

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**



***Evaluación de las propiedades micromeríticas de clorfenamina y el procedimiento de mezclado sobre su coeficiente de variación en polvo a granel de un producto antigripal***

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas y Memoria para optar al Título de Químico Farmacéutico por:

***MIRKO ELÍAS BRIONES CORTÉS***

Director de Tesis: Cristian Adolfo Tapia Villanueva  
Co-director de Tesis: Gianfranco Orlando Zunino Guerra

**Santiago – Chile**

**Agosto 2023**

		
MIRKO ELÍAS BRIONES CORTÉS (ESTUDIANTE)	CRISTIAN ADOLFO TAPIA VILLANUEVA. (DIRECTOR)	GIANFRANCO ORNLANDO ZUNINO GUERRA (CO-DIRECTOR)

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER**

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

**GUIBETH LILIANA MORELO HERNANDEZ**

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Área de Especialización: ....., en el examen público rendido el día \_\_\_\_\_

**Director de Tesis:**

**Cristian Adolfo Tapia Villanueva** \_\_\_\_\_

**Co-director de Tesis:**

**Gianfranco Orlando Zunino Guerra** \_\_\_\_\_

**Comisión Evaluadora de Tesis:**

**Javier Morales Valenzuela** \_\_\_\_\_

**(presidente)**

**Karina Valdés Camus**

---

**José Martín**

---

## DEDICATORIA

*A ese joven Mirko de 18 años, que luego de su primera experiencia laboral en un laboratorio farmacéutico, y con un puntaje PSU que nunca imaginó, decidió estudiar Química y Farmacia en la Universidad de Chile con la idea de dedicarse a la industria farmacéutica, costó, pero se logró.*

*A mi familia que me permitió estudiar lo que elegí, gracias por el apoyo y la formación que me dieron.*

*A mi pareja Génesis por apoyarme y acompañarme en la mayor parte de este proceso.*

*A quien, sin darme cuenta hasta llegada su muerte, fue mi modelo a seguir, Arturo, por mostrarme lo que una vida de esfuerzo te podía dar.*

*A mi abuelo, Rodolfo por haberme permitido estudiar mientras él trabajaba.*

*A mi abuela María por haberme criado como una persona responsable y su constante recordatorio de lo que el esfuerzo y estudio te podían dar.*

*A mis primos que han sido mis amigos desde que tengo memoria, Fernando, Maricarmen, Katherine, Sebastián, por estar siempre ahí a pesar del paso de los años.*

*A mis padres, Mónica y Julio, por haberme dado la vida y haberme apoyado en lo que la vida les permitió.*

*Gracias infinitas a todos/as, Mirko.*

## AGRADECIMIENTOS

*A mi familia por haberme permitido estudiar la carrera que elegí hace ya casi diez años, perdón por haberme tardado tanto, pero las cosas no siempre salen como uno las espera.*

*Al cuerpo docente de la Universidad de Chile por haber sido parte de mi formación profesional y por haberme inculcado el pensamiento crítico y la visión de la casa de Bello.*

*Al equipo del laboratorio en donde se realizó este trabajo, que por temas de confidencialidad no puedo dar el nombre en este escrito, realmente gracias por la ayuda y la buena disposición a la hora de responder mis dudas e inquietudes, especialmente al equipo del laboratorio de I+D.*

*A mi director de tesis, el profesor Cristian Tapia, por orientarme y ayudarme en dar forma a esta tesis. A mi codirector de Tesis, Gianfranco Zunino, por ser parte de mi formación profesional como Químico Farmacéutico.*

*A Alexandra Elbakyan, que sin su portal que facilita el acceso a literatura científica, la realización de este escrito y la de muchos otros profesionales se hubiera visto dificultada.*

# ÍNDICE

1	RESUMEN.....	XIII
2	INTRODUCCIÓN.....	1
3	MARCO TEÓRICO .....	3
3.1	Formas farmacéuticas sólidas.....	3
3.2	Medicamentos antigripales.....	3
3.3	Proceso de mezclado de la clorfenamina.....	5
3.4	Uniformidad de Mezclado.....	9
3.5	Propiedades micromeríticas de los materiales.....	9
3.5.1	Propiedades de Flujo.....	9
3.5.2	Tamaño de partícula y su distribución .....	13
3.6	Calidad por Diseño (QbD).....	13
3.7	Diagrama de Ishikawa.....	14
4	OBJETIVOS.....	17
4.1	Objetivo general.....	17
4.2	Objetivos específicos .....	17
5	METODOLOGÍA.....	18
5.1	Prueba de uniformidad de lote .....	18
5.1.1	Procedimiento de muestreo.....	18
5.2	Caracterización de propiedades micromeríticas de los materiales.....	20
5.2.1	Propiedades de flujo .....	20
5.2.2	Distribución de tamaño de partículas (DTP).....	21
5.3	Diagrama de Ishikawa.....	21
5.3.1	Materia prima.....	22
5.3.2	Medio ambiente .....	22
5.3.3	Mano de obra.....	22
5.3.4	Máquina.....	22
5.3.5	Método.....	23
5.4	Diseño de experimentos a escala piloto.....	23
5.5	Modificaciones del proceso de mezclado.....	25
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27

6.1	Evaluación de la RSD de clorfenamina en lotes de fabricación .....	27
6.2	Diagrama de Ishikawa para problema de uniformidad de mezclado polvo a granel.....	30
6.2.1	Materia prima.....	31
6.2.2	Medio Ambiente (MA).....	35
6.2.3	Máquina.....	35
6.2.4	Mano de obra.....	40
6.2.5	Método.....	40
6.2.6	Diagrama de Ishikawa modificado.....	49
6.3	Evaluación de factores críticos que afectan la uniformidad de mezcla de CF mediante DoE .....	49
6.4	Evaluar el impacto de las modificaciones sobre el CV de CF, en tres lotes industriales.....	53
7	CONCLUSIONES .....	60
8	REFERENCIAS .....	61
9	ANEXOS.....	64
9.1	Anexo 1: Método HPLC de los PAES.....	64
9.2	Anexo 2: DTP del PAES como de todos su componentes.....	65
9.3	Anexo 3: Resultados medición ángulos de reposo de los materiales del PAES. ....	72
9.4	Anexo 4: Análisis y resultado de uniformidad clorfenamina en premezcla 1 del PAES sin intervención.....	76
9.5	Anexo 5: Resultado ANOVA de la valoración de dos lotes pilotos de PAES fabricados con una CF molida y con una CF tal cual viene desde el proveedor y resultado de prueba d uniformidad de contenido a un PAES de la competencia. Ensayos realizados para evaluar el método analítico. ....	80
9.6	Anexo 6 : Resultados DOE 2 <sup>3</sup> a escala piloto de la primera premezcla (dilución que sufre la CF) e intervalo de confianza de estos resultados. ....	82
9.7	Anexo 7: Dilución que sufre la CF en los lotes IM.....	89
9.8	Anexo 8: Gráficos de Individuos (control) de los LOTES IM .....	90
9.9	Anexo 9: Resultados de los lotes industriales a los que se les intervino el método de manufactura .....	94
9.10	Anexo 10: Prueba de uniformidad LOTES IM según criterio farmacopea británica 32 del 2004 (BP32), USP 28 del 2006 y USP 43 del 2021 .....	103

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Fórmula del producto en estudio. ....	4
<b>Tabla 2:</b> Valores de M según el valor de X. ....	8
<b>Tabla 3:</b> Propiedades de flujo y Ángulo de reposo según USP 43. ....	10
<b>Tabla 4:</b> "Propiedades de flujo según el Índice de Compresibilidad y Razón de Hausner de la USP 43" .....	12
<b>Tabla 5:</b> Factores y niveles de estos utilizados en el DoE de premezcla 1.....	24
<b>Tabla 6:</b> Corridas del DoE de premezcla 1 .....	24
<b>Tabla 7:</b> Modificaciones a los 3 lotes intervenidos en planta. ....	25
<b>Tabla 8:</b> Resultados de valoración y uniformidad de los LD 1, 2 y 3 del PAES. ....	27
<b>Tabla 9:</b> Propiedades de Flujo de los materiales según HR, IC y ángulo de reposo. ....	32
<b>Tabla 10:</b> Diseño y resultado del DOE 2 <sup>3</sup> . ....	50
<b>Tabla 11:</b> Modificaciones realizadas en lotes industriales. La sigla "IM" hace alusión a "intervención en manufactura".....	53
<b>Tabla 12:</b> Resultado prueba de uniformidad de contenido de CF en un producto PAES de la competencia.....	82

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Proceso de fabricación de mezcla a granel.	6
<b>Figura 2:</b> Diagrama de Ishikawa de las causas de un problema de uniformidad de unidades de dosificación [14]	15
<b>Figura 3:</b> Preparación solución estándar (STD). Siendo C: clorfenamina, P: Paracetamol y D: Dextrometorfano.	19
<b>Figura 4:</b> Diagrama de flujo del proceso de fabricación del PAES señalando las etapas con respecto a la <b>Tabla 7</b>	26
<b>Figura 5:</b> Toma de muestras para uniformidad de PAES. Siendo “A” el método de muestreo utilizado por el laboratorio para sus validaciones y “B” el método de muestreo modificado.	29
<b>Figura 6:</b> Posibles causas del problema de uniformidad de Mezclado en el PAES.	30
<b>Figura 7:</b> Histogramas de DTP de los PAs del PAES y de la lactosa obtenidos por análisis de tamizado.	33
<b>Figura 8:</b> Resultado Análisis micromerítico de la CF sometida a molienda.	34
<b>Figura 9:</b> (a) Nivel del polvo en el mezclador cónico. (b) Volumen que ocupa el polvo de la premezcla en el mezclador planetario. (c) Zonas del polvo de la premezcla a las que no llegó colorante en el mezclador planetario (zonas muertas), señaladas con los óvalos rojos.	37
<b>Figura 10:</b> Plano de instalación del mezclador Cónico.	39
<b>Figura 11:</b> Diagrama de fabricación PAES en estudio.	41
<b>Figura 12:</b> Histograma DTP Premezcla 1 del PAE y de la Lactosa	42
<b>Figura 13:</b> (a): Cristales de clorfenamina que eran demasiado gruesos para pasar a través del tamiz de malla 40. (b): Polvo de la premezcla antes de ser mezclado en el mezclador planetario. Siendo 1: la porción de clorfenamina que se separó del colorante cuando se pasó por malla n°40 y 2: la porción de clorfenamina que si se tiñó y mantuvo la tinción al pasar por el tamiz.	43
<b>Figura 14:</b> Diagrama de Ishikawa con las causas más probables del problema de uniformidad de CF en el PAES.	49
<b>Figura 15:</b> Diagrama de Pareto para el RSD obtenido del DOE 2 <sup>3</sup> .	51
<b>Figura 16:</b> Gráfica de efectos principales para el RSD obtenido del DOE 2 <sup>3</sup> .	52
<b>Figura 17:</b> Gráfica de interacciones para RSD de DOE 2 <sup>3</sup> .	52
<b>Figura 18:</b> <b>A:</b> Proceso de fabricación del PAES realizado por el laboratorio. <b>B:</b> Proceso de fabricación del PAES de los LOTES IM del DOE industrial, *utilizando una CF que ha sido sometida a molienda solo en el LOTE IM3	56
<b>Figura 19:</b> <b>A</b> Diluciones que sufre la CF en el proceso de fabricación del PAES que realizaba el laboratorio. <b>B</b> Diluciones que sufre la CF en los LOTES IM del DOE industrial. *En el LOTE 3IM se utilizó la CF que había sido sometida a un proceso de molienda. Ver Anexo 7 para ver la <b>Figura 7B</b> con mayor detalle.	57
<b>Figura 20:</b> Gráfico de caja y bigotes de los valores de mg de clorfenamina / 5g PAES obtenidas de los lotes IM.	58

<b>Figura 21:</b> Gráfico X de individuos para las 18 muestras de los LOTES IM 1,2 y 3.	59
<b>Figura 22:</b> ANOVA de mg Clorfenamina / 5g PAES del Piloto con clorfenamina del proveedor.	80
<b>Figura 23:</b> ANOVA de mg Clorfenamina / 5g PAES del Piloto con clorfenamina Micro.	81
<b>Figura 24:</b> ANOVA del efecto del Tiempo mezclado, fracción clorfenamina y tamaño partícula sobre el RSD.	87
<b>Figura 25:</b> ANOVA para RSD en el diseño $2^3$	88
<b>Figura 26:</b> Intervalo de confianza de RSD del DOE $2^3$	88

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **ANOVA:** Análisis de la Varianza
- **CF:** Clorfenamina.
- **CQAs:** Atributos Internacional de Normalización.
- **C.S.P:** Cantidad suficiente para/ Componente de ajuste.
- **DLS:** Dispersión de luz dinámica
- **DTP:** Distribución tamaño de partículas.
- **FF:** Formas farmacéuticas.
- **FMEA:** Análisis de Modo y Efecto de Falla.
- **GLP:** Buenas prácticas de laboratorio.
- **GMP:** Buenas prácticas de manufactura.
- **HR:** Índice/Razón de Hausner (del inglés Hausner Ratio).
- **I+D:** Investigación y Desarrollo.
- **IC:** Índice de compresibilidad.
- **IM:** Intervención en la Manufactura.
- **ISO:** Organización Internacional de Normalización.
- **ISP:** Instituto de Salud de Chile.
- **ISPE:** Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica.
- **LD:** Lote diagnóstico.
- **MA:** Medio ambiente.
- **PA:** Principio Activo.
- **PT:** Producto terminado.
- **TQC:** Control Total de Calidad.
- **TQM:** Gestión Total de la Calidad.
- **UC:** Uniformidad de contenido
- **USP:** Farmacopea de los Estados Unidos.

## GLOSARIO

- **Calidad por diseño (QbD):** Es un acercamiento sistemático al desarrollo farmacéutico, que parte de objetivos predefinidos, haciendo énfasis en el conocimiento del producto y en la comprensión y el control de los procesos. [2].
- **Unidad de dosificación:** Formas de dosificación que contienen una sola dosis o una parte de una dosis del principio activo en cada unidad [25].
- **Uniformidad unidades de dosificación :** Es el grado de uniformidad en la cantidad de sustancia farmacológica entre las unidades de dosificación [21]
- **Análisis de Pareto:** Un diagrama de Pareto es una variación de un histograma de datos categóricos producidos por un estudio de control de calidad. Cada categoría representa un tipo diferente de no conformidad del producto o problema de producción. Las categorías se ordenan de modo que la categoría con la frecuencia más grande aparezca a la extrema izquierda, luego la categoría con la segunda frecuencia más grande, y así sucesivamente. [7]. Se basa en la regla de 80/20, propuesta por el mismo Pareto, la cual establece una relación de correspondencia entre los grupos 80-20, donde el 80% de las consecuencias proviene del 20% de las causas.
- **Diagrama de Ishikawa:** Diagrama que muestra las causas de un suceso y suele utilizarse en la fabricación y el desarrollo de productos para esbozar los distintos pasos de un proceso, demostrar dónde pueden surgir problemas de control de calidad y determinar qué recursos se necesitan en momentos concretos.[15]

## 1 RESUMEN

Debido a su seguridad y eficacia, demostrada a través de los años, los medicamentos antigripales han tomado una notoria importancia en el mercado farmacéutico, esto se puede notar en que la mayoría de los laboratorios nacionales poseen su marca propia. Estos consisten en la asociación de un fármaco con acción analgésica y/o antiinflamatoria, el cual se encuentra en mayor proporción en la fórmula y un activo en menor cantidad con acción antialérgica y/o de descongestionante nasal.

Cuando el componente activo va en un porcentaje menor a 2% p/p, es un problema cumplir con su uniformidad de contenido en el producto, debido al alto grado de excipiente que poseen en comparación del ingrediente activo y a las pérdidas que se pueden tener durante la manufactura del producto <sup>[16]</sup>.

Es deber de los laboratorios el mantener las especificaciones de sus productos actualizadas a lo que exigen los textos oficiales y pasar de una especificación presente en la Farmacopea Británica del año 2004 a una de la USP 43 del 2020, que hace más exigente el cumplimiento de UC para CF, debido a que no solo exige que el valor de CF se mueva con un máximo del 15%, sino que también exige que además este, se encuentre en un valor  $\pm 1,5$  % del valor declarado. Dado que el laboratorio debe actualizar su especificación del producto antigripal en polvo es que se presentó el problema de la uniformidad de contenido de la clorfenamina en polvos antigripales.

Las causas del problema pueden estar dadas en el proceso de fabricación del producto que consiste básicamente en un proceso de mezclado en seco de los distintos componentes de la formulación, mediante la incorporación del componente activo en menor proporción en premezclas y/o durante el proceso de envasado en forma de sachet. En este trabajo se abordó solamente el proceso de fabricación mediante un enfoque de calidad por diseño a través de un análisis de causas principales, diseños de experimentos a nivel piloto, usando el método de Ishikawa

y de Pareto. En concreto, se estudió el efecto de aumentar número de premezclas, tiempo de mezclado, y la modificación del tamaño del activo mediante molienda.

Los resultados indicaron que la reducción de tamaño de CF mediante molienda en molino de cuchillas y aumento del tiempo del tiempo de mezclado, se logró disminuir el CV del producto de 15% a 5%, de manera que se pudo cumplir con el objetivo de lograr la uniformidad de contenido, resultado que fue validado mediante los resultados obtenidos en 3 lotes de fabricación.

## 2 INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antigripales sólidos se pueden encontrar en diferentes presentaciones como comprimidos, cápsulas, y sobres o sachet, tendiendo estos últimos la ventaja de tomarse en caliente como una infusión, dando una sensación agradable al paciente. En el caso de los sachet, estos deben de cumplir pruebas físicas como: cantidad de llenado mínimo, pérdida por secado, descripción organolépticas tanto del polvo como de la solución reconstituida, así como el pH de ésta; además de pruebas químicas relacionadas a sus componentes activos como lo son la prueba de identidad, valoración, uniformidad de contenido, pruebas de impurezas asociadas al paracetamol (impurezas totales y 4-aminofenol) y ensayos microbiológicos.

Para la liberación de los lotes, se debe demostrar uniformidad de contenido de los activos en todo el lote, si no se cumple este o alguno de los otros criterios de aceptación, el análisis se deberá de repetir o pasar a una segunda etapa, lo cual significa un gasto de recursos para el laboratorio, que genera una demora en la liberación del producto y en consecuencia produce un retraso en su entrega a los clientes y posteriores pacientes. Si aun así no se logra aprobar el lote y este es rechazado, se deberán tomar medidas, tales como un reproceso del producto y un posterior reanálisis de éste.

Para solucionar un problema en la producción es importante identificar las causas de este, para ello existen diferentes herramientas de calidad, tal como la calidad enfocada desde el diseño (QbD), cuyo fundamento es la gestión del conocimiento y la gestión del riesgo.

En el laboratorio existía un problema en la uniformidad de los lotes de “POLVO ANTIGRIPAL EN SOBRES” (PAES), considerando el criterio de aceptación del producto basado en la farmacopea británica del 2004, que establece un % de

CV de  $\pm$  un 15% del valor declarado. Para la CF (4 mg de CF/5 g de polvo antigripal), implica una tolerancia de  $\pm$  0,6 mg CF/5 g. La prueba de uniformidad de contenido para CF no pasaba la primera etapa (las 10 muestras valoradas no debes estar fuera de un 85 al 115 % del valor declarado y con un RSD menor a 6%). Pero si pasaba la etapa 2 en donde se deben tomar otras 20 muestras y en conjunto con las 10 anteriores ninguno de los valores debe estar fuera del 75 al 125% del valor declarado con un RSD del 7,8 % entre las 30 muestras. Esta falta de uniformidad de contenido de CF se hace más compleja de resolver si se considera que el laboratorio debe adaptarse al criterio de uniformidad basado en la USP 43 del 2020 que exige un % de CV de  $\pm$  un 1,5% del valor declarado, lo que implica una tolerancia de  $\pm$  0,06 mg CF/5 g.

Para enfrentar este problema se abordó el proceso de fabricación mediante un enfoque de calidad por diseño a través de un análisis de causas principales, diseños de experimentos a nivel piloto, usando el método de Ishikawa y de Pareto. En concreto, se estudió el efecto de aumentar número de premezclas, tiempo de mezclado, y la reducción del tamaño de CF mediante molienda.

### 3 MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Formas farmacéuticas sólidas:

Las formas farmacéuticas sólidas más relevantes son los comprimidos, pero también existen otras como los sobres o *sachet*, que consisten en un polvo que contiene uno o más principios activos y excipientes que dan volumen al polvo, facilitando su manejo por el paciente. El sachet en un envase tipo sobre sellado, el cual protege la integridad del contenido a las inclemencias del medio ambiente asegurando la seguridad y eficacia del medicamento. La principal desventaja del sachet es su volumen, lo que dificulta su transporte en comparación de un blíster que puede contener 10 comprimidos, es decir, 10 dosis versus la única dosis que contiene un sachet. La principal ventaja es que el contenido completo se disuelve en agua, ya sea fría o caliente, y esta solución recién preparada es bebida por el paciente aportando un efecto más rápido que si se administrara un comprimido, además de facilitar la administración cuando el paciente tiene dificultades para deglutir, sin mencionar la agradable sensación de beber un líquido caliente en estados febriles (en el caso de los antigripales) o refrescante cuando se tiene acidez (antiácidos).

#### 3.2 Medicamentos antigripales:

Los medicamentos antigripales en formato de sachet, tiene como fin disminuir los síntomas de la gripe y/o el resfrío, si bien cada laboratorio posee su propia fórmula, en general esta consiste en una asociación de un fármaco con acción antipirética y analgésica, como paracetamol o ibuprofeno, en conjunto con un fármaco con acción descongestionante (como la pseudoefedrina), antitusiva (como la noscapina o el dextrometorfano) o con acción antihistamínica (el que casi siempre, suele ser la clorfenamina), siendo este último el que se encuentra en menor proporción en el medicamento antigripal.

En el caso del producto estudiado, la fórmula es la siguiente:

**Tabla 1:** Fórmula del producto en estudio.

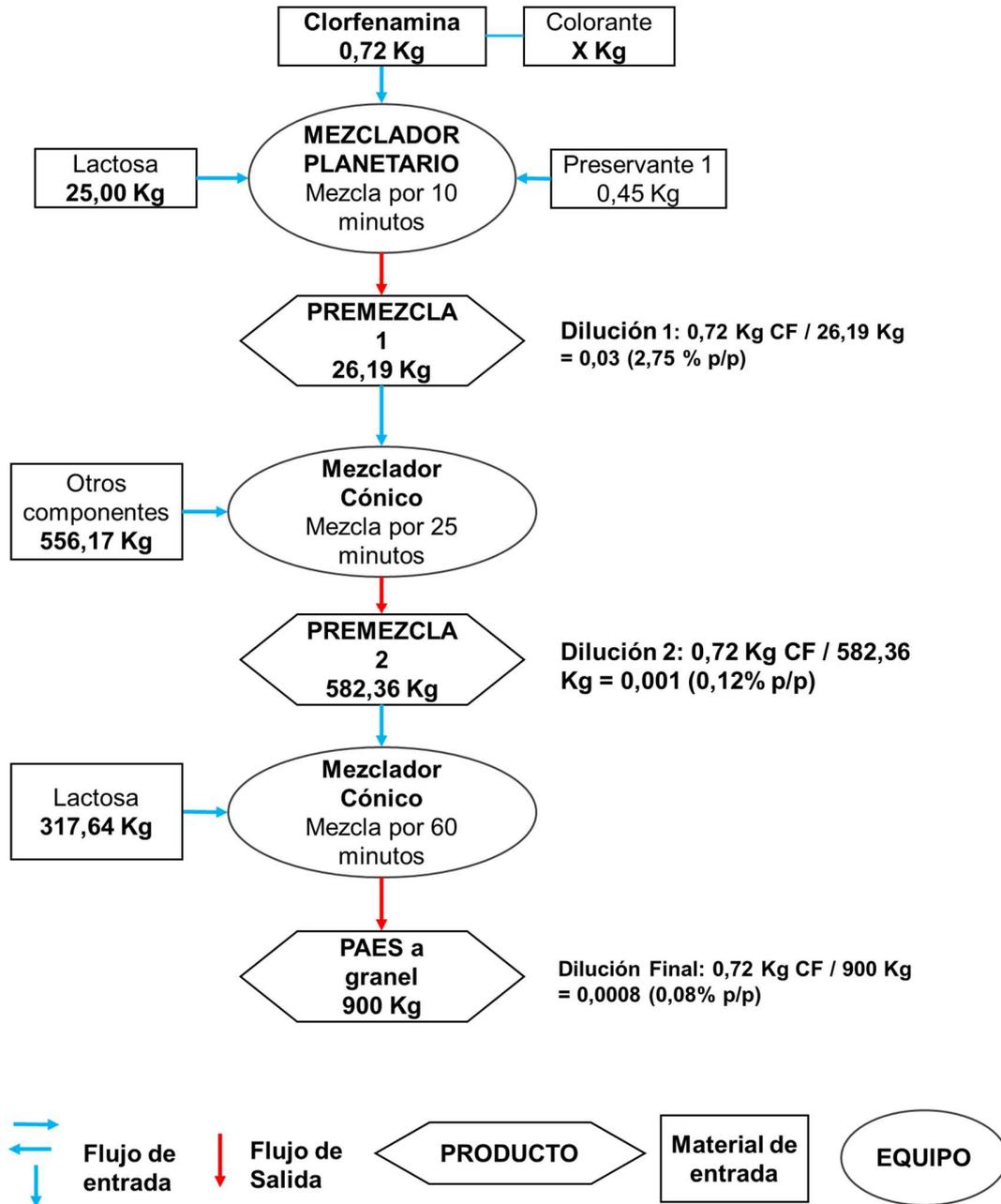
<b>MATERIAS PRIMAS</b>	<b>FÓRMULA (mg/5g sachet)</b>	<b>FÓRMULA (Kg/Kg lote)</b>	<b>FÓRMULA (% p/p)</b>
PARACETAMOL	650,00	117,00	13,000
DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	20,00	3,60	0,40
CLORFENAMINA MALEATO	4,00	0,72	0,08
Colorante	0,10	0,02	0,002
Endulzante	50,00	9,00	1,00
Saborizante	400,00	72,00	8,00
Sal del Buffer	70,00	12,60	1,40
Ácido del Buffer	400,00	72,00	8,00
Preservante 1	2,50	0,45	0,05
Preservante 2	35,00	6,30	0,70
Conservante	25,00	4,50	0,50
Lubricante	50,00	9,00	1,00
LACTOSA (CSP)	5000,00	900,00	100,00
TOTAL	5,00 g	900,00 Kg	100,00 %

### **3.3 Proceso de mezclado de la clorfenamina:**

El proceso de mezcla para un lote de 900 Kg tiene las siguientes etapas (ver **Figura 1**):

1. Se mezcla en forma manual, en bolsa plástica, la clorfenamina (CF) (0,72 Kg) con el colorante (0,02 Kg) hasta que todo el polvo adquiere una coloración naranja.
2. Esta mezcla de CF teñida se pasa por un tamiz de malla n°40 a la tolva del mezclador planetario (modelo M-800, capacidad 80 L), que contiene 25,00 Kg de lactosa y 0,45 kg de Preservante 1. Se mezclan a 60 rpm durante 10 minutos, hasta obtener un color anaranjado tenue, alcanzando la CF una concentración de 2,75 % p/p (premezcla 1)
3. La Premezcla 1 (26,19 kg) se transporta mediante un sistema neumático (modelo 53EQX) con un flujo de 30 kg/min a un mezclador cónico (Marca Bachiller, modelo MC 1000 capacidad de 1000 litros), que contiene 100 Kg de lactosa, 3,77 Kg de Dextrometorfano, 12,60 Kg de la sal del tampón, 9,00 Kg de endulzante, 4,5 Kg de conservante, 6,30 Kg de preservante 2, todos tamizados por malla 8 y transportadas en las mismas condiciones que la premezcla 1.
4. Después de agregar la premezcla de 26,19 Kg, se agregan al mezclador cónico con las mismas condiciones que las materias primas anteriores, Luego se agregan 117,00 Kg de Paracetamol, 72,00 Kg de saborizante, 72,00 Kg del ácido que forma el buffer, otros 100 Kg de lactosa, 9,00 Kg de lubricante y otros 50,00 Kg más de lactosa. Estos componentes se mezclan durante 25 minutos a 90 rpm. Obteniéndose 582,36 Kg de Premezcla 2
5. Transcurridos los 25 minutos de mezclado, se agregan 317,64 Kg de lactosa al mezclador cónico, tamizada por malla 8 y bajo las mismas condiciones de transporte que las materias anteriores. Y se vuelve a mezclar, pero esta vez durante 60 minutos a 90 rpm (mezclado final), quedando el producto a granel con una concentración 0,08 % p/p de clorfenamina (4,0 mg CF/5g de PAES).

6. Transcurrido el tiempo de mezclado, se procede a descargar el producto a 9 tachos contenedores a una velocidad de descarga de 30 Kg por minuto.



