



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE
TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR**

María Renee Garcia Gutiérrez

Asesorado por el MSc. Ing. Sergio Fernando Hernández Ávila
y el Ing. Danny Josué Ibarra Miranda

Guatemala, noviembre de 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE
TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA

POR

MARÍA RENEE GARCIA GUTIÉRREZ

ASESORADO POR EL MSc. ING. SERGIO FERNANDO HERNÁNDEZ ÁVILA
Y EL ING. DANNY JOSUÉ IBARRA MIRANDA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, NOVIEMBRE 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
VOCAL I	Ing. Angel Roberto Sic García
VOCAL II	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL III	Inga. Elvia Miriam Ruballos Samayoa
VOCAL IV	Br. Narda Lucía Pacay Barrientos
VOCAL V	Br. Walter Rafael Véliz Muñoz
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Federico Guillermo Salazar Rodríguez
EXAMINADORA	Inga. Hilda Piedad Palma Ramos
EXAMINADOR	Ing. Renato Giovanni Ponciano Sandoval
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 13 de agosto de 2012.



María Renee García Gutiérrez

Guatemala, 06 de Agosto de 2014

Ingeniero
Víctor Manuel Monzón
Director de Escuela
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

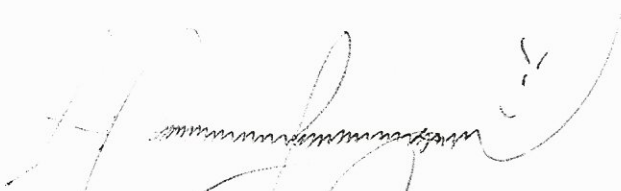
Estimado Señor Director:

Por medio de la presente informo a usted, que como asesor de la estudiante universitaria María Renee Garcia Gutiérrez quién se identifica con número de carné 200714606, procedí a revisar el trabajo de graduación, cuyo título es **"IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR"**, el cual encuentro satisfactorio.

En mi calidad de asesor me permito comunicar que este trabajo de graduación fue revisado y reescrito hasta quedar satisfecho del trabajo efectuado, así mismo llena los requisitos que exige la facultad.

En tal virtud, **LO DOY POR APROBADO**, solicitándole darle el trámite correspondiente

Sin otro particular me suscribo, atentamente



Ing. Sergio Fernando Hernández Ávila M.Sc
Colegiado 1535

*Sergio Fernando Hernández Ávila
Ingeniero Químico M.Sc
Colegiado 1535*

Guatemala, 06 de Agosto de 2014

Ingeniero
Víctor Manuel Monzón
Director de Escuela
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

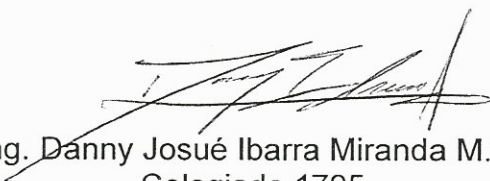
Estimado Señor Director:

Por medio de la presente informo a usted, que como asesor de la estudiante universitaria María Renee Garcia Gutiérrez quién se identifica con número de carné 200714606, procedí a revisar el trabajo de graduación, cuyo título es **"IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR"**, el cual encuentro satisfactorio.

En mi calidad de asesor me permito comunicar que este trabajo de graduación fue revisado y reescrito hasta quedar satisfecho del trabajo efectuado, así mismo llena los requisitos que exige la facultad.

En tal virtud, LO DOY POR APROBADO, solicitándole darle el trámite correspondiente

Sin otro particular me suscribo, atentamente



Ing. Danny Josué Ibarra Miranda M.Sc
Colegiado 1795

Danny Josué Ibarra Miranda
Ingeniero Químico M.Sc
Colegiado 1795



Guatemala, 24 de septiembre de 2014
Ref. EIQ.TG-IF.040.2014

Ingeniero
Víctor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Monzón:

Como consta en el registro de evaluación del informe final EIQ-PRO-REG-007 correlativo **052-2012** le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

Solicitado por la estudiante universitaria: **María Renee García Gutiérrez**.
Identificada con número de carné: **2007-14606**.
Previo a optar al título de **INGENIERA QUÍMICA**.

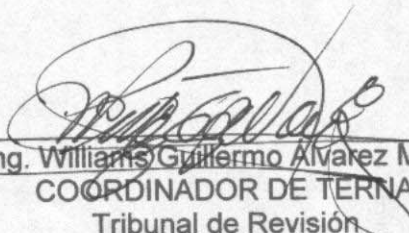
Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por el Ingeniero Químico: **Sergio Fernando Hernández Ávila**.

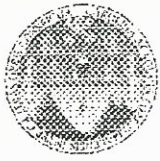
Habiendo encontrado el referido informe final del trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
COORDINADOR DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación



C.c.: archivo



Ref.EIQ.TG.268.2014

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Trabajo de Graduación de la estudiante, **MARÍA RENEE GARCIA GUTIÉRREZ** titulado: "IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR". Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.

Ing. Víctor Manuel Monzón Valde
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, noviembre 2014

Cc: Archivo
VMMV/ale





DTG. 703.2014

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MICROSCOPIA ÓPTICA PARA EL ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTÍCULA, PARA MATERIAL PRIMARIO FARMACÉUTICO GRANULAR**, presentado por la estudiante universitaria **María Renee García Gutiérrez**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, se autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:


Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
Decano

Guatemala, 26 de noviembre de 2014

/gdech



ACTO QUE DEDICO A:

- Dios** Por acompañarme en cada etapa de la vida, llenándome de bendiciones. Por haberme dado todas las herramientas para poder culminar esta meta.
- Mis padres** María Albertina Gutiérrez Delgado y Valerio René García Illescas, por su sacrificio, dedicación, y valores inculcados; por su apoyo incondicional y por ser la mayor motivación de mi vida.
- Mis tíos** Ana Lucrecia Gutiérrez de Valadez y Julio Eduardo Valadez Abril, por sus consejos, apoyo y motivación incondicional.
- Mis primos** Julio Eduardo y Federico Estuardo Valadez Gutiérrez, por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS A:

- Dios** Por permitirme terminar mis estudios de manera satisfactoria y ser fuente inagotable de sabiduría.
- Mis padres** Por haberme dado la oportunidad de estudiar y acompañarme en todo momento, mostrándome el camino correcto a seguir con sacrificio y honradez.
- Mis asesores** Por sus enseñanzas, dedicación y colaboración para el correcto desarrollo de mi trabajo de graduación.
- Ing. Ricardo Garcia** Por su valiosa ayuda para llevar a cabo este trabajo de graduación.
- Mis amigos** Por todos esos momentos inolvidables que compartimos.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
RESUMEN.....	XV
OBJETIVOS.....	XVII
Hipótesis.....	XVIII
INTRODUCCIÓN	XIX
1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Tamaño de partícula.....	1
1.1.1. Generalidades de una partícula.....	1
1.2. Métodos de medida del tamaño de partículas	4
1.3. Microscopía óptica.....	7
1.3.1. Generalidades del método.....	7
1.3.2. Adquisición de la imagen	11
1.3.3. Preprocesamiento de la imagen	13
1.3.4. Medición de las características del objeto	13
1.3.4.1. Tamaño	14
1.3.4.2. Morfología.....	15
1.3.4.3. Color	15
1.3.4.4. Textura	17
1.3.4.5. Clasificación.....	18
1.4. Análisis de tamaño de partícula por presión de vacío (<i>micron air jet sieve</i>)	19

2.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	21
2.1.	Variables	21
2.2.	Delimitación de campo de estudio	22
2.3.	Recursos humanos disponibles	22
2.4.	Recursos materiales disponibles.....	23
2.4.1.	Reactivos.....	23
2.4.2.	Equipo	23
2.5.	Técnica cualitativa o cuantitativa.....	24
2.6.	Recolección y ordenamiento de la información	24
2.7.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información.....	26
2.8.	Análisis estadístico.....	27
2.8.1.	Análisis de varianza	28
3.	RESULTADOS.....	33
3.1.	Calibración del equipo (estereoscopio)	33
3.2.	Esquema de las clases de cada material farmacéutico ensayado.....	33
3.3.	Parámetros para el análisis de la imagen	34
3.4.	Recolección de resultados para el método de tamizado analítico y microscopía óptica	35
3.4.1.	Método tamizado analítico.....	35
3.4.2.	Método de microscopía óptica.....	38
3.5.	ANOVA.....	44
4.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	51
4.1.	Determinación de la calibración del equipo.....	51
4.2.	Determinación de un esquema para la clasificación del tamaño de partícula.....	52

4.3.	Parámetros para el análisis de imagen.....	52
4.4.	Recolección de resultados.....	53
4.4.1.	Método de tamizado analítico.....	53
4.4.2.	Método de microscopía óptica.....	54
4.5.	Determinación del ANOVA entre ambos métodos.....	54
CONCLUSIONES		57
RECOMENDACIONES.....		59
BIBLIOGRAFÍA.....		61
APÉNDICES		65
ANEXOS.....		109

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Descripciones más comunes de la forma de la partícula	3
2.	Mediciones más comunes del tamaño de partícula	6
3.	Esquema de sistema informático de tratamiento de imágenes	8
4.	Diagrama de análisis de imágenes	10
5.	Cámara CCD Olympus.....	12
6.	Representación del espacio de color RGB.....	17
7.	Analizador de tamaño de partícula (<i>micron air jet sieve</i>).....	20
8.	Diagrama de flujo de análisis de imagen para microscopía óptica.....	25
9.	Diagrama de flujo para el tamizado analítico	25

TABLAS

I.	Clasificación de la finura del polvo	4
II.	Determinación de variables.....	21
III.	Datos crudos para porcentaje de perfil base 100 % sobre tamiz analítico.....	26
IV.	Porcentaje de número de partículas para microscopía óptica.....	26
V.	Rangos de clase	27
VI.	Expresiones para el cálculo del ANOVA de un factor	30
VII.	Determinación del ancho y altura de la imagen	33
VIII.	Identificación de las clases por material.....	34
IX.	Parámetros establecidos para el análisis de la imagen.....	34
X.	Porcentaje en perfil base 100 % del ácido ascórbico	35

