62 %

Condición de arranque: ALENDRONATO SÓDICO USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: EDWIN M.

No de Muestra: 8

No de Lote: 0312000015

Tabla 21-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.81	10.60	38.94
2	1.78	10.71	39.14
3	1.78	10.93	39.92
4	1.81	10.72	39.36
5	1.79	10.47	38.76
6	1.86	10.81	39.47
7	1.86	10.59	38.46
8	1.73	10.70	39.19
PROMEDIOS	1.80	10.69	39.16
RSD (%)	2.40	1.32	1.15

Para los demás principios activos la información se presenta en forma resumida:

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m LEVOFLOXACINO Met. St.

27/07/2004, 10:27:00 a.m., 7650

$x_{10} = 2.35 \mu\text{m}$

$x_{50} = 10.44 \mu\text{m}$

$x_{90} = 26.14 \mu\text{m}$

SMD = 5.26 μm

$x_{16} = 3.70 \mu\text{m}$

$x_{84} = 21.62 \mu\text{m}$

$x_{99} = 44.82 \mu\text{m}$

VMD = 12.71 μm

$S_V = 1.14 \text{ m}^2/\text{cm}^3$

$S_m = 11401.40 \text{ cm}^2/\text{g}$

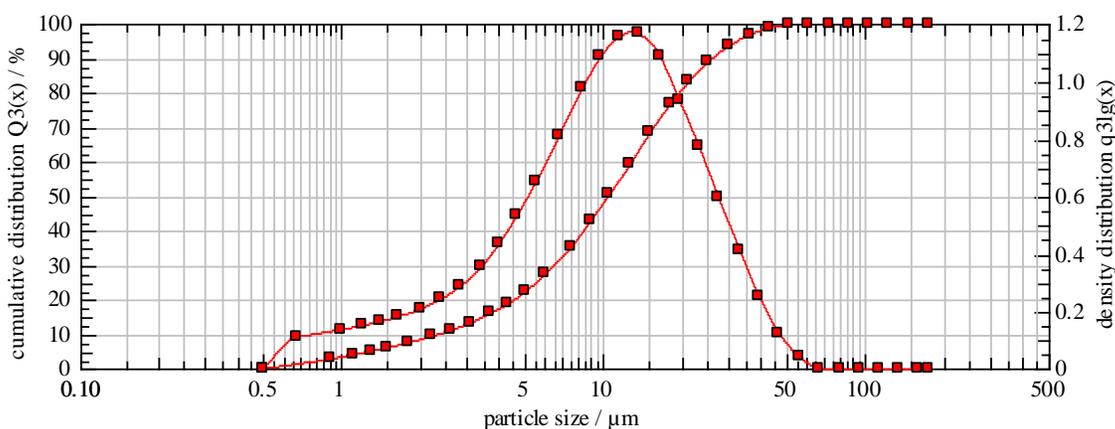


Figura 22-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 22-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 22-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.81	6.00	27.49	43.00	98.79
1.10	3.99	7.50	35.35	51.00	99.70
1.30	5.07	9.00	43.05	61.00	100.00
1.50	6.09	10.50	50.31	73.00	100.00
1.80	7.52	12.50	59.05	87.00	100.00
2.20	9.33	15.00	68.27	103.00	100.00
2.60	11.08	18.00	76.86	123.00	100.00
3.10	13.27	21.00	83.09	147.00	100.00
3.70	15.99	25.00	88.93	175.00	100.00
4.30	18.83	30.00	93.63		
5.00	22.32	36.00	96.88		

Tabla 22-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 22-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.11	5.48	0.65	39.34	0.25
0.99	0.14	6.71	0.81	46.83	0.12
1.20	0.15	8.22	0.97	55.78	0.04
1.40	0.16	9.72	1.08	66.73	0.00
1.64	0.18	11.46	1.15	79.69	0.00
1.99	0.21	13.69	1.16	94.66	0.00
2.39	0.24	16.43	1.08	112.56	0.00
2.84	0.29	19.44	0.93	134.47	0.00
3.39	0.35	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.44	27.39	0.59		
4.64	0.53	32.86	0.41		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 10:26:26

Contaminación: 0.00 %

Producto: LEVOFLOXACINO Met. St.

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: LEVOFLOXACINO Met. St.

C_{opt} = 2.09 %

Condición de arranque: LEVOFLOXACINO Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 60.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: Flor de Maria G.

No de Muestra: 1

No de Lote: TD 0020603

Tabla 22-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	2.35	10.44	26.14
2.00	2.17	10.21	26.08
3.00	2.19	10.20	26.02
4.00	2.27	10.34	26.05
5.00	2.20	10.16	25.67
6.00	2.25	10.12	25.44
7.00	2.20	10.11	25.64
8.00	2.27	10.30	25.99
PROMEDIOS	2.24	10.24	25.88
RSD (%)	2.65	1.13	0.99

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
PAROXETINA HCL Met. St.

27/07/2004, 03:43:48 p.m.,9370

$x_{10} = 2.22 \mu\text{m}$ $x_{50} = 8.20 \mu\text{m}$ $x_{90} = 21.03 \mu\text{m}$ **SMD = 4.69 μm**
 $x_{16} = 3.32 \mu\text{m}$ $x_{84} = 17.16 \mu\text{m}$ $x_{99} = 39.70 \mu\text{m}$ **VMD = 10.32 μm**
 $S_V = 1.28 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 12802.91 \text{ cm}^2/\text{g}$

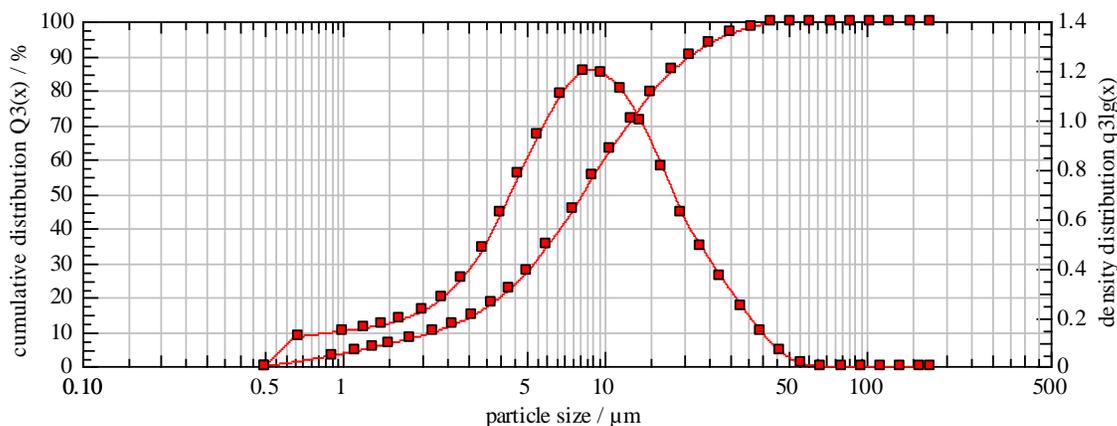


Figura 23-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 90%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.5 bares, cantidad de muestra 300 mg.

Tabla 23-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 23-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	3.07	6.00	34.89	43.00	99.50
1.10	4.31	7.50	45.59	51.00	99.93
1.30	5.43	9.00	55.08	61.00	100.00
1.50	6.47	10.50	63.04	73.00	100.00
1.80	7.96	12.50	71.53	87.00	100.00
2.20	9.91	15.00	79.38	103.00	100.00
2.60	11.93	18.00	85.80	123.00	100.00
3.10	14.66	21.00	89.98	147.00	100.00
3.70	18.32	25.00	93.65	175.00	100.00
4.30	22.39	30.00	96.52		
5.00	27.47	36.00	98.44		

Tabla 23-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 23-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.12	5.48	0.94	39.34	0.14
0.99	0.14	6.71	1.10	46.83	0.06
1.20	0.15	8.22	1.20	55.78	0.01
1.40	0.17	9.72	1.19	66.73	0.00
1.64	0.19	11.46	1.12	79.69	0.00
1.99	0.22	13.69	0.99	94.66	0.00
2.39	0.28	16.43	0.81	112.56	0.00
2.84	0.36	19.44	0.62	134.47	0.00
3.39	0.48	22.91	0.49	160.39	0.00
3.99	0.62	27.39	0.36		
4.64	0.77	32.86	0.24		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 27/07 15:43:25

Contaminación: 0.00 %

Producto: PAROXETINA HCL Met. St.

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: PAROXETINA HCL Met St.

C_{opt}= 3.44 %

Condición de arranque: PAROXETINA HCL Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 1.50%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: Flor de Maria G.

No de Muestra: 1

No de Lote: PX/001/3032

Tabla 23-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	2.22	8.20	21.03
2.00	2.19	8.13	20.80
3.00	2.17	8.05	20.55
4.00	2.18	8.07	20.55
5.00	2.19	8.09	20.63
6.00	2.22	8.25	21.35
7.00	2.15	7.94	20.02
8.00	2.22	8.17	20.90
PROMEDIOS	2.19	8.11	20.73
RSD (%)	1.19	1.20	1.90

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
PIROXICAM USP Met. St.

17/08/2004, 01:16:35 p.m.,3590

$x_{10} = 0.88 \mu\text{m}$ $x_{50} = 2.74 \mu\text{m}$ $x_{90} = 6.58 \mu\text{m}$ **SMD = 1.98 μm**
 $x_{16} = 1.13 \mu\text{m}$ $x_{84} = 5.58 \mu\text{m}$ $x_{99} = 10.01 \mu\text{m}$ **VMD = 3.29 μm**
 $S_V = 3.04 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 30377.66 \text{ cm}^2/\text{g}$

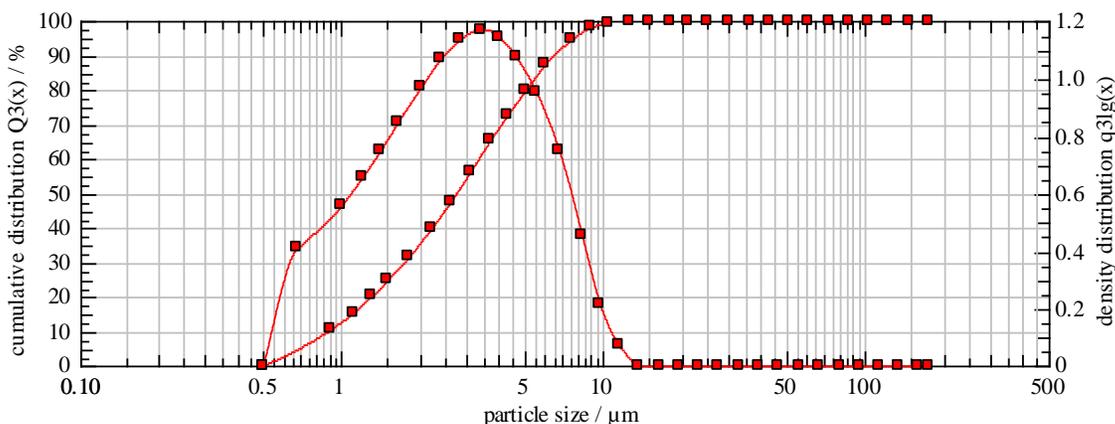


Figura 24-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 70%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 1.0 bares, cantidad de muestra 300 mg.