**Figura 1:** Proceso de fabricación de mezcla a granel.

La prueba de uniformidad de contenido (UC), actualmente utilizada en el laboratorio (farmacopea británica del 2004) consiste de dos etapas. En la primera etapa se debe tomar una muestra de 30 sachets, (10 del inicio, 10 del medio y 10 del final del proceso de sacheteado), valorar el contenido de cada principio activo en 10 de las 30 unidades tomadas (3 del inicio, 4 del medio y 3 del final del proceso de sacheteado). El lote se aprueba en la primera etapa cuando el contenido de CF en los 10 sachet analizados se encuentra entre 3,4 a 4,6 mg /5g (85 – 115%) con un RSD  $\leq$  6%, si no cumple, se debe pasar a la segunda etapa en la que se analizan las otras 20 muestras y en conjunto con las 10 primeras, el lote se aprueba si el contenido de CF en las 30 muestras se encuentra entre 3,0 a 5,0 mg/5g (75 -125 %) con un RSD  $\leq$  de 7,8 % entre las muestras analizadas.

Con los años, el criterio de aceptación para la uniformidad de contenido ha ido cambiando y haciéndose más exigente. En la actualidad, con las farmacopeas británica, japonesa y americana armonizadas desde el año 2013 (textos considerados como oficiales en Chile), se habla del “Valor de Aceptación” (VA), el cual debe ser menor a un 15,0 % <sup>[18]</sup>. Este nuevo criterio de aceptación apareció en el año 2006 en la edición número 29 de la farmacopea americana, el cual exige que la cantidad del activo en las unidades debe estar lo más cercano al 100% del valor declarado, idealmente entre un 101,5 y 98,5 para que así el valor de aceptación dependa únicamente de la desviación estándar de las muestras analizadas en el ensayo. En el caso de CF aplicando este criterio la variación del valor declarado (1,5% de fluctuación alrededor del valor blanco) es de 0,06 mg.

Aplicando esta nueva prueba de valor de aceptación (USP 43) se toman diez sachets de manera aleatoria, (3 al inicio del proceso de sacheteado, 4 al medio y 3 al final) y se valora la cantidad de cada API contenido en cada una de las diez unidades, expresado como el porcentaje del valor declarado y se calcula el Valor de Aceptación (VA) utilizando la siguiente fórmula:

$$VA = |M - X| + ks$$

**Ecuación 1:** Valor de aceptación.

Siendo “X” el promedio de la valoración de las diez unidades, “s” la desviación estándar de las 10 unidades, “k” una constante que tiene valor 2,4 cuando se toman diez muestras y 2,0 cuando son treinta muestras, “M” es el valor de referencia que dependerá del valor de “X”, siendo:

M = X	Si	$98,5 \% \leq X \leq 101,5\%$
M = 98,5 %	Si	$98,5 \% \leq X$
M = 101,5 %	Si	$X \geq 101,5 \%$

**Tabla 2:** Valores de M según el valor de X.

En caso de que VA sea mayor a 15%, se deberá pasar a la segunda etapa de la prueba en la cual se toman 20 unidades más y se vuelve a calcular VA con 30 unidades (las 10 de la primera etapa y las 20 unidades tomadas para la segunda etapa). Para cumplir con la uniformidad de contenido en esta segunda fase, al igual que en la primera, el valor del VA debe ser menor a un 15% y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación debe ser menor de  $[1-(0,01)(L2)]M$  ni mayor de  $[1+(0,01)(L2)]M$ , siendo  $L2=25$ , un valor fijado por la farmacopea [21] que se usa para determinar el intervalo aceptable de los valores individuales observados cuando se han analizado 30 unidades.

### **3.4 Uniformidad de Mezclado:**

Para poder lograr una correcta uniformidad de unidades de dosificación es imperativo que se realice un correcto mezclado de los diferentes materiales que compondrán al medicamento. Existen múltiple factores que determinan la uniformidad de mezcla tales como: a) las propiedades micromeríticas de los materiales (densidad, tamaño, distribución del tamaño de partícula, cohesividad, flujo, y forma de las partículas); b) diferencias en las concentraciones de los componentes de la mezcla; c) mezclador (diseño, mecanismo de mezclado predominante, carga de producto, tiempo y velocidad del mezclado) [7]

La uniformidad de la mezcla de polvos se determina tomando un mínimo 10 muestras desde el mezclador en diferentes puntos y alturas de este, con el fin de poder caracterizar el polvo que contiene de una manera representativa [10]. Existen diferentes criterios para decir que un polvo se encuentra homogéneo, pero el más utilizado es cuando el coeficiente de variación de la valoración de estas 10 muestras es igual o menor a un 4,0 %. [10]

### **3.5 Propiedades micromeríticas de los materiales**

#### **3.5.1 Propiedades de Flujo:**

El capítulo <1174> de la USP menciona que son cuatro los métodos más utilizados para caracterizar las propiedades de flujo de un polvo, ángulo de reposo, índice de compresibilidad, Índice de Hausner, rango de flujo a través de un orificio y celda de corte [20].

### 3.5.1.1 Ángulo de Reposo:

El ángulo de reposo es una característica relacionada con la fricción entre partículas o la resistencia que existe al movimiento entre las partículas. Este método presenta dificultades experimentales como resultado de la segregación del material, así como de la consolidación o aireación del polvo a medida que se va formando el cono. Es por ello por lo que los textos oficiales recomiendan complementar este método con otros para poder caracterizar la calidad de flujo de un material.<sup>[12]</sup>

El ángulo de reposo se calcula con la fórmula:

$$\tan (\alpha) = \frac{\text{Altura del cono}}{0,5 \text{ Base cono}}$$

**Ecuación 2**

De acuerdo con el resultado obtenido, las propiedades de flujo del polvo se clasifican según la **Tabla 3:** <sup>[18]</sup>

Propiedad de flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25 - 30
Buena	31 - 35
Justa: no se necesita ayuda	36 - 40
Pasable: se puede trabar	41 - 45
Pobre: se debe agitar o vibrar	46 - 55
Muy pobre	56 - 55
Muy, muy pobre	> 66

**Tabla 3:** Propiedades de flujo y Ángulo de reposo según USP 43.

### **3.5.1.2 Índice de compresibilidad y Razón de Hausner (HR):**

El índice de compresibilidad y la Razón de Hausner son los métodos más simples, rápidos y populares para predecir las características del flujo de un polvo. Se determinan midiendo tanto el volumen a granel como el volumen golpeado de un polvo.

El IC se calcula según la **Ecuación 3**:

$$IC = 100 * \frac{(V_0 - V_f)}{V_0}$$

**Ecuación 3**

El HR se calcula con la **ecuación 4**:

$$HR = \frac{V_0}{V_f}$$

**Ecuación 4**

Siendo:

- $V_0$  = Volumen aparente del polvo.
- $V_f$  = Volumen final del polvo golpeado.

Para ambas ecuaciones.

Del resultado obtenido de las ecuaciones 3 y 4 se clasifica la calidad del flujo del material de acuerdo a la **Tabla 4**:

Índice de compresibilidad (%)	Característica de Flujo	Razón de Hausner
≤ 10	Excelente	1,00 a 1,11
11 a 15	Bueno	1,12 a 1,18
16 a 20	Justo	1,19 a 1,25
21 a 25	Pasable	1,26 a 1,34
26 a 31	Pobre	1,35 a 1,45
32 a 37	Muy pobre	1,46 a 1,59
> 38	Muy, muy pobre	> 1,60

**Tabla 4:** "Propiedades de flujo según el Índice de Compresibilidad y Razón de Hausner de la USP 43"

El IC y el HR son medidas de la propiedad de un polvo a ser comprimido, así como la capacidad del polvo de asentarse. Para polvos que fluyen libremente, las interacciones entre partículas no son muy significativas, por lo cual la diferencia entre la densidad aparente y golpeteada será baja, dando IC y HR bajos, pero para polvos que poseen importantes interacciones entre las partículas, da como resultado grandes diferencias entre la densidad aparente y la densidad golpeteada, obteniéndose IC y HR elevados, siendo indicador de polvos con pobres propiedades de flujo.

### **3.5.2 Tamaño de partícula y su distribución:**

El tamaño de las partículas puede influir en cómo se mezclan los materiales, ya que las partículas más grandes tenderán a subir a la superficie del polvo y las más finas fluyen a través de los espacios de las mayores hasta el fondo del contenedor por efecto de vibraciones o de la misma gravedad, esto puede llevar a segregación del material. Si la distribución del tamaño de partícula del material es muy desuniforme, dificultara la uniformidad de contenido debido a que partículas más grandes aportaran una mayor cantidad de activo que aquellas pequeñas.

### **3.6 Calidad por Diseño (QbD):**

QbD se define como el desarrollar un producto y su proceso de manufactura de manera de satisfacer la calidad, seguridad y eficacia del producto preestablecidas [4]. Para esto se debe identificar los factores críticos del producto y su proceso de manufactura. Los atributos preestablecidos se encuentran definidos en las especificaciones del producto terminado, los factores relevantes se pueden identificar mediante diseño de experimentos (DoE), análisis de riesgos, análisis de Pareto, y diagrama de Ishikawa. El enfoque QbD en la industria farmacéutica permite un exitoso desarrollo del producto, una rápida aprobación, y una reducción de la carga de validación y de cambios post aprobatorios.<sup>[17]</sup>

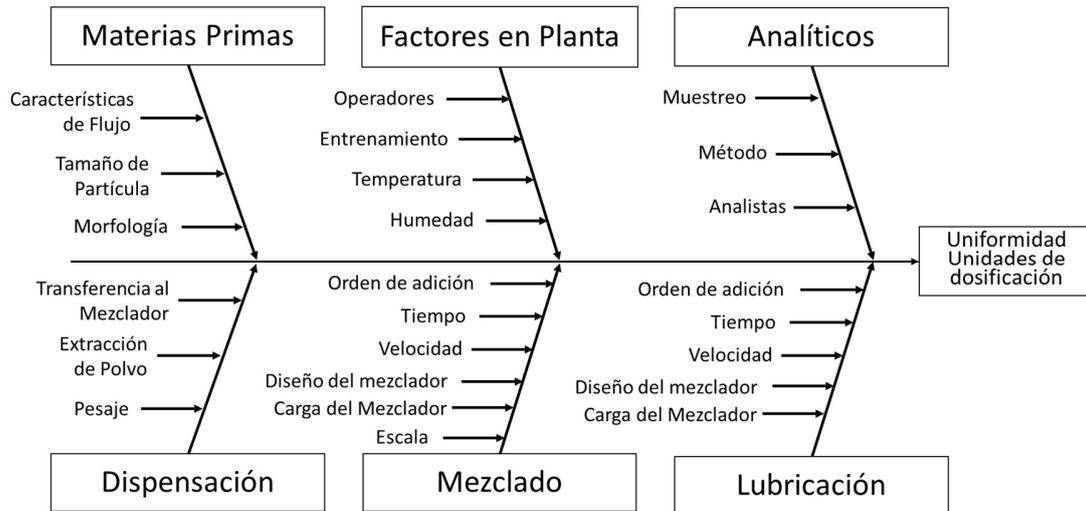
El DoE consiste en diseñar una serie de pruebas estructuradas en las que se realizan cambios planificados en las variables de entrada de un proceso o sistema. Luego se evalúan los efectos de estos cambios en una salida predefinida. La fortaleza del DoE respecto al enfoque tradicional univariante es la capacidad de descubrir adecuadamente cómo los distintos factores afectan en conjunto o por separado, las respuestas de salida. El DoE también nos permite cuantificar los términos de interacción entre las variables y es importante como una manera formal de maximizar la información obtenida y minimizar los recursos

necesarios. Cuando se aplica un DoE para la identificación de la causa raíz de un problema en la producción, las variables de entrada incluirán los atributos de materiales (como puede ser calidad de flujo o tamaño de partícula) y los parámetros del proceso (como puede ser el tiempo de mezclado), mientras que las variables de salida corresponden a los atributos críticos de calidad de proceso o producto farmacéutico final (como por ejemplo, uniformidad de mezclado, friabilidad, dureza, valoración, uniformidad de unidades de dosificación).

Al analizar los resultados de un DOE, mediante un software estadístico adecuado tal como *Minitab* (Versión 10.0.19042 compilación 19042, Minitab Inc., Estados Unidos) se pueden realizar el análisis de Pareto que permiten identificar los parámetros críticos.

### **3.7 Diagrama de Ishikawa:**

El diagrama de Ishikawa permite clasificar las posibles causas de un problema en la producción en cinco diferentes ítems los que son: Material, Método, Máquina (equipo) y Medio Ambiente. La ventaja de este diagrama es que permite observar de manera gráfica cuántas posibles causas existen en el problema. La desventaja que presenta esta herramienta es que dependerá de la experticia de quiénes lo realizan para poder identificar las posibles causas raíz del problema. En la Figura 2 se muestra el diagrama aplicado a un problema de uniformidad de unidades de dosificación <sup>[14]</sup>.



**Figura 2:** Diagrama de Ishikawa de las causas de un problema de uniformidad de unidades de dosificación [14]

En este trabajo se buscó solucionar el problema de uniformidad de mezclado de CF en el polvo a granel del PAES, utilizando la estrategia de calidad por diseño para ello, mediante la realización de un diagrama de Ishikawa se categorizarán las posibles causas de este problema en los hitos de: Máquina, Método, Material y Medio Ambiente. Mediante la revisión bibliográfica y evaluación de riesgos se identificaron los atributos/parámetros de alta incidencia en la uniformidad de mezclado del polvo a granel en la etapa final de mezclado. Al encontrar que la calidad del flujo de los componentes es influyente en la mezcla de polvos, se caracterizaron las propiedades reológicas de los materiales que componían al PAES, así como el tamaño de partícula y la distribución de este tamaño. Con la información recopilada de la búsqueda bibliográfica se realizaron ensayos a nivel piloto que permitieron confirmar o descartar esta criticidad en el proceso. A nivel de la premezcla inicial, mediante la realización de un DoE a escala piloto, se buscó optimizar esta etapa del proceso modificando el tamaño de partícula de la clorfenamina, el tiempo de mezclado, la dilución inicial de la clorfenamina en una, dos o tres premezclas iniciales. Con estos hallazgos se realizó un ensayo a nivel

planta, en donde se fabricaron tres lotes con modificaciones en el proceso de fabricación del polvo a granel y modificando el tamaño de la CF utilizada. Los datos de la valoración de los principios activos de la formulación se analizaron utilizando el programa *Minitab* (Versión 10.0.19042 compilación 19042, Minitab Inc., Estados Unidos”), el cual, mediante un análisis de Pareto, permitió identificar los parámetros de material y proceso más relevantes a nivel de premezcla y mezclado final del PAES.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general:

Disminuir el coeficiente de variación (RSD) de la CF en polvo a granel del PAES, evaluando el efecto de las propiedades micromeríticas de CF (flujo, tamaño partícula, distribución del tamaño de estas) y el procedimiento de mezclado, usando calidad por diseño.

### 4.2 Objetivos específicos:

- Evaluación del RSD de CF en el polvo a granel del PAES.
- Clasificar las posibles causas del alto RSD de CF en el PAES mediante el diagrama de Ishikawa y seleccionar las causas raíz mediante análisis de Pareto.
- Caracterizar las propiedades reológicas de los materiales.
- Caracterizar la distribución del tamaño de partículas (DTP) de los materiales.
- Realizar un diseño de experimentos a escala piloto considerando como factores principales las propiedades micromeríticas de CF (tamaño de partícula ) además del método de mezclado (tiempo y dilución inicial de CF) evaluando como respuesta el RSD de CF.
- Evaluación de las modificaciones al proceso en tres lotes industriales.

## 5 METODOLOGÍA

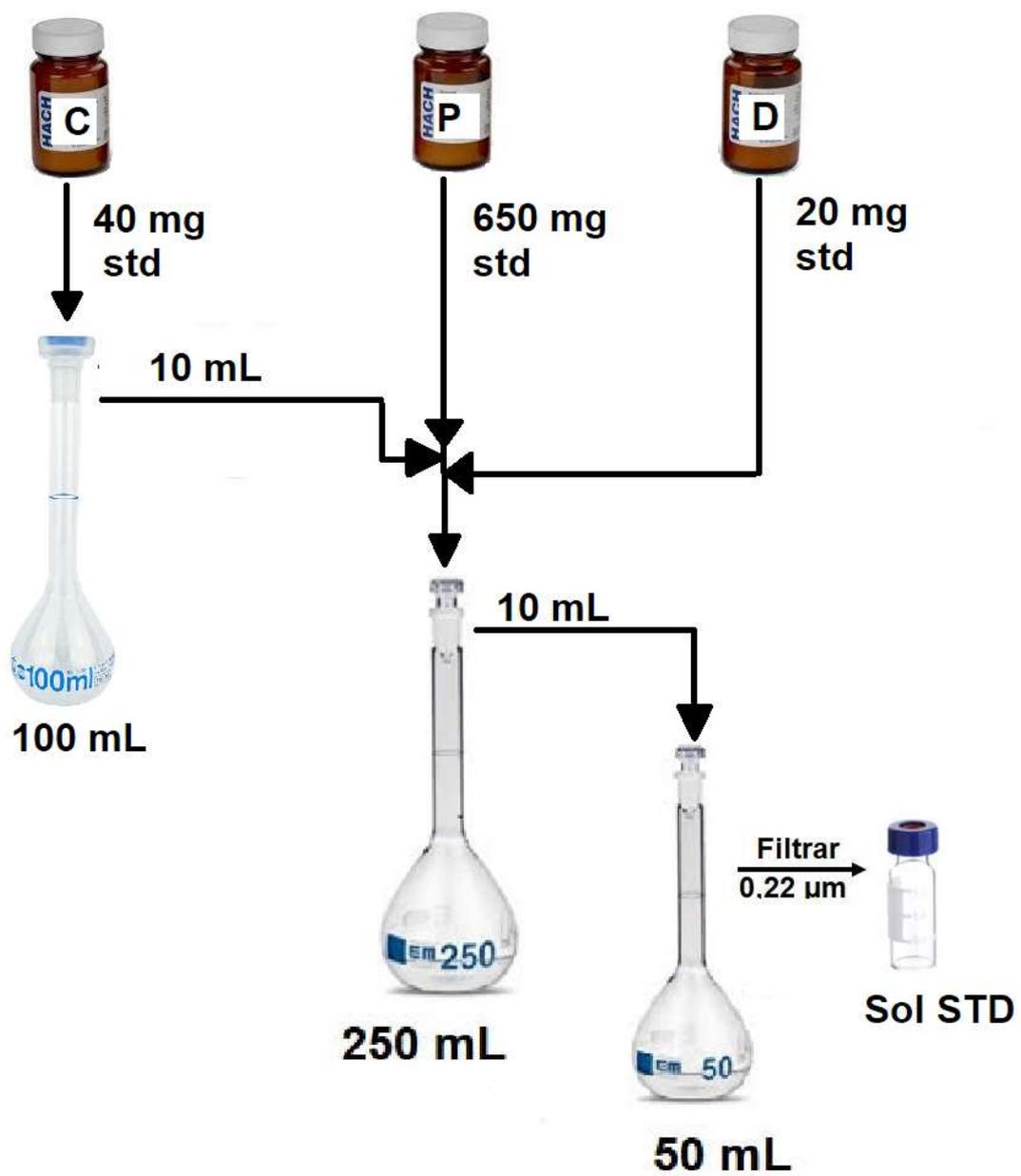
### 5.1 Prueba de uniformidad de lote:

#### 5.1.1 Procedimiento de muestreo:

El muestreo se realiza durante la descarga del polvo, tomándose 10 muestras de aproximadamente 150 g cada una. Se toman tres muestras al inicio de la descarga (primer tacho en ser llenado), cuatro muestras del tacho del medio y 4 muestras del tacho final. De cada muestra se toman 5 g de producto en duplicado y se valora mediante HPLC (ver metodología HPLC en Anexo 1) la cantidad de CF y los otros PA por cada 5 g.

**Criterio de aceptación:** Basado en la USP 28 (Capítulo General <905>, “Uniformidad en unidades de dosificación” [22]) un lote se considera uniforme en la primera etapa si ninguna de las valoraciones de las 10 muestras analizadas se encuentra fuera del intervalo de 85% y 115% del valor declarado y el RSD de las 10 muestras analizadas es menor a 6%.

La valoración de las muestras se realiza mediante uso de estándar externo preparado usando estándares secundarios de CF, paracetamol y dextrometorfano, trazados a partir de estándares USP. Esta solución estándar se inyecta en quintuplicado antes de la inyección de las muestras, las cuales son utilizadas para la elaboración de la curva de calibración. Este estándar se vuelve a inyectar en triplicado al final de la corrida de las inyecciones para verificar que no hubieran existido cambios en las condiciones del equipo. La solución de estándar externo se prepara de la siguiente manera, ver **Figura 3** :



**Figura 3:** Preparación solución estándar (STD). Siendo C: clorfenamina, P: Paracetamol y D: Dextrometorfano.

## **5.2 Caracterización de propiedades micrométricas de los materiales:**

### **5.2.1 Propiedades de flujo:**

#### **5.2.1.1 Ángulo de reposo [20].**

Se utilizó un equipo Flodex (Hanson, modelo 21-101-050, serie 0910-1260, Estados Unidos). Se mantuvo una distancia de 2 a 4 cm de la base del embudo de la parte superior de la pila del material, para así disminuir el impacto de la caída del polvo sobre la pila que se está formando. Se realizaron tres mediciones del ángulo de reposo. Con el promedio de estas tres mediciones se clasificó la calidad del flujo del material de acuerdo a lo descrito en la USP (capítulo general 1174 de la USP 43 [20]).

#### **5.2.1.2 Índice de compresibilidad y razón de Hausner**

Se utilizó un Voludensímetro (Termonik, modelo TDA-2-Estados Unidos) configurado según el método II de la USP [20], una probeta de 250 mL y 50 a 100 gramos de polvo. Tanto los volúmenes aparentes como golpeados se midieron tres veces por material y los valores informados, corresponden al promedio de estas mediciones. Con estos valores se clasificó la calidad del flujo del material de acuerdo a estos dos indicadores de acuerdo a lo descrito en USP (capítulo general 1174 de la USP 43 [20]).

## **5.2.2 Distribución de tamaño de partículas (DTP)**

### **5.2.2.1 Tamización de materiales (PAs y excipientes)**

Se usó una batería de tamices de acero inoxidable 316 L (Restsch, N° 10, 20, 40, 80, 100, 120, 170, 230, 325, Alemania) (Normas: ISO 3310-1 / ASTM E11) y un vibrador (Restsch, modelo AS 200, Alemania) . Antes de la medición, se registró el peso de cada tamiz y base. Para cada medición se colocaron 50 g de muestra (PAs, excipientes, premezcla y PAES) sobre el tamiz de malla 10. La batería de tamices se colocó en el vibrador por 20 min, pasado este tiempo se registró el peso de cada tamiz con polvo retenido y por diferencia de peso se obtuvo la cantidad de muestra retenida en el tamiz. Cada medición se realizó en triplicado y el valor informado corresponde al promedio de estas tres mediciones.

### **5.2.2.2 Dispersión de luz dinámica (DLS) de CF**

Debido a las dificultades para el análisis de la DTP de CF luego de ser sometida a molienda, este fue medido por un laboratorio externo usando la técnica de DLS utilizando ciclohexano como medio dispersante, en un equipo Mastersizer X (Malvern Instruments GmbH. Herrsching Germany).

## **5.3 Diagrama de Ishikawa**

Con la información obtenida de la búsqueda bibliográfica en la construcción del diagrama se consideró el problema de la falta de uniformidad de CF en el polvo a granel, expresado como RSD de CF, clasificando las posibles causas del problema en las cinco categorías que explica este diagrama: Materia prima (material), Medio ambiente, Mano de obra, Máquina y Método, quedando cada categoría de la siguiente manera:

### **5.3.1 Materia prima:**

“Características de flujo”, “tamaño de partícula” y “distribución del tamaño de partícula”. Se realizaron las pruebas descritas en el punto 5.2 y se buscó si la CF tenía características diferentes al compararla con los otros PAs de los PAES del laboratorio y si eran muy diferentes en comparación a las características de los excipientes utilizadas.

### **5.3.2 Medio ambiente:**

“Temperatura”, “Humedad” y “Presión”. Para descartarlas como causa se revisó en planta si se cumplían las condiciones óptimas presentes en el Máster de fabricación del producto.

### **5.3.3 Mano de obra:**

“Operarios en planta” y “Analistas”, para descartarlos como posibles causas se observaron los resultados obtenidos en el ensayo de diagnóstico si existía diferencia entre los lotes fabricados por diferentes operarios, así como los análisis realizados por diferentes analistas.

### **5.3.4 Máquina:**

“Tipo de mezclador”, “Carga mezcladores” y “Diseño del mezclador”. Para el primer punto se revisó la información de los fabricantes si los mezcladores utilizados en las etapas de premezcla y mezclado final eran los adecuados para las concentraciones de CF usadas. En el segundo punto se revisó si la capacidad de carga de los mezcladores era la adecuada de acuerdo a lo que señala la literatura<sup>[16]</sup>. En el tercer punto se revisó la ficha de instalación de los mezcladores y si existían cambios en el equipo y si estos se encontraban justificados en la hoja de vida del equipo.

### **5.3.5 Método:**

Este punto se dividió en “**Método de mezclado**” (orden de adición, tiempo de mezclado y número de diluciones) y “**Método analítico**” (muestreo). Para el “Orden de mezclado” se revisó literatura y se comparó con la fabricación de otros PAES del laboratorio, en el punto del “Tiempo de mezclado” se revisó literatura y lo que menciona el fabricante (del mezclador) del tiempo de mezclado para el tipo de mezclador, al igual que en el punto de “Número de diluciones”. En el Método de muestreo, se evaluó la representatividad de la técnica de muestreo aplicada por el laboratorio para las validaciones de sus procesos.

Al ir realizando el chequeo de estos puntos, los factores de método y material parecían ser los más significativos a la hora de influir en la uniformidad de CF, por lo que se realizaron diferentes DOEs a nivel piloto y mediante el uso del software MINITAB® 15 (Versión 15.0.19042 compilación 19042, Minitab Inc., Estados Unidos), se realizó el análisis de Pareto que permitió identificar la significancia de estos factores de entrada y posteriormente realizar un DoE a nivel planta.

### **5.4 Diseño de experimentos a escala piloto**

Se realizó a escala de 1Kg de premezcla 1, que aparece en la **Figura 1** (Lactosa, CF, colorante y preservante 1) en un mezclador planetario (ERWEKA, Modelo AR-402, con el módulo Planetary Stirrer, PRS.)

El diseño de experimentos consistió en un diseño factorial  $2^k$  de tres factores (tamaño de CF, tiempo de mezclado, número de premezclas) con dos niveles por variable, y como respuesta se determinó el RSD de CF a partir de la valoración de diez muestras obtenidas del mezclador. El diseño fue un factorial completo de

2<sup>3</sup>, 8 experimentos. La estimación del error se obtuvo al realizar cinco repeticiones en el valor central de los factores, lo que da 13 experimentos.

Factores	Niveles
Número de malla (#)	# 40 (355 µm de luz de malla) y #230 (63 µm de luz de malla).
Fracción de clorfenamina*	0,5 y 0,33
Tiempo mezclado (s)	10 s y 1200 s

**Tabla 5:** Factores y niveles de estos utilizados en el DoE de premezcla 1

\*Fracción de CF es la cantidad de CF presente en la premezcla 1 respecto a la cantidad total utilizada en el PAES si esta se divide en 2 (0,5) o 3 (0,33) partes (2 o 3 premezclas 1).

Las 13 corridas experimentales realizadas se muestran en la **Tabla 6**

C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
OrdenEst	OrdenCorrida	PuntoCentral	Bloques	Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Particula (microm)
9	1	0	1	605	0,415	209
11	2	0	1	605	0,415	209
2	3	1	1	1200	0,330	63
6	4	1	1	1200	0,330	355
13	5	0	1	605	0,415	209
12	6	0	1	605	0,415	209
5	7	1	1	10	0,330	355
1	8	1	1	10	0,330	63
4	9	1	1	1200	0,500	63
10	10	0	1	605	0,415	209
7	11	1	1	10	0,500	355
8	12	1	1	1200	0,500	355
3	13	1	1	10	0,500	63

**Tabla 6:** Corridas del DoE de premezcla 1

Los datos fueron analizados utilizando el programa Minitab® 15 (Versión 10.0.19042 compilación 19042, Minitab Inc., Estados Unidos), realizando un análisis de varianza y análisis de Pareto por MINITAB.