XI.	Porcentaje en perfil base 100 % bicarbonato de sodio	36
XII.	Porcentaje en perfil base 100 % de ibuprofeno	36
XIII.	Porcentaje en perfil base 100 % de manitol.....	37
XIV.	Porcentaje en perfil base 100 % de sorbitol.....	38
XV.	Porcentaje de número de partículas para ácido ascórbico	39
XVI.	Porcentaje de número de partículas para bicarbonato de sodio.....	40
XVII.	Porcentaje de número de partículas de ibuprofeno	41
XVIII.	Porcentaje de número de partículas para manitol	42
XIX.	Porcentaje de número de partículas para sorbitol	43
XX.	ANOVA para ácido ascórbico, clase 1	44
XXI.	ANOVA para ácido ascórbico, clase 3	45
XXII.	ANOVA para bicarbonato de sodio, clase 1.....	45
XXIII.	ANOVA para bicarbonato de sodio, clase 3.....	46
XXIV.	ANOVA para bicarbonato de sodio, clase 4.....	47
XXV.	ANOVA para ibuprofeno, clase 2	47
XXVI.	ANOVA para ibuprofeno, clase 3.....	48
XXVII.	ANOVA para manitol, clase 1	48
XXVIII.	ANOVA para manitol, clase 2	49
XXIX.	ANOVA para manitol, clase 3	49
XXX.	ANOVA para sorbitol, clase 1	50
XXXI.	ANOVA para sorbitol, clase 3	50

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
Å	Angstroms
ρ	Densidad
D	Diámetro
g	Gramos
kg	Kilogramos
X	Magnitud
m	Metros
μm	Micrómetros
mg	Miligramos
mm	Milímetros
Π	Pi, número adimensional
%	Porcentaje
“	Pulgada
plg.	Pulgada
plg. H ₂ O	Pulgadas de agua
s	Segundos
T	Temperatura
V	Velocidad
v	Volumen

GLOSARIO

Acicular	Que tiene forma de aguja.
Activos	Componentes de una formulación química responsable de la actividad biológica que se espera del producto.
AENOR	Asociación Española de Normalización y Certificación.
Analito	Componente de interés analítico de una muestra.
ANOVA	Análisis de varianza.
Apocromático	Cristal o sistema óptico que transmite la luz blanca, descomponiéndola en los colores que la constituyen.
ASTM	Por sus siglas en inglés, American Society of Testing Material. Sociedad Americana de ensayo de materiales.
Birrefringencia	Doble refracción. Propiedad que desdobra un rayo de luz en dos.
Calibrar	Graduar exactamente un aparato o instrumento según una unidad de medida.

Clase	Conjunto de valores dentro de un esquema de clasificación, definido por un valor límite inferior y superior.
CCD	Por sus siglas en inglés <i>Charge-couple device</i> . Dispositivo de carga acoplado.
CIE	Commission Internationale de L`Eclairage. Comisión Internacional de la Iluminación.
CMYK	Por sus siglas en inglés <i>Cyan, magenta, yellow black</i> . Cian, magenta, amarillo, negro. Espacio de color.
Comprimido	Pastilla pequeña.
Dosificación	Fijación de la cantidad de medicina o de otra sustancia que debe ingerirse en cada o toma, o bien, en cada etapa de un proceso.
Druso	Capa de cristales finos en una superficie fracturada de roca. El más común es el cuarzo.
EN	Estándares europeos, según el Comité Europeo de Normalización.
Excipientes	Sustancia que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su uso.

F	Estadístico que refleja el grado de parecido existente entre las medias que se están comparando.
Factor de forma	Magnitud adimensional utilizada en el análisis de imágenes y microscopía que numéricamente describe la forma de una partícula. Un factor de forma igual a uno, por lo general representa un caso ideal o máxima simetría.
ID	Nombre que se le da a la variable clase.
ISO	Por sus siglas en inglés, International Standard Organization. Organización Internacional de Normalización.
JPEG	Por sus siglas en inglés, <i>Join Photograph Expert Group</i> . Sistema de codificación de imagen y video.
Listón	Forma de partícula larga y estrecha.
Magnitud	Importancia o extensión que tiene una cosa. Dimensión y alcance.
Mesh	Número de puntos o malla por pulgada inglesa.
MPEG	Por sus siglas en inglés <i>Moving Picture Expert Group</i> . Sistema de codificación de imagen y vídeo.

Muestrear	Técnica para escoger muestras representativas de la calidad o condiciones medias de un todo.
Nominal	Hace referencia a lo que tiene nombre de algo, pero carece de la realidad de ello en parte o en todo.
Norma UNE	Son un conjunto de normas tecnológicas creadas por los comités técnicos de normalización.
Objeto	Lente o sistema de lentes que aumenta la visión en los instrumentos ópticos.
Parámetro	Elemento cuyo conocimiento es necesario para comprender un problema o un asunto.
Píxel	Unidad básica de la composición de una imagen en televisión, computadora o pantallas similares.
Reactivo	Sustancia que sufre una reacción química y se transforma en otra nueva.
Redes neuronales	Modelos matemáticos y de computación, artificiales, empleados en estadística, psicología cognitiva e inteligencia artificial.
RGB	Por sus siglas en inglés Red green blue. Rojo verde azul. Espacio de color.

Rugosidad	Cualidad de los cuerpos que presentan en su superficie arrugas o pliegues.
Tamiz analítico	Malla especial para la granulometría con mediciones milimétricas de tipo industrial.
Umbral	Valor más bajo o pequeño de una magnitud que puede generar un cierto efecto.
UNE	Acrónimo de Una Norma Española.
Uniformidad de contenido	Grado de uniformidad en la cantidad de activos en las unidades de las formas farmacéuticas.
USPNF	Por sus siglas en inglés, United States Pharmacopeia National Formulary.
XYZ	Espacio de color definido matemáticamente.

RESUMEN

Este estudio consistió en determinar el tamaño de partícula, de materia prima granular farmacéutica, a partir del porcentaje del número de partículas obtenido del análisis de una imagen por microscopía óptica, utilizando un estereoscopio vinculado a un programa de computadora especializado en análisis de partícula.

Para realizar dicho estudio se utilizaron cinco diferentes materiales y se tomaron siete muestras de cada una. El porcentaje del número de partículas se determinó por la frecuencia del rango de la especificación en el análisis de la imagen y para el tamizado analítico se determinó el tamaño de partícula en perfil base 100 %; valores que fueron comparados.

Los resultados obtenidos, de los dos métodos ensayados, se compararon por medio de una ANOVA; con base en los resultados se determinó que el análisis de imagen por microscopía óptica cumple con el valor de F crítico de la ANOVA en un 40 % de las materias primas estudiadas; por tanto se puede implementar dicho método.

OBJETIVOS

General

Implementar el método de análisis de imagen por microscopía óptica para el estudio de tamaño de partícula por medio de la comparación con el método de tamizado analítico para material primario farmacéutico sólido granular.

Específicos

1. Determinar la calibración del equipo e imagen del programa de computadora para cuantificar el número de pixeles por micrómetro.
2. Determinar un esquema de clasificación de tamaño de partícula, según la especificación del material.
3. Determinar los parámetros para el análisis del tamaño de partícula, para poder obtener el porcentaje del número de partículas por clase definida.
4. Recolectar los resultados del análisis de la imagen, para comparar con los resultados obtenidos con el método de tamizado analítico.
5. Determinar el ANOVA entre ambos métodos ensayados para demostrar que la microscopía óptica puede implementarse.

Hipótesis

a) Hipótesis de trabajo

Los valores obtenidos en el estudio del tamaño de partícula a partir del análisis de la imagen por microscopía óptica se pueden emplear para aprobar el ingreso de materia prima farmacéutica sólida granular, porque en el ANOVA el valor de F crítica es menor que el valor de F calculada.

b) Hipótesis nula:

Los valores adquiridos en el estudio del tamaño de partícula a partir de la microscopía óptica no se pueden utilizar para la aprobación de materia prima farmacéutica sólida granular, porque el ANOVA no cumple.

c) Hipótesis alternativa:

Al menos uno de los valores obtenidos en el estudio del tamaño de partícula a partir del análisis de imagen se pueden aplicar para aprobar el ingreso del sólido granular farmacéutico, ya que el ANOVA cumple.

INTRODUCCIÓN

Al utilizar materias primas sintéticas, derivadas de fuentes animales, vegetales o minerales para la producción de formas farmacéuticas, es necesario que tengan un tamaño de partícula definido. Como consecuencia, se tiene un aumento del tamaño de superficie en el material, para que fácilmente se pueda incorporar en la forma de dosificación respectiva; aumentando la velocidad de disolución, estabilidad física, untuosidad y uniformidad del contenido.

Para poder obtener un análisis de tamaño de partícula que brinde toda la información necesaria, se debe de escoger una apropiada técnica analítica, que sea fácil y rápida de aplicarse. El análisis de imagen por microscopía óptica es un método dinámico, en donde se puede obtener todo tipo de información que se requiera.

Entre los métodos de microscopía para efectuar análisis de tamaño de partícula están las mediciones directas que se efectúan en imágenes amplificadas de partículas. En la técnica más sencilla se llevan a cabo mediciones lineales de las partículas, utilizando una escala en la parte superior de la imagen de la partícula.

1. MARCO TEÓRICO

En una fábrica farmacéutica es de crucial importancia el tamaño de partícula, ya que sin el rango aceptable de este no se pueden comprimir correctamente los materiales excipientes y activos para formar el comprimido o tableta y, de igual modo no habría homogeneidad de los mismos según la formulación.

1.1. Tamaño de partícula

Conocer el tamaño de las partículas con las que se trabaja resulta de gran interés, ya que dependiendo de las aplicaciones existen tamaños óptimos. A continuación se detallan las generalidades de la partícula.