Tabla 24-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 24-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	10.41	6.00	87.19	43.00	100.00
1.10	15.26	7.50	94.44	51.00	100.00
1.30	20.02	9.00	98.04	61.00	100.00
1.50	24.66	10.50	99.47	73.00	100.00
1.80	31.36	12.50	100.00	87.00	100.00
2.20	39.78	15.00	100.00	103.00	100.00
2.60	47.52	18.00	100.00	123.00	100.00
3.10	56.19	21.00	100.00	147.00	100.00
3.70	65.17	25.00	100.00	175.00	100.00
4.30	72.63	30.00	100.00		
5.00	79.65	36.00	100.00		

Tabla 24-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 24-1, el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg	$x_m/\mu\text{m}$	q_3/lg
0.67	0.40	5.48	0.95	39.34	0.00
0.99	0.56	6.71	0.75	46.83	0.00
1.20	0.66	8.22	0.45	55.78	0.00
1.40	0.75	9.72	0.21	66.73	0.00
1.64	0.85	11.46	0.07	79.69	0.00
1.99	0.96	13.69	0.00	94.66	0.00
2.39	1.06	16.43	0.00	112.56	0.00
2.84	1.13	19.44	0.00	134.47	0.00
3.39	1.17	22.91	0.00	160.39	0.00
3.99	1.14	27.39	0.00		
4.64	1.07	32.86	0.00		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 17/08 13:15:59

Contaminación: 0.00 %

Producto: PIROXICAM USP Met. St.

Densidad: 1.00 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: PIROXICAM USP Met. St.

C_{opt} = 13.18 %

Condición de arranque: PIROXICAM USP Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: $c_{opt} \geq 2.00\%$

Validez: Siempre

Final: 5.00s $c_{opt} \leq 1.50\%$ or 60.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ENRIQUE P.

No de Muestra: 01

No de Lote: 200323

Tabla 24-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	0.88	2.74	6.58
2.00	0.89	2.76	6.59
3.00	0.89	2.75	6.58
4.00	0.89	2.76	6.60
5.00	0.90	2.78	6.62
6.00	0.89	2.77	6.61
7.00	0.91	2.80	6.64
8.00	0.89	2.77	6.60
PROMEDIOS	0.89	2.77	6.60
RSD (%)	0.99	0.67	0.31

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & RODOS, R3: 0.5/0.9...175 μ m
TINIDAZOL USP Met. St.

17/08/2004, 12:52:22 p.m.,460

$x_{10} = 1.63 \mu\text{m}$ $x_{50} = 7.85 \mu\text{m}$ $x_{90} = 28.10 \mu\text{m}$ **SMD = 4.10 μm**
 $x_{16} = 2.51 \mu\text{m}$ $x_{84} = 20.97 \mu\text{m}$ $x_{99} = 60.24 \mu\text{m}$ **VMD = 11.98 μm**
 $S_V = 1.46 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 5212.78 \text{ cm}^2/\text{g}$

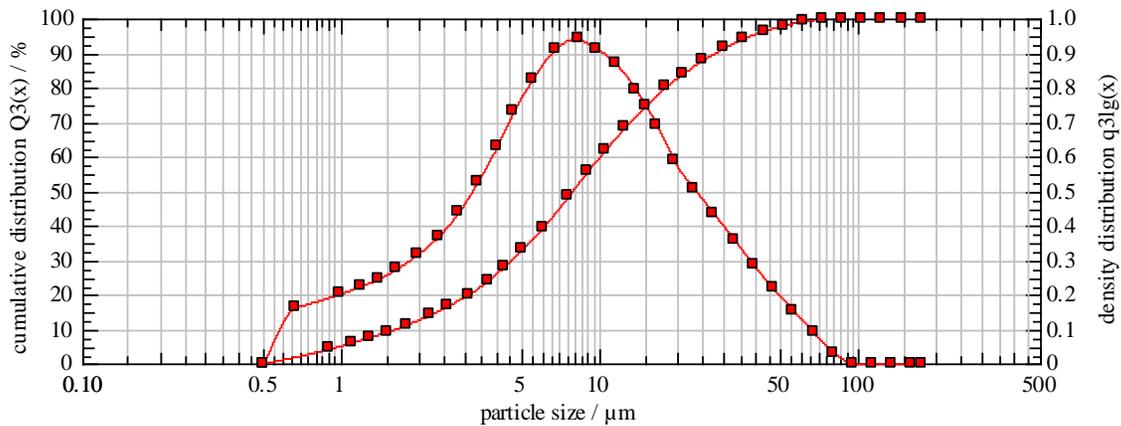


Figura 25-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Porcentaje de alimentación 80%, amplitud de abertura 2.0 mm, presión primaria del aire comprimido 3.0 bares, cantidad de muestra 350 mg.

Tabla 25-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 25-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	4.15	6.00	39.42	43.00	96.31
1.10	5.90	7.50	48.25	51.00	97.90
1.30	7.52	9.00	55.69	61.00	99.09
1.50	9.04	10.50	61.79	73.00	99.78
1.80	11.21	12.50	68.36	87.00	100.00
2.20	13.96	15.00	74.65	103.00	100.00
2.60	16.63	18.00	80.12	123.00	100.00
3.10	19.96	21.00	84.04	147.00	100.00
3.70	24.01	25.00	87.87	175.00	100.00
4.30	28.12	30.00	91.31		
5.00	32.90	36.00	94.13		

Tabla 25-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 25-1 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.16	5.48	0.82	39.34	0.28
0.99	0.20	6.71	0.91	46.83	0.22
1.20	0.22	8.22	0.94	55.78	0.15
1.40	0.24	9.72	0.91	66.73	0.09
1.64	0.27	11.46	0.87	79.69	0.03
1.99	0.32	13.69	0.79	94.66	0.00
2.39	0.37	16.43	0.69	112.56	0.00
2.84	0.44	19.44	0.58	134.47	0.00
3.39	0.53	22.91	0.51	160.39	0.00
3.99	0.63	27.39	0.43		
4.64	0.73	32.86	0.36		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 17/08 12:51:38

Contaminación: 0.00 %

Producto: TINIDAZOL USP Met. St.

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: TINIDAZOL USP Met. St.

C_{opt}= 4.45 %

Condición de arranque: TINIDAZOL USP Met. St.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 2.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s c.opt <= 1.00% or 20.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: ENRIQUE P.

No de Muestra: 01

No de Lote: TNZ/3040505

Tabla 25-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTES	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	1.63	7.85	28.10
2.00	1.64	7.40	25.90
3.00	1.61	7.56	25.64
4.00	1.60	7.48	25.28
5.00	1.62	7.62	25.93
6.00	1.60	7.48	25.28
7.00	1.61	7.56	25.64
8.00	1.47	7.46	26.80
PROMEDIOS	1.60	7.55	26.07
RSD (%)	3.34	1.84	3.64

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:01 a.m.,9530

$x_{10} = 19.01 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.38 \mu\text{m}$ $x_{90} = 79.29 \mu\text{m}$ **SMD = 19.98 μm**
 $x_{16} = 23.65 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.69 \mu\text{m}$ $x_{99} = 116.24 \mu\text{m}$ **VMD = 45.98 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1068.77 \text{ cm}^2/\text{g}$

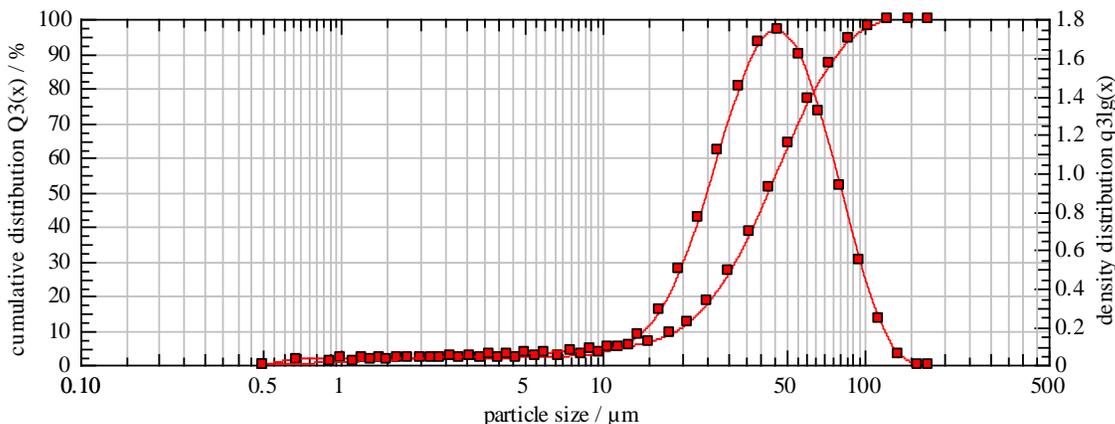


Figura 28-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.70	6.00	3.50	43.00	51.14
1.10	0.97	7.50	3.92	51.00	64.01
1.30	1.21	9.00	4.31	61.00	76.55
1.50	1.42	10.50	4.73	73.00	86.84
1.80	1.68	12.50	5.42	87.00	93.88
2.20	1.98	15.00	6.65	103.00	97.80
2.60	2.22	18.00	8.89	123.00	99.61
3.10	2.47	21.00	12.17	147.00	100.00
3.70	2.72	25.00	17.95	175.00	100.00
4.30	2.94	30.00	26.73		
5.00	3.18	36.00	38.19		

Tabla 28-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-1 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la
distribución (log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.73
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.61
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.32
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.92
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.54
2.39	0.03	16.43	0.28	112.56	0.23
2.84	0.03	19.44	0.49	134.47	0.05
3.39	0.03	22.91	0.76	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.11		
4.64	0.04	32.86	1.44		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt} = 11.60 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE REYES

No de Muestra: 01

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:10 a.m.,3120

$x_{10} = 18.92 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.14 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.76 \mu\text{m}$ **SMD = 19.87 μm**
 $x_{16} = 23.52 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.30 \mu\text{m}$ $x_{99} = 115.35 \mu\text{m}$ **VMD = 45.68 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1074.36 \text{ cm}^2/\text{g}$

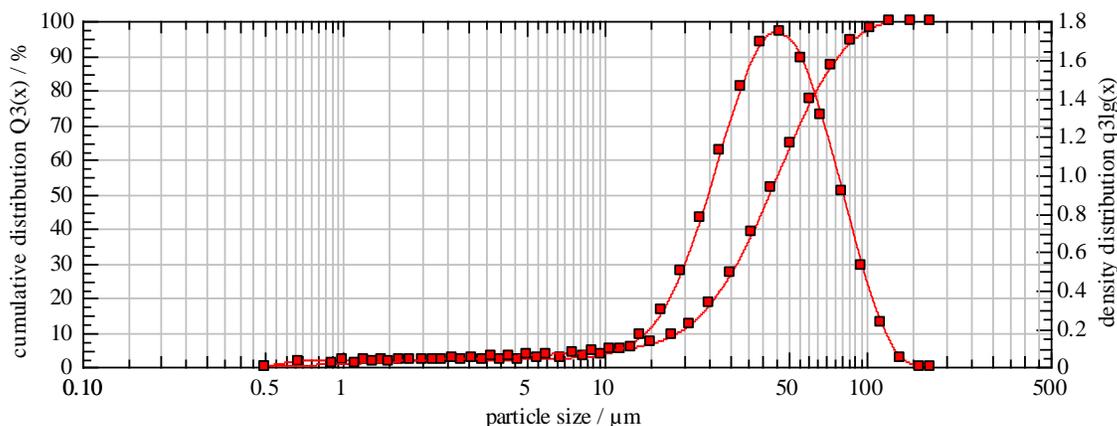


Figura 28-2. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-3. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-2.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.70	6.00	3.52	43.00	51.60
1.10	0.98	7.50	3.95	51.00	64.47
1.30	1.21	9.00	4.35	61.00	76.96
1.50	1.42	10.50	4.77	73.00	87.14
1.80	1.69	12.50	5.46	87.00	94.08
2.20	1.99	15.00	6.71	103.00	97.93
2.60	2.24	18.00	8.98	123.00	99.66
3.10	2.49	21.00	12.30	147.00	100.00
3.70	2.74	25.00	18.16	175.00	100.00
4.30	2.97	30.00	27.04		
5.00	3.21	36.00	38.59		