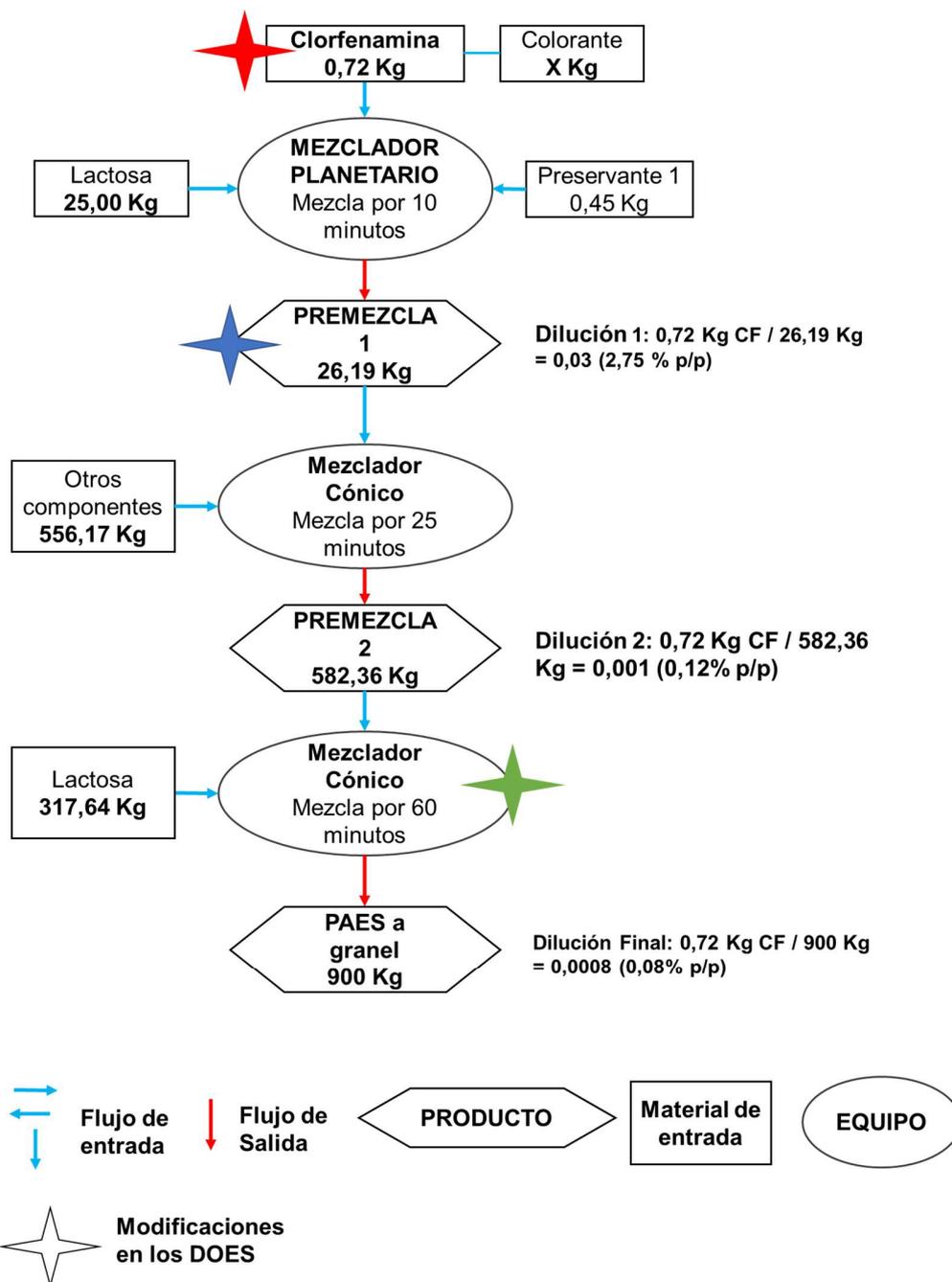
## 5.5 Modificaciones del proceso de mezclado:

Con los datos obtenidos a escala piloto. Se modificó el método de fabricación en tres lotes a nivel industrial, las modificaciones fueron las siguientes:

Lote	Modificación
<b>1 IM y 2 IM</b>	<b>Premezcla de CF:</b> Dividir la CF en dos porciones y diluirla en 25 kg de lactosa cada una (tener 2 premezclas 1 de la <b>Figura 1</b> ) (señalado en azul en la <b>Figura 4</b> ) <b>Tiempo de mezclado:</b> Agregar 10 minutos al mezclado final en el mezclador Cónico. (70 minutos en total). (señalado en verde en la <b>Figura 4</b> )
<b>3 IM</b>	<b>Modificar la clorfenamina:</b> Someter la CF a molienda en Molino Fitzpatrick (modelo DASO-6, Canadá) por 10 minutos a 5000 RPM y tamizar por malla 40. Antes de mezclar (señalado en rojo en la <b>Figura 4</b> ). <b>Premezcla de CF:</b> Dividir la CF en dos porciones y diluirla en 25 kg de lactosa cada una. (señalado en azul en la <b>Figura 4</b> ). <b>Tiempo de mezclado:</b> Agregar 10 minutos al mezclado final en el mezclador Cónico. (70 minutos en total). (señalado en verde en la <b>Figura 4</b> )

**Tabla 7:** Modificaciones a los 3 lotes intervenidos en planta.

Se evaluó la uniformidad de CF de estos tres lotes industriales, de acuerdo a lo descrito en 5.1.



**Figura 4:** Diagrama de flujo del proceso de fabricación del PAES señalando las etapas con respecto a la **Tabla 7**

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

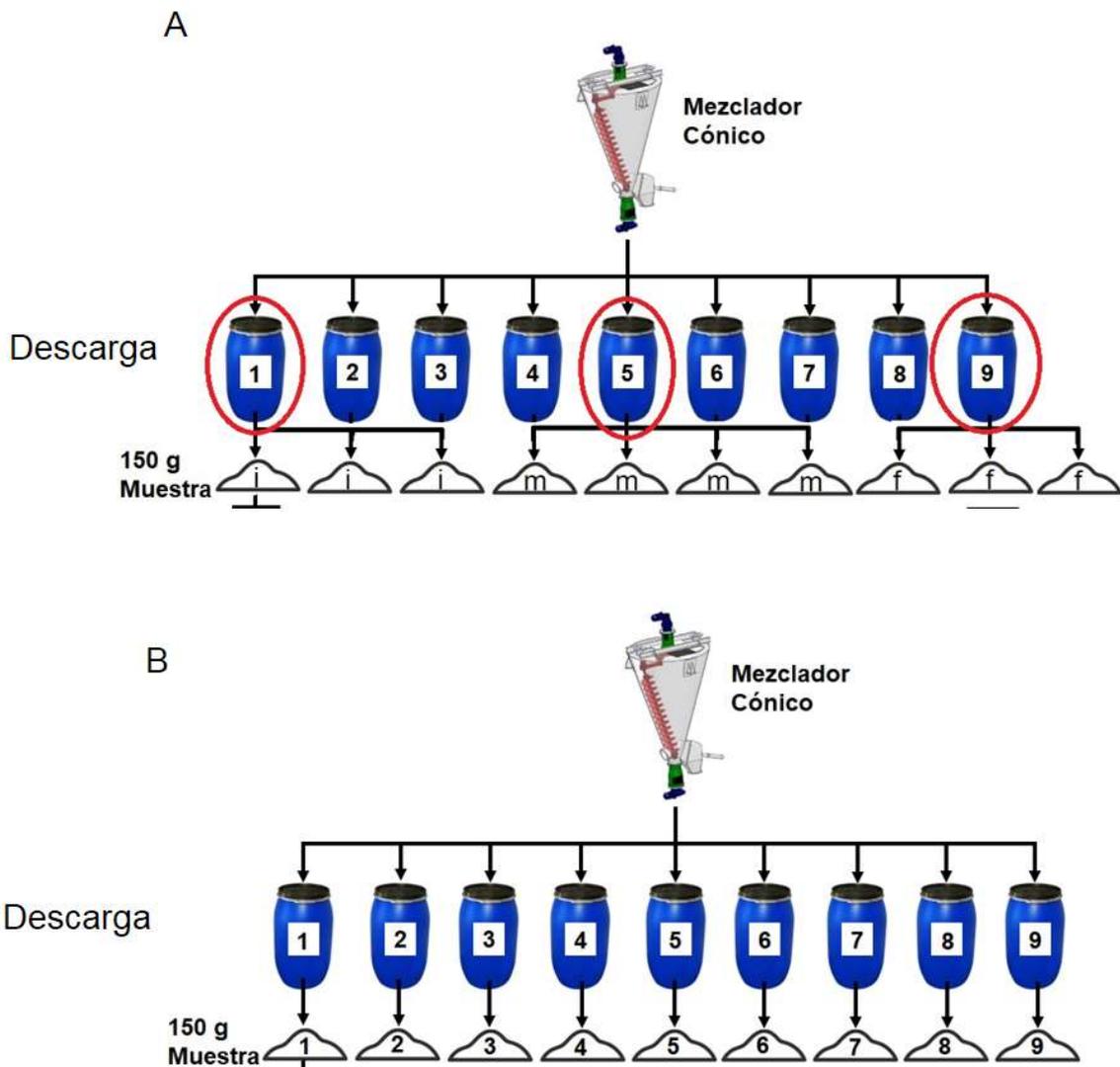
### 6.1 Evaluación de la RSD de clorfenamina en lotes de fabricación

De acuerdo a lo descrito en metodología 5.1 y 5.2 se evaluó el contenido promedio de los principios activos (clorfenamina, paracetamol y dextrometorfano CF y sus respectivos RSD para el producto granel, entre lotes de producción denominado lotes diagnóstico (LD), de acuerdo al procedimiento descrito en la figura 5A y lotes después de la modificación (LDm), con respecto al procedimiento modificado de la figura 5B. Ver resultados en Tabla 8.

<b>Antes de modificación</b>						
<b>Principios Activos</b>	<b>LD1</b>	<b>RSD</b>	<b>LD2</b>	<b>RSD</b>	<b>LD3</b>	<b>RSD</b>
	<b>mg/5g</b>	<b>%</b>	<b>mg/5g</b>	<b>%</b>	<b>mg/5g</b>	<b>%</b>
<b>Clorfenamina</b>	4,3	10,65	4,3	13,18	3,4	11,07
<b>Paracetamol</b>	657,4	2,0	687,5	8,8	646,8	0,7
<b>Dextrometorfano</b>	23,5	6,69	22,5	11,58	18,3	11,53
<b>Después de modificación</b>						
<b>Principios Activos</b>	<b>LD1m</b>	<b>RSD</b>	<b>LD2m</b>	<b>RSD</b>	<b>LD3m</b>	<b>RSD</b>
	<b>mg/5g</b>	<b>%</b>	<b>mg/5g</b>	<b>%</b>	<b>mg/5g</b>	<b>%</b>
<b>Clorfenamina</b>	4,1	4,9	3,9	6,4	4,0	3,5
<b>Paracetamol</b>	642,4	6,6	660,4	3,1	629,4	4,1
<b>Dextrometorfano</b>	19,4	4,4	19,8	3,4	19,0	2,1

**Tabla 8:** Resultados de valoración y uniformidad de los LD 1, 2 y 3 del PAES.

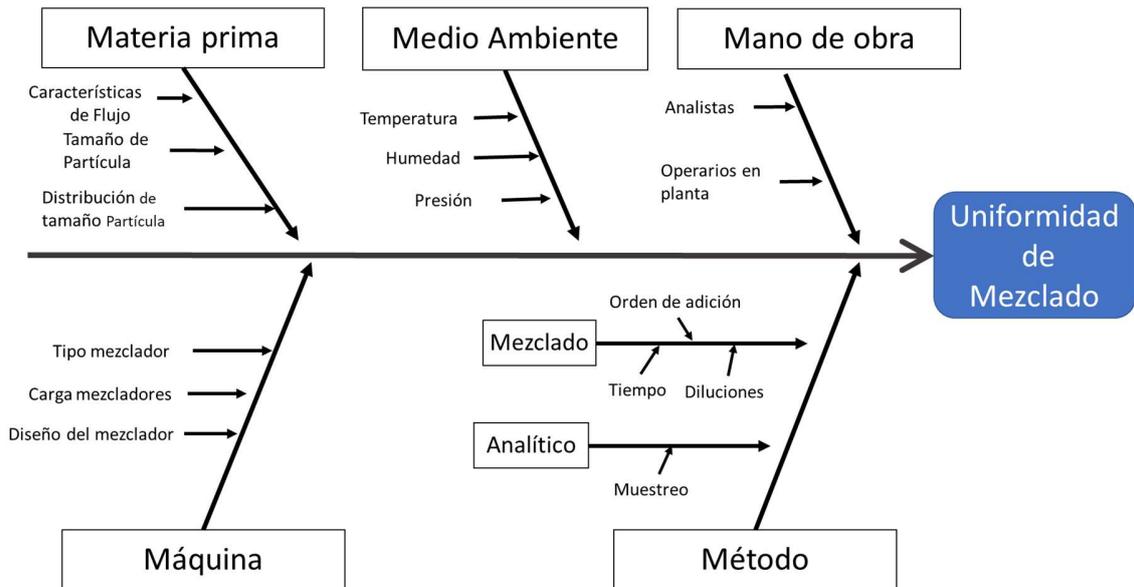
De acuerdo a la prueba de uniformidad de lote (USP 28) el valor promedio del principio activo debe estar dentro del valor fórmula  $\pm 15\%$  con un RSD  $< 6\%$ . Para los lotes usando el procedimiento convencional se observa que para CF y DM el valor de %RSD es  $>6\%$ . En el caso de PA, el activo en mayor proporción dos de tres lotes cumplen la especificación. Se consideró que las causas de esto podían ser las siguientes: i) el procedimiento de muestreo (3 del inicio, 4 del medio y 3 del final de la descarga); ii) tiempo de mezclado final en mezclador cónico no óptimo. Para evaluar el efecto de estas variables se decidió devolver los polvos al mezclador cónico, mezclarlos por 10 minutos adicionales y tomar las muestras durante la descarga, usando el método modificado que se muestra en **Figura 5B**. Si se comparan los resultados antes de la modificación, con los resultados después de modificar (LDm), remezclar el polvo por 10 minutos en el mezclador cónico y cambiar el método de muestreo, (ver tabla 8). Se reduce el rango del valor promedio de CF a  $\pm 2,5\%$  del valor fórmula y los valores de RSD del rango de 13,18 a 10,65% (LD) a 6,4 a 3,5% (LDm).



**Figura 5:** Toma de muestras para uniformidad de PAES. Siendo “A” el método de muestreo utilizado por el laboratorio para sus validaciones y “B” el método de muestreo modificado.

## 6.2 Diagrama de Ishikawa para problema de uniformidad de mezclado polvo a granel

Con la información recabada de la búsqueda bibliográfica, y lo observado en el ensayo de diagnóstico, se elaboró el diagrama de Ishikawa que se muestra en la **Figura 6**.



**Figura 6:** Posibles causas del problema de uniformidad de Mezclado en el PAES.

## **6.2.1 Materia prima:**

### **6.2.1.1 Propiedades reológicas de los materiales:**

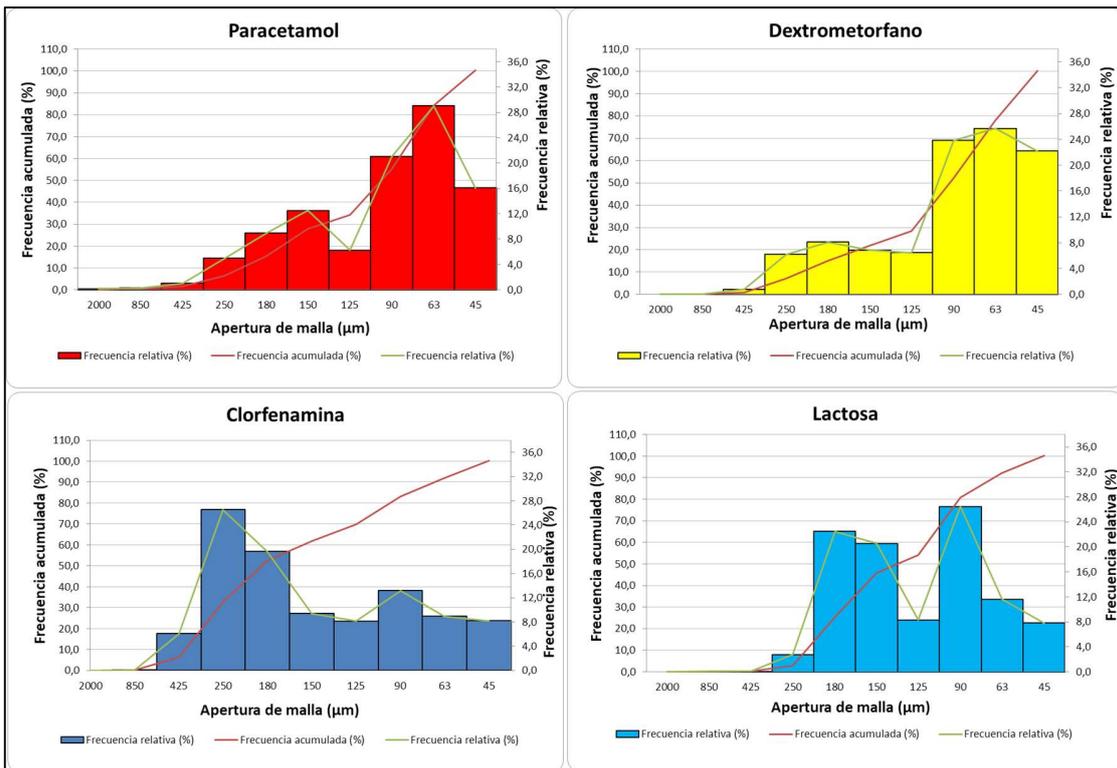
En la **Tabla 9** se muestran las propiedades reológicas de los componentes de la formulación. Los PAs tienen un flujo que va desde “justo” (Ascorbato de Sodio) a uno “muy, muy pobre” (Paracetamol) teniendo la CF un flujo de carácter “pobre”. Por lo que se podría concluir que el problema de uniformidad no se atribuye a un problema de flujo de CF, pues los otros activos tienen características de flujo similares o peores a la CF, y aquellos no presentan problemas en la uniformidad en el mezclado, ver **Tabla 8** y **Tabla 9**. Respecto al método de medición se puede observar que el ángulo de reposo tiende a sobreestimar las propiedades flujo en relación al índice de compresibilidad y Índice de Hausner. Esto se debería a que ambos métodos son sensibles a las condiciones experimentales bajo las cuales se realizan, esto a pesar de que la USP 43 da lineamientos para que las condiciones sean lo más estándares posibles [20]. Se observaron mayores diferencias en los resultados en el ángulo de reposo respecto a la medición de las densidades aparentes y golpeadas de los materiales, debido a que se utiliza un material de vidrio que contiene al polvo, de manera que la respuesta tiende a ser más constante entre una medición y otra.

Materia prima	Razón de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	Propiedad de flujo (HR y IC)	Ángulo de reposo (°)	Propiedad de flujo (AR)
Paracetamol	1,60	38	Muy, muy pobre	47	Pobre
Clorfenamina	1,40	28	Pobre	47	Pobre
Dextrometorfano	1,50	33	Muy pobre	49	Pobre
Ascorbato de sodio	1,25	20	Justo	28	Excelente
Lactosa	1,20	17	Justo	26	Excelente
Aspartamo	1,39	28	Pobre	38	Justo
Fosfato tricalcico	1,54	35	Muy pobre	49	Pobre
Citrato de Sodio	1,09	8	Excelente	26	Excelente
Sucralosa	1,29	22	Pasable	37	Justo
Metabisulfito de Na	1,19	16	Justo	32	Bueno
EDTA	1,09	8	Excelente	26	Excelente
Ácido cítrico	1,06	5	Excelente	25	Excelente
Premezcla	1,21	18	Justo	33	Bueno
Producto terminado	1,21	18	Justo	34	Bueno
Piloto Micro	1,21	18	Justo	35	Bueno
Piloto Tamizado	1,21	18	Justo	34	Bueno

**Tabla 9:** Propiedades de Flujo de los materiales según HR, IC y ángulo de reposo.

### 6.2.1.2 Distribución de tamaño de partícula de PAs

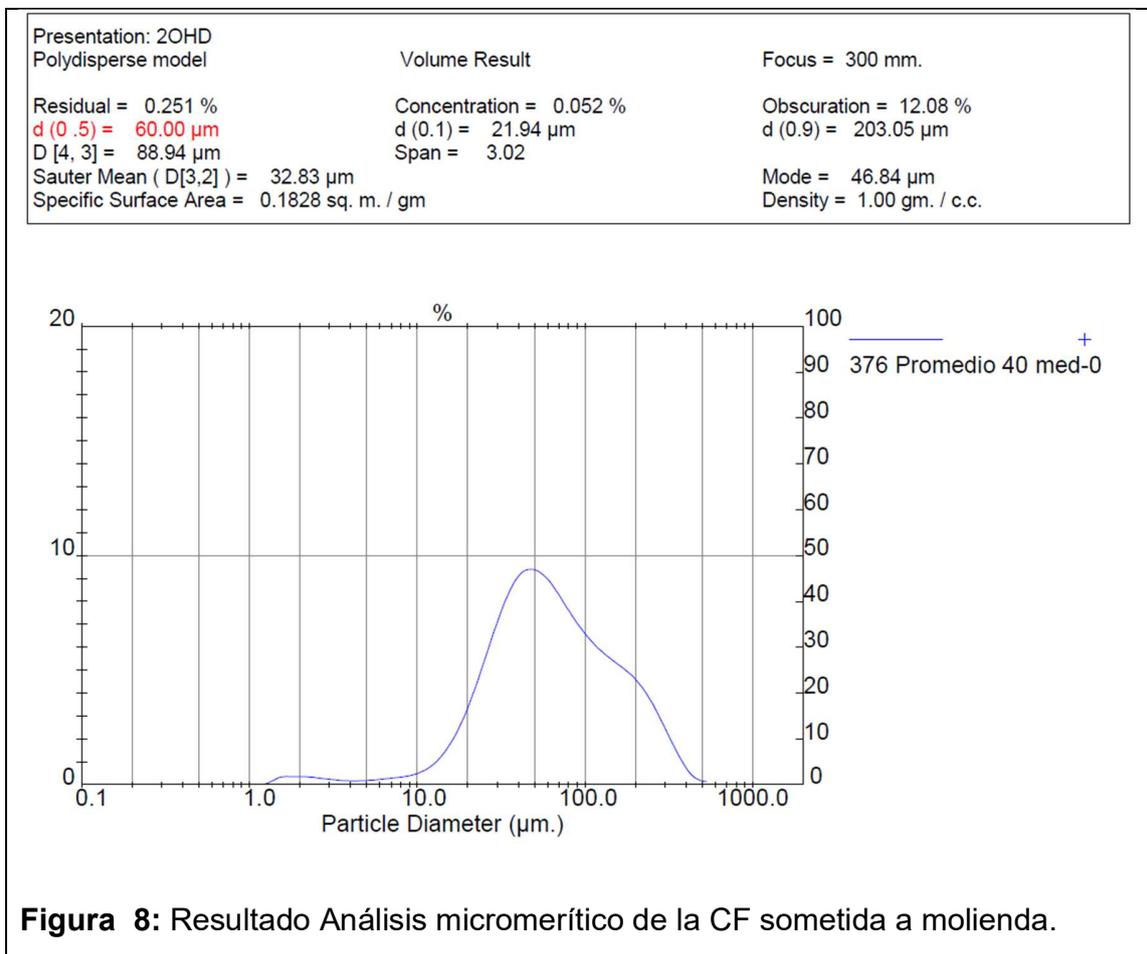
En la **Figura 7** se observa el histograma de DTP tanto de los PAs presentes en el PAES como del componente mayoritario que es la lactosa, se aprecia que el PA con mayor DTP es la CF teniendo esta un tamaño promedio de 224  $\mu\text{m}$ , en comparación del dextrometorfano y paracetamol que tienen tamaños medios de 122 y 130  $\mu\text{m}$  respectivamente, valores más cercanos al valor medio de la lactosa que es de 147  $\mu\text{m}$  (ver Anexo 2), valor similar al que entrega el fabricante de este excipiente, que menciona que su D50 es de 130  $\mu\text{m}$  [8]. Esta similitud en el tamaño de los otros 2 activos del PAES con el de la lactosa explicaría que sea más fácil el mezclado de estos activos en comparación con la CF, la cual posee un tamaño de partícula que se aleja demasiado del valor medio del de la lactosa.



**Figura 7:** Histogramas de DTP de los PAs del PAES y de la lactosa obtenidos por análisis de tamizado.

Debido al mayor tamaño promedio de la CF, respecto a los otros activos se decide someterla a molienda en Molino Fitzpatrick (modelo DASO-6, Canadá) por 10 minutos a 5000 RPM y tamizar por malla 40, para disminuir su tamaño medio y DTP. Debido a la dificultad que presenta la carga estática de la muestra de CF molida para determinar su tamaño por tamizado, se envía la muestra para análisis externo mediante dispersión de luz dinámica (DLS).

La **Figura 8**, muestra los resultados de DLS de CF sometida a molienda. El tamaño medio (d50) disminuye de un valor de 325,02  $\mu\text{m}$ , determinado por tamizado, a un valor de 60  $\mu\text{m}$ , determinado por DLS.



**Figura 8:** Resultado Análisis micromerítico de la CF sometida a molienda.

### **6.2.2 Medio Ambiente (MA):**

Se verificó que las condiciones ambientales en la sala de fabricación del producto estuvieran dentro de lo especificado en el Máster de fabricación: Diferencia de presión de la sala con el exterior 0,18 pulgadas de agua (Valor de aceptación >0,02 pulgadas de agua), temperatura de la sala 23°C (valor de aceptación  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) y humedad porcentual de 40% (valor permitido < 60 %) por lo que el ítem MA se descarta como una posible causa en este problema de uniformidad.

### **6.2.3 Máquina:**

Hay tres equipos que se utilizan para la elaboración de los PAES en el laboratorio:

- Mezclador planetario (Hobart, M-800, USA)
- Mezclador Cónico (Bachiller, ELICOMAX, España)
- Transferidor de Polvo(53 EQX, TECNOFARMA, Italia)

Se revisó la mantención de los equipos, que la capacidad de carga sea la correcta según literatura y fabricante, así como el diseño del mezclador.

#### **6.2.3.1 Mantención:**

Los tres equipos contaban con sus mantenciones y funcionaban de acuerdo a especificaciones, excepto que al comparar la especificación del mezclador cónico con lo que se ubicaba en planta, se encontró que este no poseía el desterrador, y que el equipo presentaba una soldadura en donde este se solía encontrar, cosa que no aparece en la hoja de vida del equipo. No se menciona la razón por la que tuvo que ser removido ni cuando, pero al revisar lo que se realizaba en las mantenciones, se estima que fue retirado aproximadamente en el año 2013, ya

que desde ese año solo aparece la mantención de 2 de los 3 motores que presentaba el equipo cuando fue instalado en el año 2004.

En el caso del transferidor de polvo, este se encuentra trabajando de manera óptima, aunque durante la fabricación de los diferentes PAES se observó que este se saturaba, pero tanto los operarios como el fabricante, mencionan que es normal en este tipo de equipos que hacen la transferencia del polvo por tramos. Este equipo fue el último en incorporarse en el proceso de fabricación de los PAES, con el objetivo de optimizar la carga del mezclador cónico y disminuir el tiempo total del proceso. Para determinar el impacto que presentaría en la calidad del producto, el laboratorio realizó un análisis de riesgo, el cual arrojó que no tendría mayor impacto en la calidad del producto, pues el polvo sufriría un proceso de mezclado en el mezclador cónico, por lo que se descarta como una causa en problema de uniformidad de mezclado.

#### **6.2.3.2 Carga del mezclador:**

Se verificó la capacidad de carga de los mezcladores. El mezclador cónico se debe cargar como capacidad máxima hasta la última hélice del tornillo quede visible unos 15 a 30 cm por sobre la superficie del polvo, cosa que se puede observar en la **Figura 9(a)**. La literatura menciona que el mezclador planetario se debe usar a 2/3 de su capacidad, como se puede observar en la **Figura 9(b)**. El problema, es que este mezclador presenta zonas muertas en las que el polvo no se mezcla, esto se puede evidenciar, gracias a las zonas que quedan blancas sin teñir en la base del mezclador (ver **Figura 9(c)**). Estas zonas muertas en el mezclador utilizado para las premezclas, sumado a los resultados obtenidos del análisis de uniformidad de mezclado del polvo, en esta etapa, son indicadores de que el equipo no es óptimo para esta tarea o que tiempo de mezclado no es el óptimo en esta etapa.