1.1.1. Generalidades de una partícula

Las partículas pueden estar asociadas. Este grado de asociación puede ser descrito por los términos siguientes:

- **Laminar:** son placas apiladas.
- **Agregado:** masa adherida de partículas.
- **Aglomerado:** partículas fundidas o cementadas.
- **Conglomerada:** es una mezcla de dos o más tipos de partículas.

- Esferulita: partícula de forma acicular que presentan una disposición radial.
- Druso: partículas cubiertas de pequeñas partículas.

Las condiciones de la partícula se pueden describir de la siguiente forma:

- Bordes: puede ser angular, redondeado, suave, fuerte o fracturado.
- Óptico: color (usando filtros de color balanceado), transparentes, translúcidos y opacos.
- Defectos: pueden ser oclusiones o inclusiones.

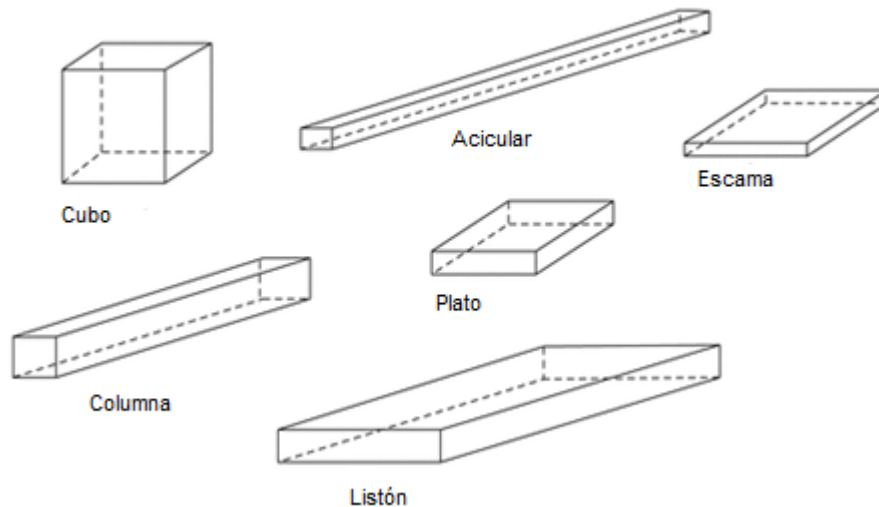
Las características de la superficie de una partícula pueden ser:

- Agrietado: en donde las partículas están divididas, con rupturas o fisuras.
- Lisa: las partículas no tienen irregularidades, asperezas o proyecciones.
- Poroso: con aberturas o pasajes.
- Áspero: superficie irregular, con depresiones y ásperas.
- Picado: partículas con pequeñas cisuras.

Las definiciones de las descripciones de la forma de la partícula son:

- Acicular delgado: la partícula es en forma de aguja de anchura y grosor similar.
- Columna larga: partículas finas con un ancho y espesor que son mayores que los de una partícula acicular.
- Escama delgada: son partículas planas de longitud y anchura similar.
- Listón: partícula delgada como una hoja.
- Partículas de similar longitud, anchura y espesor. Incluye partículas cúbicas y esféricas.

Figura 1. **Descripciones más comunes de la forma de la partícula**



Fuente: USP36-NF31 S1. *Microscopía óptica*. p. 1965.

1.2. Métodos de medida del tamaño de partículas

Las propiedades de ciertos productos dependen esencialmente del tamaño o de la superficie de las partículas que los componen; por tanto, es trascendental la selección del instrumento, o bien, la combinación de equipos que deben contar con ciertos criterios como:

- Rango de medida requerido: tamaño mínimo y máximo de partícula.
- Método de análisis según la precisión requerida.
- Cantidad de muestra a analizar.
- Tiempo de análisis: tomando en cuenta el número de muestras que se analizan diariamente.
- Medio en el cual debe ser realizada la muestra, puede ser seco o líquido.

Tabla I. Clasificación de la finura del polvo

Descripción	x50 (μm)
Grueso	>355
Moderadamente fino	180-355
Fino	125-180
Muy fino	≤ 125

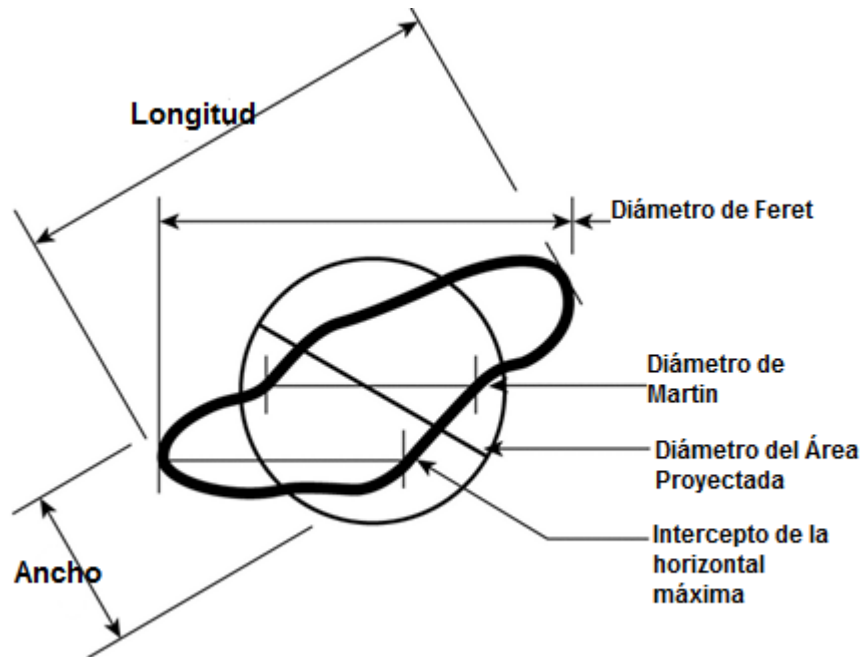
Fuente: USP35-NF30. Pharmacopeial fórum. Volume No. 28. p. 390.

La Norma ISO 9276 brinda información adicional sobre la medición del tamaño de partícula y de la muestra y el análisis de datos. Para las partículas esféricas se define como tamaño el diámetro. Para las partículas irregulares se puede determinar el tamaño por diferentes definiciones, debe incluir información sobre el tipo de diámetro medido, así como la información en forma de partículas.

Entre las definiciones de las mediciones se tienen:

- Diámetro de Feret: es la distancia entre las líneas paralelas imaginarias tangente a una partícula orientada al azar y perpendicular a la escala ocular.
- Diámetro de Martin: es el diámetro de la partícula en el punto que divide una partícula orientada al azar en dos áreas proyectadas iguales.
- Diámetro del área proyectada: es el diámetro de un círculo que tiene la misma área proyectada como la partícula.
- Longitud: es la dimensión más larga de borde a borde, de un paralelo de partículas orientadas a la escala ocular.
- Ancho: es la dimensión más larga de la partícula, medido perpendicularmente a la longitud.

Figura 2. **Mediciones más comunes del tamaño de partícula**



Fuente: USP36-NF31 S1. *Microscopía óptica*. p. 1972.

El equipo que se va a utilizar debe poder medir diámetros irregulares para describir a la partícula en tamaño. Por ejemplo, cuando se mide el tamaño de un cuerpo tridimensional simple, como un cubo, es necesario dar las dimensiones de su largo, ancho y alto. Esto resulta poco práctico y se complica todavía más si se considera que las partículas tienen formas más complejas e irregulares que un cubo.

Para determinar el tamaño de partícula y la distribución de su frecuencia se dispone de métodos directos en los cuales se separan las partículas visualizadas en fracciones por tamaño o por peso. En los métodos indirectos, la medida del tamaño se basa en la medición de una propiedad física (volumen equivalente, volumen de sedimentación, masa, densidad, viscosidad, adsorción, entre otras) relacionada con el tamaño de las partículas.

1.3. Microscopía óptica

Esta técnica permite visualizar elementos que a simple vista no son visibles, o difícil de ver en detalle. Se pueden observar las partículas directamente y estudiar la forma de las mismas, lo que permite juzgar sobre si se ha realizado una correcta dispersión, o por el contrario si existe alguna anomalía en la muestra.

1.3.1. Generalidades del método

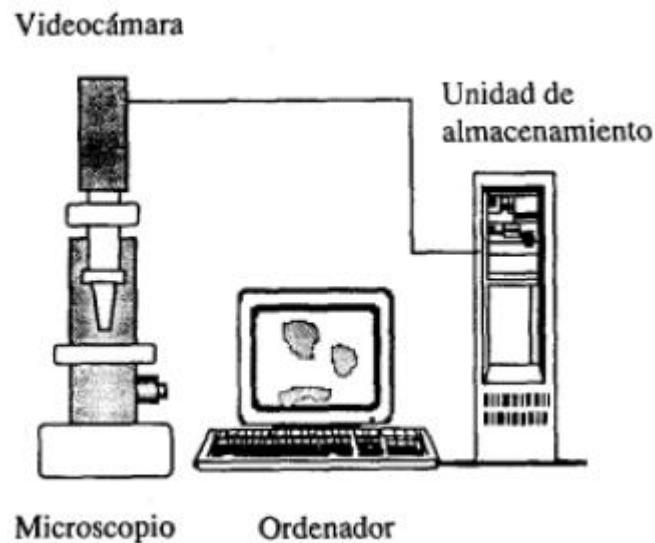
El método es relativamente barato y se puede incluir un sistema de análisis de imagen que tiene como fin la cuantificación de las propiedades de los objetos. El análisis cuantitativo de la imagen micrográfica requiere de una ampliación de la misma, independiente de la técnica empleada. Las partículas pueden presentar formas regulares, tales como cubos o esferas cuyas características son definidas en términos de aristas o diámetros. Para la mayoría de las partículas reales la definición de las características de la forma es menos definida.

Las longitudes de la cuerda máxima y mínima de una partícula orientada en una dirección preferencial de referencia y, trazadas perpendicularmente a dos tangentes en sus lados opuestos, son frecuentemente usadas como criterio de tamaño equivalente para las partículas de forma irregular.