Tabla 28-4. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-2 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\%g$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.73
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.91
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.22
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.04
3.39	0.03	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt}= 11.67 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 02

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:18 a.m.,2030

$x_{10} = 18.83 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.06 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.52 \mu\text{m}$ **SMD = 19.80 µm**
 $x_{16} = 23.42 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.14 \mu\text{m}$ $x_{99} = 114.90 \mu\text{m}$ **VMD = 45.56 µm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1078.60 \text{ cm}^2/\text{g}$

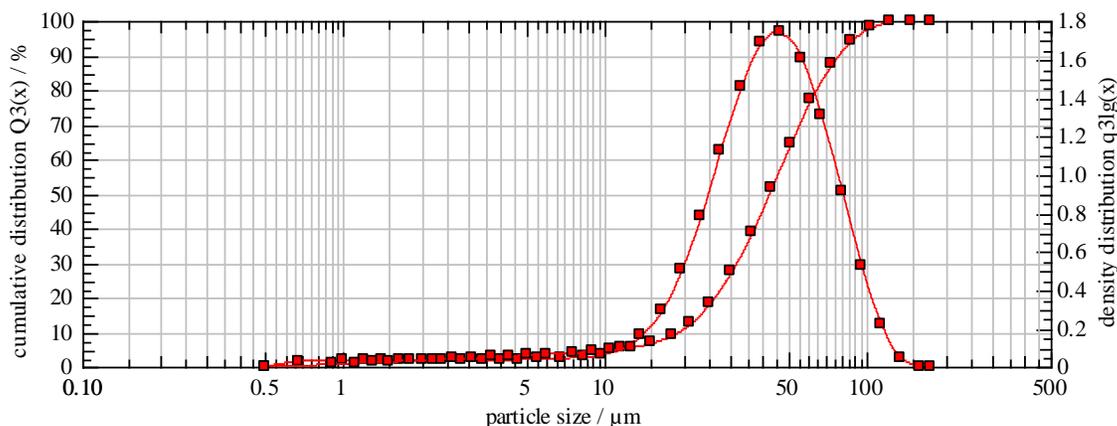


Figura 28-3. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-5. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-3.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.71	6.00	3.54	43.00	51.75
1.10	0.98	7.50	3.96	51.00	64.61
1.30	1.22	9.00	4.36	61.00	77.09
1.50	1.43	10.50	4.78	73.00	87.27
1.80	1.70	12.50	5.49	87.00	94.19
2.20	2.00	15.00	6.77	103.00	97.99
2.60	2.24	18.00	9.08	123.00	99.68
3.10	2.50	21.00	12.43	147.00	100.00
3.70	2.75	25.00	18.32	175.00	100.00
4.30	2.98	30.00	27.22		
5.00	3.22	36.00	38.75		

Tabla 28-6. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-3 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

**Densidad de la
distribución (log.)**

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.73
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.91
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.22
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.04
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.04	32.86	1.45		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt} = 11.79 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 03

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:26 a.m.,1560

$x_{10} = 18.86 \mu\text{m}$ $x_{50} = 42.07 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.63 \mu\text{m}$ **SMD = 19.81 μm**
 $x_{16} = 23.46 \mu\text{m}$ $x_{84} = 69.18 \mu\text{m}$ $x_{99} = 115.71 \mu\text{m}$ **VMD = 45.62 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1078.04 \text{ cm}^2/\text{g}$

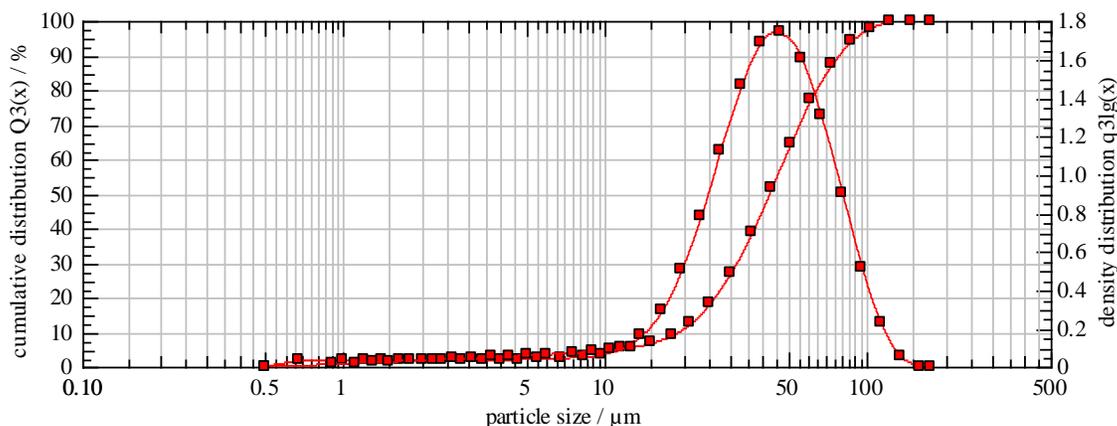


Figura 28-4. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-7. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-4.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.71	6.00	3.53	43.00	51.72
1.10	0.98	7.50	3.96	51.00	64.60
1.30	1.22	9.00	4.36	61.00	77.08
1.50	1.43	10.50	4.78	73.00	87.23
1.80	1.70	12.50	5.49	87.00	94.12
2.20	2.00	15.00	6.75	103.00	97.91
2.60	2.24	18.00	9.04	123.00	99.63
3.10	2.50	21.00	12.38	147.00	100.00
3.70	2.75	25.00	18.26	175.00	100.00
4.30	2.98	30.00	27.15		
5.00	3.22	36.00	38.70		

Tabla 28-8. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-4 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.68
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.90
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.52
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.22
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.05
3.39	0.03	22.91	0.77	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt} = 11.92 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 04

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:34 a.m.,1560

$x_{10} = 18.78 \mu\text{m}$ $x_{50} = 41.85 \mu\text{m}$ $x_{90} = 77.90 \mu\text{m}$ **SMD = 19.72 μm**
 $x_{16} = 23.34 \mu\text{m}$ $x_{84} = 68.72 \mu\text{m}$ $x_{99} = 113.69 \mu\text{m}$ **VMD = 45.28 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1082.68 \text{ cm}^2/\text{g}$

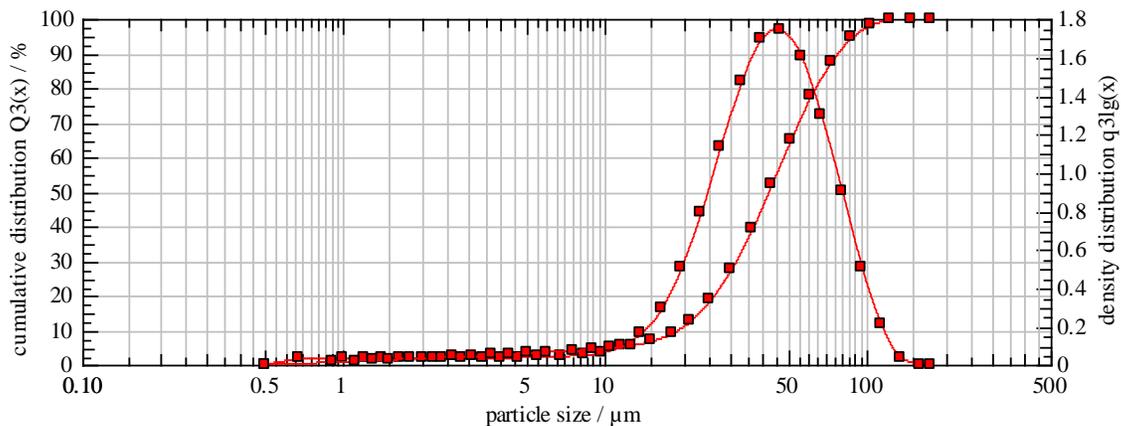


Figura 28-5. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-9. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-5.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.71	6.00	3.55	43.00	52.15
1.10	0.99	7.50	3.98	51.00	65.03
1.30	1.23	9.00	4.37	61.00	77.50
1.50	1.44	10.50	4.80	73.00	87.61
1.80	1.71	12.50	5.51	87.00	94.44
2.20	2.01	15.00	6.79	103.00	98.15
2.60	2.25	18.00	9.12	123.00	99.74
3.10	2.51	21.00	12.51	147.00	100.00
3.70	2.76	25.00	18.47	175.00	100.00
4.30	2.99	30.00	27.45		
5.00	3.23	36.00	39.08		

Tabla 28-10. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-5 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.29
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.89
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.51
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.21
2.84	0.03	19.44	0.51	134.47	0.03
3.39	0.03	22.91	0.79	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.13		
4.64	0.04	32.86	1.47		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt} = 12.01 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 05

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:42 a.m.,1400

$x_{10} = 18.80 \mu\text{m}$ $x_{50} = 41.98 \mu\text{m}$ $x_{90} = 78.14 \mu\text{m}$ **SMD = 19.75 μm**
 $x_{16} = 23.40 \mu\text{m}$ $x_{84} = 68.86 \mu\text{m}$ $x_{99} = 115.15 \mu\text{m}$ **VMD = 45.45 μm**
 $S_V = 0.30 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1081.33 \text{ cm}^2/\text{g}$

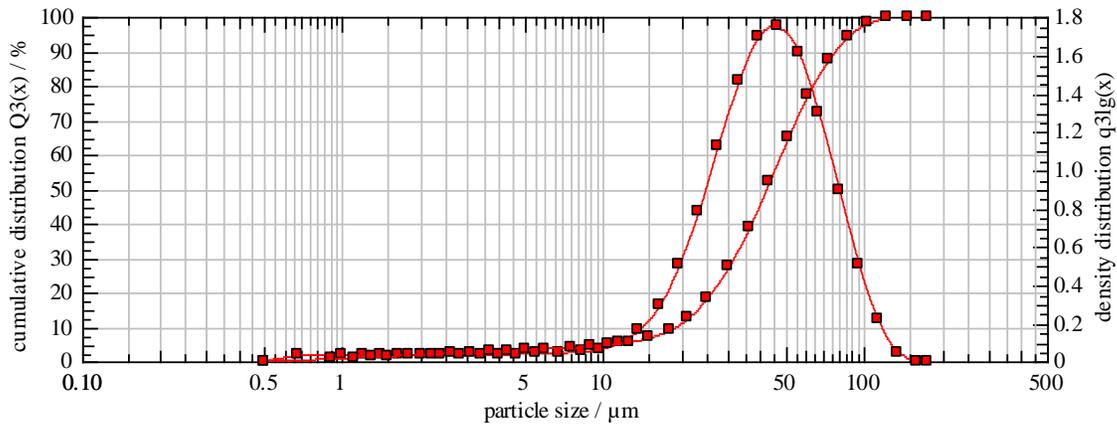


Figura 28-6. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-11. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-6.