(a)



(b)

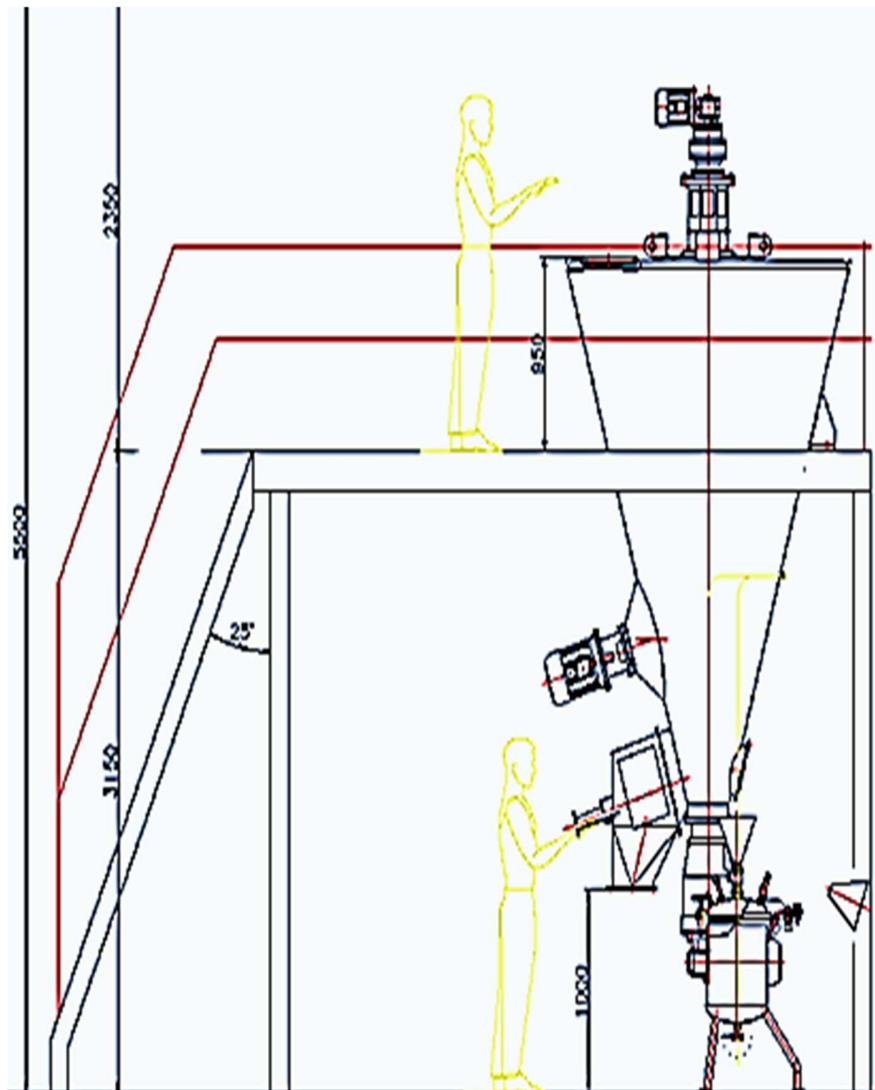


(c)

**Figura 9:** (a) Nivel del polvo en el mezclador cónico. (b) Volumen que ocupa el polvo de la premezcla en el mezclador planetario. (c) Zonas del polvo de la premezcla a las que no llegó colorante en el mezclador planetario (zonas muertas), señaladas con los óvalos rojos.

### **6.2.3.3 Diseño del mezclador:**

El mezclador cónico fue diseñado para la fabricación única y exclusiva de los PAES y se instaló en el año 2004 (ver **Figura 10**). Como se mencionó en el punto de la mantención de los equipos el mezclador cónico no presentaba el desterronador con el cual fue diseñado e instalado. La función del desterronador es aportar cizalla al mezclado, rompiendo grumos que podría tener el material. Al consultar con el fabricante, menciona que la calidad del mezclado no debería verse afectada, siempre y cuando no haya líquidos en la mezcla y que debería estar óptimo si solo se mezclan polvos secos que no sufran fenómenos de carga eléctrica que haga que se aglomeren entre ellos, esto último se debería de ver reducido, pues en la formula del producto, se incluye dióxido de silicio como lubricante, lo que debería de disminuir la carga estática del polvo. También mencionan que el equipo tiene capacidad de distribuir de manera homogénea cantidades de hasta 1 parte en 1.000.000, con un RSD de hasta un 1% en 10 minutos de mezclado. Cosa que no se estaría logrando en este proceso, lo que indicaría que es necesario determinar el tiempo óptimo de mezclado en esta etapa.



**Figura 10:** Plano de instalación del mezclador Cónico.

El mezclador planetario, se utiliza principalmente para el amasado de productos que involucran una mezcla de fases, como lo sería una granulación húmeda pero no es lo ideal para la mezcla de polvos secos, esto se pudo observar en los resultados de la uniformidad de mezclado de esta etapa (premezcla 1) y también que el equipo presenta zonas muertas. Al ser un equipo en el cual se puede reducir la escala, se decidió hacer pruebas a nivel piloto para intentar optimizar esta etapa y verificar si es idóneo para la realización de la primera dilución de la clorfenamina.

#### **6.2.4 Mano de obra:**

##### **6.2.4.1 Capacitación:**

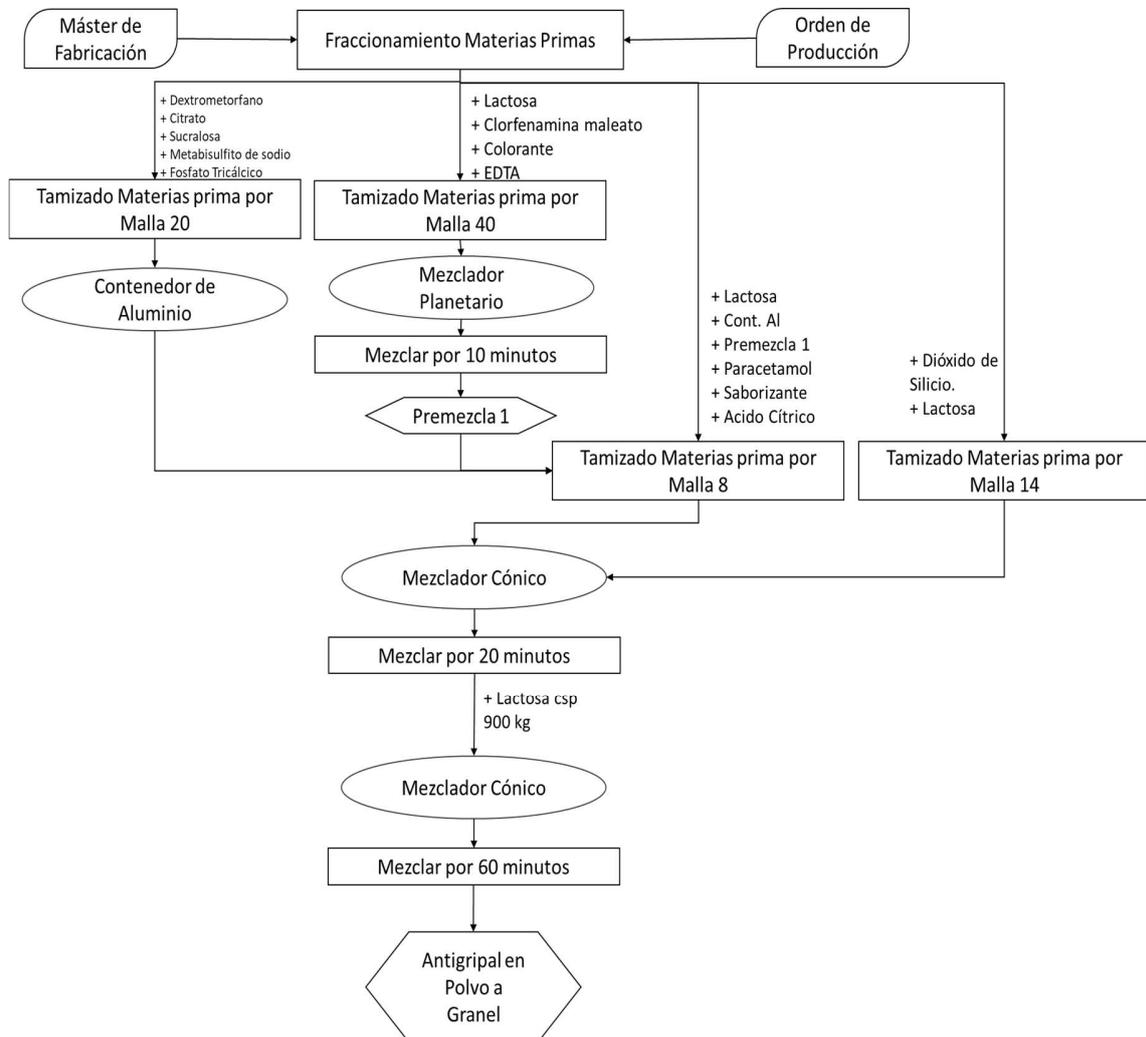
Se verificó que todos los operarios que participaban en la fabricación de los PAESs estuvieran capacitados, de manera presencial se verificó que seguían las instrucciones dadas en el master de fabricación, por lo que se descarta este punto como causa probable.

#### **6.2.5 Método**

Se evaluó el tanto el método de fabricación y el método analítico de valoración de CF:

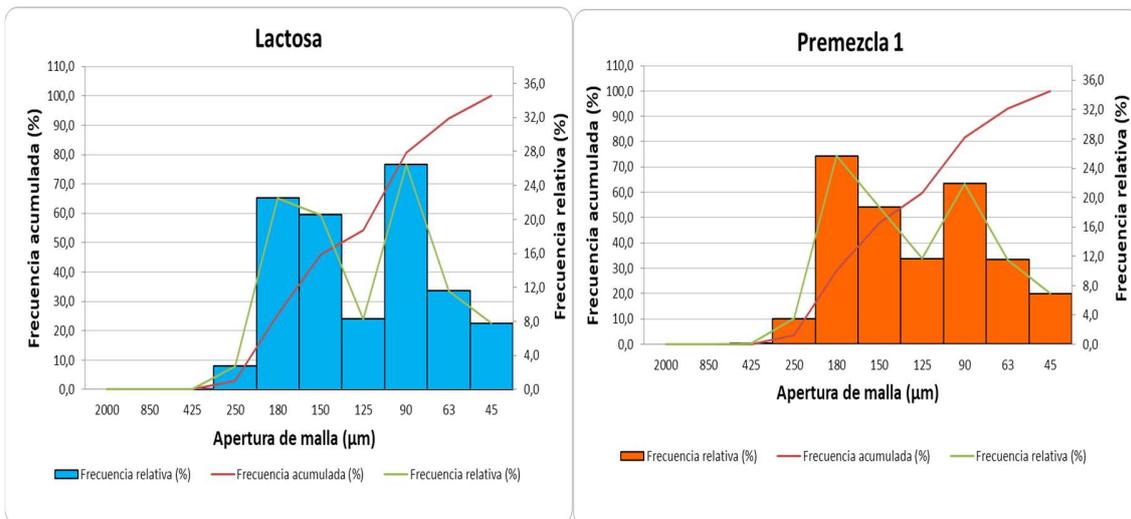
### 6.2.5.1 Método de fabricación:

La **Figura 11** muestra el diagrama de flujo de fabricación de PAES



**Figura 11:** Diagrama de fabricación PAES en estudio.

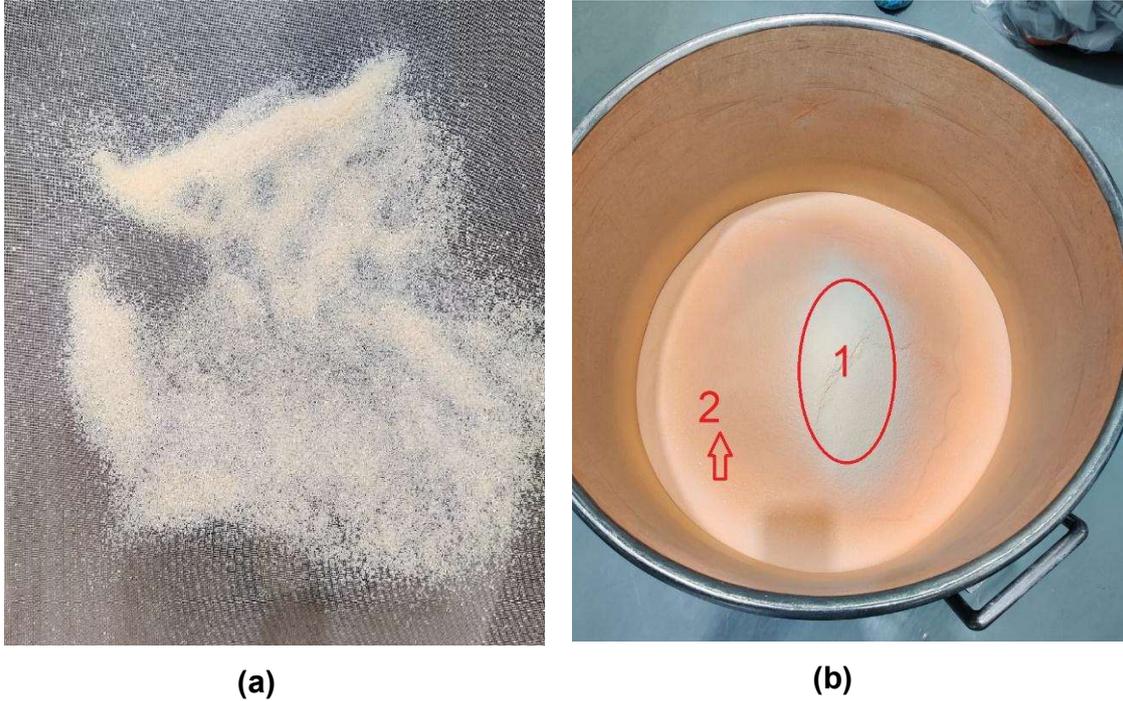
La **Figura 12** muestra la gráfica de la DTP tanto de la premezcla 1 (presentada en la **Figura 11**), como de la lactosa. Se observa que tienen un comportamiento similar, debido a que la premezcla 1 es en un 95,5 % lactosa.



**Figura 12:** Histograma DTP Premezcla 1 del PAE y de la Lactosa

Se considera que el **tiempo de mezclado** juega un rol importante en la uniformidad de CF en polvo a granel.

El tiempo de mezclado de la primera dilución de la clorfenamina, (Premezcla 1 de la **Figura 11**) con lactosa en el mezclador planetario, se fija en 10 minutos, basado en que el polvo se ve de un color anaranjado uniforme, lo que indicaría que la CF se encuentra uniformemente distribuida, pero no se tiene certeza de aquello. Se ha visto durante la fabricación, que habían cristales de CF que no mantenían la coloración, debido a que no pasaban con facilidad el tamiz de malla 40 (ver **Figura 13 a**), tamizado por malla 40 antes del primer mezclado en mezclador planetario de la **Figura 11**) los cuales eran molidos con una poruña sobre el tamiz, para que así pudieran pasar a través de la malla. Esto hacía que la CF previamente teñida se separara del colorante quedando una porción de la CF sin teñir (ver **Figura 13 b**).



**Figura 13:** (a): Cristales de clorfenamina que eran demasiado gruesos para pasar a través del tamiz de malla 40. (b): Polvo de la premezcla antes de ser mezclado en el mezclador planetario; siendo 1: la porción de clorfenamina que se separó del colorante cuando se pasó por malla n°40 y 2: la porción de clorfenamina que si se tiño y mantuvo la tinción al pasar por el tamiz.

Debido a que no existe certeza de que el polvo que resulta de la primera dilución de CF obtenida de la premezcla 1 (ver **Figura 11**) se encuentre homogéneo, es que se tomaron 10 muestras del polvo y se analizaron para revisar su uniformidad, obteniéndose valores de RSD de 14,4 % y 14,2% lo que indica que el polvo no está homogéneo en esta etapa (ver Anexo 4).

Al comparar la forma en la que se agrega la CF con el método de fabricación de los otros PAES del laboratorio, se identificó que el producto que presenta menos problemas para pasar el test de uniformidad divide la cantidad total de CF en dos porciones y se diluyen con 25 kg de lactosa cada porción.

Al revisar los máster de fabricación de otros PAES se encontró que el resto de los puntos correspondiente al Método de fabricación: “el orden de adición de los productos al mezclador”, “velocidad de Mezclado” y “transferencia al Mezclador” son similares y/o iguales en todos los PAES, inclusive en los que no presentan problemas en la prueba de uniformidad de unidades de dosificación, por lo que estos ítems se descartan como posibles causas de la falla.

#### **6.2.5.2 Método de valoración de CF:**

Se evaluó el método analítico de CF, respecto al efecto del número de inyecciones. En los lotes piloto se hicieron tres inyecciones por muestra. Este se comparó con un producto PAES, de la competencia, con la misma cantidad de CF declarada, que no presenta problemas para aprobar el test de uniformidad de contenido (ref USP 43). El análisis ANOVA, (ver Anexo 4: Análisis y resultado de uniformidad clorfenamina en premezcla 1 del PAES sin intervención).

	<b>HOJA DE TRABAJO ANALITICO</b>	Código	HTA-01
		Emisión por	

Nombre Producto:	Mezcla PACS	Fecha Inicio Analisis:	27/09/2022
Código Granel:	N/A	Fecha Término Analisis:	28/09/2022
Serie:	214 109	Análisis según Especificación N°:	
N° Analisis:	N/A	Nombre Analista:	MIRKO PARRA
Código EEE:	N/A	Cantidad recibida:	
Zona / Tiempo	N/A	Material de envase	
Fecha Muestreo:	N/A		

**Pesos Estandar**

Fecha: 2021.09.27  
 Hora: 13:15:39  
 Tipo de balanza: PM ZIMMAYA 4Y  
 Usuario: usuario pelado TP. Peru  
 Producto:   
 Producto Resultado actual ST1 40.019 mg  
 40.019 mg  
 Producto Resultado actual ST2 40.075 mg  
 40.075 mg

**Datos Estandar**

- potencia = 98,57 % T.
- lote = V-002/2021
- Estandar de Trabajo.

**preparación STD**

40ms → Matraz 100 ml / Alícuota 10 ml / Matraz 250 ml / Alícuota 10 ml / Matraz

[1] STD (mg/ml)

$$\begin{aligned}
 STD 1 &= \frac{40,019 \text{ [mg]} \times 10 \text{ [ml]} \times 10 \text{ [ml]} \times 0,9857}{100 \text{ [ml]} \times 250 \text{ [ml]} \times 50 \text{ [ml]}} \\
 &= 3,1557 \times 10^{-3} \text{ [mg/ml]} \times 100 \\
 &= 0,3156 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 STD 2 &= \frac{40,075 \text{ [mg]} \times 10 \text{ [ml]} \times 10 \text{ [ml]} \times 0,9857}{100 \text{ [ml]} \times 250 \text{ [ml]} \times 50 \text{ [ml]}} \\
 &= 3,1601 \times 10^{-3} \text{ mg/ml} \times 100 \\
 &= 0,3160 \%
 \end{aligned}$$

Pesos

Muestras

PH L 2114109 con  
FR NUS para noche  
27.09.2021 14:32  
M1 284.8 mg  
Signature

27.09.2021 14:35  
M2 284.8 mg  
Signature

27.09.2021 14:40  
M3 285.0 mg  
Signature

27.09.2021 14:43  
M4 284.8 mg  
Signature

27.09.2021 14:46  
M5 284.9 mg  
Signature

27.09.2021 14:50  
M6 284.7 mg  
Signature

27.09.2021 14:54  
M7 284.8 mg  
Signature

27.09.2021 14:57  
M8 285.0 mg  
Signature

27.09.2021 15:03  
M9 285.0 mg  
Signature

27.09.2021 15:06  
M10 284.8 mg  
Signature

Preparación Muestras

Peso teorico (285mg) → Matraz 250ml  
Alicuota 10ml

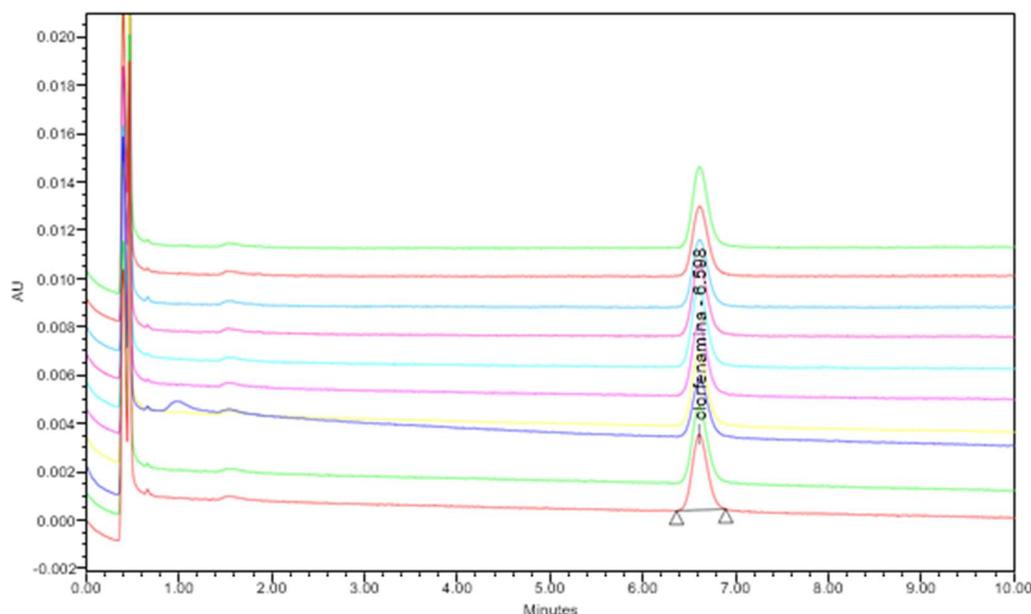
↓  
Matraz 50ml

Recobro. [ 98 - 102% ]

Area Std 1 x peso std x 100

Area Std 2 x peso std x 100

=



Sample Name: M1 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 15:17:02 CLT; Vial: 1:A,4; Injection:  
 Sample Name: M2 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 15:27:35 CLT; Vial: 1:A,5; Injection:  
 Sample Name: M3 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:21:01 CLT; Vial: 1:A,6; Injection:  
 Sample Name: M4 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:31:33 CLT; Vial: 1:A,7; Injection:  
 Sample Name: M5 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:42:03 CLT; Vial: 1:A,8; Injection:  
 Sample Name: M6 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:52:36 CLT; Vial: 1:B,1; Injection:  
 Sample Name: M7 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:03:08 CLT; Vial: 1:B,2; Injection:  
 Sample Name: M8 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:13:38 CLT; Vial: 1:B,3; Injection:  
 Sample Name: M9 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:24:10 CLT; Vial: 1:B,4; Injection:  
 Sample Name: M10 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:34:43 CLT; Vial: 1:B,5; Injection:

### Peak Summary with Statistics

Name: clorfenamina

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	M1 PM1 21H109	1-A,4	1	clorfenamina	6.596	36235	100.00	3134	4.0	mg
2	M2 PM1 21H109	1-A,5	1	clorfenamina	6.596	36520	100.00	3144	4.0	mg
3	M3 PM1 21H109	1-A,6	1	clorfenamina	6.606	27284	100.00	2364	2.3	mg
4	M4 PM1 21H109	1-A,7	1	clorfenamina	6.597	34101	100.00	2946	3.8	mg

Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID 1298  
 Page: 1 of 2

Project Name: I+D 2021\09 Septiembre\mirko briones  
 Date Printed: 24-09-2021  
 16:34:08 America/Santiago

**Peak Summary with Statistics**  
**Name: clorfenamina**

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
5	M5 PM1 21H109	<a href="#">I-A,8</a>	1	clorfenamina	6.594	33637	100.00	2915	3.7	mg
6	M6 PM1 21H109	<a href="#">I-D,1</a>	1	clorfenamina	6.594	37603	100.00	3243	4.1	mg
7	M7 PM1 21H109	<a href="#">I-D,2</a>	1	clorfenamina	6.599	33787	100.00	2922	3.7	mg
8	M8 PM1 21H109	<a href="#">I-D,3</a>	1	clorfenamina	6.603	31642	100.00	2738	3.5	mg
9	M9 PM1 21H109	<a href="#">I-D,4</a>	1	clorfenamina	6.603	32518	100.00	2838	3.6	mg
10	M10 PM1 21H109	<a href="#">I-D,5</a>	1	clorfenamina	6.602	38628	100.00	3312	4.2	mg
Mean					6.599				3.7	
Std. Dev.					0.004				0.5	
% RSD					0.06				14.4	

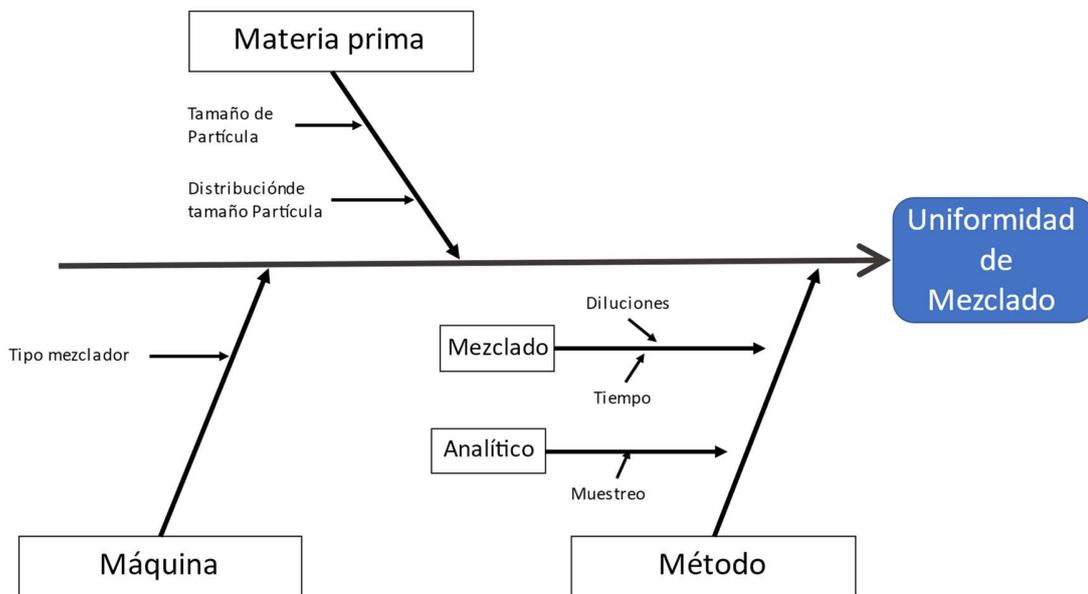
Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID 1298  
 Page: 2 of 2

Project Name: I+D 2021\09 [Septiembre](#)\mirko briones  
 Date Printed: ~~2021~~  
 24-09-2021  
 16:34:08 America/Santiago

Anexo 5), muestra que no hay un efecto significativo en la CF medido debido al número de inyecciones. Basado en este resultado se descarta que la metodología analítica sea una causa del problema de uniformidad de contenido de CF.

### 6.2.6 Diagrama de Ishikawa modificado

Basado en las consideraciones anteriores se elaboró un segundo diagrama de Ishikawa, ver **Figura 14**, en este se descartaron los factores que se consideraron como “no críticos” luego del análisis. Para seguir evaluando la criticidad de los factores restantes se realizaron diferentes DoEs.



**Figura 14:** Diagrama de Ishikawa con las causas más probables del problema de uniformidad de CF en el PAES.

### 6.3 Evaluación de factores críticos que afectan la uniformidad de mezcla de CF mediante DoE

Debido a que durante el ensayo diagnóstico del punto 6.1 se encontró que la primera dilución de la CF con los 25 Kg de lactosa (premezcla 1 de la **Figura 11**) presentaba un alto RSD y al ser una etapa que se podía ensayar a una escala piloto, en el equipo ERWEKA (Modelo AR-402, con el módulo Planetary Stirrer, PRS.) se decidió realizar un DOE que buscaba disminuir este alto RSD y determinar los factores relevantes en la uniformidad de CF [tiempo de mezclado, fracción de CF en la premezcla respecto a la cantidad inicial (1/2 o 1/3) y tamaño medio de CF]. El DoE aplicado a escala piloto se describe en metodología 5.4.

En la **Tabla 10**, se muestra el DoE a escala piloto en mezclador planetario y los RSD obtenidos para CF.

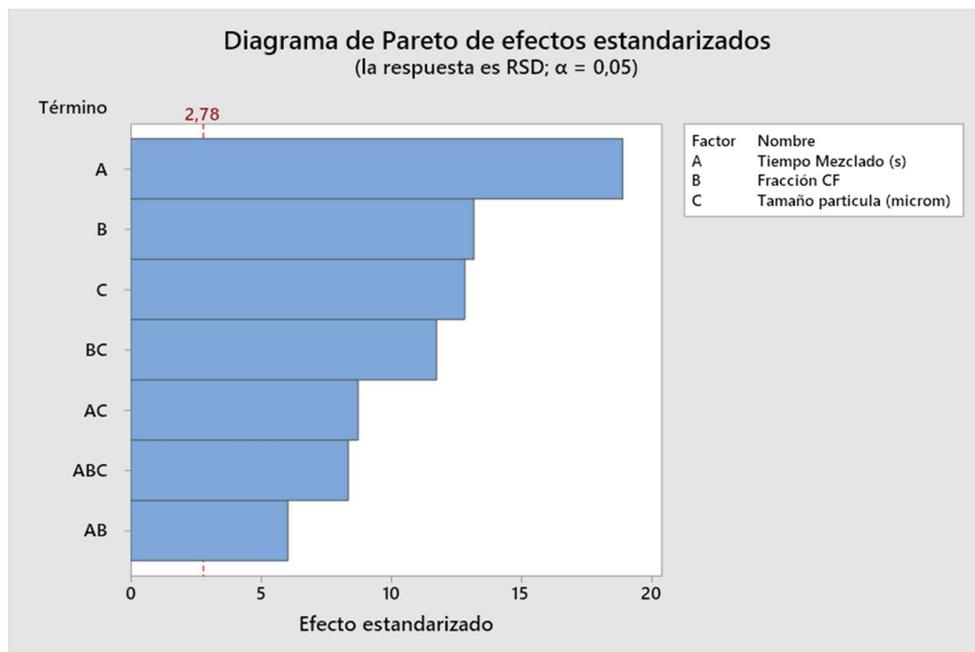
C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
OrdenEst	OrdenCorrida	PuntoCentral	Bloques	Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Particula (microm)	RSD
9	1	0	1	605	0,415	209	6,58
11	2	0	1	605	0,415	209	5,40
2	3	1	1	1200	0,330	63	4,76
6	4	1	1	1200	0,330	355	5,49
13	5	0	1	605	0,415	209	4,68
12	6	0	1	605	0,415	209	2,48
5	7	1	1	10	0,330	355	19,18
1	8	1	1	10	0,330	63	17,67
4	9	1	1	1200	0,500	63	8,64
10	10	0	1	605	0,415	209	2,56
7	11	1	1	10	0,500	355	59,87
8	12	1	1	1200	0,500	355	16,38
3	13	1	1	10	0,500	63	16,75

**Tabla 10:** Diseño y resultado del DOE 2<sup>3</sup>.

En la **Tabla 10** se puede apreciar que los ensayos que presentaron el RSD más alto correspondía a aquellos en las que las muestras se tomaron a los 10 segundos de mezclado (que simulaba un estado de total desmezclado). Se obtuvieron 6 combinaciones que cumplen con el criterio de uniformidad de RSD menor a 6% exigido por la USP 28 del 2005 [22]. Los valores de RSD menores a 3,0 se salen del intervalo de confianza presente en la **Figura 26** del Anexo 6 que va desde 3,90 a 22,33 % de RSD.