Las imágenes de microscopios ópticos y electrónicos pueden ser representadas en una cuadrícula de una computadora acoplada a un analizador de imágenes, que puede barrer rápida y automáticamente la imagen y determinar una dimensión característica de partículas para cada región de diferente densidad óptica.

La técnica de microscopía automatizada realiza un análisis de imagen que tienen una caracterización confiable, repetible, rutinaria del tamaño y forma de la partícula. La información sobre la forma y muestrarios de las partículas se genera a partir del análisis de miles de partículas que se apoyan en imágenes de las mismas, lo que ofrece una comprensión visual de la medición.

Figura 3. **Esquema de sistema informático de tratamiento de imágenes**



Fuente: http://personal.us.es/leonwas/docs/apoyo_docencia/tema-04.pdf.

Consulta: junio de 2012.

Una cantidad de parámetros de formas se calculan para cada partícula, con el fin de aumentar la sensibilidad del análisis, para encontrar sutiles variaciones en la morfología de las partículas.

La microscopía electrónica requiere una preparación de la muestra muy lenta y laboriosa. En la microscopía manual, muy pocas partículas son examinadas y también se presenta el problema de cuestionarse sobre cuál debe ser la dimensión que debe medirse.

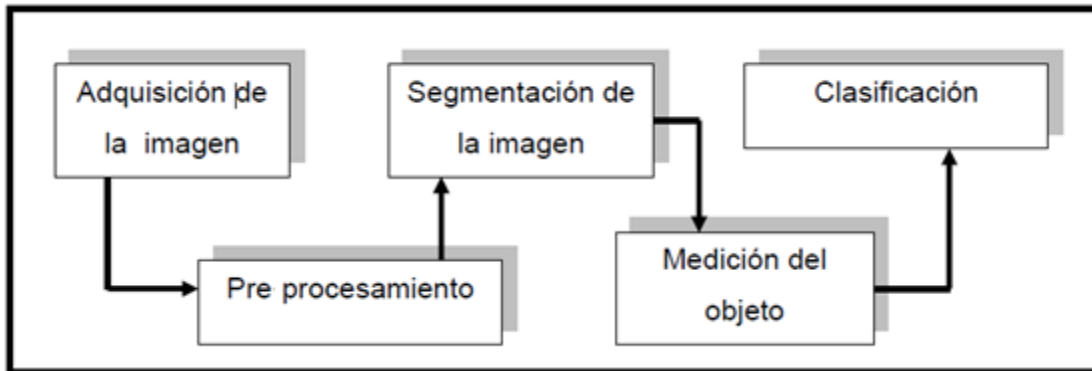
En combinación con la técnica de difracción láser, la microscopía proporciona unos valores añadidos muy interesantes a la tecnología de cualquier tipo de material particulado en el que la forma sea un factor de importancia.

La fuente de errores de las técnicas microscópicas suelen encontrarse en una amplificación incorrecta, distribución no homogénea y un muestreo insuficiente, por lo que es un requisito especial de que el microscopio se encuentre adecuadamente calibrado. Las partículas presentan la tendencia de depositarse con la dimensión mayor paralela al plano de la imagen, por lo que introduce un error de parcialidad en los valores.

Es común utilizar diferentes técnicas microscópicas y de ser posible aplicar las metodologías de análisis de imágenes, relacionándolas con evaluaciones físicas o químicas del producto. Las técnicas microscópicas, ya sea óptica (luz), electrónica o atómica, generan información en forma de imágenes. Recientemente las técnicas de análisis de imágenes han tenido un gran desarrollo, debido a que pueden caracterizar cuantitativamente características de tamaño, forma, color y propiedades de textura en las muestras. Debido a esto cada vez son más importantes dentro de la evaluación de localización de los alimentos, ya que son sistemas eficientes y exactos.

Generalmente la técnica de análisis de imágenes consiste en cinco etapas. Se inicia con la adquisición de imágenes en forma digital; posteriormente se hace el preprocesamiento para obtener mejores imágenes con las mismas dimensiones de la imagen original; seguido de la segmentación para dividir la imagen digital en regiones; a continuación se miden las características de tamaño, forma, color y textura.

Figura 4. **Diagrama de análisis de imágenes**



Fuente: CHEN-JIN, Da-We. *Recent developments in the applications of image processing techniques for food quality evaluation*, p. 242.

La microscopía óptica generalmente se puede aplicar a las partículas de 1 μm y mayores. El límite inferior es impuesto por el poder de resolución del microscopio.

El límite superior es menos definido y está determinado por el aumento de la dificultad asociada con la caracterización de las partículas más grandes. Diversas técnicas alternativas están disponibles para la caracterización de partículas fuera del intervalo aplicable de la microscopía óptica.

Esta técnica es particularmente útil para la caracterización de partículas que no son esféricas. También puede servir como base para la calibración de los métodos más rápidos y más de rutina, que pueden ser desarrollados.

Entre los métodos que utilizan el microscopio y sirven para efectuar análisis de tamaño, las mediciones directas se efectúan en imágenes amplificadas de partículas.

En la técnica más sencilla, se llevan a cabo mediciones lineales de las partículas utilizando una escala en la parte superior de la imagen de la partícula. Para todas las formas de partículas, excepto la esférica, es necesario definir con precisión la medición hecha sobre el perfil.

1.3.2. Adquisición de la imagen

La calidad de la imagen capturada puede ser afectada en gran medida por la intensidad de la luminosidad y la orientación relativa de la fuente de iluminación, porque las escalas de grises de los píxeles no solo determinan las características de textura de la superficie, sino también estos dos parámetros. Una imagen de alta calidad puede ayudar a reducir el tiempo en el procesamiento en las siguientes etapas del análisis de imágenes y en consecuencia a reducir los costos del sistema de análisis de imágenes.

Actualmente existen varios sensores para la adquisición de imágenes en forma digital, como una *CCD*. Las cámaras con *CCD* son empleadas en las técnicas de análisis de imágenes para evaluar atributos de calidad externos como tamaño, forma, color, características de textura y defectos. Típicamente la imagen de una cámara digital está formada por tres canales digitales: rojo, verde y azul (*RGB*, por sus siglas en inglés); esta imagen a su vez puede convertirse a escala de grises para simplificar su complejidad.

La cámara con *CCD* es ampliamente utilizada en la clasificación de la calidad, detección de características físicas y en la estimación de propiedades en productos farmacéuticos. El uso de un microscopio debe ser estable y protegido de vibraciones.

El microscopio óptico (producto del aumento del objetivo, magnificación ocular, y los componentes adicionales de aumento) debe ser suficiente para permitir la caracterización adecuada de las partículas más pequeñas, para ser clasificados en la muestra de ensayo. La mayor apertura numérica del objetivo debe buscarse para cada rango de aumentos.

Figura 5. **Cámara CCD Olympus**



Fuente: <http://www.generalmanual.com/Microscopes/Olympus-DP72-Digital-Camera.html>.

Consulta: julio de 2012.

Los filtros polarizadores se pueden usar en conjunción con los analizadores adecuados y las placas de retraso. Los filtros de color de transmisión espectral relativamente estrecha, se deben utilizar con objetivos acromáticos, son preferibles a los apocromáticos, y necesarios para la reproducción del color apropiado en microfotografía.

1.3.3. Preprocesamiento de la imagen

El propósito de esta etapa es mejorar los datos de la imagen para disminuir distorsiones o realzar algunas características de la imagen que son importantes para su futuro procesamiento y con esto crear una imagen mejor a la original. Existen dos propuestas para el preprocesamiento de imágenes, el por pixel y el local.

El fundamento de estas dos técnicas es similar en donde se usa un filtro digital, para remover los ruidos de la imagen y mejorar el contraste. En adición a este paso, el color de la imagen es convertido a escala de grises y a esto se le conoce como intensidad de la imagen.

La alineación precisa de todos los elementos del sistema óptico y un enfoque apropiado son esenciales. La concentración de los elementos debe hacerse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante del microscopio. Y se recomienda un alineamiento axial crítico.

Un requisito para una buena iluminación es una intensidad uniforme y regulable de la luz sobre todo el campo de vista. Con partículas de color, elegir el color de los filtros utilizados para controlar el contraste y el detalle de la imagen.

1.3.4. Medición de las características del objeto

Después de detectar aquellas zonas de interés, el siguiente paso es la extracción de las características del objeto bajo estudio. Pesar una cantidad adecuada del polvo para ser examinadas (por ejemplo 10 a 100 miligramos).

Escanear bajo un microscopio una zona correspondiente a no menos de 10 mg del polvo para ser examinados. Contar todas las partículas que tienen una dimensión máxima mayor que el límite de tamaño prescrito. El límite de tamaño y número permitido de partículas que exceden el límite, se definen para cada componente.

1.3.4.1. Tamaño

Comúnmente los parámetros utilizados para medir el tamaño de un objeto son el área, perímetro, longitud y diámetro; pero la medición más conveniente para evaluar este parámetro es el área. Por otra parte, el diámetro de un objeto se utiliza para discriminar entre dos objetos de formas diferentes.

Las partículas deben descansar en un plano y se dispersan adecuadamente para distinguirlas individualmente según el interés. Además, las partículas deben ser representativas de la distribución de tamaños en el material y no deben ser alteradas durante la preparación de la montura. Es importante tener cuidado para asegurar que este requisito se cumpla.

Si el tamaño de partícula es determinado por métodos fotográficos, se debe tener cuidado de asegurar que el objeto esté bien centrado en el plano de la emulsión fotográfica. Determinar la ampliación real fotografiando un micrómetro calibrado, utilizando una película fotográfica de la velocidad suficiente, poder de resolución y el contraste. La exposición y tratamiento de datos debe ser idéntico para las fotografías tanto de la muestra de ensayo como de la determinación de magnificación.

El tamaño aparente de una imagen fotográfica se ve influido por la exposición, desarrollo y procesos de impresión, así como por el poder de resolución del microscopio.

1.3.4.2. Morfología

La medición de la forma es fácil, sí se utiliza el análisis de imágenes. Frecuentemente los objetos de una clase pueden distinguirse de otros por sus formas, ya que estas son mediciones físicas característica.