Distribución acumulativa					
$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.71	6.00	3.54	43.00	51.90
1.10	0.99	7.50	3.97	51.00	64.84
1.30	1.23	9.00	4.37	61.00	77.36
1.50	1.44	10.50	4.79	73.00	87.50
1.80	1.71	12.50	5.51	87.00	94.30
2.20	2.01	15.00	6.79	103.00	98.00
2.60	2.25	18.00	9.10	123.00	99.65
3.10	2.51	21.00	12.46	147.00	100.00
3.70	2.76	25.00	18.36	175.00	100.00
4.30	2.98	30.00	27.26		
5.00	3.22	36.00	38.83		

Tabla 28-12. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-6 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.61
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.30
1.64	0.03	11.46	0.09	79.69	0.89
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.50
2.39	0.03	16.43	0.29	112.56	0.21
2.84	0.03	19.44	0.50	134.47	0.05
3.39	0.03	22.91	0.78	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.12		
4.64	0.04	32.86	1.46		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt} = 12.14 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 06

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:49 a.m.,9840

$x_{10} = 18.68 \mu\text{m}$ $x_{50} = 41.73 \mu\text{m}$ $x_{90} = 77.40 \mu\text{m}$ **SMD = 19.59 μm**
 $x_{16} = 23.23 \mu\text{m}$ $x_{84} = 68.39 \mu\text{m}$ $x_{99} = 112.75 \mu\text{m}$ **VMD = 45.07 μm**
 $S_V = 0.31 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1089.93 \text{ cm}^2/\text{g}$

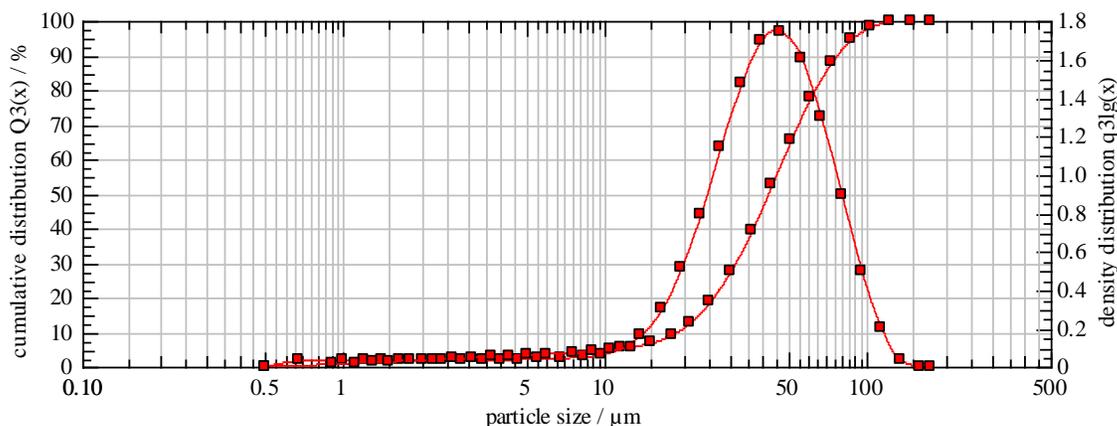


Figura 28-7 Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-13. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-7.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.72	6.00	3.57	43.00	52.38
1.10	1.00	7.50	4.00	51.00	65.30
1.30	1.25	9.00	4.40	61.00	77.79
1.50	1.46	10.50	4.83	73.00	87.88
1.80	1.73	12.50	5.55	87.00	94.63
2.20	2.03	15.00	6.86	103.00	98.25
2.60	2.27	18.00	9.22	123.00	99.78
3.10	2.53	21.00	12.66	147.00	100.00
3.70	2.78	25.00	18.65	175.00	100.00
4.30	3.01	30.00	27.65		
5.00	3.25	36.00	39.29		

Tabla 28-14. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-7 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3\text{lg}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.69
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.60
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.29
1.64	0.03	11.46	0.10	79.69	0.89
1.99	0.03	13.69	0.16	94.66	0.49
2.39	0.03	16.43	0.30	112.56	0.20
2.84	0.03	19.44	0.51	134.47	0.03
3.39	0.03	22.91	0.79	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.14		
4.64	0.04	32.86	1.47		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt}= 12.20 %

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 07

No de Lote: 4070-1264

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
IBUPROFENO GRADO 40 USP Met St. ..

14/10/2004, 11:54:57 a.m.,8430

$x_{10} = 18.68 \mu\text{m}$ $x_{50} = 41.65 \mu\text{m}$ $x_{90} = 77.63 \mu\text{m}$ **SMD = 19.61 μm**
 $x_{16} = 23.22 \mu\text{m}$ $x_{84} = 68.41 \mu\text{m}$ $x_{99} = 115.06 \mu\text{m}$ **VMD = 45.13 μm**
 $S_v = 0.31 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 1089.07 \text{ cm}^2/\text{g}$

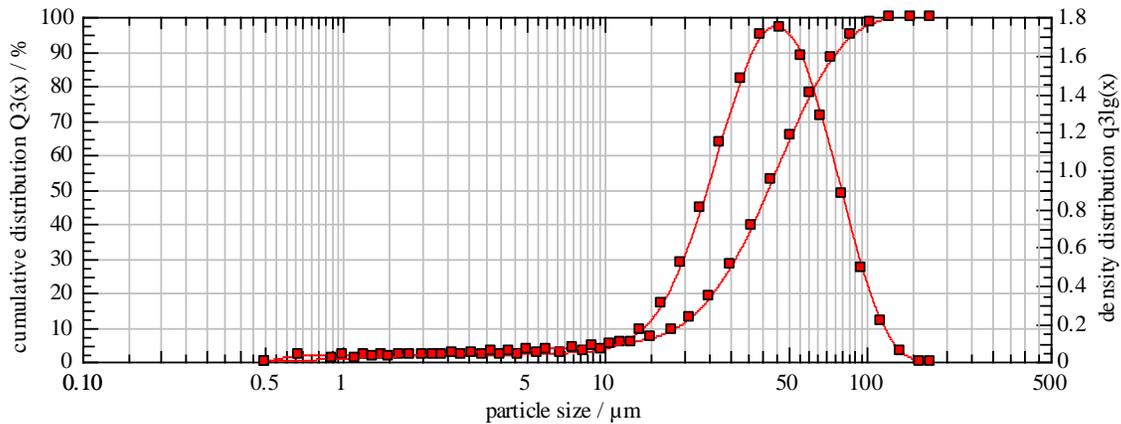


Figura 28-8 Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 30%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 200 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 28-15. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 28-8.

Distribución acumulativa		$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.72	6.00	3.56	43.00	52.53
1.10	1.00	7.50	3.99	51.00	65.44
1.30	1.24	9.00	4.39	61.00	77.85
1.50	1.45	10.50	4.82	73.00	87.81
1.80	1.73	12.50	5.54	87.00	94.44
2.20	2.03	15.00	6.85	103.00	98.03
2.60	2.27	18.00	9.22	123.00	99.64
3.10	2.52	21.00	12.67	147.00	100.00
3.70	2.77	25.00	18.68	175.00	100.00
4.30	3.00	30.00	27.72		
5.00	3.24	36.00	39.41		

Tabla 28-16. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 28-8 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.03	5.48	0.04	39.34	1.70
0.99	0.03	6.71	0.04	46.83	1.74
1.20	0.03	8.22	0.05	55.78	1.59
1.40	0.03	9.72	0.06	66.73	1.28
1.64	0.03	11.46	0.10	79.69	0.87
1.99	0.03	13.69	0.17	94.66	0.49
2.39	0.03	16.43	0.30	112.56	0.21
2.84	0.03	19.44	0.51	134.47	0.05
3.39	0.03	22.91	0.79	160.39	0.00
3.99	0.03	27.39	1.14		
4.64	0.04	32.86	1.47		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 11:49:39

Contaminación: 0.00 %

Producto: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: IBUPROFENO GRADO 40 USP Met

C_{opt} = 12.28 %

Condición de arranque: IBUPROFENO GRADO 40 USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 08

No de Lote: 4070-1264

Tabla 28-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	19.01	42.38	79.29
2.00	18.92	42.14	78.76
3.00	18.83	42.06	78.52
4.00	18.86	42.07	78.63
5.00	18.78	41.85	77.90
6.00	18.80	41.98	78.14
7.00	18.68	41.73	77.40
8.00	18.68	41.65	77.63
PROMEDIOS	18.82	41.98	78.28
RSD (%)	0.60	0.56	0.81

Para los demás principios activos la información se presenta en forma resumida:

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm 14/10/2004, 02:07:47 p.m.,3120
ALBENDAZOL 100% USP 100% USP Met. St. Rep.

$x_{10} = 3.05 \mu\text{m}$ $x_{50} = 9.66 \mu\text{m}$ $x_{90} = 27.61 \mu\text{m}$ **SMD = 6.11 μm**
 $x_{16} = 4.09 \mu\text{m}$ $x_{84} = 21.65 \mu\text{m}$ $x_{99} = 48.53 \mu\text{m}$ **VMD = 12.74 μm**
 $S_v = 0.98 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3495.33 \text{ cm}^2/\text{g}$

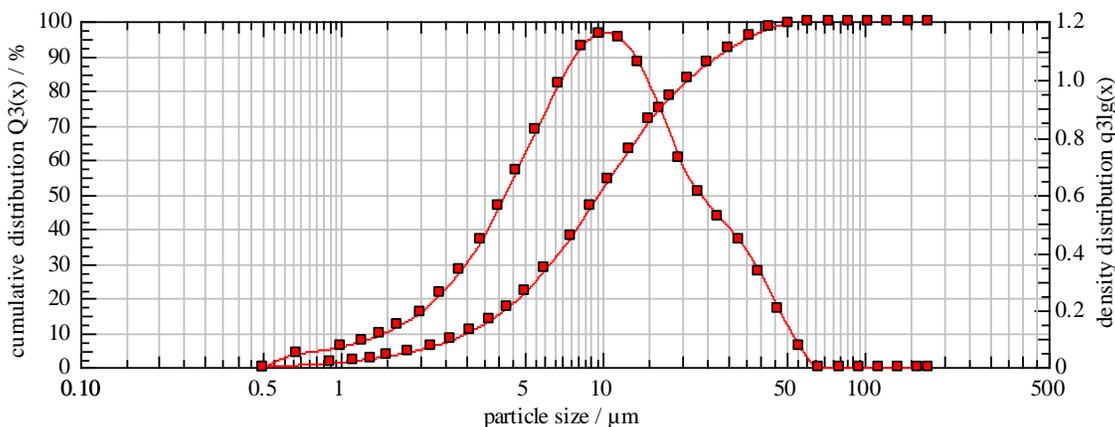


Figura 26-1. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 30 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 26-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 26-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	1.15	6.00	28.23	43.00	97.98
1.10	1.76	7.50	37.77	51.00	99.45
1.30	2.41	9.00	46.58	61.00	100.00
1.50	3.10	10.50	54.33	73.00	100.00
1.80	4.23	12.50	62.98	87.00	100.00
2.20	5.88	15.00	71.32	103.00	100.00
2.60	7.72	18.00	78.41	123.00	100.00
3.10	10.26	21.00	83.26	147.00	100.00
3.70	13.62	25.00	87.85	175.00	100.00
4.30	17.26	30.00	91.97		
5.00	21.73	36.00	95.43		

Tabla 26-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 26-1 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.04	5.48	0.82	39.34	0.33
0.99	0.07	6.71	0.98	46.83	0.20
1.20	0.09	8.22	1.11	55.78	0.07
1.40	0.11	9.72	1.16	66.73	0.00
1.64	0.14	11.46	1.14	79.69	0.00
1.99	0.19	13.69	1.05	94.66	0.00
2.39	0.25	16.43	0.89	112.56	0.00
2.84	0.33	19.44	0.72	134.47	0.00
3.39	0.44	22.91	0.61	160.39	0.00
3.99	0.56	27.39	0.52		
4.64	0.68	32.86	0.44		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 14:02:58

Contaminación: 0.00 %

Producto: ALBENDAZOL 100% USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ALBENDAZOL 100% USP

C_{opt} = 23.37 %

Condición de arranque: ALBENDAZOL 100% USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0109000009

Tabla 26-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	3.05	9.66	27.61
2.00	3.04	9.66	27.53
3.00	3.04	9.62	27.16
4.00	3.04	9.63	27.22
5.00	3.04	9.60	26.99
6.00	3.03	9.60	27.15
7.00	3.03	9.58	26.89
8.00	3.03	9.56	26.82
PROMEDIOS	3.04	9.61	27.17
RSD (%)	0.23	0.37	1.04

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175µm
CLARITROMICINA 100% USP Met. St...