Al analizar el DOE 2<sup>3</sup> con Minitab, se obtiene el gráfico de Pareto (**Figura 15**), en el cual considera que todo valor de efecto estandarizado mayor a la línea de

referencia estadística (2,78 en este caso) se considera estadísticamente significativo. Se observa que los factores por si solos, como todas su combinaciones afectan de manera estadísticamente significativa la variable respuesta RSD, siendo el factor “tiempo de mezclado” el que afectaría de mayor manera la uniformidad del polvo y que tanto la “fracción” y el “tamaño” de clorfenamina utilizados incidirían de una manera similar.



**Figura 15:** Diagrama de Pareto para el RSD obtenido del DOE 2<sup>3</sup>.

En la **Figura 16**, se presenta la Gráfica de efectos principales para la RSD obtenida del DOE 2<sup>3</sup>. Se observa que el RSD de CF disminuye al aumentar el tiempo de mezclado, disminuir la fracción de CF y el tamaño de partícula. Lo cual se confirma con la **Figura 17**, en donde se aprecia que cuando se utiliza una fracción de 0,33 de la cantidad total de CF y un tiempo de mezclado de 1200 s se obtiene un menor RSD. Lo mismo ocurre cuando se utiliza una CF de 63  $\mu\text{m}$  y se mezcla durante 20 minutos (1200 s). Así como utilizar una CF de 63  $\mu\text{m}$  y una fracción de 0,33 y 0,5.

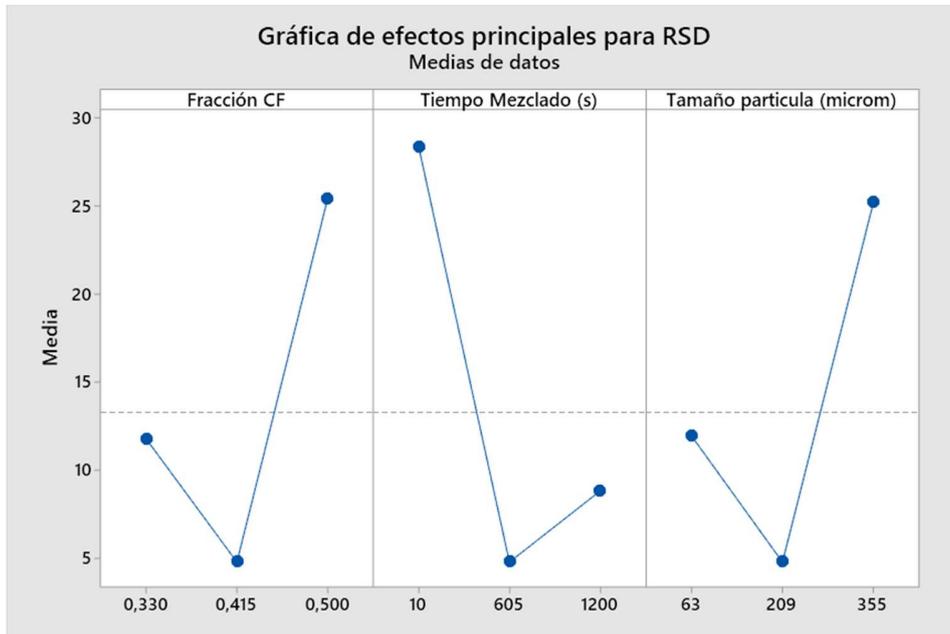


Figura 16: Gráfica de efectos principales para el RSD obtenido del DOE 2<sup>3</sup>.

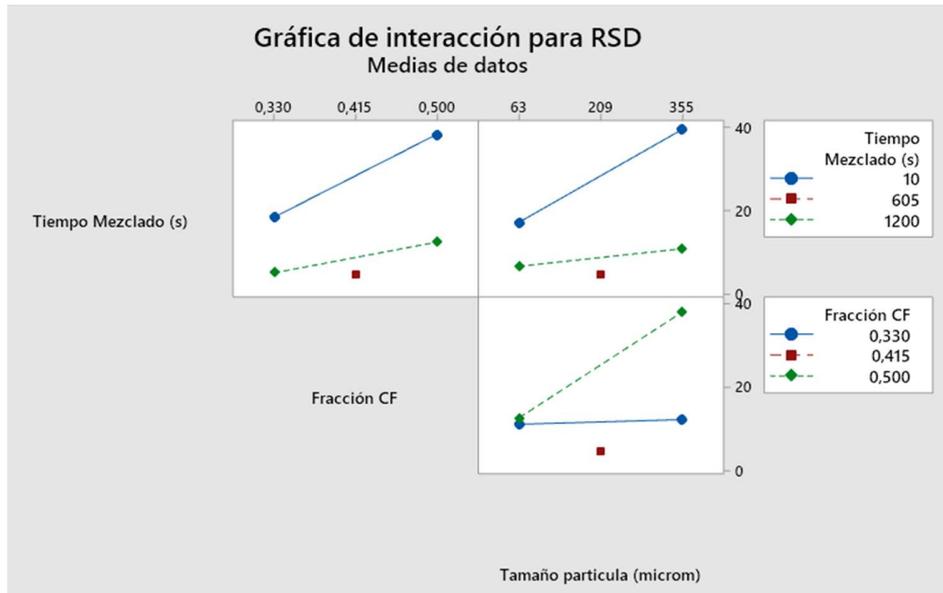


Figura 17: Gráfica de interacciones para RSD de DOE 2<sup>3</sup>.

#### **6.4 Evaluar el impacto de las modificaciones sobre el CV de CF, en tres lotes industriales.**

Con la información reunida en los puntos anteriores es que se decide hacer la siguiente modificación en el proceso de fabricación de tres lotes en la planta de PAES en estudio:

<b>Lote</b>	<b>Modificación</b>
<b>1 IM y 2 IM</b>	<b>Premezcla de CF:</b> Dividir la CF en dos porciones y diluirla en 25 kg de lactosa cada una. <b>Tiempo de mezclado:</b> Agregar 10 minutos al mezclado final en el mezclador Cónico. (70 minutos en total).
<b>3 IM</b>	<b>Modificar la clorfenamina:</b> Someter la CF a molienda en Molino Fitzpatrick (modelo DASO-6, Canadá) por 10 minutos a 5000 RPM y tamizar por malla 40. Antes de mezclar. <b>Premezcla de CF:</b> Dividir la CF en dos porciones y diluirla en 25 kg de lactosa cada una. <b>Tiempo de mezclado:</b> Agregar 10 minutos al mezclado final en el mezclador Cónico. (70 minutos en total).

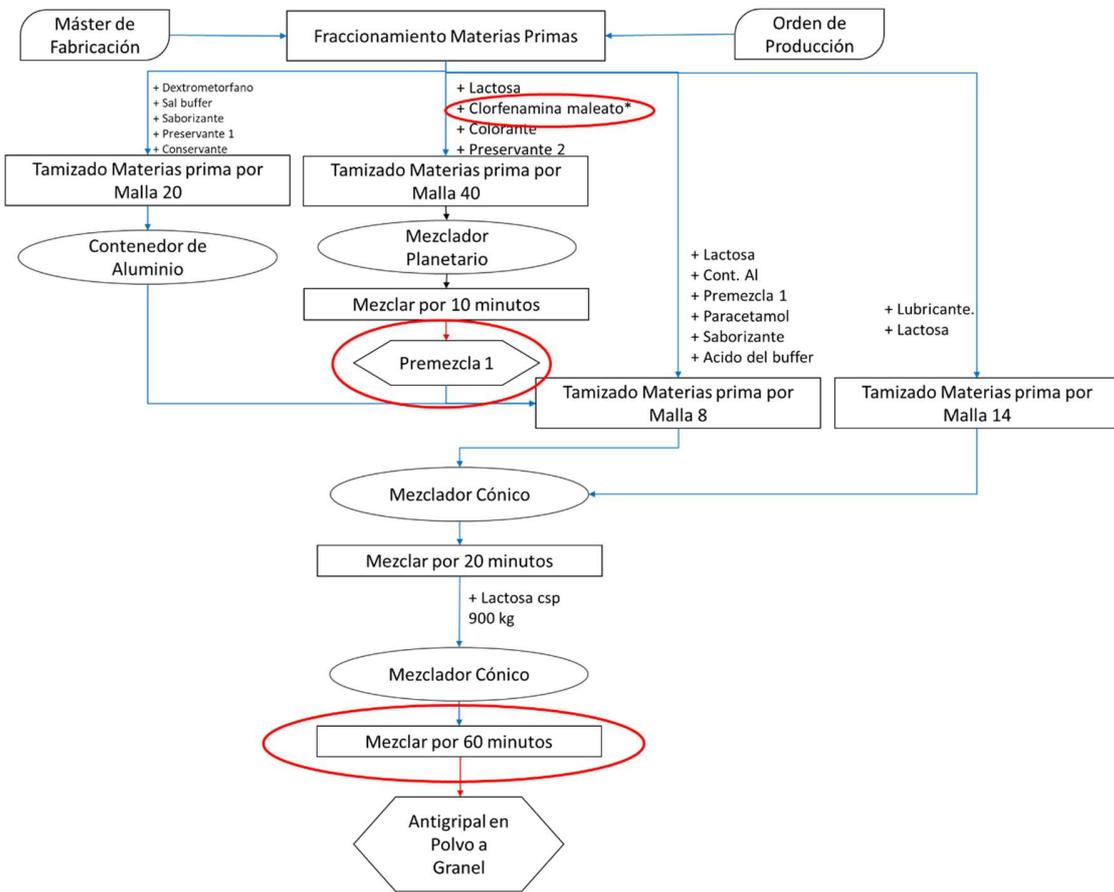
**Tabla 11:** Modificaciones realizadas en lotes industriales. La sigla “IM” hace alusión a “intervención en manufactura”.

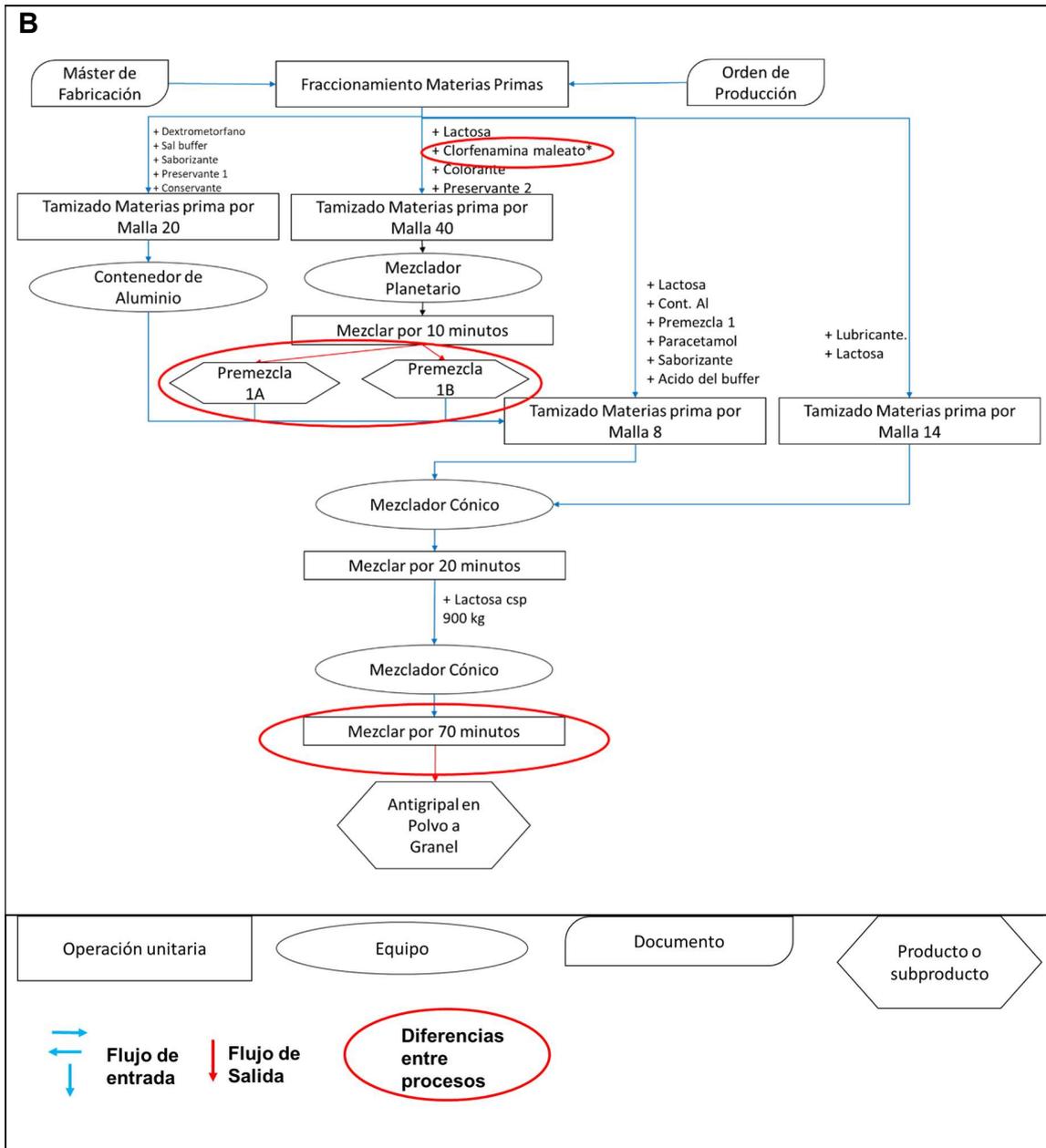
En la **Figura 18 A** se aprecia el proceso de fabricación del PAES que realiza el laboratorio y en la **Figura 18 B** se aprecia el proceso de fabricación del PAES de los LOTES IM del DOE industrial. Las modificaciones se resumen en una división de la CF en 2 fracciones y cada una se mezcla con 25 Kg de lactosa, 9g de colorante y 225 g de preservante 1, modificando así la concentración de la CF a la mitad en la primera premezcla de la **Figura 18 A**, pasando a ser 2 premezclas 1 (premezcla 1 A y premezcla 1 B) de la **Figura 18 B**. Junto al aumento de 10 minutos de mezclado en el mezclado final, pasando de 60 a 70 minutos. Junto a estas dos modificaciones, en el lote 3 IM, además se utilizó una CF que fue

sometida a molienda bajo las condiciones que se mencionan en la **Tabla 11**, para así disminuir su DTP, al igual que su tamaño de partícula, lo cual se corroboró en el punto **6.2.1.2**.

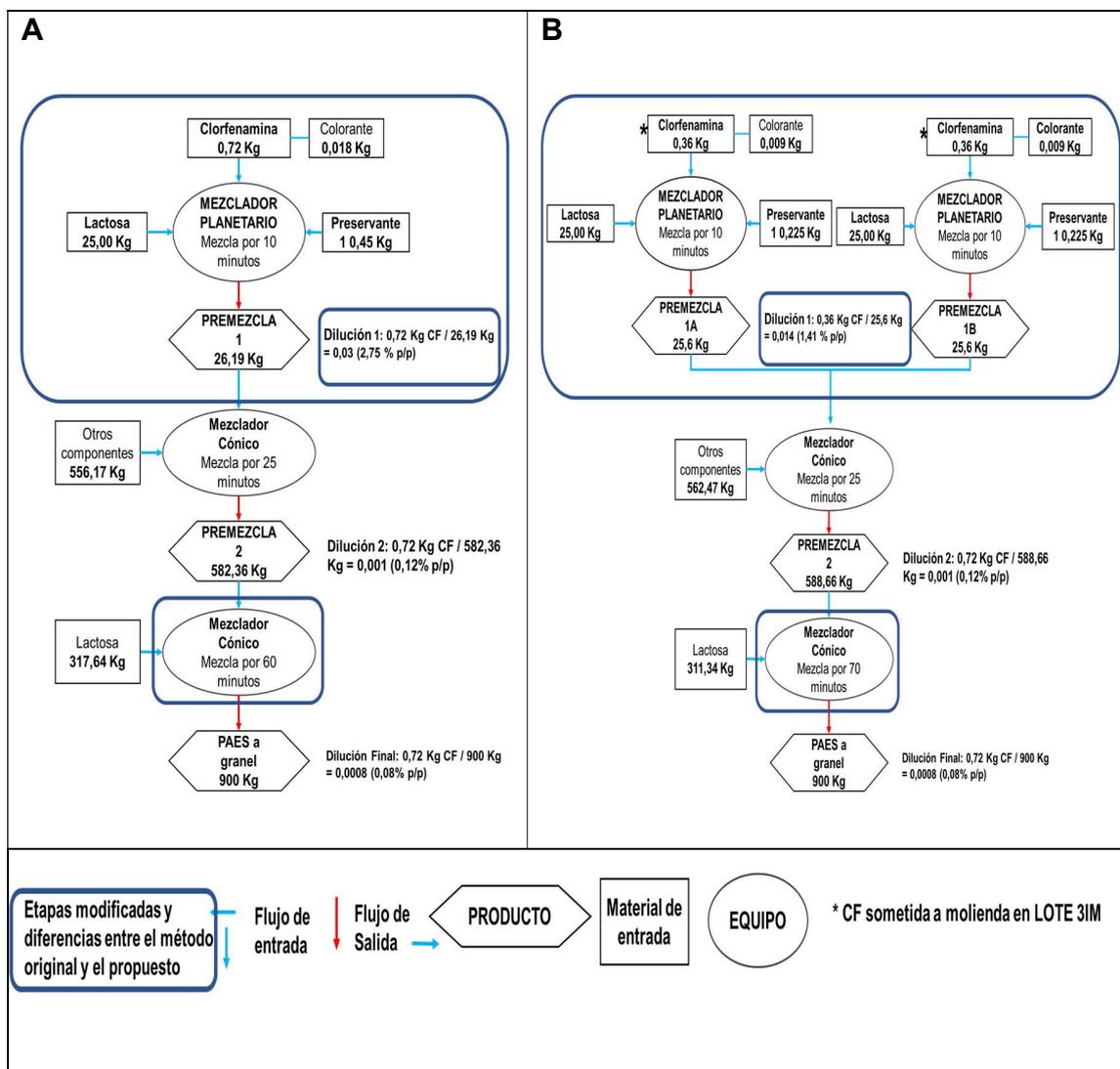
En la **Figura 19** se aprecian las diluciones que va sufriendo la CF, siendo la **Figura 19 A** las diluciones que sufre en el proceso de fabricación sin intervención y en la **Figura 19 B** se aprecian las diluciones que sufre la CF en la fabricación de los 3 LOTES IM, se aprecia que al pasar de una premezcla 1 (Premezcla 1 de la **Figura 18 A**) a dos premezclas 1 (premezcla 1 A y premezcla 1 B de la **Figura 18 B**) la primera dilución de CF disminuye desde un 2,75 % p/p a un 1,41 % p/p, para posteriormente pasar a 0,12 % p/p y finalmente a un 0,08 en el producto final en los procesos de fabricación.

A



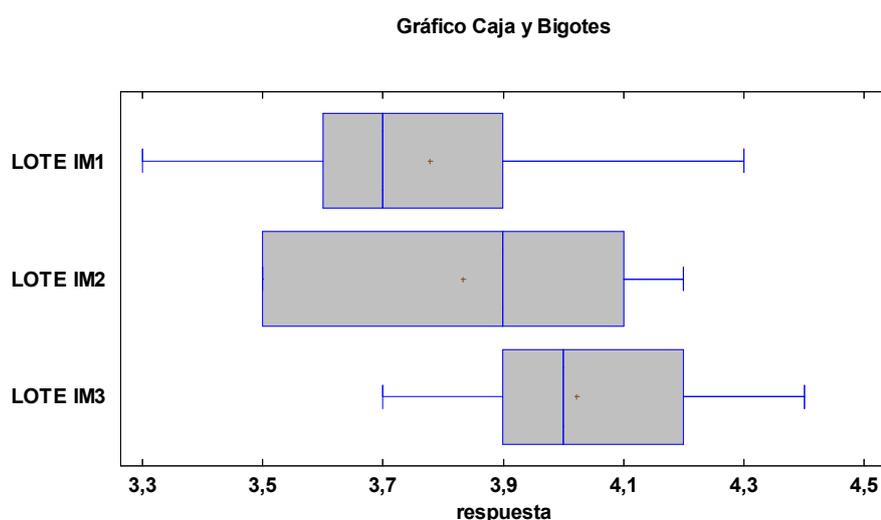


**Figura 18: A:** Proceso de fabricación del PAES realizado por el laboratorio.  
**B:** Proceso de fabricación del PAES de los LOTES IM del DOE industrial  
 \*utilizando una CF que ha sido sometida a molienda solo en el LOTE IM3.



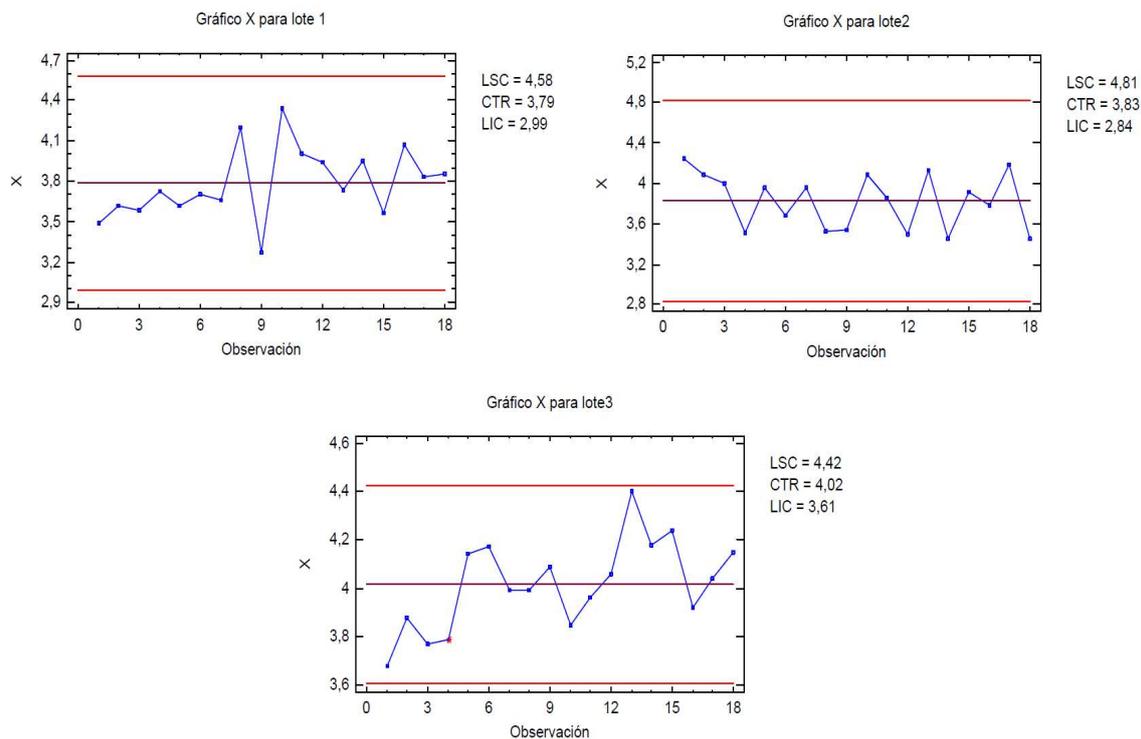
**Figura 19: A:** Diluciones que sufre la CF en el proceso de fabricación del PAES que realizaba el laboratorio. **B:** Diluciones que sufre la CF en los LOTES IM del DOE industrial. \*En el LOTE 3IM se utilizó la CF que había sido sometida a un proceso de molienda. Ver Anexo 7 para ver la **Figura 7B** con mayor detalle.

Los resultados de la valoración de las muestras de CF obtenidas de este DoE se encuentran en el Anexo 9. En la **Figura 20**, se muestra un gráfico de caja y bigotes de las valoraciones de clorfenamina en los LOTES IM. Para IM3 se obtiene un rango promedio de CF mayor que para IM1 e IM2, en un rango más estrecho, lo que indica que la aplicación de las tres intervenciones al proceso mejora la uniformidad de contenido de CF.



**Figura 20:** Gráfico de caja y bigotes de los valores de mg de clorfenamina / 5g PAES obtenidas de los lotes IM.

En el **Anexo 10** que corresponde a los resultados de la prueba de uniformidad de contenido bajo los criterios de las BP del 2004 <sup>[5]</sup> USP 28 del 2008 <sup>[22]</sup> y USP 43 del 2021 <sup>[21]</sup> USP 28 muestra que los 3 lotes IM pasan la prueba de uniformidad bajo estos 3 criterios de aceptación. Pero adicionalmente, se observa en los gráficos de control de los lotes IM, ver **Figura 21**, que IM3, es el único en que el intervalo de control corresponde a los valores deseados para la prueba (3,6 a 4,4 mg de CF/5g de PAES).



**Figura 21:** Gráfico X de individuos para las 18 muestras de los LOTES IM 1,2 y 3.

Por lo anteriormente expuesto, se concluye que para cumplir con los criterios de aceptación de uniformidad de contenido de la USP 43, deben introducirse la modificaciones de proceso realizadas en el LOTE IM3.

## 7 CONCLUSIONES

1. A partir del diagrama de Ishikawa y gracias a lo obtenido de los DOEs es que las causas más probables del problema de uniformidad de CF en los PAES serían: el tamaño de partícula de CF, así como su DTP, el método de muestreo del producto a granel y el método de fabricación del PAES, concretamente en el tiempo final del mezclado y en cuantas fracciones se separa la CF en la primera dilución (primera premezcla)
2. Modificar el muestreo de las muestras a lo largo de toda la descarga (1 de cada tacho descargado) es más representativo del valor real que tomar 3 muestras al inicio, 4 al medio y 3 al final de la descarga.
3. Basado en los resultados de los DoEs tanto a nivel piloto en el mezclador planetario como en el DoE industrial en el mezclador Cónico, el reducir el tamaño de partícula de la CF a uno con un tamaño medio de 60  $\mu\text{m}$ , dividir la cantidad total inicial de CF en dos partes para así tener dos diluciones iniciales (dos premezclas 1) en el mezclador planetario y aumentar el tiempo final de mezclado a 70 minutos permiten mejorar la uniformidad de CF en polvo a granel del PAES.
4. El utilizar una CF con un tamaño medio de 60  $\mu\text{m}$ , dividir la CF en dos premezclas iniciales en el mezclador planetario y aumentar el tiempo de mezclado final a 70 minutos en el mezclador cónico, permiten que se obtenga un producto a granel cuya uniformidad de CF puede cumplir el criterio de aceptación actual del producto, correspondiente al de la USP 28 del 2005 <sup>[22]</sup> e incluso al criterio más actualizado perteneciente al de la USP 43 del 2021 <sup>[21]</sup>.

## 8 REFERENCIAS

1. Alyami, H., Dahmash, E., Bowen, J., and Mohammed, A. (2017). An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. *PloS one*, 12 (6), 1-19.
2. Aponte, O., Díaz, B., & Huertas, C. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, 31 (134), 68-78.
3. Aulton, M. E. (2004). *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2da. Ed., pp. 183-197). Reino Unido.
4. Avellant, J. (2008). *Why Quality by Design an Executive's Guide to the FDA's Quality by Design*. G. Cerulean Associates LLC.
5. British Pharmacopoeia Commission. (2003). *British pharmacopoeia 2004*. Stationery Office. (1era. Ed., pp. A273-A274). Reino Unido.
6. Chlorpheniramine (OTC). [Medscape Drugs & Diseases]. Consultado el día 4 de abril del 2021 de la World Wide Web: <https://reference.medscape.com/drug/chlortrimeton-chlorpheniramine-343386>
7. Deveswaran, R., Bharath, S., Basavaraj, B., Sindhu, A., Sharon, F., and Madhavan, V. (2009). Concepts and techniques of pharmaceutical powder mixing process: A current update. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2, (2), 245-249.
8. DFE, Alemania. Consultado el día 5 de abril del 2021 de la World Wide Web: <https://dfepharma.com/excipients/lactopress-spray-dried/>
9. E. Bachiller B, S.A. Barcelona, España. Consultado el día 5 de abril del 2021 de la World Wide Web: <https://bachiller.com/es/mezclador-conico-vertical-eliconomix/>.