La cristalinidad de un material puede ser caracterizada para determinar el cumplimiento con el requisito de cristalinidad que se indique en la monografía individual de una sustancia medicamentosa. A menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, montar unas pocas partículas de la muestra de aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio limpio.

Examinar la mezcla utilizando un microscopio de polarización: la birrefringencia (colores de interferencia) muestra partículas y las posiciones de extinción cuando la platina del microscopio se gira. Las imágenes de cada partícula individual son registradas, para después proporcionar una verificación visual de los datos y la detección de importantes fenómenos como la aglomeración, fractura y partículas extrañas.

1.3.4.3. Color

El empleo del análisis de imágenes para medir el color en polvos es una técnica alternativa y no destructiva, y con la ventaja de que se pueden realizar mediciones de color en los distintos espacios de color y a su vez realizar conversiones entre los espacios.

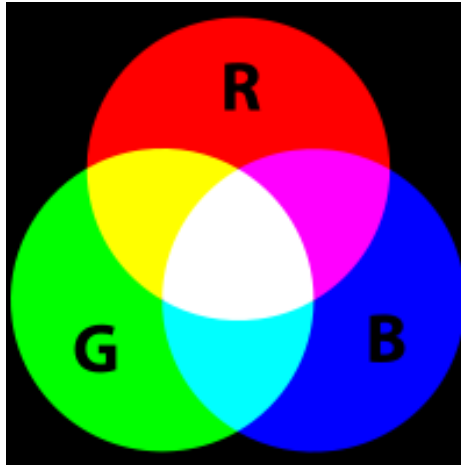
Para realizar la medición de color en una imagen es necesario seleccionar un espacio de color. Existen cuatro espacios de color que son los más utilizados $L^*a^*b^*$; es una medición de color estándar internacional, adoptada por CIE; RGB; XYZ y el CMYK.

La descripción del espacio de color a la que hace referencia el RGB, es a la composición del color en términos de la intensidad de los colores primarios con que se forma. Es un modelo de color que se basa en la síntesis aditiva, con lo que se representa la mezcla de los tres colores de luz primarios para formar un color. En las pantallas de computadoras se produce la sensación de color por la mezcla de rojo, verde y azul.

Hay una serie de puntos minúsculos llamados píxeles. Cada punto de la pantalla es un píxel y cada píxel es un conjunto de subpíxeles de rojo, verde y azul, y cada uno brilla con una determinada intensidad. Para saber cómo se percibe un color, hay que tener en cuenta que existen tres tipos de conos de respuestas frecuenciales diferentes, y que tienen máxima sensibilidad a los colores que forman la terna RGB.

Mientras que los conos, que reciben información del verde y el rojo, tienen una curva de sensibilidad similar, para percibir el color azul el factor de respuesta es la veinteava parte de los otros colores. Esto es aprovechado por los sistemas de codificación de imagen y video, como JPEG o MPEG, perdiendo conscientemente información del componente azul.

Figura 6. **Representación del espacio de color RGB**



Fuente: <http://printingwiki.org/wp-content/uploads/2013/03/rgb.png>. Consulta: mayo de 2012.

1.3.4.4. Textura

La textura de una imagen está caracterizada por la distribución espacial de los niveles de grises en una zona, y está definida por patrones repetitivos en las variaciones de la escala de grises de un píxel a otro. La textura de una imagen ha sido utilizada para describir propiedades tales como regularidad u homogeneidad y existen diferentes características de textura que se pueden extraer de una imagen.

Una de las características que mide la homogeneidad de la distribución de los píxeles de una imagen es el segundo momento angular (*ASM*, por sus siglas en inglés). Una imagen con una distribución homogénea de píxeles presentará mayores valores de segundo momento angular mientras que una imagen con una distribución de píxeles no homogénea, presenta valores de segundo momento angular menores.

Una imagen compleja presenta mayores valores de entropía, que es la medida del desorden o aleatoriedad de la distribución de píxeles de una imagen y funciona como indicador de la complejidad de la imagen, mientras que una imagen con una distribución de píxeles ordenada o de menor complejidad proporciona valores menores. La entropía de una imagen puede estimarse desde una matriz de coocurrencia en escala de grises (*GLMC*, por sus siglas en inglés).

1.3.4.5. Clasificación

Las características extraídas de cada región son analizadas y asignadas a una clase definida, la cual representa todos los posibles tipos de regiones esperadas en la imagen. Un clasificador está diseñado siguiendo una prueba supervisada, y clasificadores simples pueden ser implementados para comparar características medidas con valores umbral. Esta clasificación pueden consistir en: estadísticas o uso de redes neuronales.

El aumento y apertura numérica debe ser suficientemente alta para permitir la resolución adecuada de las imágenes de las partículas que se caracteriza. Se determina el aumento real usando un micrómetro calibrado para calibrar un micrómetro ocular. Los errores pueden ser minimizados si el aumento es suficiente y que la imagen de la partícula tenga, al menos, 10 divisiones oculares.

Cada objetivo debe ser calibrado por separado. Para calibrar la escala ocular, los estados de la escala del micrómetro y de la ocular deben estar alineados. De esta manera, se puede hacer una determinación precisa de la distancia entre las etapas oculares.

Diferentes aumentos pueden ser necesarios para caracterizar los materiales que tengan una distribución de ancho tamaño de partícula. Muchas actividades industriales como la farmacéutica, biotecnología, abrasivos, cerámica, polímeros, explosivos y tintas, están incrementando el uso de sistemas de análisis para caracterizar sus productos y comprender mucho mejor sus procesos de fabricación. Todo esto se obtiene gracias a la cantidad de información de alta calidad que puede brindar un análisis de imagen.

1.4. Análisis de tamaño de partícula por presión de vacío (*micron air jet sieve*)

Procedimiento que se utiliza para evaluar la distribución de tamaño de partícula de un material granular. Utiliza el principio neumático cernido que mejora la precisión y reproducibilidad de análisis de tamaño de partícula. El uso de este dispositivo se ha convertido en un método preferido para tareas, tales como la garantía de la calidad de las materias primas y la confirmación de las especificaciones del producto final.

Mientras que la presión negativa atrae a todas las partículas por debajo de un tamaño de partícula definido a través de un tamiz, un flujo de aire positivo se introduce hacia arriba a través de una varilla rotativa. Este flujo de aire dispersa el tamaño de partícula inferior al tamaño de la malla y los lleva hasta el colector de vacío.

El valor de medida es el peso, siendo la cantidad derivada la distribución del peso fracción. El intervalo del tamaño de partícula se encuentra en el intervalo de medición en 20-4,750 micrómetros, con un tamaño de muestra entre 10-100 gramos. La precisión depende de los porcentajes en peso de las fracciones de 1-100 % y de las normas ISO definidas para el tamaño de malla.

El límite de detección es de 0,1 % en peso de la cantidad de muestra utilizada, en la que pueden influir los errores como la no homogeneidad de la muestra, efectos de la humedad y las grandes diferencias en el tamaño de partícula.

Figura 7. **Analizador de tamaño de partícula (*micron air jet sieve*)**



Fuente: <http://www.hmicronpowder.com/products/other-lab-equipment/micron-air-jet-sieve>.

Consulta: mayo de 2012.

2. DISEÑO METODOLÓGICO

Para determinar el tamaño de partícula para materia prima farmacéutica granular, se tomaron cinco diferentes materiales diferentes, de forma arbitraria, con siete disímiles muestras de las mismas, a las cuales se les realizó un análisis de imagen por microscopía óptica y un tamizado analítico.

Se tomaron siete muestras de cada material porque el valor de t no varía significativamente en poblaciones de entre siete y treinta ejemplares, con una banda de confianza del 95 % (ver apéndice 8).

2.1. Variables

A continuación se presentan las variables que se determinaron para este estudio.

Tabla II. **Determinación de variables**

Variable	Dependiente	Independiente
Diámetro de la partícula [μm]		X
Número de partículas [adimensional]		X
Área de la partícula [μm^2]	X	

Fuente: elaboración propia.

2.2. Delimitación de campo de estudio

Materias primas farmacéuticas granulares hay en gran variedad y cantidad, por lo que la necesidad de analizar la calidad de todas estas va más rápidamente en aumento. Por tanto, el método de análisis de tamaño de partícula por microscopía de una imagen es solo para validar la técnica y comprobar si su utilidad innovará tal análisis.

El método de microscopía óptica se realiza para la estimación del tamaño, forma, color y textura de la partícula, de la cual se prioriza el análisis del tamaño. Para poder fijar una calibración del objeto del estereoscopio, se realizó según la resolución del equipo, en donde se observarán con mayor claridad cada una de las partículas de la muestra y así, establecer el número de micrómetros por píxel.

La validación del análisis de tamaño de partícula se comprobará por medio del análisis de varianzas, en donde el valor de F teórica es menor al valor de la F calculada. Estos valores se determinarán únicamente por comparación de los dos métodos.

2.3. Recursos humanos disponibles

Las personas que estuvieron involucradas en la implementación del método de microscopía óptica por análisis de imagen se enlistan a continuación:

- Investigador: María Renee Garcia Gutiérrez
- Asesor: Ingeniero químico Sergio Fernando Hernández Ávila
- Coasesor: Ingeniero químico Danny Josué Ibarra Miranda

- Supervisor: Ingeniero químico Ricardo Alfonso García Aguilar

2.4. Recursos materiales disponibles

Se describe en reactivos y equipos los recursos materiales disponibles para la elaboración de este trabajo de graduación.

2.4.1. Reactivos

La materia prima que se utilizó para este estudio se menciona a continuación:

- Ácido ascórbico
- Bicarbonato de sodio
- Ibuprofeno
- Manitol
- Sorbitol

2.4.2. Equipo

El equipo que se manejó para este ensayo se enlista a continuación:

- Espátula
- Balanza analítica
- Mallas para tamizaje USP
- *Micron air jet sieve, Micron powder system*, para el tamizaje analítico
- Estereoscopio Olympus SZX16
- CCD Olympus DP72
- Software Soft Imaging System Cell D 5,1

- Computadora para el estereoscopio
- Impresora

2.5. Técnica cualitativa o cuantitativa

Cuantitativamente se llevó a cabo la estimación del diámetro de partículas a partir de la medición de la segunda dimensión principal más grande al tasar el número de píxeles que ocupe la partícula en una imagen con una magnitud determinada del objeto. Describir el rango o clase de frecuencias en que se encuentran los diámetros de las partículas del analito y comparación de los resultados obtenidos.