14/10/2004, 01:28:06 p.m.,2960

$x_{10} = 14.50 \mu\text{m}$

$x_{50} = 52.30 \mu\text{m}$

$x_{90} = 93.25 \mu\text{m}$

SMD = 20.82 µm

$x_{16} = 22.46 \mu\text{m}$

$x_{84} = 83.34 \mu\text{m}$

$x_{99} = 126.79 \mu\text{m}$

VMD = 53.68 µm

$S_V = 0.29 \text{ m}^2/\text{cm}^3$

$S_m = 1025.63 \text{ cm}^2/\text{g}$

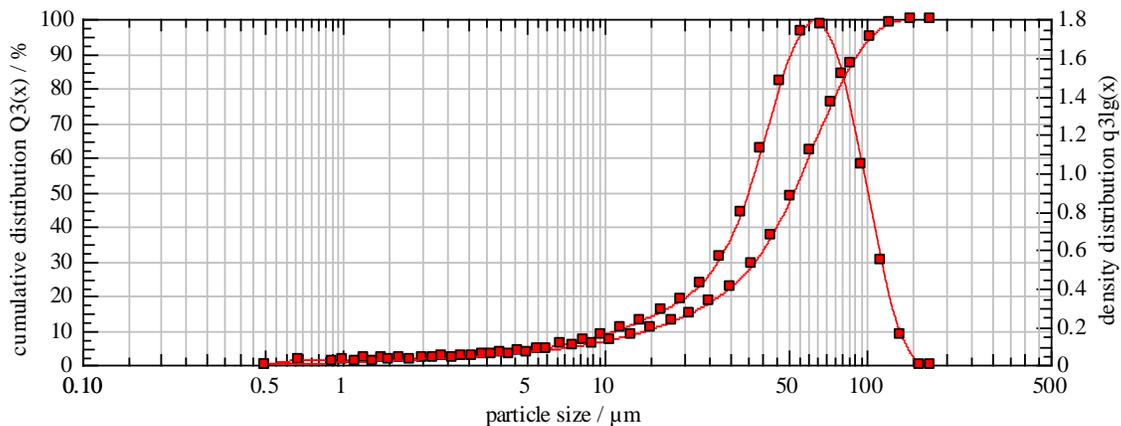


Figura 27-1. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición luego permanente,, cantidad de muestra 250 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 27-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 27-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	0.56	6.00	4.14	43.00	37.37
1.10	0.79	7.50	5.13	51.00	48.25
1.30	0.99	9.00	6.13	61.00	61.71
1.50	1.18	10.50	7.15	73.00	75.50
1.80	1.43	12.50	8.55	87.00	87.01
2.20	1.73	15.00	10.36	103.00	94.65
2.60	2.00	18.00	12.57	123.00	98.81
3.10	2.32	21.00	14.83	147.00	100.00
3.70	2.69	25.00	18.02	175.00	100.00
4.30	3.06	30.00	22.46		
5.00	3.50	36.00	28.74		

Tabla 27-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 27-1 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.02	5.48	0.08	39.34	1.12
0.99	0.03	6.71	0.10	46.83	1.47
1.20	0.03	8.22	0.13	55.78	1.73
1.40	0.03	9.72	0.15	66.73	1.77
1.64	0.03	11.46	0.19	79.69	1.51
1.99	0.03	13.69	0.23	94.66	1.04
2.39	0.04	16.43	0.28	112.56	0.54
2.84	0.04	19.44	0.34	134.47	0.15
3.39	0.05	22.91	0.42	160.39	0.00
3.99	0.06	27.39	0.56		
4.64	0.07	32.86	0.79		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 13:23:25

Contaminación: 0.00 %

Producto: CLARITROMICINA 100% USP

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: CLARITROMICINA 100% USP Met.

C_{opt} = 15.75 %

Condición de arranque: CLARITROMICINA 100% USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0403000043

Tabla 27-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	14.50	52.30	93.25
2.00	14.43	52.02	92.69
3.00	14.45	52.09	92.49
4.00	14.26	51.50	91.58
5.00	14.22	51.30	90.35
6.00	14.15	51.21	90.84
7.00	14.03	50.77	89.38
8.00	14.09	50.88	90.02
PROMEDIOS	14.27	51.51	91.33
RSD (%)	1.24	1.11	1.53

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
KETOCONAZOL 100 % USP Met. St. R..

14/10/2004, 01:48:55 p.m.,1400

$x_{10} = 1.18 \mu\text{m}$ $x_{50} = 5.21 \mu\text{m}$ $x_{90} = 12.52 \mu\text{m}$ **SMD = 2.99 μm**
 $x_{16} = 1.72 \mu\text{m}$ $x_{84} = 10.50 \mu\text{m}$ $x_{99} = 21.50 \mu\text{m}$ **VMD = 6.22 μm**
 $S_V = 2.01 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 7151.68 \text{ cm}^2/\text{g}$

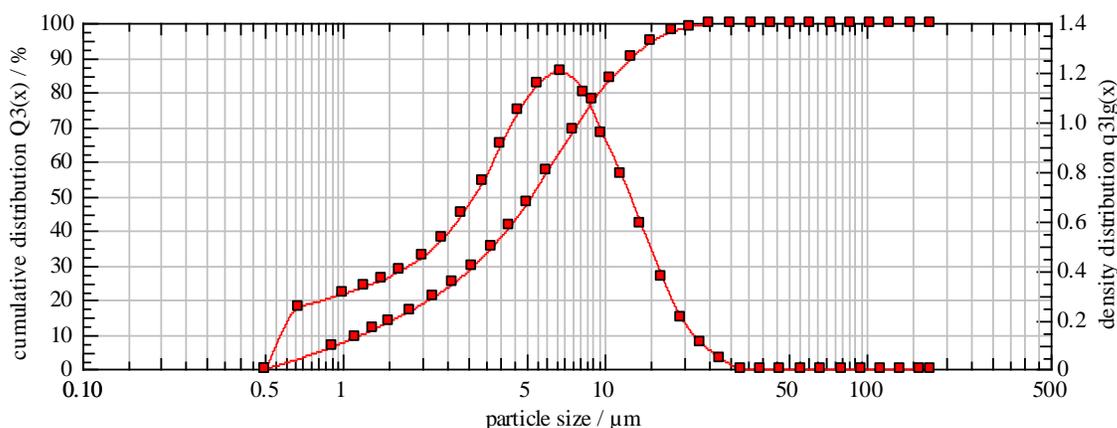


Figura 29-1. Representa la distribución de tamaños de partícula obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 25%, 180 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 30 mg. Dispersante: Pirofosfato de sodio 0.1 M

Tabla 29-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 29-1.

Distribución acumulativa					
$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	6.41	6.00	57.16	43.00	100.00
1.10	9.05	7.50	68.80	51.00	100.00
1.30	11.46	9.00	77.64	61.00	100.00
1.50	13.70	10.50	84.02	73.00	100.00
1.80	16.84	12.50	89.96	87.00	100.00
2.20	20.80	15.00	94.60	103.00	100.00
2.60	24.63	18.00	97.55	123.00	100.00
3.10	29.42	21.00	98.90	147.00	100.00
3.70	35.26	25.00	99.69	175.00	100.00
4.30	41.21	30.00	100.00		
5.00	48.04	36.00	100.00		

Tabla 29-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 29-1 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.25	5.48	1.15	39.34	0.00
0.99	0.30	6.71	1.20	46.83	0.00
1.20	0.33	8.22	1.11	55.78	0.00
1.40	0.36	9.72	0.95	66.73	0.00
1.64	0.40	11.46	0.78	79.69	0.00
1.99	0.45	13.69	0.58	94.66	0.00
2.39	0.53	16.43	0.37	112.56	0.00
2.84	0.63	19.44	0.20	134.47	0.00
3.39	0.76	22.91	0.10	160.39	0.00
3.99	0.91	27.39	0.04		
4.64	1.04	32.86	0.00		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 13:43:25

Contaminación: 0.00 %

Producto: KETOCONAZOL 100 % USP Met.

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: KETOCONAZOL 100 % USP Met.

C_{opt} = 14.57 %

Condición de arranque: KETOCONAZOL 100 % USP

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 01

No de Lote: 0407000040

Tabla 29-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	1.18	5.21	12.52
2.00	1.17	5.19	12.47
3.00	1.17	5.19	12.54
4.00	1.16	5.17	12.49
5.00	1.16	5.14	12.41
6.00	1.15	5.15	12.47
7.00	1.15	5.13	12.44
8.00	1.15	5.12	12.46
PROMEDIOS	1.16	5.16	12.48
RSD (%)	0.97	0.63	0.33

HELOS Particle Size Analysis

WINDOX 4

HELOS (H1520) & SUCELL, R3: 0.5/0.9...175 μ m
ROFECOXIB Met. St. Rep.

14/10/2004, 12:11:32 p.m.,4530

$x_{10} = 4.35 \mu\text{m}$ $x_{50} = 10.88 \mu\text{m}$ $x_{90} = 20.82 \mu\text{m}$ **SMD = 6.34 μm**
 $x_{16} = 5.78 \mu\text{m}$ $x_{84} = 17.91 \mu\text{m}$ $x_{99} = 39.63 \mu\text{m}$ **VMD = 12.11 μm**
 $S_v = 0.95 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ $S_m = 3369.28 \text{ cm}^2/\text{g}$

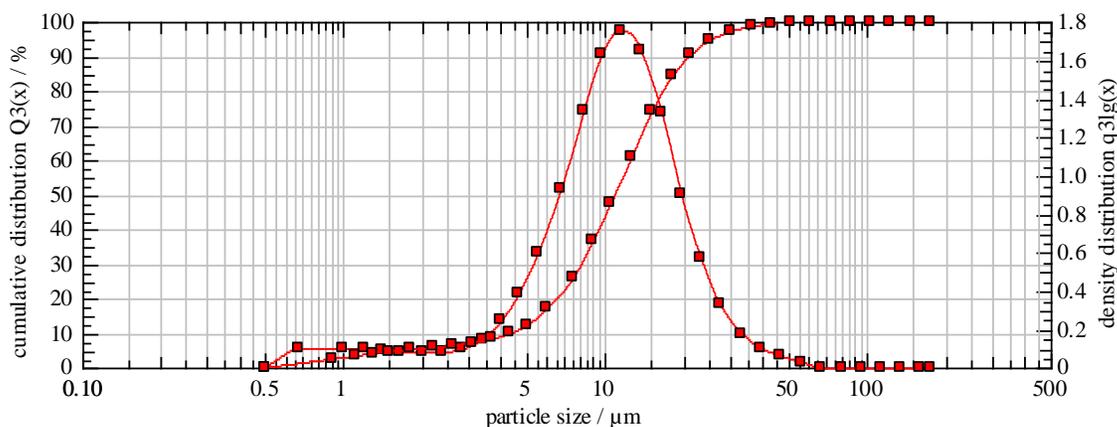


Figura 30-1. Representa la distribución de tamaños de partícula, obtenida bajo los parámetros siguientes: Velocidad del agitador 70%, Porcentaje de ultrasonido 20%, 60 segundos previo a la medición luego permanente, cantidad de muestra 50 mg. Dispersante: Solución de Agua-Tween 80 (4:1)

Tabla 30-1. Presenta los porcentajes pertenecientes a los diferentes tamaños de partículas encontrados en cada clase, con los cuales se grafica la ojiva presentada en el Figura 30-1.