10. FDA. (2003, octubre). Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment. Guidance for industry, pp. 7 - 9. 2022, marzo 27, De fda.gov Base de datos.
11. Fukuda, I., Pinto, C., Moreira, C., Saviano, A., and Lourenço, F. (2018). Design of experiments (DoE) applied to pharmaceutical and analytical quality by design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54 (especial), 1-16.
12. Gómez J. (2016) Caracterización granulométrica de un producto comercial en polvo (suplemento dietario) y evaluación de la capacidad de dispersión en agua. (Trabajo de grado para optar por el título de pregrado en química farmacéutica). Universidad de ICESI. Colombia.
13. Instituto de Salud Pública de Chile. Registro Sanitario. Consultado el día 7 de abril del 2021 de la World Wide Web: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl>
14. ISPE Product Quality Lifecycle Implementation (PQLI). (2011). Part 2 - Product Realization using Quality by Design (QBD): Illustrative Example. EE. UU: ISPE.
15. Kukkar, V., Anand, V., Kataria, M., Gera, M., and Choudhury, P. (2008). Mixing and formulation of low dose drugs: underlying problems and solutions. *Thai J Pharm Sci*, 32 (3-4), 43-58.
16. Mohamed H. Fayed Paul E.; Atiemo-Obeng, V.; Kresta, S. (2004) *Handbook of Industrial mixing: science and practice*.
17. Pramod, K., Tahir, M., Charoo, N., Ansari, S. & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, p.129.
18. Robertson, I., Tiwari, S., and Cabelka, T. (2012). Applying quality by design for extended release hydrophilic matrix tablets. *Pharmaceutical Technology*, 36 (10), 106-116.
19. Rocha, H., Cuadro, J., and Mora, C. (2013). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 42 (2), 190-214.

20. United States Pharmacopeia. USP 43–NF 38 General Chapter 1174 Powder Flow. (2020). [USP]. Consultado el día 4 de abril del 2021 de la World Wide Web: <https://online.uspnf.com>.
21. United States Pharmacopeia. USP 43–NF 38 General Chapter 905 Uniformity of Dosage Units. (2020). [USP]. Consultado el día 4 de abril del 2021 de la World Wide Web: [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-BA3755E4-77AA-4DEB-8FE2-4FC78C587E9E\\_1\\_en-US](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-BA3755E4-77AA-4DEB-8FE2-4FC78C587E9E_1_en-US).
22. United States Pharmacopeia. USP28–NF 23 General Chapter 905 Uniformity of Dosage Units. (2005). [Pharmacopeia online]. Consultado el día 4 de abril del 2021 de la World Wide Web: <http://uspbpep.com/search.asp>.
23. Volonté, M., and Quiroga, P. (2013). Libros de Cátedra: Análisis farmacéutico. Editorial de la Universidad de la Plata.
24. Wu, L., Chen, J., and Hussain, H. (2000). Dry blending process scale-up for a very low dose drug candidate. *Aaps Pharmscitech*, 1 (3), 5.
25. Yu, L., Amidon, G., Khan, M., Hoag, S., Polli, J., Raju, G. & Woodcock, J. (2014, Mayo 23). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The APPS Journal*, 16. 2021, Octubre 01, De NCBI Base de datos.

## 9 ANEXOS

### 9.1 Anexo 1: Método HPLC de los PAES

<b>Condiciones cromatográficas</b>	
<b>Equipo</b>	U.P.L.C.
<b>Columna</b>	ACQUITY UPLC BEH C8, 100 x 2,1 mm (1,7 µm) o similar.
<b>Detector</b>	Arreglo de Diodos.
<b>Temperatura Columna</b>	35° C.
<b>Temperatura muestras</b>	10° C.
<b>Longitud de onda</b>	272 nm para identificar peak de Paracetamol, Dextrometorfano Bromhidrato y Clorfenamina maleato.
<b>Solvente</b>	Solución de ácido fórmico en agua al 0,25 % V/V.
<b>Fase móvil</b>	Metanol: Solución A (en gradiente).
<b>Solución A</b>	Solución de ácido tricloroacético en agua al 0,15 % V/V.
<b>Volumen de Inyección</b>	2,0 µL.
<b>Tiempo Corrida</b>	15 minutos.







Material	EDTA					
Tamiz	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz con muestra (g)	Peso retenido (g)	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada (%)	
10 (2,0mm)	386,24	386,24	0,00	0,0	0,0	
20 (850 µm)	331,34	331,39	0,05	0,1	0,1	
40 (425 µm)	306,70	311,95	5,25	10,5	10,6	
60 (250 µm)	287,95	306,02	18,07	36,1	46,7	
80 (180 µm)	240,39	251,38	10,99	22,0	68,7	
100 (150 µm)	280,39	284,96	4,57	9,1	77,9	
120 (125 µm)	279,05	281,95	2,90	5,8	83,7	
170 (90 µm)	273,11	277,04	3,93	7,9	91,5	
230 (63 µm)	269,85	271,59	1,74	3,5	95,0	
325 (45 µm)	268,96	270,22	1,26	2,5	97,5	
base	440,12	441,42	1,30	2,6	100,1	

Material	EDTA					
Nº de malla	luz malla	Fraccmasa	diám. Prom.	Dpim*xi	xi/Dpim	xi/(Dpim) <sup>3</sup>
	Dpi, mm	ret, xi	del incr. Dpim, mm			
10	2,000	0,000				
20	0,850	0,001	1,425	0,001	0,001	0,000276
40	0,425	0,106	0,638	0,067	0,166	0,407465
60	0,250	0,361	0,338	0,122	1,070	9,390589
80	0,180	0,220	0,215	0,047	1,021	22,087822
100	0,150	0,091	0,165	0,015	0,553	20,302053
120	0,125	0,057	0,138	0,008	0,418	22,108536
170	0,090	0,078	0,108	0,008	0,728	62,970374
230	0,063	0,034	0,077	0,003	0,446	76,223239
325	0,045	0,027	0,054	0,001	0,492	168,556676
100	0,147	0,006	0,096	0,001	0,060	6,555628
fondo		0,025				
		<b>Dp =</b>	<b>0,280</b>	<b>(mm)</b>		<b>280,49 (um)</b>

Material	Aspartamo					
Tamiz	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz con muestra (g)	Peso retenido (g)	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada (%)	
10 (2,0mm)	386,24	386,24	0,00	0,0	0,0	
20 (850 µm)	331,34	331,45	0,11	0,2	0,2	
40 (425 µm)	306,70	307,55	0,85	1,7	1,9	
60 (250 µm)	287,95	288,66	0,71	1,4	3,3	
80 (180 µm)	240,39	243,85	3,46	6,9	10,3	
100 (150 µm)	280,39	283,28	2,89	5,8	16,0	
120 (125 µm)	279,05	281,07	2,02	4,0	20,1	
170 (90 µm)	273,11	284,08	10,97	21,9	42,0	
230 (63 µm)	269,85	281,05	11,20	22,4	64,4	
325 (45 µm)	268,96	282,79	13,83	27,7	92,1	
base	440,12	444,24	4,12	8,2	100,3	

Material	Aspartamo					
Nº de malla	luz malla	Fraccmasa	diám. Prom.	Dpim*xi	xi/Dpim	xi/(Dpim) <sup>3</sup>
	Dpi, mm	ret, xi	del incr. Dpim, mm			
10	2,000	0,000				
20	0,850	0,002	1,425	0,003	0,001	0,000688
40	0,425	0,018	0,638	0,011	0,028	0,068416
60	0,250	0,015	0,338	0,005	0,043	0,378191
80	0,180	0,069	0,215	0,015	0,321	6,953827
100	0,150	0,058	0,165	0,009	0,349	12,813146
120	0,125	0,040	0,138	0,005	0,290	15,322572
170	0,090	0,218	0,108	0,023	2,031	175,709377
230	0,063	0,222	0,077	0,017	2,908	496,911041
325	0,045	0,277	0,054	0,015	5,127	1758,098889
100	0,147	0,006	0,096	0,001	0,060	6,555628
fondo		0,081				
		<b>Dp =</b>	<b>0,114</b>	<b>(mm)</b>		<b>114,14 (um)</b>

Material	Fosfato Tricálcico				
Tamiz	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz con muestra (g)	Peso retenido (g)	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada (%)
10 (2,0mm)	386,23	386,23	0,00	0,0	0,0
20 (850 µm)	331,29	331,34	0,05	0,1	0,1
40 (425 µm)	306,64	306,93	0,29	0,6	0,7
60 (250 µm)	287,93	288,26	0,33	0,7	1,3
80 (180 µm)	240,38	267,54	27,16	54,3	55,7
100 (150 µm)	280,39	281,39	1,00	2,0	57,7
120 (125 µm)	279,03	279,09	0,06	0,1	57,8
170 (90 µm)	273,11	280,62	7,51	15,0	72,8
230 (63 µm)	269,83	281,30	11,47	22,9	95,7
325 (45 µm)	268,96	271,03	2,07	4,1	99,9
base	440,16	440,20	0,04	0,1	100,0

Material	Fosfato Tricálcico					
Nº de malla	luz malla	Fraccmasa	diám. Prom.	Dpim*xi	xi/Dpim	xi/(Dpim) <sup>3</sup>
	Dpi, mm	ret, xi	del incr. Dpim, mm			
10	2,000	0,000				
20	0,850	0,001	1,425	0,001	0,001	0,000346
40	0,425	0,006	0,638	0,004	0,009	0,022396
60	0,250	0,007	0,338	0,002	0,020	0,171750
80	0,180	0,543	0,215	0,117	2,528	54,678694
100	0,150	0,020	0,165	0,003	0,121	4,454017
120	0,125	0,001	0,138	0,000	0,009	0,461793
170	0,090	0,150	0,108	0,016	1,398	120,953459
230	0,063	0,229	0,077	0,018	3,000	512,605027
325	0,045	0,041	0,054	0,002	0,767	263,022447
100	0,147	0,006	0,096	0,001	0,060	6,555628
fondo		0,001				
			<b>Dp =</b>	<b>0,164</b>	<b>(mm)</b>	<b>164,29 (um)</b>

Material	Metabisulfito de Na				
Tamiz	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz con muestra (g)	Peso retenido (g)	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada (%)
10 (2,0mm)	386,21	386,21	0,00	0,0	0,0
20 (850 µm)	331,34	331,47	0,13	0,3	0,3
40 (425 µm)	306,68	307,45	0,77	1,5	1,8
60 (250 µm)	287,98	291,55	3,57	7,1	8,9
80 (180 µm)	240,41	247,03	6,62	13,2	22,2
100 (150 µm)	280,41	285,77	5,36	10,7	32,9
120 (125 µm)	279,10	284,02	4,92	9,8	42,7
170 (90 µm)	273,16	284,73	11,57	23,1	65,9
230 (63 µm)	269,89	277,19	7,30	14,6	80,5
325 (45 µm)	268,97	274,20	5,23	10,5	90,9
base	440,16	444,38	4,22	8,4	99,4

Material	Metabisulfito de Na					
Nº de malla	luz malla	Fraccmasa	diám. Prom.	Dpim*xi	xi/Dpim	xi/(Dpim) <sup>3</sup>
	Dpi, mm	ret, xi	del incr. Dpim, mm			
10	2,000	0,000				
20	0,850	0,003	1,425	0,004	0,002	0,000904
40	0,425	0,015	0,638	0,010	0,024	0,059811
60	0,250	0,072	0,338	0,024	0,213	1,868865
80	0,180	0,133	0,215	0,029	0,620	13,405210
100	0,150	0,108	0,165	0,018	0,654	24,012864
120	0,125	0,099	0,138	0,014	0,720	38,087986
170	0,090	0,233	0,108	0,025	2,166	187,429941
230	0,063	0,147	0,077	0,011	1,920	328,147846
325	0,045	0,105	0,054	0,006	1,949	668,423042
100	0,147	0,006	0,096	0,001	0,060	6,555628
fondo		0,085				
			<b>Dp =</b>	<b>0,153</b>	<b>(mm)</b>	<b>153,45 (um)</b>



Material	Sucralosa				
Tamiz	Peso Tamiz (g)	Peso tamiz con muestra (g)	Peso retenido (g)	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada (%)
10 (2,0mm)	386,21	386,23	0,02	0,0	0,0
20 (850 µm)	331,34	331,36	0,02	0,0	0,1
40 (425 µm)	306,68	306,85	0,17	0,3	0,4
60 (250 µm)	287,94	288,55	0,61	1,2	1,6
80 (180 µm)	240,38	243,19	2,81	5,6	7,3
100 (150 µm)	280,40	285,48	5,08	10,2	17,4
120 (125 µm)	279,10	283,89	4,79	9,6	27,0
170 (90 µm)	273,16	285,43	12,27	24,5	51,5
230 (63 µm)	269,89	280,92	11,03	22,1	73,6
325 (45 µm)	268,98	278,07	9,09	18,2	91,8
base	440,12	443,90	3,78	7,6	99,3

Material	Sucralosa					
Nº de malla	luz malla	Fraccmasa	diám. Prom.	Dpim*xi	xi/Dpim	xi/(Dpim) <sup>3</sup>
	Dpi, mm	ret, xi	del incr. Dpim, mm			
10	2,000	0,000				
20	0,850	0,000	1,425	0,001	0,000	0,000139
40	0,425	0,003	0,638	0,002	0,005	0,013210
60	0,250	0,012	0,338	0,004	0,036	0,319458
80	0,180	0,057	0,215	0,012	0,263	5,692418
100	0,150	0,102	0,165	0,017	0,620	22,767624
120	0,125	0,096	0,138	0,013	0,701	37,096528
170	0,090	0,247	0,108	0,027	2,298	198,849732
230	0,063	0,222	0,077	0,017	2,903	496,017555
325	0,045	0,183	0,054	0,010	3,389	1162,220265
100	0,147	0,006	0,096	0,001	0,060	6,555628
fondo		0,076				
		<b>Dp =</b>	<b>0,112</b>	<b>(mm)</b>		<b>111,68 (um)</b>

**9.3 Anexo 3:** Resultados medición ángulos de reposo de los materiales del PAES.

<b>Material</b>	<b>Ácido cítrico</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	25,76	109,91	25,11
2	25,22	110,6	24,52
3	25,71	111,91	24,68
<b>Promedio</b>	<b>24,77</b>		

<b>Material</b>	<b>Noscapina</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	52,82	127,33	39,68
2	52,76	126,64	39,80
3	53,67	131,08	39,31
<b>Promedio</b>	<b>39,60</b>		

<b>Material</b>	<b>Clorfenamina</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	57,75	106,8	47,24
2	57,89	110,2	46,41
3	57,14	108,1	46,59
<b>Promedio</b>	<b>46,75</b>		

<b>Material</b>	<b>Citrato de Sodio</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	26,76	108,11	26,34
2	27,22	110,6	26,21
3	25,71	111,71	24,72
<b>Promedio</b>	<b>25,75</b>		

<b>Material</b>	<b>Cafeína anhidra</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	83,48	138,73	50,28
2	83,63	136,13	50,86
3	82,77	137,43	50,30
<b>Promedio</b>	<b>50,48</b>		

<b>Material</b>	<b>Paracetamol</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	78,21	138,12	48,56
2	74,52	141,55	46,48
3	77,23	142,31	47,34
<b>Promedio</b>	<b>47,46</b>		

<b>Material</b>	<b>Ascorbato de Sodio</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	29,89	110,22	28,47
2	28,96	110,3	27,70
3	30,78	111,273	28,95
<b>Promedio</b>	<b>28,38</b>		

<b>Material</b>	<b>Lactosa</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	31,27	128,29	25,99
2	29,52	127,33	24,88
3	32,59	124,93	27,55
<b>Promedio</b>	<b>26,14</b>		

<b>Material</b>	<b>Aspartamo</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	55,12	147,31	36,81
2	55,87	131,76	40,30
3	53,17	147,69	35,75
<b>Promedio</b>	<b>37,62</b>		

<b>Material</b>	<b>Dextrometorfano</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	79,26	139,1	48,73
2	79,33	137,62	49,06
3	80,62	136,23	49,81
<b>Promedio</b>	<b>49,20</b>		

<b>Material</b>	<b>Fosfato Tricalcico</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	80,21	139,12	49,07
2	80,52	141,55	48,69
3	80,23	143,31	48,23
<b>Promedio</b>	<b>48,66</b>		

<b>Material</b>	<b>Sucralosa</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	53,12	141,22	36,95
2	54,87	138,76	38,34
3	53,17	147,69	35,75
<b>Promedio</b>	<b>37,02</b>		

<b>Material</b>	<b>Metabisulfito de Sodio</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	45,12	148,34	31,31
2	45,87	136,56	33,89
3	45,17	148,95	31,24
<b>Promedio</b>	<b>32,15</b>		

<b>Material</b>	<b>EDTA</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	28,66	110,46	27,43
2	26,42	112,38	25,18
3	25,71	114,94	24,10
<b>Promedio</b>	<b>25,57</b>		

<b>Material</b>	<b>Premezcla</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	46,42	150,34	31,70
2	47,65	142,56	33,76
3	46,37	151,95	31,40
<b>Promedio</b>	<b>32,29</b>		

<b>Material</b>	<b>PT PAES</b>		
Medición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo Reposo

1	51,22	158,64	32,85
2	55,65	154,76	35,72
3	53,37	162,95	33,23
<b>Promedio</b>	<b>33,93</b>		

<b>Material</b>	<b>Piloto Micro</b>		
Medición	Altura (mm)	Díámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	55,22	160,34	34,56
2	54,65	152,56	35,62
3	55,37	161,95	34,36
<b>Promedio</b>	<b>34,85</b>		

<b>Material</b>	<b>Piloto Tamizado</b>		
Medición	Altura (mm)	Díámetro (mm)	Ángulo Reposo
1	54,22	162,64	33,69
2	54,65	153,85	35,39
3	55,26	164,98	33,82
<b>Promedio</b>	<b>34,30</b>		

9.4 **Anexo 4:** Análisis y resultado de uniformidad clorfenamina en premezcla 1 del PAES sin intervención.

HOJA DE TRABAJO ANALITICO		Código	HTA 01
		Embebido por	
Nombre Producto:	premezcla PAES	Fecha Inicio Análisis:	27/09/2022
Código Granel:	N/A	Fecha Término Análisis:	28/09/2022
Serie:	214 109	Análisis según Especificación N°:	
N° Análisis:	N/A	Nombre Analista:	MIRKO PIRES
Código EEE:	N/A	Cantidad recibida:	
Zona / Tiempo	N/A	Material de envase	
Fecha Muestreo:	N/A		

**Pesos Estandar**

Fecha 2021.09.27  
 Hora 13:15:39  
 Tipo de balanza PM 214109 MYA 4Y  
 Usuario Usuario Protocolo TP. PIR  
 Producto  
 Resultado actual STA 40.019 mg  
 Producto  
 Resultado actual ST2 40.075 mg

**Datos Estandar**

- potencia = 98,57 % T.  
 - lote : U-002/2021  
 - Estandar de Trabajo.

**preparación STD**

40ms → Matraz 100 mL + 10 mL Alícuota + Matraz 250 mL + 10 mL Alícuota + Matraz

[ ] STD (mg/mL)

$$\begin{aligned}
 STD 1 &= \frac{40,019 \text{ [mg]} \times 10 \text{ [mL]} \times 10 \text{ [mL]} \times 0,9857}{100 \text{ [mL]} \times 250 \text{ [mL]} \times 50 \text{ [mL]}} \\
 &= 3,1557 \times 10^{-3} \text{ [mg/mL]} \times 100 \\
 &= 0,3156 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 STD 2 &= \frac{40,075 \text{ [mg]} \times 10 \text{ [mL]} \times 10 \text{ [mL]} \times 0,9857}{100 \text{ [mL]} \times 250 \text{ [mL]} \times 50 \text{ [mL]}} \\
 &= 3,1601 \times 10^{-3} \text{ mg/mL} \times 100 \\
 &= 0,3160 \%
 \end{aligned}$$

Pesos

Muestras

PH L 2114109 con  
FP files para noche  
27.09.2021 14:32

M1

284.8 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:35

M2

284.8 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:40

M3

285.0 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:43

M4

284.8 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:46

M5

284.9 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:50

M6

284.7 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:54

M7

284.8 mg

Signature

.....

27.09.2021 14:57

M8

285.0 mg

Signature

.....

27.09.2021 15:03

M9

285.0 mg

Signature

.....

27.09.2021 15:06

M10

284.8 mg

Signature

.....

Preparación Muestras

Peso teorico (285mg) → Matraz 250ml <sup>Alcohol 100%</sup>

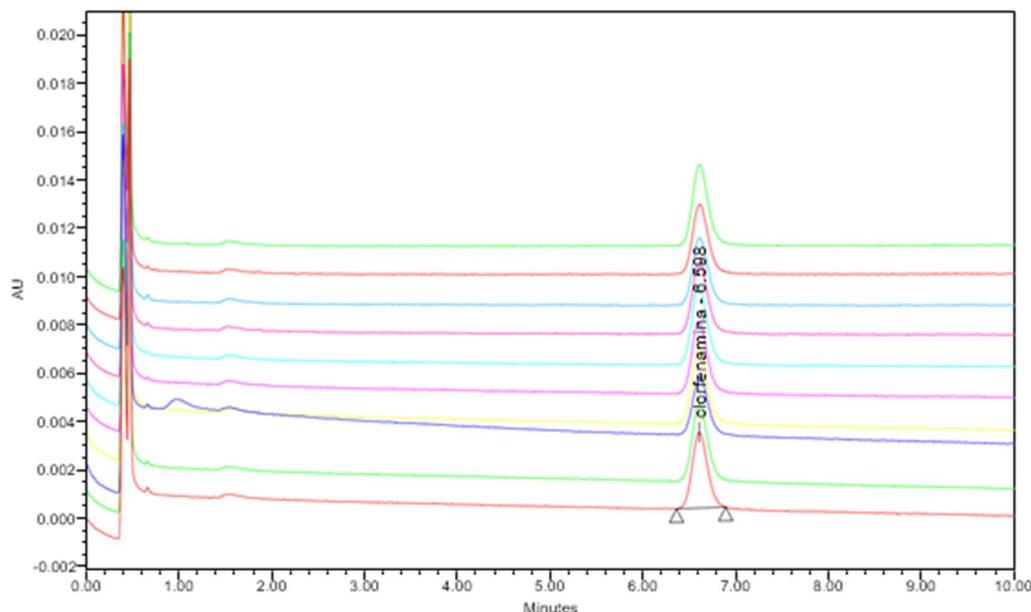
↓  
Matraz 50ml

Recobro [ 98 - 102% ]

Area Std 1 x peso std 2 x 100

Area Std 2 x peso std 1 x 1

=



- Sample Name: M1 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 15:17:02 CLT; Vial: 1:A,4; Injection:  
 — Sample Name: M2 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 15:27:35 CLT; Vial: 1:A,5; Injection:  
 — Sample Name: M3 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:21:01 CLT; Vial: 1:A,6; Injection:  
 — Sample Name: M4 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:31:33 CLT; Vial: 1:A,7; Injection:  
 — Sample Name: M5 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:42:03 CLT; Vial: 1:A,8; Injection:  
 — Sample Name: M6 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 16:52:36 CLT; Vial: 1:B,1; Injection:  
 — Sample Name: M7 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:03:08 CLT; Vial: 1:B,2; Injection:  
 — Sample Name: M8 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:13:38 CLT; Vial: 1:B,3; Injection:  
 — Sample Name: M9 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:24:10 CLT; Vial: 1:B,4; Injection:  
 — Sample Name: M10 PM1 21H109; Date Acquired: 23-09-2021 17:34:43 CLT; Vial: 1:B,5; Injection:

**Peak Summary with Statistics**  
Name: clorfenamina

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	M1 PM1 21H109	1-A,4	1	clorfenamina	6.598	36235	100.00	3134	4.0	mg
2	M2 PM1 21H109	1-A,5	1	clorfenamina	6.598	36520	100.00	3144	4.0	mg
3	M3 PM1 21H109	1-A,6	1	clorfenamina	6.606	27284	100.00	2364	2.3	mg
4	M4 PM1 21H109	1-A,7	1	clorfenamina	6.597	34101	100.00	2946	3.8	mg

Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID 1298  
 Page: 1 of 2

Project Name: I+D 2021\09 Septiembre\mirko briones  
 Date Printed: 24-09-2021  
 16:34:08 America/Santiago

**Peak Summary with Statistics**  
Name: clorfenamina

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height	Amount	Units
5	M5 PM1 21H109	<a href="#">I-A,8</a>	1	clorfenamina	6.594	33637	100.00	2915	3.7	mg
6	M6 PM1 21H109	<a href="#">I-D,1</a>	1	clorfenamina	6.594	37603	100.00	3243	4.1	mg
7	M7 PM1 21H109	<a href="#">I-D,2</a>	1	clorfenamina	6.599	33787	100.00	2922	3.7	mg
8	M8 PM1 21H109	<a href="#">I-D,3</a>	1	clorfenamina	6.603	31642	100.00	2738	3.5	mg
9	M9 PM1 21H109	<a href="#">I-D,4</a>	1	clorfenamina	6.603	32518	100.00	2838	3.6	mg
10	M10 PM1 21H109	<a href="#">I-D,5</a>	1	clorfenamina	6.602	38628	100.00	3312	4.2	mg
Mean					6.599				3.7	
Std. Dev.					0.004				0.5	
% RSD					0.06				14.4	

Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID 1298  
 Page: 2 of 2

Project Name: I+D 2021\09 [Septiembre](#)\mirko briones  
 Date Printed: ~~2021~~  
 24-09-2021  
 16:34:08 America/Santiago

**9.5 Anexo 5:** Resultado ANOVA de la valoración de dos lotes pilotos de PAES fabricados con una CF molida y con una CF tal cual viene desde el proveedor y resultado de prueba d uniformidad de contenido a un PAES de la competencia. Ensayos realizados para evaluar el método analítico.

mg Clorfenamina /5g PAES 30 1,00 1,00 0,35

**Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)**

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	1,23	9	0,14	802,41	<0,0001
Muestra N°	1,23	9	0,14	802,41	<0,0001
Error	3,4E-03	20	1,7E-04		
Total	1,23	29			

Test:LSD Fisher Alfa=0,05 DMS=0,02221

Error: 0,0002 gl: 20

Muestra N°	Medias	n	E.E.	
M2	3,47	3	0,01	A
M5	3,49	3	0,01	A
M4	3,56	3	0,01	B
M3	3,64	3	0,01	C
M7	3,65	3	0,01	C
M9	3,72	3	0,01	D
M1	3,80	3	0,01	E
M10	3,84	3	0,01	F
M8	3,88	3	0,01	G
M6	4,18	3	0,01	H

Medias con una letra común no son significativamente diferentes (p > 0,05)

**Figura 22:** ANOVA de mg Clorfenamina / 5g PAES del Piloto con clorfenamina del proveedor.

mg Clorfenmina / 5 g PAES 30 1,00 0,99 0,27

**Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)**

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	0,41	9	0,05	460,16	<0,0001
Muestra N°	0,41	9	0,05	460,16	<0,0001
Error	2,0E-03	20	1,0E-04		
Total	0,42	29			

Test:LSD Fisher Alfa=0,05 DMS=0,01703

Error: 0,0001 gl: 20

Muestra N°	Medias	n	E.E.	
M1	3,54	3	0,01	A
M2	3,58	3	0,01	B
M5	3,61	3	0,01	C
M3	3,62	3	0,01	C
M4	3,64	3	0,01	D
M9	3,71	3	0,01	E
M8	3,79	3	0,01	F
M10	3,83	3	0,01	G
M6	3,84	3	0,01	G
M7	3,89	3	0,01	H

Medias con una letra común no son significativamente diferentes (p > 0,05)

**Figura 23:** ANOVA de mg Clorfenamina / 5g PAES del Piloto con clorfenamina Micro.

Resultado Uniformidad PAES de Competencia		
Muestra	mg CF/5g de PAES	% DECLARADO
<b>M1</b>	3,80	95,00%
<b>M2</b>	4,20	105,00%
<b>M3</b>	4,20	105,00%
<b>M4</b>	4,00	100,00%
<b>M5</b>	3,80	95,00%
<b>M6</b>	4,10	102,50%
<b>M7</b>	3,90	97,50%
<b>M8</b>	3,70	92,50%
<b>M9</b>	4,20	105,00%
<b>M10</b>	4,20	105,00%
<b>Promedio</b>	4,01	100,25 %
<b>RSD</b>	4,9 %	

**9.6 Anexo 6 :** Resultados DOE 2<sup>3</sup> a escala piloto de la primera premezcla (dilución que sufre la CF) e intervalo de confianza de estos resultados.