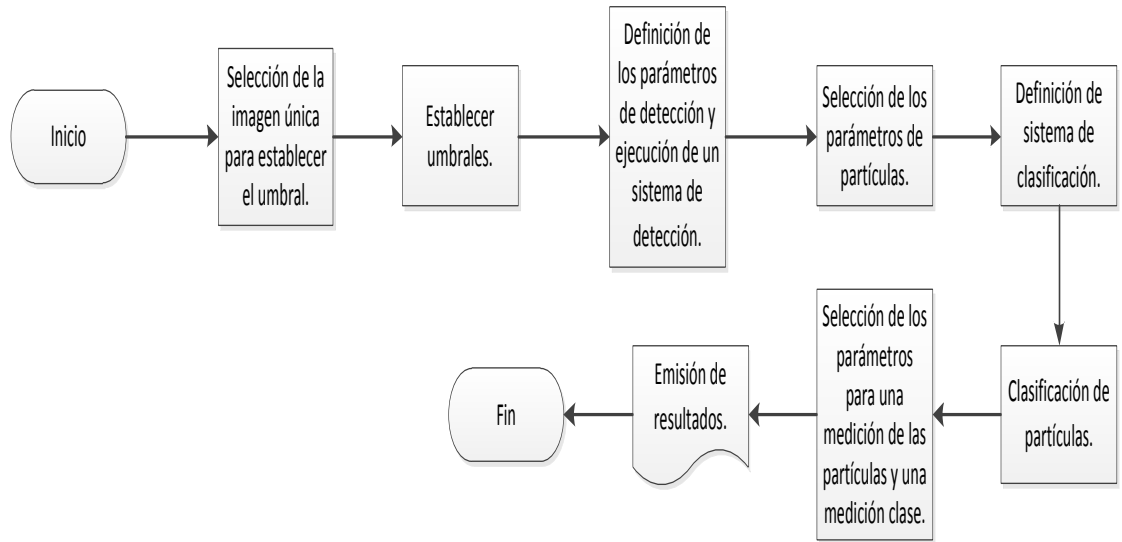
Cuantitativamente se obtuvo:

- ANOVA
- Área
- Diámetro máximo
- Diámetro mínimo
- Diámetro promedio
- Factor de forma
- Magnitud del objeto para calibración del estereoscopio
- Porcentaje de número de partículas
- Tamaño de partícula en un perfil base 100 %

2.6. Recolección y ordenamiento de la información

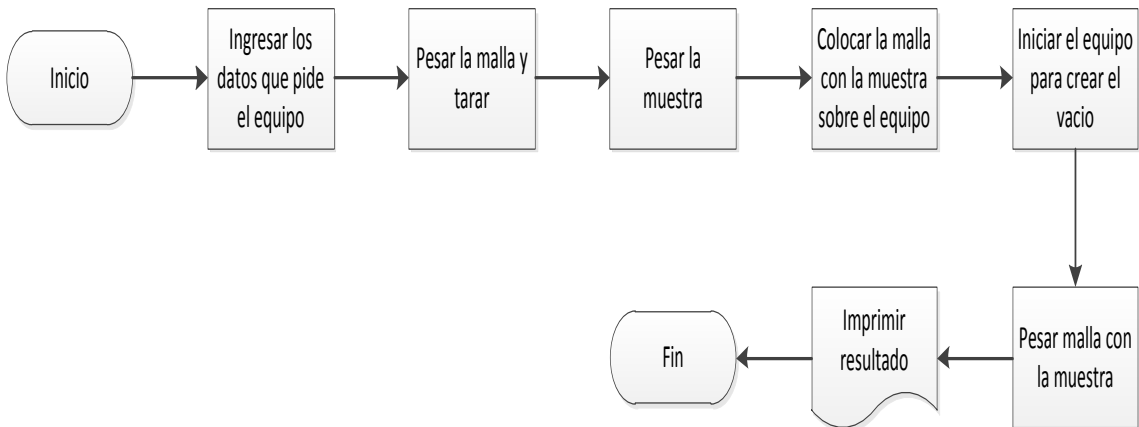
El flujo de proceso normal de un análisis de partícula general lleva a cabo lo que a continuación se describen.

Figura 8. **Diagrama de flujo de análisis de imagen para microscopía óptica**



Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora *Soft Imaging System Cell D 5,1.*

Figura 9. **Diagrama de flujo para el tamizado analítico**



Fuente: elaboración propia.

2.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

A cada una de las muestras tomadas se les realizó un tamizado analítico y un análisis de imagen por microscopía óptica, las cuales se ordenaron y tabularon en las siguientes tablas para cada método utilizado.

Tabla III. **Datos crudos para porcentaje de perfil base 100 % sobre tamiz analítico**

Número de muestra	Presión de vacío	Peso muestra		Porcentaje de perfil (%)	
	(plg. H ₂ O)	Inicio (g)	Final (g)	Acumulado	Diferencia
1	M _{1,D}	M _{1,E}	M _{1,F}	M _{1,G}	M _{1,H}
2	M _{2,D}	M _{2,E}	M _{2,F}	M _{2,G}	M _{2,H}
3	M _{3,D}	M _{3,E}	M _{3,F}	M _{3,G}	M _{3,H}
4	M _{4,D}	M _{4,E}	M _{4,F}	M _{4,G}	M _{4,H}
5	M _{5,D}	M _{5,E}	M _{5,F}	M _{5,G}	M _{5,H}
6	M _{6,D}	M _{6,E}	M _{6,F}	M _{6,G}	M _{6,H}
7	M _{7,D}	M _{7,E}	M _{7,F}	M _{7,G}	M _{7,H}

Fuente: *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Tabla IV. **Porcentaje de número de partículas para microscopía óptica**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Número de partículas
	Parámetro de definición	#	%
	0	M _{1,B}	M _{1,C}
	1	M _{2,B}	M _{2,C}
	2	M _{3,B}	M _{3,C}
	3	M _{4,B}	M _{4,C}

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora *Soft Imaging System Cell D 5,1*.

Tabla V. Rangos de clase

ID clase	Desde	Hasta
Diámetro máximo	μm	μm
1	$M_{1,A}$	$M_{1,B}$
2	$M_{2,A}$	$M_{2,B}$
3	$M_{3,A}$	$M_{3,B}$

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

2.8. Análisis estadístico

Para toda implementación de método se debe hacer un análisis estadístico de todas las muestras, y compararlas con el método que se utiliza para determinar las posibles desviaciones que esta nueva técnica pueda tener.

Cuando se analizan datos medidos por una variable cuantitativa continua, las pruebas estadísticas de estimación y ajuste frecuentemente empleadas se basan en suponer que se ha obtenido una muestra aleatoria de una distribución de probabilidad de tipo normal o de Gauss.

Cuando esta suposición no resulta válida se puede disponer de dos posibles mecanismos: los datos se pueden transformar de tal manera que sigan una distribución normal; o bien, se puede acudir a pruebas estadísticas que no se basan en ninguna suposición en cuanto a la distribución de probabilidad a partir de los datos obtenidos y, por ello, se denominan pruebas no paramétricas; mientras que las pruebas que suponen una distribución de probabilidad determinada para los datos se denominan pruebas paramétricas.

2.8.1. Análisis de varianza

El análisis de varianzas se basa en que se supone una forma determinada de la distribución de valores, generalmente la distribución normal, en la población de la que se tiene la muestra experimental. Al estimar los parámetros del modelo se supone que los datos constituyen una muestra aleatoria de esa distribución, por lo que la elección del estimador y el cálculo de la precisión de la estimación, elementos básicos para construir intervalos de confianza y contrastar hipótesis, depende del modelo probabilístico supuesto.

El ANOVA es un método para comparar dos o más medias. Es necesario porque cuando se quiere comparar más de dos medias es incorrecto utilizar repetidamente el contraste basado en la *t* de Student. Esta técnica sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos. El método para comparar estos valores está basado en la varianza global observada en los grupos de datos numéricos a comparar.

Típicamente, el análisis de varianza se utiliza para asociar una probabilidad a la conclusión de que la media de un grupo de puntuaciones es distinta de la media de otro grupo de puntuaciones.

ANOVA es una potente herramienta estadística de gran utilidad tanto en la industria, para el control de procesos, como en el laboratorio de análisis, para el control de métodos analíticos. La aplicación es según el objetivo que persiguen, pero hay dos principales: la comparación de múltiples columnas de datos y la estimación de los componentes de variación de un proceso.

La comparación de diversos conjuntos de resultados es habitual en los laboratorios analíticos. Así, por ejemplo, puede interesar comparar diversos métodos de análisis con diferentes características, diversos analistas entre sí, o una serie de laboratorios que analizan una misma muestra con el mismo método (ensayos colaborativos).

También sería el caso de cuando se quiere analizar una muestra que ha estado sometida a diferentes tratamientos o ha estado almacenada en diferentes condiciones. En estos ejemplos hay dos posibles fuentes de variación: una es el error aleatorio en la medida y la otra es lo que se denomina factor controlado (tipo de método, diferentes condiciones; analistas o laboratorio).

Cuando se tenga un factor, controlado o aleatorio, aparte del error propio de la medida, se hablará del ANOVA de un factor. En el caso de que se estuviese desarrollando un nuevo método colorimétrico y se quisiera investigar la influencia de diversos factores independientes sobre la absorbancia, tales como la concentración de reactivo A y la temperatura a la que tiene lugar la reacción, entonces se hablaría de un ANOVA de dos factores.