Distribución acumulativa

$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$	$x_0/\mu\text{m}$	$Q_3/\%$
0.90	2.45	6.00	17.02	43.00	99.37
1.10	3.32	7.50	26.02	51.00	99.80
1.30	4.00	9.00	36.60	61.00	100.00
1.50	4.54	10.50	47.51	73.00	100.00
1.80	5.18	12.50	60.79	87.00	100.00
2.20	5.84	15.00	73.85	103.00	100.00
2.60	6.39	18.00	84.32	123.00	100.00
3.10	7.12	21.00	90.35	147.00	100.00
3.70	8.24	25.00	94.66	175.00	100.00
4.30	9.81	30.00	97.23		
5.00	12.31	36.00	98.61		

Tabla 30-2. Presenta los valores a partir de los cuales se ha graficado el histograma presentado en el Figura 30-1 el cual representa la distribución total logarítmica de tamaños de partícula.

Densidad de la distribución (log.)

$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$	$x_m/\mu\text{m}$	$q_3/\mu\text{g}$
0.67	0.09	5.48	0.59	39.34	0.10
0.99	0.10	6.71	0.93	46.83	0.06
1.20	0.09	8.22	1.33	55.78	0.03
1.40	0.09	9.72	1.63	66.73	0.00
1.64	0.08	11.46	1.75	79.69	0.00
1.99	0.08	13.69	1.65	94.66	0.00
2.39	0.08	16.43	1.32	112.56	0.00
2.84	0.10	19.44	0.90	134.47	0.00
3.39	0.15	22.91	0.57	160.39	0.00
3.99	0.24	27.39	0.32		
4.64	0.38	32.86	0.17		

Evaluación: WINDOX 4.2.2.0, LD

Revalidación:

Medición de referencia: 14/10 12:07:54

Contaminación: 0.00 %

Producto:ROFECOXIB Met. St. Rep.

Densidad: 2.81 g/cm³, factor de forma: 1.00

Mét. disp.: ROFECOXIB Met. St. Rep.

C_{opt}= 10.57 %

Condición de arranque:ROFECOXIB Met. St. Rep.

Tiempo base: 1000.00 ms

Inicio: c.opt >= 5.00%

Validez: Siempre

Final: 5.00s tiempo real

Parámetros del usuario:

Operador: IVETTE R.

No de Muestra: 01

No de Lote: 31010302

Tabla 30-17. Presenta los valores de x_{10} , x_{50} y x_{90} de cada reporte individual, sus valores promedio y sus respectivos valores de RSD, con los cuales se comprueba el cumplimiento de la repetibilidad según la ISO 13320-1

REPORTE	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
1.00	4.35	10.88	20.82
2.00	4.28	10.78	20.79
3.00	4.17	10.66	20.64
4.00	4.11	10.71	21.02
5.00	4.09	10.57	20.51
6.00	4.03	10.51	20.54
7.00	3.96	10.44	20.43
8.00	3.90	10.38	20.32
PROMEDIOS	4.11	10.62	20.63
RSD (%)	3.72	1.62	1.12

5.4 Estandarizar métodos para la determinación del tamaño de partículas de diez principios activos, usando un difractor láser Helos Sympatec H1520.

PROCEDIMIENTO:

El cumplimiento de este objetivo se basó en el cumplimiento de los objetivos específicos anteriores, ya que, para estandarizar los métodos es necesario encontrar los parámetros y condiciones más adecuadas para llevar a cabo los análisis de tamaño de partículas, luego de ello es necesario comprobar la repetibilidad del método y por último comprobar si otro analista puede realizar el mismo análisis siguiendo los parámetros y condiciones antes encontradas; por lo que, para comprobar el cumplimiento de este objetivo, a continuación se presentan unos cuadros comparativos entre los valores de tamaños de partículas y de RSD encontrados en el inicio de la investigación, contra los resultados obtenidos por los otros analistas que participaron en este trabajo.

Para un mejor entendimiento de los cuadros se le llamará a los resultados obtenidos en la investigación previa “analista 1” y a los resultados obtenidos por los otros analistas “analista 2”.

PRINCIPIO ACTIVO: Alendronato Sódico USP

Cuadro 21. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.78	1.81	10.17	10.60	39.14	38.94
2	1.85	1.78	10.96	10.71	40.10	39.14
3	1.79	1.78	10.64	10.93	38.98	39.92
4	1.77	1.81	10.63	10.72	38.40	39.36
5	1.82	1.79	11.07	10.47	39.75	38.76
6	1.83	1.86	11.11	10.81	40.12	39.47
7	1.80	1.86	10.98	10.59	39.94	38.46
8	1.81	1.73	10.72	10.70	39.38	39.19
PROMEDIOS	1.81	1.80	10.79	10.69	39.48	39.16
RSD (%)	1.48	2.40	2.90	1.32	1.55	1.15

PRINCIPIO ACTIVO: Levofloxacin Hemihidrato

Cuadro 22. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	2.27	2.35	10.32	10.44	25.94	26.14
2	2.34	2.17	10.24	10.21	25.54	26.08
3	2.30	2.19	10.33	10.20	26.06	26.02
4	2.24	2.27	10.24	10.34	25.87	26.05
5	2.32	2.20	10.45	10.16	26.40	25.67
6	2.26	2.25	10.08	10.12	25.17	25.44
7	2.20	2.20	10.12	10.11	25.78	25.64
8	2.25	2.27	10.24	10.30	25.85	25.99
PROMEDIOS	2.27	2.24	10.25	10.24	25.83	25.88
RSD (%)	2.01	2.65	1.15	1.13	1.40	0.99

PRINCIPIO ACTIVO : Paroxetina Clorhidrato USP

Cuadro 23. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	2.15	2.22	7.92	8.20	19.96	21.03
2	2.18	2.19	8.00	8.13	20.29	20.80
3	2.13	2.17	7.84	8.05	19.69	20.55
4	2.15	2.18	7.90	8.07	19.93	20.55
5	2.16	2.19	8.01	8.09	20.43	20.63
6	2.18	2.22	8.00	8.25	20.33	21.35
7	2.16	2.15	7.99	7.94	20.29	20.02
8	2.16	2.22	7.91	8.17	19.95	20.90
PROMEDIOS	2.16	2.19	7.95	8.11	20.11	20.73
RSD (%)	0.76	1.19	0.78	1.20	1.29	1.90

PRINCIPIO ACTIVO: Piroxicam USP

Cuadro 24. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	0.88	0.88	2.73	2.74	6.56	6.58
2	0.87	0.89	2.72	2.76	6.54	6.59
3	0.89	0.89	2.78	2.75	6.62	6.58
4	0.89	0.89	2.76	2.76	6.59	6.60
5	0.88	0.90	2.74	2.78	6.56	6.62
6	0.90	0.89	2.79	2.77	6.62	6.61
7	0.89	0.91	2.78	2.80	6.60	6.64
8	0.88	0.89	2.74	2.77	6.55	6.60
PROMEDIOS	0.89	0.89	2.76	2.77	6.58	6.60
RSD (%)	1.05	0.99	0.95	0.67	0.48	0.31

PRINCIPIO ACTIVO: TINIDAZOL USP

Cuadro 25. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.56	1.63	7.89	7.85	30.20	28.10
2	1.57	1.64	7.86	7.40	29.83	25.90
3	1.52	1.61	7.77	7.56	29.85	25.64
4	1.55	1.60	7.95	7.48	30.61	25.28
5	1.63	1.62	7.81	7.62	29.00	25.93
6	1.58	1.60	7.82	7.48	29.62	25.28
7	1.54	1.61	7.94	7.56	30.68	25.64
8	1.52	1.47	7.67	7.46	29.15	26.80
PROMEDIOS	1.56	1.60	7.84	7.55	29.87	26.07
RSD (%)	2.31	3.34	1.18	1.84	2.06	3.64

PRINCIPIO ACTIVO: Ibuprofeno Grado 40 USP

Cuadro 26. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	18.97	19.01	42.04	42.38	78.48	79.29
2	18.98	18.92	42.13	42.14	78.89	78.76
3	18.86	18.83	41.95	42.06	76.77	78.52
4	18.97	18.86	42.06	42.07	78.51	78.63
5	18.94	18.78	42.07	41.85	78.93	77.90
6	19.01	18.80	42.22	41.98	78.91	78.14
7	19.01	18.68	42.27	41.73	79.34	77.40
8	19.11	18.68	42.25	41.65	78.85	77.63
PROMEDIOS	18.98	18.82	42.12	41.98	78.59	78.28
RSD (%)	0.37	0.60	0.27	0.56	0.99	0.81

PRINCIPIO ACTIVO: ALBENDAZOL 100% USP

Cuadro 27. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	3.18	3.05	10.41	9.66	28.48	27.61
2	3.16	3.04	10.40	9.66	28.62	27.53
3	3.05	3.04	9.88	9.62	27.32	27.16
4	3.03	3.04	9.87	9.63	26.88	27.22
5	3.09	3.04	10.03	9.60	27.81	26.99
6	3.08	3.03	10.02	9.60	27.52	27.15
7	3.11	3.03	10.22	9.58	28.13	26.89
8	3.13	3.03	10.13	9.56	27.23	26.82
PROMEDIOS	3.10	3.04	10.12	9.61	27.75	27.17
RSD (%)	1.67	0.23	2.08	0.37	2.24	1.04

PRINCIPIO ACTIVO: Claritromicina 100% USP

Cuadro 28. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	15.64	14.50	53.07	52.30	94.27	93.25
2	15.55	14.43	53.29	52.02	95.00	92.69
3	14.65	14.45	52.27	52.09	93.59	92.49
4	15.64	14.26	53.51	51.50	94.58	91.58
5	15.60	14.22	53.06	51.30	93.86	90.35
6	16.28	14.15	54.15	51.21	95.93	90.84
7	15.55	14.03	53.38	50.77	95.04	89.38
8	15.94	14.09	53.69	50.88	95.04	90.02
PROMEDIOS	15.61	14.27	53.30	51.51	94.66	91.33
RSD (%)	2.95	1.24	1.03	1.11	0.79	1.53

PRINCIPIO ACTIVO: Ketoconazol 100% USP

Cuadro 29. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	1.23	1.18	5.62	5.21	13.01	12.52
2	1.23	1.17	5.61	5.19	12.98	12.47
3	1.22	1.17	5.61	5.19	12.98	12.54
4	1.22	1.16	5.61	5.17	13.00	12.49
5	1.21	1.16	5.61	5.14	12.68	12.41
6	1.21	1.15	5.60	5.15	12.95	12.47
7	1.20	1.15	5.60	5.13	12.93	12.44
8	1.20	1.15	5.61	5.12	12.99	12.46
PROMEDIOS	1.22	1.16	5.61	5.16	12.94	12.48
RSD (%)	0.98	0.97	0.11	0.63	0.84	0.33

PRINCIPIO ACTIVO: Rofecoxib

Cuadro 30. Representa la comparación de los valores obtenidos al inicio de la de investigación, contra los obtenidos por otro analista que siguió la metodología de análisis encontrada.