**Tabla 12:** Resultado prueba de uniformidad de contenido de CF en un producto PAES de la competencia

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
605	0,415	209	3,2 mg
605	0,415	209	3,2 mg
605	0,415	209	3,4 mg
605	0,415	209	3,4 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,2 mg
605	0,415	209	3,2 mg
605	0,415	209	2,8 mg
605	0,415	209	2,8 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,14 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,21</b>
<b>RSD</b>			<b>6,58</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
605	0,415	209	3,4 mg
605	0,415	209	3,4 mg
605	0,415	209	3,3 mg
605	0,415	209	3,3 mg
605	0,415	209	3,4 mg
605	0,415	209	3,4 mg
605	0,415	209	3,3 mg
605	0,415	209	3,3 mg
605	0,415	209	3 mg
605	0,415	209	2,9 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,27 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,18</b>
<b>RSD</b>			<b>5,40</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
1200	0,33	63	2,9 mg

1200	0,33	63	3,0 mg
1200	0,33	63	2,8 mg
1200	0,33	63	2,9 mg
1200	0,33	63	2,8 mg
1200	0,33	63	2,6 mg
1200	0,33	63	2,7 mg
1200	0,33	63	2,8 mg
1200	0,33	63	2,6 mg
1200	0,33	63	2,7 mg
<b>Promedio</b>			<b>2,783 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,13</b>
<b>RSD</b>			<b>4,76</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
1200	0,33	355	2,6 mg
1200	0,33	355	2,9 mg
1200	0,33	355	2,8 mg
1200	0,33	355	2,9 mg
1200	0,33	355	3,0 mg
1200	0,33	355	2,5 mg
1200	0,33	355	2,9 mg
1200	0,33	355	2,8 mg
1200	0,33	355	2,9 mg
1200	0,33	355	2,9 mg
<b>Promedio</b>			<b>2,82 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,15</b>
<b>RSD</b>			<b>5,49</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
1200	0,415	355	3,1 mg
1200	0,415	355	3,0 mg
1200	0,415	355	3,1 mg
1200	0,415	355	3,1 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,0 mg
1200	0,415	355	3,0 mg
1200	0,415	355	2,8 mg
1200	0,415	355	2,8 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,03 mg</b>

<b>Desv St</b>	<b>0,14</b>
<b>RSD</b>	<b>4,68</b>

<b>Tiempo Mezclado (s)</b>	<b>Fracción Clorfenamina</b>	<b>Tamaño Partícula (microm)</b>	<b>Valoracion CF</b>
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,3 mg
1200	0,415	355	3,1 mg
1200	0,415	355	3 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
1200	0,415	355	3,2 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,18 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,08</b>
<b>RSD</b>			<b>2,48</b>

<b>Tiempo Mezclado (s)</b>	<b>Fracción Clorfenamina</b>	<b>Tamaño Partícula (microm)</b>	<b>Valoracion CF</b>
10	0,33	355	4,9 mg
10	0,33	355	2,9 mg
10	0,33	355	3,6 mg
10	0,33	355	3,8 mg
10	0,33	355	3,2 mg
10	0,33	355	4,8 mg
10	0,33	355	2,9 mg
10	0,33	355	3,6 mg
10	0,33	355	3,8 mg
10	0,33	355	3,2 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,67 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,70</b>
<b>RSD</b>			<b>19,18</b>

<b>Tiempo Mezclado (s)</b>	<b>Fracción Clorfenamina</b>	<b>Tamaño Partícula (microm)</b>	<b>Valoracion CF</b>
10	0,33	63	4,8 mg
10	0,33	63	5,3 mg
10	0,33	63	4,7 mg
10	0,33	63	6,3 mg
10	0,33	63	5,3 mg

10	0,33	63	4,8 mg
10	0,33	63	3,8 mg
10	0,33	63	3,7 mg
10	0,33	63	4,7 mg
10	0,33	63	6,3 mg
<b>Promedio</b>			<b>4,97 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,88</b>
<b>RSD</b>			<b>17,67</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
1200	0,5	63	2,3 mg
1200	0,5	63	2,8 mg
1200	0,5	63	3 mg
1200	0,5	63	2,7 mg
1200	0,5	63	3,1 mg
1200	0,5	63	2,6 mg
1200	0,5	63	3,0 mg
1200	0,5	63	3 mg
1200	0,5	63	2,8 mg
1200	0,5	63	3 mg
<b>Promedio</b>			<b>2,829 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,24</b>
<b>RSD</b>			<b>8,64</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
605	0,415	209	3,2 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,0 mg
605	0,415	209	2,9 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,1 mg
605	0,415	209	3,1 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,08 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,08</b>
<b>RSD</b>			<b>2,56</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
10	0,5	355	4,9 mg
10	0,5	355	4,0 mg
10	0,5	355	1,2 mg
10	0,5	355	2,2 mg
10	0,5	355	8,1 mg
10	0,5	355	4,9 mg
10	0,5	355	3,0 mg
10	0,5	355	1,4 mg
10	0,5	355	2,3 mg
10	0,5	355	7 mg
		<b>Promedio</b>	<b>3,9 mg</b>
		<b>Desv St</b>	<b>2,33</b>
		<b>RSD</b>	<b>59,87</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
1200	0,5	355	2,5 mg
1200	0,5	355	3,7 mg
1200	0,5	355	3,2 mg
1200	0,5	355	2,8 mg
1200	0,5	355	2,5 mg
1200	0,5	355	2,4 mg
1200	0,5	355	3,8 mg
1200	0,5	355	3,2 mg
1200	0,5	355	3 mg
1200	0,5	355	3,4 mg
		<b>Promedio</b>	<b>3,05 mg</b>
		<b>Desv St</b>	<b>0,50</b>
		<b>RSD</b>	<b>16,38</b>

Tiempo Mezclado (s)	Fracción Clorfenamina	Tamaño Partícula (microm)	Valoracion CF
10	0,5	63	4,2 mg
10	0,5	63	3,3 mg
10	0,5	63	3,1 mg
10	0,5	63	3,8 mg
10	0,5	63	3,6 mg
10	0,5	63	4,5 mg
10	0,5	63	3,3 mg
10	0,5	63	2,9 mg

10	0,5	63	3,3 mg
10	0,5	63	2,6 mg
<b>Promedio</b>			<b>3,46 mg</b>
<b>Desv St</b>			<b>0,58</b>
<b>RSD</b>			<b>16,75</b>

### Ajuste factorial: RSD vs. Tiempo Mezcl; Fracción Clo; Tamaño Partí

Efectos y coeficientes estimados para RSD (unidades codificadas)

Término	Efecto	Coef	Coef. de EE	T	P
Constante		18,59	0,6345	29,30	0,000
Tiempo Mezclado (s)	-19,55	-9,77	0,6345	-15,40	0,000
Fracción Clorfenamina	13,64	6,82	0,6345	10,74	0,000
Tamaño Partícula (microm)	13,27	6,64	0,6345	10,46	0,000
Tiempo Mezclado (s)*	-6,25	-3,13	0,6345	-4,92	0,008
Fracción Clorfenamina					
Tiempo Mezclado (s)*	-9,04	-4,52	0,6345	-7,12	0,002
Tamaño Partícula (microm)					
Fracción Clorfenamina*	12,15	6,08	0,6345	9,58	0,001
Tamaño Partícula (microm)					
Tiempo Mezclado (s)*	-8,65	-4,33	0,6345	-6,82	0,002
Fracción Clorfenamina*					
Tamaño Partícula (microm)					
Ct Pt		-14,25	1,0232	-13,93	0,000

S = 1,79477

PRESS = \*

R-cuad. = 99,54%

R-cuad. (pred.) = \*\*

R-cuad. (ajustado) = 98,63%

**Figura 24:** ANOVA del efecto del Tiempo mezclado, fracción clorfenamina y tamaño partícula sobre el RSD.

Análisis de varianza para RSD (unidades codificadas)

Fuente	GL	SC sec.	SC ajust.	MC ajust.	F
Efectos principales	3	1488,68	1488,68	496,228	154,05
2-Interacciones de (No.) factores	3	537,06	537,06	179,019	55,58
3-Interacciones de (No.) factores	1	149,64	149,64	149,645	46,46
Curvatura	1	625,03	625,03	625,027	194,04
Error residual	4	12,88	12,88	3,221	
Error puro	4	12,88	12,88	3,221	
Total	12	2813,30			

Fuente	P
Efectos principales	0,000
2-Interacciones de (No.) factores	0,001
3-Interacciones de (No.) factores	0,002
Curvatura	0,000
Error residual	
Error puro	
Total	

Figura 25: ANOVA para RSD en el diseño  $2^3$

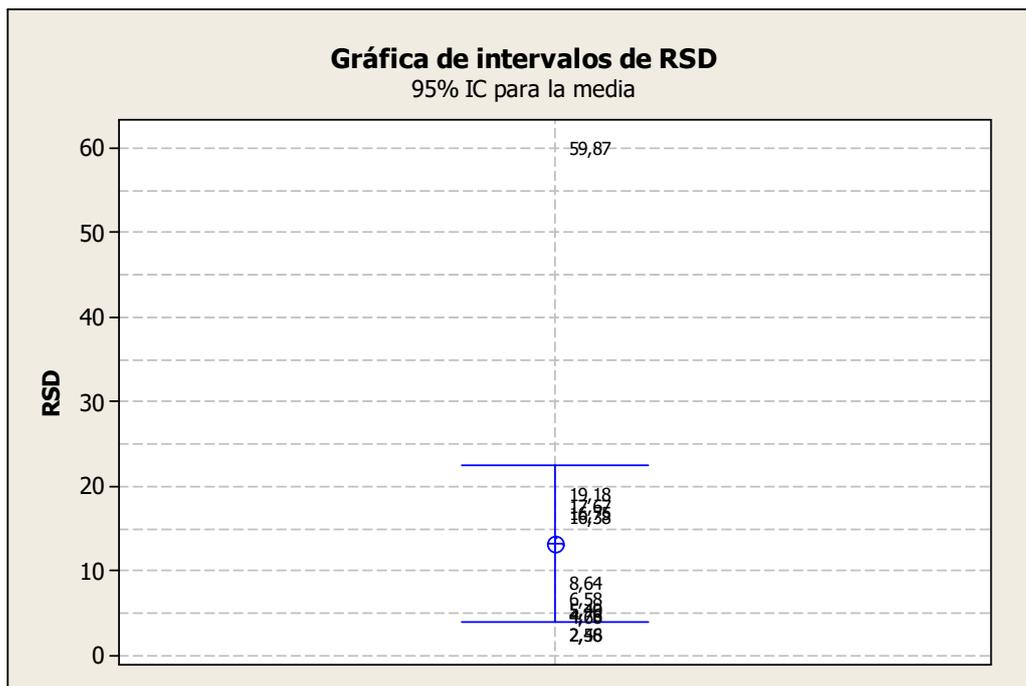
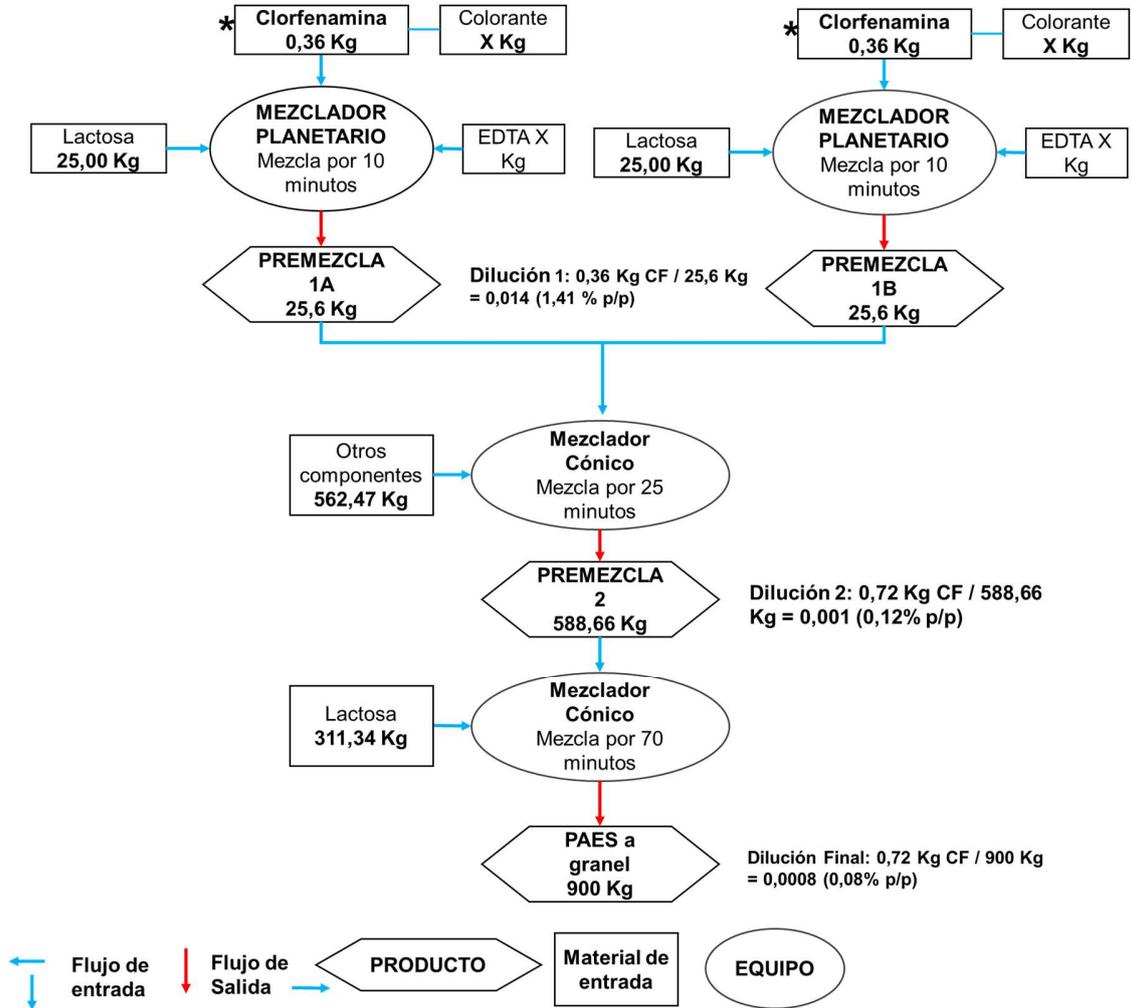


Figura 26: Intervalo de confianza de RSD del DOE  $2^3$

### 9.7 Anexo 7: Dilución que sufre la CF en los lotes IM



## 9.8 Anexo 8: Gráficos de Individuos (control) de los LOTES IM

### Gráfico de Individuos - lote 1

Número de observaciones = 18  
0 observaciones excluidas

Distribución: Normal  
Transformación: ninguna

#### Gráfico X

Periodo	#1-18
LSC: +3.0 sigma	4,57717
Linea Central	3,78556
LIC: -3.0 sigma	2,99394

0 fuera de limites

#### Gráfico MR(2)

Periodo	#1-18
LSC: +3.0 sigma	0,972498
Linea Central	0,297647
LIC: -3.0 sigma	0,0

1 fuera de limites

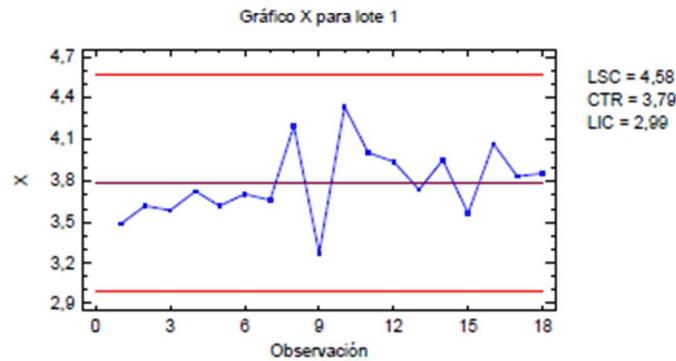
#### Estimados

Periodo	#1-18
Media de proceso	3,78556
Sigma de proceso	0,263872
MR(2) promedio	0,297647

Sigma estimada a partir del rango móvil promedio

#### El StatAdvisor

Este procedimiento crea un gráfico de valores individuales para lote 1. Está diseñada para permitirle determinar si los datos provienen de un proceso en un estado de control estadístico. Los gráficos de control se construyen bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución normal con una media igual a 3,78556 y una desviación estándar igual a 0,263872. Estos parámetros fueron estimados a partir de los datos. De los 18 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, 0 se encuentran fuera de los límites de control en el primer gráfico, mientras que uno está fuera de límites en la segunda. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 1 ó más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 0,000485876 si los datos provienen de la distribución supuesta, se puede declarar que el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 95%.



#### Índices de Capabilidad para lote 1

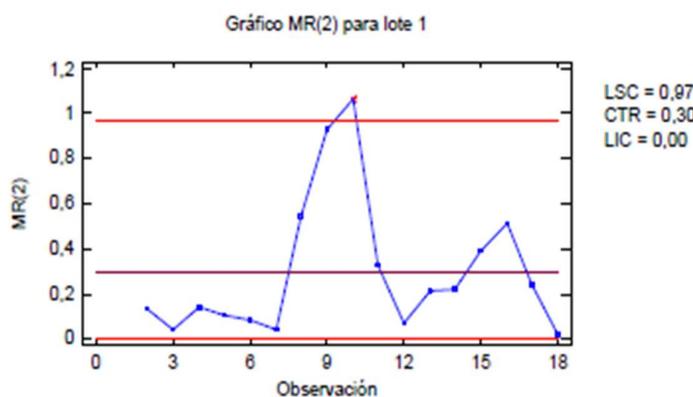
Especificaciones

	Capabilidad	Desempeño
	Corto Plazo	Largo Plazo
Sigma	0,263872	0,265579

Con base en límites 6.0 sigma. La sigma de corto plazo se estimó a partir del rango móvil promedio.

#### El StatAdvisor

Si declaró límites de especificación, esta ventana calculará los índices de capacidad con base en las estimaciones de la media y la desviación estándar de proceso. Para introducir límites, pulse el botón secundario del ratón y selección Opciones de Ventana.



#### Gráfico de Individuos - lote2

Numero de observaciones = 18  
0 observaciones excluidas

Distribución: Normal  
Transformación: ninguna

#### Gráfico X

Periodo	#1-18
LSC: +3,0 sigma	4,81374
Línea Central	3,825
LIC: -3,0 sigma	2,83626

0 fuera de límites

#### Gráfico MR(2)

Periodo	#1-18
LSC: +3,0 sigma	1,21466
Línea Central	0,371765
LIC: -3,0 sigma	0,0

0 fuera de límites

#### Estimados

Periodo	#1-18
Media de proceso	3,825
Sigma de proceso	0,329579
MR(2) promedio	0,371765

Sigma estimada a partir del rango móvil promedio

#### El StatAdvisor

Este procedimiento crea un gráfico de valores individuales para lote2. Está diseñada para permitirle determinar si los datos provienen de un proceso en un estado de control estadístico. Los gráficos de control se construyen bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución normal con una media igual a 3,825 y una desviación estándar igual a 0,329579. Estos parámetros fueron estimados a partir de los datos. De los 18 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, 0 se encuentran fuera de los límites de control en el primer gráfico, mientras que 0 están fuera de límites en la segunda. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 0 o más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 1,0 si los datos provienen de la distribución supuesta, no se puede rechazar la hipótesis de que el proceso se encuentra en estado de control estadístico con un nivel de confianza del 95%.

Gráfico X para lote2

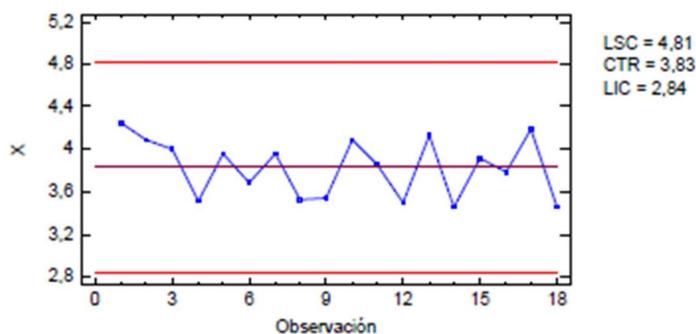
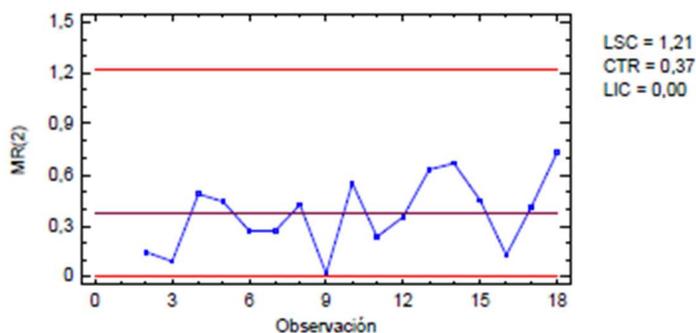


Gráfico MR(2) para lote2



### Gráfico de Individuos - lote3

Número de observaciones = 18  
0 observaciones excluidas

Distribución: Normal  
Transformación: ninguna

#### Gráfico X

Periodo	#1-18
LSC: +3,0 sigma	4,42499
Línea Central	4,01667
LIC: -3,0 sigma	3,60834

0 fuera de límites

#### Gráfico MR(2)

Periodo	#1-18
LSC: +3,0 sigma	0,501625
Línea Central	0,153529
LIC: -3,0 sigma	0,0

0 fuera de límites

#### Estimados

Periodo	#1-18
Media de proceso	4.01667
Sigma de proceso	0.136108
MR(2) promedio	0.133529

Sigma estimada a partir del rango móvil promedio

#### El StatAdvisor

Este procedimiento crea un gráfico de valores individuales para lote3. Está diseñada para permitirle determinar si los datos provienen de un proceso en un estado de control estadístico. Los gráficos de control se construyen bajo el supuesto de que los datos provienen de una distribución normal con una media igual a 4,01667 y una desviación estándar igual a 0,136108. Estos parámetros fueron estimados a partir de los datos. De los 18 puntos no excluidos mostrados en el gráfico, 0 se encuentran fuera de los límites de control en la primer gráfico, mientras que 0 están fuera de límites en la segunda. Puesto que la probabilidad de que aparezcan 0 ó más puntos fuera de límites, sólo por azar, es 1,0 si los datos provienen de la distribución supuesta, no se puede rechazar la hipótesis de que el proceso se encuentra en estado de control estadístico con un nivel de confianza del 95%.

Gráfico X para lote3

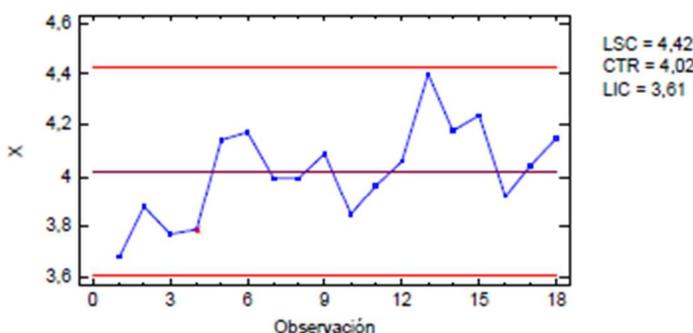
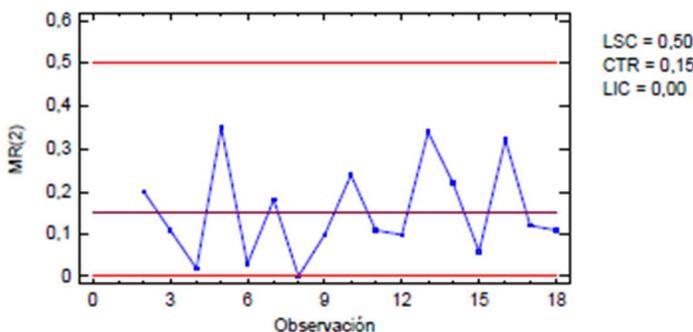


Gráfico MR(2) para lote3



### 9.9 Anexo 9: Resultados de los lotes industriales a los que se les intervino el método de manufactura

Clorfenamina		LOTE 1 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	3,5	3,5	<b>3,5</b>	87,3%	0,0262	0,0075	0,75	3,6	0,0877	0,0247	2,4668
1 CM	3,6	3,6	<b>3,6</b>	90,4%	0,0205	0,0057	0,57				
2 M	3,6	3,6	<b>3,6</b>	89,5%	0,0311	0,0087	0,87	3,7	0,0979	0,0268	2,6829
2 CM	3,7	3,7	<b>3,7</b>	93,0%	0,0276	0,0074	0,74				
3 M	3,6	3,6	<b>3,6</b>	90,5%	0,0297	0,0082	0,82	3,7	0,0605	0,0165	1,6515
3 CM	3,7	3,7	<b>3,7</b>	92,6%	0,0361	0,0097	0,97				
4 M	3,7	3,6	<b>3,7</b>	91,6%	0,0445	0,0122	1,22	3,9	0,3811	0,0969	9,6930
4 CM	4,2	4,2	<b>4,2</b>	105,0%	0,0007	0,0002	0,02				
5 M	3,3	3,3	<b>3,3</b>	81,8%	0,0035	0,0011	0,11	3,8	0,7559	0,1987	19,8659
5 CM	4,3	4,3	<b>4,3</b>	108,5%	0,0120	0,0028	0,28				
6 M	4,0	4,0	<b>4,0</b>	100,3%	0,0177	0,0044	0,44	4,0	0,0499	0,0125	1,2534
6 CM	4,0	3,9	<b>3,9</b>	98,6%	0,0622	0,0158	1,58				
7 M	3,7	3,7	<b>3,7</b>	93,3%	0,0071	0,0019	0,19	3,8	0,1524	0,0397	3,9685
7 CM	3,9	4,0	<b>3,9</b>	98,7%	0,0035	0,0009	0,09				
8 M	3,6	3,5	<b>3,6</b>	88,9%	0,0212	0,0060	0,60	3,8	0,3620	0,0949	9,4949
8 CM	4,1	4,1	<b>4,1</b>	101,7%	0,0141	0,0035	0,35				
9 M	3,8	3,8	<b>3,8</b>	95,6%	0,0262	0,0068	0,68	3,8	0,0138	0,0036	0,3595
9 CM	3,8	3,8	<b>3,8</b>	96,1%	0,0014	0,0004	0,04				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>		<b>3,8</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>3,6</b>		<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>		<b>3,9</b>	
<b>S del lote</b>		<b>0,2655</b>			<b>S muestras</b>	<b>0,2095</b>		<b>S CM</b>		<b>0,2404</b>	
<b>RSD Lote</b>		<b>0,0701</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0576</b>		<b>RSD CM</b>		<b>0,0611</b>	
<b>RSD % Lote</b>		<b>7,01</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>5,76</b>		<b>RSD % CM</b>		<b>6,11</b>	
<b>Máximo</b>		<b>4,34</b>			<b>Máximo</b>	<b>4,01</b>		<b>Máximo</b>		<b>4,34</b>	
<b>Mínimo</b>		<b>3,27</b>			<b>Mínimo</b>	<b>3,27</b>		<b>Mínimo</b>		<b>3,62</b>	

Clorfenamina		LOTE 2 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	4,2	4,3	<b>4,2</b>	106,1%	0,0481	0,0113	1,13	4,2	0,1117	0,0268	2,6824
1 CM	4,1	4,1	<b>4,1</b>	102,2%	0,0057	0,0014	0,14				
2 M	4,1	3,9	<b>4,0</b>	100,1%	0,0870	0,0217	2,17	3,8	0,3511	0,0935	9,3490
2 CM	3,5	3,5	<b>3,5</b>	87,7%	0,0495	0,0141	1,41				
3 M	4,0	4,0	<b>4,0</b>	98,8%	0,0007	0,0002	0,02	3,8	0,1959	0,0514	5,1355
3 CM	3,7	3,7	<b>3,7</b>	91,9%	0,0035	0,0010	0,10				
4 M	4,0	3,9	<b>4,0</b>	98,8%	0,0233	0,0059	0,59	3,7	0,3023	0,0809	8,0874
4 CM	3,5	3,5	<b>3,5</b>	88,1%	0,0113	0,0032	0,32				
5 M	3,5	3,5	<b>3,5</b>	88,4%	0,0007	0,0002	0,02	3,8	0,3910	0,1025	10,2525
5 CM	4,1	4,1	<b>4,1</b>	102,3%	0,0163	0,0040	0,40				
6 M	3,9	3,8	<b>3,9</b>	96,3%	0,0064	0,0017	0,17	3,7	0,2510	0,0683	6,8306
6 CM	3,5	3,5	<b>3,5</b>	87,4%	0,0375	0,0107	1,07				
7 M	4,1	4,1	<b>4,1</b>	103,3%	0,0007	0,0002	0,02	3,8	0,4720	0,1243	12,4315
7 CM	3,5	3,5	<b>3,5</b>	86,6%	0,0170	0,0049	0,49				
8 M	3,9	3,9	<b>3,9</b>	97,8%	0,0127	0,0033	0,33	3,8	0,0926	0,0241	2,4082
8 CM	3,8	3,8	<b>3,8</b>	94,5%	0,0099	0,0026	0,26				
9 M	4,2	4,2	<b>4,2</b>	104,9%	0,0233	0,0056	0,56	3,8	0,5229	0,1367	13,6716
9 CM	3,4	3,5	<b>3,5</b>	86,4%	0,0608	0,0176	1,76				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>	<b>3,8</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>4,0</b>			<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>3,7</b>		
<b>S del lote</b>	<b>0,2755</b>			<b>S muestras</b>	<b>0,2112</b>			<b>S CM</b>	<b>0,2571</b>		
<b>RSD Lote</b>	<b>0,0720</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0531</b>			<b>RSD CM</b>	<b>0,0699</b>		
<b>RSD % Lote</b>	<b>7,20</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>5,31</b>			<b>RSD % CM</b>	<b>6,99</b>		
<b>Máximo</b>	<b>4,24</b>			<b>Máximo</b>	<b>4,24</b>			<b>Máximo</b>	<b>4,09</b>		
<b>Mínimo</b>	<b>3,46</b>			<b>Mínimo</b>	<b>3,54</b>			<b>Mínimo</b>	<b>3,46</b>		