En los casos donde se tiene dos o más factores que influyen, se realizan los experimentos para todas las combinaciones de los factores estudiados, seguidos del ANOVA. Se puede deducir entonces si cada uno de los factores o una interacción entre ellos tienen influencia significativa en el resultado. Para utilizar el ANOVA de forma satisfactoria deben cumplirse tres tipos de hipótesis, aunque se aceptan ligeras desviaciones de las condiciones ideales:

- Cada conjunto de datos debe ser independiente del resto.
- Los resultados obtenidos para cada conjunto deben seguir una distribución normal.
- Las varianzas de cada conjunto de datos no deben diferir de forma significativa.

Tabla VI. **Expresiones para el cálculo del ANOVA de un factor**

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Varianza	Fcal
Entre grupos	$SS_x = \sum_{k=1}^k n_k (\bar{x}_k - \bar{\bar{x}})^2$	K-1	$MSx = \frac{SSx}{K-1}$	$F = \frac{MSx}{MSy}$
Dentro de los grupos	$SS_y = \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^{n_k} (x_{kj} - \bar{x}_k)^2$	N-K	$MSy = \frac{SSy}{N-K}$	
Total	$SS_T = \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^{n_k} (x_{kj} - \bar{\bar{x}})^2$	N-1	$MST = \frac{SST}{N-1}$	

Fuente: <http://www.quimica.urv.es/quimio/general/anovacast.pdf>. Consulta: junio de 2012.

Donde:

SS_x y SS_y , es la diferencia al cuadrado dentro de los grupos

k , indica el número de grupos

n_k , indica el número de datos del grupo

x_{kj} , dato del grupo en donde j indica el número de repetición

K , indica el número de grupos

N , indica el número total de resultados

F_{cal} , valor estadístico F calculado para la muestra

\bar{x}_k , valor medio del grupo

Suma de las diferencias al cuadrado:

$$SST = SS_x + SS_y$$

Media aritmética (promedio):

$$\bar{x} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^n x_j = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_j}{n_k}$$

Valor máximo y mínimo: es el valor máximo o mínimo entre un conjunto de valores de un rango determinado.

Frecuencia: se le llama así a la cantidad de veces que se repite un determinado valor de la variable.

3. RESULTADOS

A continuación se presentan los datos que se necesita para procesar la imagen en el programa de computadora.

3.1. Calibración del equipo (estereoscopio)

Para la especificación de la calibración, tanto de la magnitud como para el enfoque de la imagen se obtuvo una magnificación, para todas las muestras de 50X y con una resolución de 1360*1024*8.

Tabla VII. **Determinación del ancho y altura de la imagen**

Material	Ancho	Altura
	mm	mm
Ácido ascórbico	13,75	10,27
Bicarbonato de sodio	16,29	12,17
Ibuprofeno	13,65	10,20
Manitol	15,76	11,78
Sorbitol	13,84	10,34

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

3.2. Esquema de las clases de cada material farmacéutico ensayado

La clasificación de la materia prima granular es según el uso farmacéutico que se le da y se presenta a continuación.

Tabla VIII. **Identificación de las clases por material**

Material	ID clase	Desde	Hasta
	Diámetro máximo	µm	µm
Ácido ascórbico	1	0,00	150,00
	2	150,00	850,00
	3	850,00	1000,00
Bicarbonato de sodio	1	0,00	90,00
	2	90,00	150,00
	3	150,00	250,00
	4	250,00	1000,00
Ibuprofeno	1	0,00	180,00
	2	180,00	425,00
	3	425,00	1000,00
Manitol	1	0,00	180,00
	2	180,00	1400,00
	3	1400,00	6000,00
Sorbitol	1	0,00	212,00
	2	212,00	850,00
	3	850,00	6000,00

Fuente: elaboración propia, con base en American Pharmaceutical Association Washington, Handbook of pharmaceutical excipients.

3.3. **Parámetros para el análisis de la imagen**

Para establecer los parámetros, se tomaron en cuenta las características físicas del material.

Tabla IX. **Parámetros establecidos para el análisis de la imagen**

ID partícula	ID clase	Área	Diámetro máximo	Diámetro promedio	Diámetro mínimo	Factor de forma
--------------	----------	------	-----------------	-------------------	-----------------	-----------------

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora *Soft Imaging System Cell D 5,1*.

3.4. Recolección de resultados para el método de tamizado analítico y microscopía óptica

En las tablas siguientes se muestran los resultados obtenidos de los dos métodos ensayados para el análisis del tamaño de partícula.

3.4.1. Método tamizado analítico

Para el método de tamizado analítico de los diferentes materiales primarios que se trabajaron, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla X. **Porcentaje en perfil base 100 % del ácido ascórbico**

Número de muestra	ID clase	Presión de vacío	Peso muestra		Porcentaje en perfil (%)	
		(plg. H ₂ O)	Inicio (g)	Final (g)	Acumulado	Diferencia
1	1	6,1	10,03	7,54	75,17	24,83
	3	8,6	10,02	0,00	0,00	100,00
2	1	6,7	10,00	8,13	81,30	18,70
	3	9,1	10,01	0,01	0,10	99,90
3	1	5,9	10,01	8,15	81,42	18,58
	3	8,8	10,03	0,01	0,10	99,90
4	1	6,7	9,99	8,44	84,48	15,52
	3	6,9	9,99	0,00	0,00	100,00
5	1	5,5	9,99	7,13	71,37	28,63
	3	6,7	10,02	0,03	0,30	99,70
6	1	6,4	10,00	7,45	74,50	25,50
	3	6,9	10,00	0,01	0,10	99,90
7	1	7,4	10,00	9,05	90,50	9,50
	3	8,6	10,00	0,01	0,10	99,90

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Tabla XI. **Porcentaje en perfil base 100 % bicarbonato de sodio**

Número de muestra	ID clase	Presión de vacío	Peso muestra		Porcentaje en perfil (%)	
		(plg. H ₂ O)	Inicio (g)	Final (g)	Acumulado	Diferencia
1	1	8,5	10,02	8,58	85,63	14,37
	3	7,6	10,00	4,83	48,30	51,70
	4	10,6	10,00	0,02	0,20	99,80
2	1	9,3	10,01	9,25	92,41	7,59
	3	8,2	10,01	5,56	55,54	44,46
	4	10,3	10,02	0,03	0,30	99,70
3	1	9,0	10,01	8,22	82,12	17,88
	3	6,8	10,00	4,15	41,50	58,50
	4	10,9	10,03	0,05	0,50	99,50
4	1	7,0	10,01	8,26	82,52	17,48
	3	6,5	10,02	3,69	36,83	63,17
	4	10,1	10,01	0,01	0,10	99,90
5	1	9,1	10,02	9,47	94,51	5,49
	3	5,6	10,02	6,06	60,48	39,52
	4	9,9	10,01	0,19	1,90	98,10
6	1	7,4	9,99	8,62	86,29	13,71
	3	5,4	9,99	5,07	50,75	49,25
	4	9,8	10,01	0,08	0,80	99,20
7	1	9,0	10,00	9,14	91,40	8,60
	3	6,5	10,01	5,34	53,35	46,65
	4	10,9	10,00	0,11	1,10	98,90

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Tabla XII. **Porcentaje en perfil base 100 % de ibuprofeno**

Número de muestra	ID clase	Presión de vacío	Peso muestra		Porcentaje en perfil (%)	
		(plg. H ₂ O)	Inicio (g)	Final (g)	Acumulado	Diferencia
1	2	8,6	4,99	2,60	52,10	47,90
	3	5,7	5,00	0,05	1,00	99,00

Continuación de la tabla XII.

2	2	9,6	5,00	3,35	67,00	33,00
	3	7,3	4,99	0,06	1,20	98,80
3	2	6,9	4,99	3,27	65,53	34,47
	3	5,9	5,06	0,02	0,39	99,61
4	2	8,1	5,00	2,95	59,00	41,00
	3	7,1	5,00	0,15	3,00	97,00
5	2	8,3	5,00	3,22	64,40	35,60
	3	6,2	5,01	0,12	2,40	97,60
6	2	8,6	5,02	2,33	46,41	53,59
	3	6,1	5,01	0,02	0,40	99,60
7	2	8,9	5,03	2,86	56,86	43,14
	3	7,9	5,01	0,00	0,00	100,00

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Tabla XIII. **Porcentaje en perfil base 100 % de manitol**

Número de muestra	ID clase	Presión de vacío	Peso muestra		Porcentaje en perfil (%)	
		(plg. H ₂ O)	Inicio (g)	Final (g)	Acumulado	Diferencia
1	1	11,4	4,99	4,29	85,97	14,03
	3	10,4	5,00	0,00	0,00	100,00
2	1	10,1	5,03	4,47	88,87	11,13
	3	12,2	5,00	0,00	0,00	100,00
3	1	11,2	5,00	4,21	84,20	15,80
	3	12,1	5,01	0,00	0,00	100,00
4	1	11,0	5,02	4,26	84,86	15,14
	3	12,1	5,00	0,00	0,00	100,00
5	1	9,8	4,99	4,35	87,18	12,82
	3	10,8	5,02	0,00	0,00	100,00
6	1	11,5	5,03	4,66	92,64	7,36
	3	9,9	4,99	0,00	0,00	100,00

Continuación de la tabla XIII.

7	1	10,5	5,00	4,40	88,00	12,00
	3	10,5	5,00	0,00	0,00	100,00

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Tabla XIV. **Porcentaje en perfil base 100 % de sorbitol**

Número de muestra	ID clase	Presión de vacío	Peso muestra		Porcentaje en perfil (%)	
		(plg. H ₂ O)	Inicio (g)	Final (g)	Acumulado	Diferencia
1	1	12,2	9,99	8,89	88,69	11,31
	3	10,8	10,01	0,02	0,20	99,80
2	1	10,7	10,00	9,40	94,00	6,00
	3	12,4	9,98	0,07	0,70	99,30
3	1	10,3	9,99	8,58	85,89	14,11
	3	9,8	9,99	0,02	0,20	99,80
4	1	10,9	10,00	8,69	86,90	13,10
	3	11,1	9,99	0,08	0,80	99,20
5	1	10,5	4,98	4,36	87,55	12,45
	3	11,5	5,04	0,03	0,59	99,41
6	1	10,8	5,02	4,60	91,63	8,37
	3	11,4	5,02	0,04	0,80	99,20
7	1	10,0	5,05	4,50	89,11	10,89
	3	10,9	5,01	0,03	0,60	99,40

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

3.4.2. Método de microscopía óptica

A continuación se tabulan los resultados obtenidos por el método de microscopía óptica por el análisis de imagen.