REPORTE	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
	x_{10} (μm)	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	x_{90} (μm)
1	4.11	4.35	10.71	10.88	21.02	20.82
2	4.18	4.28	10.74	10.78	21.01	20.79
3	3.95	4.17	10.46	10.66	20.74	20.64
4	3.83	4.11	10.41	10.71	20.70	21.02
5	4.00	4.09	10.57	10.57	20.83	20.51
6	4.21	4.03	10.97	10.51	21.44	20.54
7	4.24	3.96	10.90	10.44	21.22	20.43
8	4.29	3.90	10.84	10.38	20.90	20.32
PROMEDIOS	4.10	4.11	10.70	10.62	20.98	20.63
RSD (%)	3.91	3.72	1.91	1.62	1.19	1.12

RESUMEN DE PARÁMETROS ENCONTRADOS PARA CADA PRINCIPIO ACTIVO

Cuadro 31. Resumen de los parámetros encontrados bajo el sistema de dispersión en método seco.

Principio activo	Muestra	Porcentaje de alimentación	Amplitud de abertura	Presión Primaria
Alendronato Sódico USP	350 mg	100%	3.0 mm	3.0 bares
Levofloxacino Hemihidrato	350 mg	70%	2.0 mm	1.5 bares
Paroxetina Clorhidrato USP	300 mg	100%	2.0 mm	1.5 bares
Piroxicam USP	300 mg	70%	2.0 mm	1.0 bares
Tinidazol USP	350 mg	80%	2.0 mm	3.0 bares

Cuadro 32. Resumen de los parámetros encontrados bajo el sistema de dispersión en método Húmedo.

Principio activo	Muestra	Porcentaje de velocidad	Porcentaje de ultrasonido	Tiempo de ultrasonido Previo	Agente dispersante
Ibuprofeno grado 40	200 mg	70%	30%	180 segundos	Solución de agua-tween80 (4:1)
Albendazol 100% USP	30 mg	70%	25%	180 segundos	Solución de agua-tween80 (4:1)
Claritromicina 100% USP	250 mg	70%	25%	180 segundos	Pirofosfato de sodio 0.1 M
Ketoconazol 100% USP	30 mg	70%	25%	180 segundos	Pirofosfato de sodio 0.1 M
Rofecoxib	50 mg	70%	20%	60 segundos	Pirofosfato de sodio 0.1 M

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. A través de esta investigación se pudo comprobar que no se puede iniciar un análisis de tamaño de partículas sin tener un conocimiento pleno de la solubilidad y rango aproximado del tamaño de partículas del principio activo o materia prima.
2. El análisis del tamaño de partículas en equipos de difracción láser no pueden prescindir de la ayuda de la técnica del microscopio, ya que con ésta no sólo se logra conocer el rango aproximado del tamaño de partículas de la muestra sino también, la forma de los cristales.
3. A través de esta investigación se pudo comprobar que al tener estandarizados los métodos de análisis para una muestra determinada el tiempo de análisis se ve reducido en gran manera, ya que, los tiempos de análisis bajo la técnica de difracción láser andan abajo de un minuto.
4. En base a los resultados obtenidos, se puede decir que la experiencia del analista no influye de manera significativa al realizar mediciones de tamaño de partículas siguiendo un método previamente estandarizado.
5. El aumento o disminución de la concentración óptica está muy relacionado con la correcta dispersión de la muestra antes de las mediciones, y por otro lado, con la cantidad de muestra y el tamaño de las partículas de la muestra.
6. Las mediciones de tamaño de partículas usando el sistema de dispersión bajo el método en húmedo, deberá ser exclusivo para aquellas materias primas prácticamente insolubles en agua.

CAPÍTULO VII

RECOMENDACIONES

VII. RECOMENDACIONES

1. Estudiar el comportamiento de los diferentes principios activos usados en esta investigación, pero esta vez utilizando diferentes lotes e incluso comparando los que provienen de diferentes proveedores, para comprobar si los métodos encontrados son aplicables y de esta forma tratar de encontrar diferencias en las distribuciones de tamaños de partículas.
2. Realizar también el análisis del tamaño de partículas a los diferentes excipientes que acompañan a los principios activos, en el caso de formas farmacéuticas sólidas; para tratar de identificar la influencia del tamaño de partícula de éstos en algunos procesos como por ejemplo: la compresión directa, o en algunas pruebas críticas como la disolución o la uniformidad de contenido.
3. Hacer uso de tamices o mallas que puedan facilitar la dispersión de las muestras, previo a las mediciones de tamaño de partículas usando la técnica de difracción láser; dado que la mayoría de los diferentes principios activos utilizados para la elaboración de medicamentos son sólidos que poseen agregados y/o aglomerados.
4. Si el tamaño máximo excede el rango de medición del lente utilizado, remover el material que es muy grueso o muy tosco, a través de una técnica de pretamizado. En este caso se debe determinar y reportar la cantidad o porcentaje removido.

5. Incentivar a otras industrias para que promuevan este tipo de investigaciones, de tal forma que las universidades y entidades de enseñanza también sean involucradas; y de esta forma puedan estar al tanto de avances tecnológicos importantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brittain H. G. 2001. Representations of Particle Shape, Size, and Distribution. *Pharmaceutical Technology* 25. (12): p. 38-45
2. Foust A. S. y otros. 1964. *Principios de Operaciones Unitarias*. Compañía Editorial Continental, S. A. México. p. 658
3. HORIBA. 2004. *Light Scattering and Particle Sizing* (en línea). C2004 Consultado 15 de mar. 2004. Disponible en:
http://global.horiba.com/support_e/a_center/la_02.htm
4. International Organization for Standardization (ISO 13320-1) 2000. *Particle Size Analysis – Laser diffraction methods – Part 1: General Principles*. Ginebra Zu. 34 p.
5. Martin A. N. 1967. *Principios de Físico-química para farmacia y biología*. Editorial ALHAMBRA, S. A. Madrid España. p. 612 – 613.
6. Rawle A. 2004. *Silver Colloids: Scientific Information on Colloidal Silver* (en línea). Consultado 12 mar. 2004. Disponible en :
<http://www.silver-colloids.com/Tutorials/psintro.html>
7. The United States Pharmacopoeia Convention (USP 24) 2000. “General notices” y “Optical Microscopy”, General Test <776> Rockville, MD. p. 10, 1965 – 1967.

GLOSARIO

TÉRMINOS, DEFINICIONES Y SÍMBOLOS ⁽⁴⁾

Absorción:

Reducción de la intensidad de un rayo de luz que atraviesa un medio a través de una conversión de energía en el medio.

Coefficiente de variación:

Medida relativa (%) para la precisión: la desviación estándar dividida por un valor medio de la población y multiplicado por 100 (para distribuciones normales de datos, la mediana es igual a la media)

Deconvolución:

Procedimiento matemático por el que la distribución de tamaño de un conjunto de partículas es deducida desde las mediciones de sus patrones de dispersión.

Difracción:

El separarse de la luz alrededor del contorno de una partícula más allá de los límites de su sombra geométrica con una desviación pequeña de la propagación rectilínea.

Dispersión:

Término general que describe el cambio en la propagación de la luz en la interfase de dos medios.

Dispersión múltiple:

Dispersión subsecuente de luz en más de una partícula, causando un patrón de dispersión que no es más grande que la suma de los patrones de todas las partículas individuales (en contraste a la dispersión singular)

Dispersión simple:

Dispersión por la que la contribución de un miembro singular de una población de partículas al patrón de dispersión de la población entera es independiente de los otros miembros de la población.

Extinción:

Atenuación de un rayo de luz que atraviesa un medio a través de la absorción y dispersión.

Obscuración o concentración óptica:

Porcentaje o fracción de luz incidente que es atenuada debido a la extinción (dispersión y/o absorción) por las partículas.

Patrón de dispersión:

Patrón angular o espacial de las intensidades de luz [$I(\theta)$ e $I(r)$ respectivamente] que se originan de la dispersión, o los valores de energía relacionados tomando en cuenta la sensibilidad y la geometría de los elementos del detector.

X₁₀

Diámetro de partícula que corresponde al 10% de la distribución acumulativa de tamaño (aquí por volumen), μm .

X₅₀

Diámetro medio de partícula; aquí es usado sobre una base volumétrica, por ejemplo, el 50% por el volumen de la partículas es más pequeño que este diámetro y el 50% es más grande.

X₉₀

Diámetro de partícula que corresponde al 90% de la distribución acumulativa de tamaño (aquí por volumen), μm . ⁽⁴⁾

ANEXOS

ANEXO 1

MÉTODOS DE MEDICIÓN – VENTAJAS Y DESVENTAJAS ⁽⁶⁾

Hay cinco métodos principales usados en los procesos industriales:

El de tamices:

Una vieja técnica, pero económica y fácilmente usable para partículas grandes, tales como aquellas que se encuentran en la minería y algunas aplicaciones de procesamiento de alimentos. Permite la separación en algunos rangos de tamaño, si se requiere.

Usando esta técnica no es posible medir sprays o emulsiones y es difícil medir polvos secos debajo de 38 μm . Materiales cohesivos y aglomerados, tales como las arcillas, también son difíciles de medir.

Los tiempos de medición más grandes y la respuesta más pequeña depende de cómo las partículas se orientan a sí mismas para caer a través del tamiz.

Una distribución de peso verdadera no se produce, ya que, el método está basado en la medición de la segunda dimensión más pequeña de la partícula. Esto puede producir resultados extraños con materiales en forma de escama tal como el paracetamol. Es un método de baja resolución y usualmente sólo cuatro o cinco clases de tamaño están provistas.

ANEXO 1 (CONTINUACIÓN)

Sedimentación:

Este es el método tradicional en las industrias de la pintura y las cerámicas y usa equipos tan simples como la pipeta de Andreason o tan complejos como las centrífugas y los rayos X.

Sin embargo, como la densidad del material se necesita, no es bueno para emulsiones donde el material no se asienta, o para muchos materiales densos que se asientan rápidamente.

Las temperaturas también requieren monitoreo cercano para controlar la viscosidad.

Un cambio de 1° C en la temperatura producirá un cambio del 2% en la viscosidad.

Otras desventajas incluyen la lentitud de la medición, que hace a las mediciones repetidas tediosas. Las partículas irregularmente formadas, tales como los caolines en forma de discos, toman tiempos aún más largos para asentarse, debido a su lento avance, comparado con las partículas esféricas. La técnica también tiene un rango limitado, con dificultades particulares debajo de 2 mm y arriba de 50 mm.

El detector de la zona eléctrica:

Esta técnica fue originalmente desarrollada para dimensionar células sanguíneas.