Clorfenamina		LOTE 3 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	3,6	3,7	<b>3,7</b>	92,0%	0,0594	0,0161	1,61	3,8	0,1446	0,0382	3,8232
1 CM	3,9	3,9	<b>3,9</b>	97,1%	0,0332	0,0086	0,86				
2 M	3,8	3,7	<b>3,8</b>	94,4%	0,0396	0,0105	1,05	3,8	0,0092	0,0024	0,2432
2 CM	3,8	3,7	<b>3,8</b>	94,7%	0,0693	0,0183	1,83				
3 M	4,1	4,2	<b>4,1</b>	103,6%	0,0113	0,0027	0,27	4,2	0,0156	0,0037	0,3744
3 CM	4,2	4,1	<b>4,2</b>	104,2%	0,0453	0,0109	1,09				
4 M	4,0	4,0	<b>4,0</b>	99,8%	0,0481	0,0120	1,20	4,0	0,0021	0,0005	0,0532
4 CM	4,0	4,0	<b>4,0</b>	99,7%	0,0410	0,0103	1,03				
5 M	4,1	4,1	<b>4,1</b>	102,3%	0,0134	0,0033	0,33	4,0	0,1729	0,0436	4,3557
5 CM	3,9	3,8	<b>3,8</b>	96,2%	0,0339	0,0088	0,88				
6 M	3,9	4,0	<b>4,0</b>	99,0%	0,0445	0,0112	1,12	4,0	0,0668	0,0167	1,6669
6 CM	4,1	4,0	<b>4,1</b>	101,4%	0,0127	0,0031	0,31				
7 M	4,4	4,4	<b>4,4</b>	110,0%	0,0000	0,0000	0,00	4,3	0,1591	0,0371	3,7108
7 CM	4,1	4,2	<b>4,2</b>	104,4%	0,0622	0,0149	1,49				
8 M	4,2	4,2	<b>4,2</b>	106,0%	0,0049	0,0012	0,12	4,1	0,2291	0,0562	5,6187
8 CM	3,9	3,9	<b>3,9</b>	97,9%	0,0021	0,0005	0,05				
9 M	4,1	4,0	<b>4,0</b>	101,0%	0,0559	0,0138	1,38	4,1	0,0781	0,0191	1,9073
9 CM	4,2	4,1	<b>4,2</b>	103,8%	0,0396	0,0095	0,95				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>	<b>4,0</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>4,0</b>		<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>4,0</b>			
<b>S del lote</b>	<b>0,1835</b>			<b>S muestras</b>	<b>0,2212</b>		<b>S CM</b>	<b>0,1474</b>			
<b>RSD Lote</b>	<b>0,0457</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0548</b>		<b>RSD CM</b>	<b>0,0369</b>			
<b>RSD % Lote</b>	<b>4,57</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>5,48</b>		<b>RSD % CM</b>	<b>3,69</b>			
<b>Máximo</b>	<b>4,40</b>			<b>Máximo</b>	<b>4,40</b>		<b>Máximo</b>	<b>4,18</b>			
<b>Mínimo</b>	<b>3,68</b>			<b>Mínimo</b>	<b>3,68</b>		<b>Mínimo</b>	<b>3,79</b>			

Dextrometorfano		LOTE 1 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	20,8	20,8	<b>20,8</b>	104,0%	0,0042	0,0002	0,02	21,3	0,7071	0,0332	3,3212
1 CM	21,8	21,8	<b>21,8</b>	109,0%	0,0552	0,0025	0,25				
2 M	19,1	19,2	<b>19,1</b>	95,7%	0,0332	0,0017	0,17	19,8	0,9786	0,0494	4,9360
2 CM	20,5	20,5	<b>20,5</b>	102,6%	0,0389	0,0019	0,19				
3 M	20,5	20,5	<b>20,5</b>	102,6%	0,0403	0,0020	0,20	20,5	0,0018	0,0001	0,0086
3 CM	20,5	20,6	<b>20,5</b>	102,6%	0,0792	0,0039	0,39				
4 M	20,7	20,7	<b>20,7</b>	103,4%	0,0198	0,0010	0,10	23,0	3,3216	0,1442	14,4182
4 CM	25,4	25,4	<b>25,4</b>	126,9%	0,0361	0,0014	0,14				
5 M	25,6	25,6	<b>25,6</b>	128,0%	0,0290	0,0011	0,11	22,7	4,0546	0,1784	17,8406
5 CM	19,9	19,8	<b>19,9</b>	99,3%	0,0969	0,0049	0,49				
6 M	19,6	19,6	<b>19,6</b>	98,0%	0,0339	0,0017	0,17	19,9	0,3755	0,0189	1,8906
6 CM	20,2	20,1	<b>20,1</b>	100,6%	0,0721	0,0036	0,36				
7 M	19,6	19,8	<b>19,7</b>	98,5%	0,1838	0,0093	0,93	19,2	0,6654	0,0346	3,4606
7 CM	18,8	18,7	<b>18,8</b>	93,8%	0,0325	0,0017	0,17				
8 M	19,3	19,3	<b>19,3</b>	96,7%	0,0071	0,0004	0,04	18,9	0,6806	0,0361	3,6087
8 CM	18,4	18,4	<b>18,4</b>	91,9%	0,0078	0,0004	0,04				
9 M	19,3	19,4	<b>19,3</b>	96,7%	0,1209	0,0063	0,63	19,3	0,0753	0,0039	0,3905
9 CM	19,2	19,2	<b>19,2</b>	96,2%	0,0028	0,0001	0,01				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>	<b>20,5</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>20,5</b>			<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>20,5</b>		
<b>S del lote</b>	<b>1,9901</b>			<b>S muestras</b>	<b>2,0026</b>			<b>S CM</b>	<b>2,0990</b>		
<b>RSD Lote</b>	<b>0,0970</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0976</b>			<b>RSD CM</b>	<b>0,1024</b>		
<b>RSD % Lote</b>	<b>9,70</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>9,76</b>			<b>RSD % CM</b>	<b>10,24</b>		
<b>Máximo</b>	<b>25,59</b>			<b>Máximo</b>	<b>25,59</b>			<b>Máximo</b>	<b>25,39</b>		
<b>Mínimo</b>	<b>18,38</b>			<b>Mínimo</b>	<b>19,13</b>			<b>Mínimo</b>	<b>18,38</b>		

Dextrometorfano		LOTE 2 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	20,0	20,2	<b>20,1</b>	100,5%	0,0912	0,0045	0,45	20,3	0,2376	0,0117	1,1721
1 CM	20,4	20,5	<b>20,4</b>	102,2%	0,1138	0,0056	0,56				
2 M	21,2	21,0	<b>21,1</b>	105,5%	0,0841	0,0040	0,40	20,8	0,4002	0,0192	1,9227
2 CM	20,6	20,5	<b>20,5</b>	102,7%	0,0361	0,0018	0,18				
3 M	20,8	20,9	<b>20,9</b>	104,4%	0,0403	0,0019	0,19	19,4	2,1468	0,1109	11,0907
3 CM	17,8	17,9	<b>17,8</b>	89,2%	0,0658	0,0037	0,37				
4 M	20,7	20,7	<b>20,7</b>	103,4%	0,0071	0,0003	0,03	20,3	0,4755	0,0234	2,3384
4 CM	20,0	20,0	<b>20,0</b>	100,0%	0,0148	0,0007	0,07				
5 M	21,5	21,5	<b>21,5</b>	107,6%	0,0141	0,0007	0,07	21,0	0,7022	0,0334	3,3394
5 CM	20,5	20,5	<b>20,5</b>	102,7%	0,0057	0,0003	0,03				
6 M	20,5	20,6	<b>20,5</b>	102,7%	0,0233	0,0011	0,11	20,5	0,0590	0,0029	0,2881
6 CM	20,5	20,5	<b>20,5</b>	102,3%	0,0000	0,0000	0,00				
7 M	19,5	19,6	<b>19,5</b>	97,7%	0,1054	0,0054	0,54	20,4	1,1519	0,0566	5,6567
7 CM	21,2	21,2	<b>21,2</b>	105,9%	0,0106	0,0005	0,05				
8 M	19,4	19,4	<b>19,4</b>	97,1%	0,0170	0,0009	0,09	19,5	0,1718	0,0088	0,8791
8 CM	19,7	19,7	<b>19,7</b>	98,3%	0,0071	0,0004	0,04				
9 M	23,2	23,2	<b>23,2</b>	115,9%	0,0283	0,0012	0,12	22,3	1,2010	0,0538	5,3807
9 CM	21,4	21,5	<b>21,5</b>	107,4%	0,0530	0,0025	0,25				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>	<b>20,5</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>20,8</b>			<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>20,2</b>		
<b>S del lote</b>	<b>1,0945</b>			<b>S muestras</b>	<b>1,1325</b>			<b>S CM</b>	<b>1,0489</b>		
<b>RSD Lote</b>	<b>0,0534</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0545</b>			<b>RSD CM</b>	<b>0,0518</b>		
<b>RSD % Lote</b>	<b>5,34</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>5,45</b>			<b>RSD % CM</b>	<b>5,18</b>		
<b>Máximo</b>	<b>23,17</b>			<b>Máximo</b>	<b>23,17</b>			<b>Máximo</b>	<b>21,47</b>		
<b>Mínimo</b>	<b>17,84</b>			<b>Mínimo</b>	<b>19,42</b>			<b>Mínimo</b>	<b>17,84</b>		

Dextrometorfano		LOTE 3 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg)	Valoración Inyección 2 (mg)	Promedio Inyecciones (mg)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	19,7	19,6	19,7	98,3%	0,0721	0,0037	0,37	19,3	0,5749	0,0299	2,9855
1 CM	18,9	18,8	18,8	94,2%	0,0764	0,0041	0,41				
2 M	18,9	18,9	18,9	94,5%	0,0643	0,0034	0,34	19,5	0,7888	0,0405	4,0535
2 CM	20,0	20,1	20,0	100,1%	0,0933	0,0047	0,47				
3 M	19,4	19,3	19,3	96,6%	0,0544	0,0028	0,28	19,0	0,4639	0,0244	2,4432
3 CM	18,7	18,6	18,7	93,3%	0,0643	0,0034	0,34				
4 M	22,7	22,2	22,4	112,1%	0,3613	0,0161	1,61	21,0	1,9926	0,0949	9,4862
4 CM	19,6	19,6	19,6	98,0%	0,0559	0,0029	0,29				
5 M	23,4	23,3	23,4	116,8%	0,0495	0,0021	0,21	21,3	2,8415	0,1331	13,3124
5 CM	19,3	19,3	19,3	96,7%	0,0191	0,0010	0,10				
6 M	22,2	22,2	22,2	110,9%	0,0389	0,0018	0,18	21,7	0,6353	0,0292	2,9233
6 CM	21,3	21,3	21,3	106,4%	0,0467	0,0022	0,22				
7 M	21,9	21,7	21,8	109,1%	0,1047	0,0048	0,48	21,6	0,3285	0,0152	1,5214
7 CM	21,4	21,3	21,4	106,8%	0,0134	0,0006	0,06				
8 M	27,9	27,9	27,9	139,4%	0,0042	0,0002	0,02	25,3	3,6734	0,1452	14,5249
8 CM	22,7	22,7	22,7	113,5%	0,0481	0,0021	0,21				
9 M	20,5	20,5	20,5	102,5%	0,0460	0,0022	0,22	20,1	0,6350	0,0317	3,1658
9 CM	19,7	19,6	19,6	98,0%	0,0587	0,0030	0,30				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>		<b>21,0</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>21,8</b>		<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>		<b>20,2</b>	
<b>S del lote</b>		<b>2,2642</b>			<b>S muestras</b>	<b>2,7575</b>		<b>S CM</b>		<b>1,3421</b>	
<b>RSD Lote</b>		<b>0,1080</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,1266</b>		<b>RSD CM</b>		<b>0,0666</b>	
<b>RSD % Lote</b>		<b>10,80</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>12,66</b>		<b>RSD % CM</b>		<b>6,66</b>	
<b>Máximo</b>		<b>27,89</b>			<b>Máximo</b>	<b>27,89</b>		<b>Máximo</b>		<b>22,69</b>	
<b>Mínimo</b>		<b>18,66</b>			<b>Mínimo</b>	<b>18,90</b>		<b>Mínimo</b>		<b>18,66</b>	

Paracetamol		LOTE 1 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	651,8	652,6	<b>652,2</b>	100,3%	0,5756	0,0009	0,09	649,1	4,4014	0,0068	0,6781
1 CM	645,9	646,1	<b>646,0</b>	99,4%	0,1435	0,0002	0,02				
2 M	624,7	623,4	<b>624,1</b>	96,0%	0,9214	0,0015	0,15	635,3	15,8098	0,0249	2,4887
2 CM	647,3	645,6	<b>646,4</b>	99,5%	1,1696	0,0018	0,18				
3 M	618,7	617,9	<b>618,3</b>	95,1%	0,5720	0,0009	0,09	624,1	8,2311	0,0132	1,3188
3 CM	629,7	630,2	<b>629,9</b>	96,9%	0,3889	0,0006	0,06				
4 M	653,3	652,7	<b>653,0</b>	100,5%	0,4094	0,0006	0,06	728,1	106,2895	0,1460	14,5977
4 CM	803,9	802,6	<b>803,3</b>	123,6%	0,9001	0,0011	0,11				
5 M	722,9	723,9	<b>723,4</b>	111,3%	0,7552	0,0010	0,10	671,7	73,0936	0,1088	10,8814
5 CM	618,8	621,3	<b>620,0</b>	95,4%	1,7692	0,0029	0,29				
6 M	624,3	624,4	<b>624,4</b>	96,1%	0,0969	0,0002	0,02	631,2	9,6644	0,0153	1,5311
6 CM	638,0	638,0	<b>638,0</b>	98,2%	0,0057	0,0000	0,00				
7 M	624,7	625,0	<b>624,8</b>	96,1%	0,2638	0,0004	0,04	614,7	14,3461	0,0233	2,3339
7 CM	604,1	605,0	<b>604,6</b>	93,0%	0,6491	0,0011	0,11				
8 M	614,9	615,9	<b>615,4</b>	94,7%	0,6894	0,0011	0,11	612,0	4,7945	0,0078	0,7834
8 CM	608,1	609,0	<b>608,6</b>	93,6%	0,6251	0,0010	0,10				
9 M	628,6	628,3	<b>628,5</b>	96,7%	0,2454	0,0004	0,04	626,2	3,2354	0,0052	0,5167
9 CM	624,0	623,8	<b>623,9</b>	96,0%	0,1584	0,0003	0,03				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>		<b>643,6</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>640,4</b>		<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>646,8</b>		
<b>S del lote</b>		<b>47,727</b>			<b>S muestras</b>	<b>33,9332</b>		<b>S CM</b>	<b>60,5533</b>		
<b>RSD Lote</b>		<b>0,0742</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0530</b>		<b>RSD CM</b>	<b>0,0936</b>		
<b>RSD % Lote</b>		<b>7,42</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>5,30</b>		<b>RSD % CM</b>	<b>9,36</b>		
<b>Máximo</b>		<b>803,28</b>			<b>Máximo</b>	<b>723,41</b>		<b>Máximo</b>	<b>803,28</b>		
<b>Mínimo</b>		<b>604,55</b>			<b>Mínimo</b>	<b>615,37</b>		<b>Mínimo</b>	<b>604,55</b>		

Paracetamol		LOTE 2 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg/ 5g PAES)	Valoración Inyección 2 (mg/ 5g PAES)	Promedio Inyecciones (mg/ 5g PAES)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg/ 5g PAES)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	645,8	655,8	<b>650,8</b>	100,1%	7,0244	0,0108	1,08	654,2	4,8447	0,0074	0,7405
1 CM	657,4	657,9	<b>657,6</b>	101,2%	0,3868	0,0006	0,06				
2 M	668,1	666,3	<b>667,2</b>	102,6%	1,3060	0,0020	0,20	660,2	9,8938	0,0150	1,4986
2 CM	653,9	652,6	<b>653,2</b>	100,5%	0,9525	0,0015	0,15				
3 M	660,3	660,6	<b>660,5</b>	101,6%	0,2072	0,0003	0,03	642,7	25,1985	0,0392	3,9209
3 CM	624,5	625,2	<b>624,8</b>	96,1%	0,4476	0,0007	0,07				
4 M	660,3	661,8	<b>661,1</b>	101,7%	1,0571	0,0016	0,16	659,7	1,9930	0,0030	0,3021
4 CM	658,3	658,2	<b>658,2</b>	101,3%	0,0580	0,0001	0,01				
5 M	659,8	660,2	<b>660,0</b>	101,5%	0,2595	0,0004	0,04	656,8	4,4852	0,0068	0,6828
5 CM	652,9	654,5	<b>653,7</b>	100,6%	1,1505	0,0018	0,18				
6 M	670,5	670,7	<b>670,6</b>	103,2%	0,1478	0,0002	0,02	672,3	2,3982	0,0036	0,3567
6 CM	673,9	673,9	<b>673,9</b>	103,7%	0,0000	0,0000	0,00				
7 M	652,1	652,8	<b>652,4</b>	100,4%	0,4971	0,0008	0,08	660,3	11,1783	0,0169	1,6929
7 CM	667,7	668,7	<b>668,2</b>	102,8%	0,6732	0,0010	0,10				
8 M	647,1	648,2	<b>647,6</b>	99,6%	0,7347	0,0011	0,11	650,0	3,3867	0,0052	0,5210
8 CM	651,9	653,0	<b>652,4</b>	100,4%	0,8047	0,0012	0,12				
9 M	701,5	700,8	<b>701,1</b>	107,9%	0,4688	0,0007	0,07	673,4	39,1539	0,0581	5,8140
9 CM	646,0	645,5	<b>645,8</b>	99,3%	0,3387	0,0005	0,05				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>		<b>658,8</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>663,5</b>		<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>654,2</b>		
<b>S del lote</b>		<b>15,3008</b>			<b>S muestras</b>	<b>15,9784</b>		<b>S CM</b>	<b>13,9275</b>		
<b>RSD Lote</b>		<b>0,0232</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0241</b>		<b>RSD CM</b>	<b>0,0213</b>		
<b>RSD % Lote</b>		<b>2,32</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>2,41</b>		<b>RSD % CM</b>	<b>2,13</b>		
<b>Máximo</b>		<b>701,12</b>			<b>Máximo</b>	<b>701,12</b>		<b>Máximo</b>	<b>673,9</b>		
<b>Mínimo</b>		<b>624,85</b>			<b>Mínimo</b>	<b>647,64</b>		<b>Mínimo</b>	<b>624,8</b>		

Paracetamol		LOTE 3 IM									
Muestra N°	Valoración Inyección 1 (mg)	Valoración Inyección 2 (mg)	Promedio Inyecciones (mg)	% de lo declarado	S Inyecciones	RSD Inyecciones	RSD% Inyecciones	Promedio M y CM (mg)	S M y CM	RSD M y CM	RSD% M y CM
1 M	628,3	627,9	<b>628,1</b>	96,6%	0,3062	0,0005	0,05	624,7	4,8073	0,0077	0,7696
1 CM	621,0	621,5	<b>621,3</b>	95,6%	0,3734	0,0006	0,06				
2 M	605,7	604,8	<b>605,2</b>	93,1%	0,6314	0,0010	0,10	615,3	14,3189	0,0233	2,3270
2 CM	625,8	625,2	<b>625,5</b>	96,2%	0,4151	0,0007	0,07				
3 M	619,5	618,1	<b>618,8</b>	95,2%	0,9652	0,0016	0,16	617,5	1,8682	0,0030	0,3025
3 CM	616,5	615,8	<b>616,2</b>	94,8%	0,4603	0,0007	0,07				
4 M	671,5	671,4	<b>671,5</b>	103,3%	0,0820	0,0001	0,01	647,2	34,2431	0,0529	5,2906
4 CM	623,0	623,1	<b>623,0</b>	95,9%	0,0721	0,0001	0,01				
5 M	642,9	642,4	<b>642,7</b>	98,9%	0,3514	0,0005	0,05	625,3	24,6568	0,0394	3,9435
5 CM	606,7	608,9	<b>607,8</b>	93,5%	1,5139	0,0025	0,25				
6 M	653,3	651,0	<b>652,2</b>	100,3%	1,6575	0,0025	0,25	649,3	4,0701	0,0063	0,6268
6 CM	646,3	646,6	<b>646,4</b>	99,4%	0,1952	0,0003	0,03				
7 M	634,4	633,7	<b>634,0</b>	97,5%	0,4801	0,0008	0,08	640,1	8,5571	0,0134	1,3369
7 CM	646,3	645,9	<b>646,1</b>	99,4%	0,2828	0,0004	0,04				
8 M	736,9	735,2	<b>736,0</b>	113,2%	1,2290	0,0017	0,17	692,2	61,9281	0,0895	8,9460
8 CM	648,5	648,4	<b>648,5</b>	99,8%	0,1110	0,0002	0,02				
9 M	625,8	627,7	<b>626,7</b>	96,4%	1,3633	0,0022	0,22	627,1	0,5172	0,0008	0,0825
9 CM	628,1	626,8	<b>627,5</b>	96,5%	0,9228	0,0015	0,15				
<b>Valor Promedio lote (mg/5g PAES)</b>		<b>637,6</b>			<b>Valor Promedio M (mg/5g PAES)</b>	<b>646,1</b>		<b>Valor Promedio CM (mg/5g PAES)</b>	<b>629,1</b>		
<b>S del lote</b>		<b>29,7455</b>			<b>S muestras</b>	<b>38,7980</b>		<b>S CM</b>	<b>14,5726</b>		
<b>RSD Lote</b>		<b>0,0466</b>			<b>RSD muestras</b>	<b>0,0600</b>		<b>RSD CM</b>	<b>0,0232</b>		
<b>RSD % Lote</b>		<b>4,66</b>			<b>RSD % muestras</b>	<b>6,00</b>		<b>RSD % CM</b>	<b>2,32</b>		
<b>Máximo</b>		<b>736,03</b>			<b>Máximo</b>	<b>736,03</b>		<b>Máximo</b>	<b>648,45</b>		
<b>Mínimo</b>		<b>605,22</b>			<b>Mínimo</b>	<b>605,22</b>		<b>Mínimo</b>	<b>607,82</b>		

### 9.10 Anexo 10: Prueba de uniformidad LOTES IM según criterio

farmacopea británica 32 del 2004 (BP32), USP 28 del 2006 y USP 43 del 2021

LOTE 1 IM CM						
Muestra N°	Peso mg	% recuperación		% Sobre promedio	C BP 32	C actual
1	3,6	90,05	90,41	91,60	91,97	0
2	3,6	90,78		92,34		
3	3,7	92,50	92,99	94,10	94,59	0
4	3,7	93,48		95,09		
5	3,7	92,20	92,71	93,79	94,31	0
6	3,7	93,23		94,83		
7	4,2	105,05	105,04	106,86	106,85	0
8	4,2	105,03		106,84		
9	4,3	108,70	108,49	110,58	110,36	0
10	4,3	108,28		110,14		
11	4,0	99,65	98,55	101,37	100,25	0
12	3,9	97,45		99,13		
13	3,9	98,63	98,69	100,33	100,39	0
14	4,0	98,75		100,46		
15	4,1	101,48	101,73	103,23	103,48	0
16	4,1	101,98		103,74		
17	3,8	96,15	96,13	97,81	97,78	0
18	3,8	96,10		97,76		
Promedio	<b>3,93</b>	98,30	<b>98,30</b>	100,00	100,00	Si Cumple
s (desv sta)	0,227	<b>5,836</b>	<b>5,652</b>	5,937	<b>6,099</b>	
RSD	<b>5,769</b>	5,937	5,750	5,937	6,099	
Valor declarado		4,0 mg				
C USP 43 VA						
Parametro	n = 10 unida.				VA = $ M - X  + k * s$	
					VA= 14,50	
T (Promedio potencias)	100%				X =	<b>98,30</b>
Prom unidades	98,30				M =	98,3025
s (des st)	5,65				K =	2,0
M (valor referencia)	101,5					
k (cte aceptabilidad)	2				Valores de M	
L1	15	15			Si	$98,5 < X < 101,5$
L2	NA	25			Si	$X \leq 98,5$
VA (valor de aceptación)	14,50	Si cumple			Si	$X \geq 101,5$
Rango de aceptacion					Si N=10	K
					Si N=30	K
						2,4
						2
					M= X	
					M=	98,50
					M=	101,50
						101,5

LOTE 2 IM							
Muestra N°	Peso mg	% recuperación		% Sobre promedio		C BP 32	C actual
1	4,2	105,25	106,10	105,68	106,53	0	0
2	4,3	106,95		107,38			
3	4,0	100,88	99,71	101,28	100,12	0	0
4	3,9	98,55		98,95			
5	4,0	98,80	98,81	99,20	99,21	0	0
6	4,0	98,83		99,23			
7	4,0	99,20	98,79	99,60	99,19	0	0
8	3,9	98,38		98,77			
9	3,5	88,45	88,44	88,81	88,80	0	0
10	3,5	88,43		88,78			
11	3,8	96,20	96,31	96,59	96,70	0	0
12	3,9	96,43		96,82			
13	4,1	103,25	105,54	103,67	105,97	0	0
14	4,3	107,83		108,26			
15	3,9	98,03	97,80	98,42	98,20	0	0
16	3,9	97,58		97,97			
17	4,2	105,28	104,86	105,70	105,29	0	0
18	4,2	104,45		104,87			
Promedio	<b>3,98</b>	99,60	<b>99,60</b>	100,00	100,00	Si Cumple	Si Cumple
s (desv sta)	0,212	<b>5,454</b>	<b>5,219</b>	5,476	<b>5,558</b>		
RSD	<b>5,322</b>	5,476	5,240	5,476	5,558		
Valor declarado		4,0 mg					
C USP 43 VA							
Parametro	n = 10 unida.					VA =  M - X  + k * s	
T (Promedio potencias)	100%					VA=	10,44
Prom unidades	99,60					<b>X =</b>	<b>99,60</b>
s (des st)	5,22					<b>M =</b>	99,59597222
M (valor referencia)	99,5959722					<b>K =</b>	2,0
k (cte aceptabilidad)	2					<b>Valores de M</b>	
L1	15	15				Si	98,5 < X > 101,5
L2	NA	25				Si	X ≤ 98,5
VA (valor de aceptación)	10,44	Si cumple				Si N=10	K
Rango de aceptacion						Si N=30	K
							2,4
							2
						M= X	
						M= 98,50	
						M= 101,50	
						101,5	

LOTE 3 IM							
Muestra N°	Peso mg	% recuperación		% Sobre promedio		C BP 32	C actual
1	3,9	96,53	97,11	96,60	97,19	0	0
2	3,9	97,70		97,78			
3	3,8	95,90	94,68	95,97	94,75	0	0
4	3,7	93,45		93,52			
5	4,2	104,95	104,15	105,03	104,23	0	0
6	4,1	103,35		103,43			
7	4,0	100,45	99,73	100,53	99,80	0	0
8	4,0	99,00		99,08			
9	3,8	95,58	96,18	95,65	96,25	0	0
10	3,9	96,78		96,85			
11	4,0	101,18	101,40	101,25	101,48	0	0
12	4,1	101,63		101,70			
13	4,2	105,48	104,38	105,56	104,46	0	0
14	4,1	103,28		103,36			
15	3,9	97,93	97,89	98,00	97,96	0	0
16	3,9	97,85		97,93			
17	4,1	103,10	103,80	103,18	103,88	0	0
18	4,2	104,50		104,58			
Promedio	<b>4,00</b>	99,92	<b>99,92</b>	100,00	100,00	Si Cumple	Si Cumple
s (desv sta)	0,142	<b>3,657</b>	<b>3,473</b>	3,660	<b>3,687</b>		
RSD	<b>3,557</b>	3,660	3,476	3,660	3,687		
Valor declarado		4,0 mg					
C USP 43 VA							
Parametro	n = 10 unida.			<b>VA =  M - X  + k * s</b>			
T (Promedio potencias)	100%			VA=	6,95		
Prom unidades	99,92			X =	99,92		
s (des st)	3,47			M =	99,92222222		
M (valor referencia)	99,9222222			K =	2,0		
k (cte aceptabilidad)	2			<b>Valores de M:</b>			
L1	15	15		Si	98,5 < X > 101,5		
L2	NA	25		Si	X ≤ 98,5		
VA (valor de aceptación)	6,95	Si cumple		Si	X ≥ 101,5		
Rango de aceptacion				Si N=10	K	2,4	
				Si N=30	K	2	
				M=	X		
				M=	98,50		
				M=	101,50		
				101,5			