Para materiales industriales tiene muchos inconvenientes.

ANEXO 1 (CONTINUACIÓN)

Es difícil medir emulsiones e imposible medir spray, los polvos secos requieren suspensión. La medición debe tomar lugar en un electrolito, el cual crea dificultades para materiales orgánicos, y el método requiere estándares de calibración que son caros y el tamaño cambia en el agua destilada y en el electrolito. Es lento para materiales de tamaño de partícula relativamente amplio y no es fácil medir partículas debajo de 2 mm. Las partículas porosas y los materiales densos poseen problemas adicionales.

El microscopio:

Esta es una técnica excelente que permite la examinación directa de las partículas de interés, y una que es relativamente económica. Sin embargo, no es adecuada como una técnica de control de calidad o de producción más allá del nivel de simple juicio. También, como relativamente pocas partículas son examinadas, hay un peligro real de muestreo no representativo y si la distribución de peso es medida los resultados son magnificados. Perder una partícula de 10 mm tiene el mismo efecto que perder mil partículas de 1 mm.

The National Bureau of Standards (NBS) recomienda que un mínimo de 10,000 imágenes (no partículas) deban ser examinadas para la validez estadística.

La preparación de la muestra para microscopio electrónico es laborioso y lento, y para métodos manuales, menos partículas son examinadas.

ANEXO 1 (CONTINUACIÓN)

Difracción láser:

Más exactamente llamada Dispersión de Luz de Ángulo Bajo (LALLS en inglés), la difracción láser está convirtiéndose en el estándar preferido en muchas industrias para la caracterización y control de calidad. Ofrece un rango dinámico amplio y es muy flexible. Por ejemplo, es posible medir la salida de información para un spray atomizador, para obtener un tamaño de gotita correcto, algo que ha guiado a su aplicación amplia en la industria farmacéutica y la industria de la agricultura.

Los polvos secos pueden ser medidos directamente y las suspensiones líquidas y emulsiones pueden ser medidas en una celda recirculante. Esto da una alta reproducibilidad y habilita el uso de agentes dispersantes y surfactantes para la determinación de tamaño de partícula primario.

Otros beneficios son la rapidez, con respuestas debajo de un minuto; la repetibilidad para resultados fiables; y la alta resolución. No hay necesidad de calibrar contra un estándar, pero la ejecución del equipo puede ser fácilmente verificada. ⁽⁶⁾

ANEXO 2

ESQUEMAS DE UN INSTRUMENTO TÍPICO DE DIFRACCIÓN

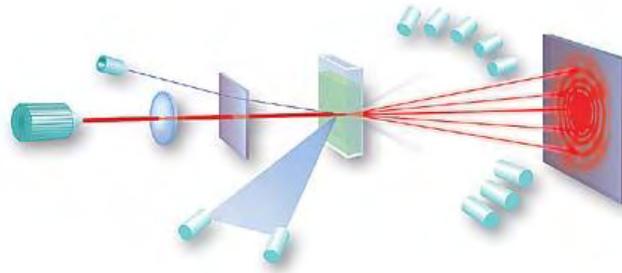


Figura 8. Esquema de un aparato de difracción láser

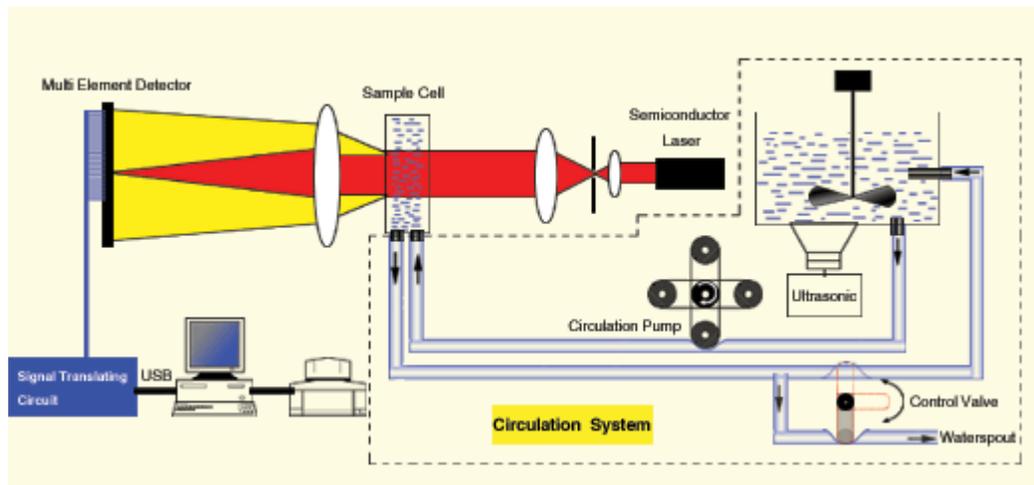


Figura 9. Esquema del funcionamiento de un difractor láser por método en húmedo

ANEXO 3

ESQUEMA DE DIFRACCIÓN POR MÉTODOS SECOS

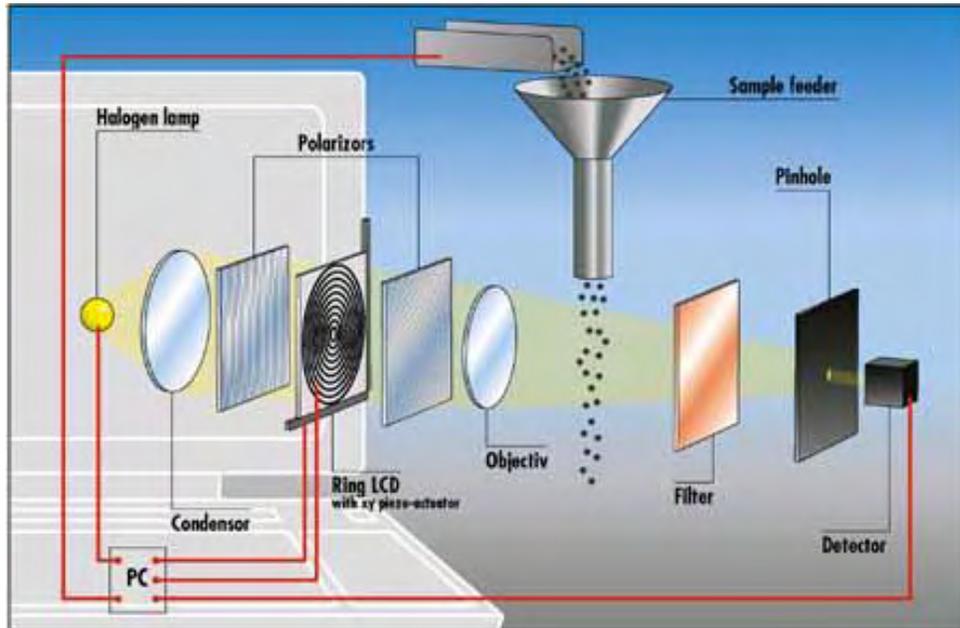


Figura 10 . Esquema del funcionamiento de un difractor láser por método en seco

En el ajuste convencional, una fuente de luz (típicamente un láser) es usado para generar un rayo monocromático, coherente, paralelo. Esto es seguido por una unidad de procesamiento, usualmente un expansor del rayo con filtro integrado, que produce un rayo extendido y cercanamente ideal, para iluminar las partículas dispersadas.

ANEXO 4

LÍQUIDOS DE DISPERSIÓN PARA EL MÉTODO DE DIFRACCIÓN LÁSER

Una variedad de líquidos está disponible para la dispersión de polvos, los cuales deberían:

- a) Ser transparentes en la longitud de onda del láser (por ejemplo, para HeNe 633 nm)
- b) Ser compatibles con los materiales usados en el instrumento (por ejemplo, la tubería)
- c) No disolver o alterar el tamaño del material bajo análisis,
- d) Ser esencialmente libre de burbujas de aire u otras partículas,
- e) Favorecer la dispersión fácil y estable del material bajo análisis,
- f) Tener un índice refractivo el cual difiere significativamente del que posee el material bajo análisis,
- g) Tener una viscosidad adecuada para permitir la recirculación, y
- h) No ser dañino para la salud y reunir los requerimientos de seguridad.

El agua es algunas veces usada. Un agente surfactante puede ser agregado para disminuir la tensión superficial del agua (y, así, facilitar la humectación de las partículas), mientras un dispersante (algunas veces un polielectrolito) puede ser usado para estabilizar la dispersión. También, líquidos orgánicos pueden ser escogidos, tales como el etanol, isopropanol, hexano o isooctano.

ANEXO 5

REPETIBILIDAD ⁽⁴⁾

Para mediciones ejecutadas en al menos cinco muestras diferentes del mismo lote, la repetibilidad de los tamaños de partícula característicos en las distribuciones de tamaño debería ser como sigue:

Para cualquier valor central de la distribución, por ejemplo el tamaño medio (x_{50}), el coeficiente de variación debería ser más pequeño que el 3%. Valores en los lados de la distribución, por ejemplo, el x_{10} y x_{90} , deberían tener un coeficiente de variación que no exceda al 5%. Debajo de 10 μm estos valores deberían ser doblados. ⁽⁴⁾

ANEXO 6

EQUIPOS

- Aspiradora Nilfisk GM80
- Balanza analítica Mettler Toledo AB54
- Computadora SIEMENS con procesador Pentium 4 y con el software WINDOX4 HELP
- Difractor Láser Helos Sympatec H1520
- Microscopio Nikon Eclipse E400 POL
- Sistema de aire comprimido

ANEXO 7

MATERIALES

- Cubreobjetos
- Escápulas
- Goteros
- Microespátulas de acero inoxidable
- Naves de nalgene
- Papel toalla
- Portaobjetos
- Vidrio reloj

ANEXO 8

REACTIVOS

- Agua purificada
- Agente dispersante: Pirofosfato de Sodio 0.1 M
- Agente dispersante: Solución de agua-Tween₈₀ (4:1)

ANEXO 9

SOLUBILIDADES

Tabla 3: Presenta los diferentes términos descriptivos de solubilidad

Término descriptivo	Partes de solvente requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos que 1
Libremente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Escasamente soluble	De 30 a 100
Ligeramente soluble	De 100 a 1,000
Muy ligeramente soluble	De 1,000 a 10,000
Prácticamente insoluble, o insoluble	Más grande que o igual a 10,000

ANEXO 10

TRADUCCIÓN DE PALABRAS EN INGLÉS

Acicular:	Acicular
Blade:	Hojuela
Columnar:	Columnar
Cumulative distribution:	Distribución acumulativa
Cumulative mass:	Masa acumulativa
Cumulative number:	Número acumulativo
Density distribution:	Densidad de la distribución
Equant:	Equante o cubo
Feed rate:	Tasa de alimentación
Feret's diameter:	Diámetro de Feret
Gap width:	Amplitud de abertura
Hexagonal:	Hexagonal
Isometric:	Isométrico
Lamellar:	Laminar
Length:	Longitud
Martin's diameter:	Diámetro de Martin
Mass frequency:	Frecuencia de masa
Mesh:	Malla
Number frequency:	Frecuencia de número
Plate:	Lámina
Particule size:	Tamaño de partícula
Primary pressure:	Presión primaria
Projected area diameter:	Diámetro del área proyectada
Stirrer Speed:	Velocidad del agitador
Tabular:	En forma de tabla o cuadro
Tetragonal:	Tetragonal
Ultrasonication:	Ultrasonido
Width:	Amplitud o anchura