Tabla XV. **Porcentaje de número de partículas para ácido ascórbico**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	0	0	0,00
	1	19	21,84
	2	68	78,16
	3	0	0,00
2	0	0	0,00
	1	22	24,44
	2	68	75,56
	3	0	0,00
3	0	0	0,00
	1	19	16,38
	2	96	82,76
	3	1	0,86
4	0	0	0,00
	1	11	17,19
	2	53	82,81
	3	0	0,00
5	0	0	0,00
	1	41	25,79
	2	117	73,58
	3	1	0,63
6	0	0	0,00
	1	43	29,05
	2	101	68,24
	3	4	2,70
7	0	0	0,00
	1	9	12,68
	2	54	76,06
	3	8	11,27

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Tabla XVI. **Porcentaje de número de partículas para bicarbonato de sodio**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	0	0	0,00
	1	7	5,65
	2	21	16,94
	3	52	41,94
	4	44	35,48
2	0	0	0,00
	1	23	12,30
	2	39	20,86
	3	66	35,29
	4	59	31,55
3	0	0	0,00
	1	6	5,88
	2	32	31,37
	3	45	44,12
	4	19	18,63
4	0	0	0,00
	1	14	10,61
	2	24	18,18
	3	55	41,67
	4	39	29,55
5	0	0	0,00
	1	11	10,28
	2	23	21,50
	3	49	45,79
	4	24	22,43
6	0	0	0,00
	1	35	21,08
	2	29	17,47
	3	75	45,18
	4	27	16,27
7	0	0	0,00

Continuación de la tabla XVI.

7	1	33	14,93
	2	55	24,89
	3	84	38,01
	4	49	22,17

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Tabla XVII. **Porcentaje de número de partículas de ibuprofeno**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	0	0	0,00
	1	42	36,52
	2	73	63,48
	3	0	0,00
2	0	0	0,00
	1	62	45,93
	2	73	54,07
	3	0	0,00
3	0	0	0,00
	1	33	31,73
	2	71	68,27
	3	0	0,00
4	0	0	0,00
	1	43	43,88
	2	55	56,12
	3	0	0,00
5	0	0	0,00
	1	39	38,61
	2	62	61,39
	3	0	0,00

Continuación de la tabla XVII.

6	0	0	0,00
	1	97	59,88
	2	65	40,12
	3	0	0,00
7	0	0	0,00
	1	30	31,58
	2	65	68,42
	3	0	0,00

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Tabla XVIII. **Porcentaje de número de partículas para manitol**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	0	0	0,00
	1	12	15,00
	2	68	85,00
	3	0	0,00
2	0	0	0,00
	1	10	15,38
	2	55	84,62
	3	0	0,00
3	0	0	0,00
	1	16	19,28
	2	66	79,52
	3	1	1,20
4	0	0	0,00
	1	17	13,18
	2	112	86,82

Continuación de la tabla XVIII.

5	3	0	0,00
	0	0	0,00
	1	15	12,50
	2	105	87,50
	3	0	0,00
6	0	0	0,00
	1	12	10,26
	2	104	88,89
	3	1	0,85
7	0	0	0,00
	1	15	13,76
	2	94	86,24
	3	0	0,00

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Tabla XIX. **Porcentaje de número de partículas para sorbitol**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	0	0	0,00
	1	69	38,55
	2	98	54,75
	3	12	6,70
2	0	0	0,00
	1	30	35,29
	2	48	56,47
	3	7	8,24
3	0	0	0,00
	1	53	35,81
	2	87	58,78
	3	8	5,41

Continuación de la tabla XIX.

4	0	0	0,00
	1	29	23,39
	2	91	73,39
	3	4	3,23
5	0	0	0,00
	1	98	57,99
	2	58	34,32
	3	13	7,69
6	0	0	0,00
	1	34	28,81
	2	72	61,02
	3	12	10,17
7	0	0	0,00
	1	17	19,32
	2	52	59,09
	3	19	21,59

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

3.5. ANOVA

El ANOVA se utilizó para comparar las distribuciones de los dos métodos estudiados y se presentan a continuación.

Tabla XX. **ANOVA para ácido ascórbico, clase 1**

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Columna 1	7	141,26	20,18	43,6426
Columna 2	7	147,3666	21,0523	34,2496

Continuación de la tabla XX.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2,6636	1	2,6636	0,06839	0,7981	4,7472
Dentro de los grupos	467,3539	12	38,9461			
Total	470,0175	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXI. **ANOVA para ácido ascórbico, clase 3**

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Columna 1	7	0,7	0,1	0,01
Columna 2	7	15,4613	2,2087	16,8753

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	15,5640	1	15,5640	1,8434	0,1995	4,7472
Dentro de los grupos	101,3119	12	8,4426			
Total	116,8759	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXII. **ANOVA para bicarbonato de sodio, clase 1**

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Columna 1	7	85,12	12,16	24,3924

Continuación de la tabla XXII.

Columna 2	7	80,7298	11,5328	28,7323		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1,3766	1	1,3766	0,0518	0,8237	4,7472
Dentro de los grupos	318,7491	12	26,5624			
Total	320,1257	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIII. **ANOVA para bicarbonato de sodio, clase 3**

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	346,75	49,5357	66,5644		
Columna 2	7	291,9980	41,7140	14,9063		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	214,1266	1	214,1266	5,2565	0,0407	4,7472
Dentro de los grupos	488,8251	12	40,7354			
Total	702,9517	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIV. ANOVA para bicarbonato de sodio, clase 4

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	4,9	0,7	0,4033		
Columna 2	7	176,0744	25,1534	50,8054		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2092,9076	1	2092,9076	81,7402	1,0522E-06	4,7472
Dentro de los grupos	307,2526	12	25,6043			
Total	2400,1602	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXV. ANOVA para ibuprofeno, clase 2

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	411,3	58,7571	57,6809		
Columna 2	7	411,8746	58,8392	98,1852		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0,02358	1	0,02358	3,0260E-04	0,9864	4,7472
Dentro de los grupos	935,1971	12	77,9330			
Total	935,2206	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVI. ANOVA para ibuprofeno, clase 3

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	8,39	1,1985	1,2426		
Columna 2	7	0	0	0		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	5,0280	1	5,0280	8,0921	0,01476	4,7472
Dentro de los grupos	7,4560	12	0,6213			
Total	12,4840	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVII. ANOVA para manitol, clase 1

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	88,28	12,6114	8,1271		
Columna 2	7	94,4462	13,4923	3,2138		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2,7158	1	2,7158	0,4789	0,5020	4,7472
Dentro de los grupos	68,0456	12	5,6704			
Total	70,7615	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVIII. ANOVA para manitol, clase 2

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	611,72	87,3885	8,1271		
Columna 2	7	603,0430	86,1490	2,7491		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	5,3778	1	5,3778	0,9889	0,3396	4,7472
Dentro de los grupos	65,2570	12	5,4380			
Total	70,6348	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIX. ANOVA para manitol, clase 3

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	0	0	0		
Columna 2	7	2,5107	0,3586	0,2079		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0,4502	1	0,4502	4,3308	0,05951	4,7472
Dentro de los grupos	1,2476	12	0,1039			
Total	1,6979	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXX. ANOVA para sorbitol, clase 1

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	76,23	10,89	8,02083		
Columna 2	7	239,1594	34,1656	159,3270		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1896,1425	1	1896,14252	22,6611	0,0004638	4,7472
Dentro de los grupos	1004,08713	12	83,6739			
Total	2900,2296	13				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXI. ANOVA para sorbitol, clase 3

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Columna 1	7	3,89	0,5557	0,06606		
Columna 2	7	63,0231	9,0033	35,6213		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	249,7661	1	249,7661	13,9974	0,002815	4,7472
Dentro de los grupos	214,1242	12	17,8436			
Total	463,8904	13				

Fuente: elaboración propia.

4. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos manifiestan que las muestras de la materia sólida granular farmacéutica se puede utilizar en un 40 % para la implementación de la microscopía óptica, ya que el valor de F que se calcula en la ANOVA es mayor al valor de F crítica, según especificaciones para el cumplimiento de dicho análisis estadístico.

4.1. Determinación de la calibración del equipo

En relación con el tamaño de la imagen, el bicarbonato de sodio es el que posee una mayor dimensión con un ancho de 16,29 mm y una altura de 12,17 mm, seguido del manitol, con 15,76 mm y 11,78 mm de ancho y altura, respectivamente.

Del ácido ascórbico, ibuprofeno y sorbitol se obtuvo un promedio en un ancho de 13,75 mm y una altura de 10,27 mm. Esta información se tiene más detallada en la sección de anexos.

Estas longitudes derivan de la perspectiva del analista en el estereoscopio, pero no se tiene una dimensión definida o establecida para el tamaño de la muestra o partícula; o bien, por la clase de la materia prima que se utiliza. Sin embargo, el tamaño de la imagen está vinculado con el número de micrómetros por píxel, y los píxeles conciernen con la resolución que se encuentra en la misma.

4.2. Determinación de un esquema para la clasificación del tamaño de partícula

La clasificación del tamaño de la partícula se distribuyó por clases, las cuales abarcaron las diferentes mallas que se utilizaron para el método de tamizado analítico. Para el ácido ascórbico se utilizaron las de la clase 1 que es menor a 150 μm y la clase 3 que es mayor a 850 μm , para el bicarbonato de sodio la clase 1 que es menor a 90 μm ; la clase 3 y 4, lo que queda retenido para tamaños mayores que 150 y 250 μm .

En el caso del ibuprofeno se utiliza la clase 2 y 3 que es mayor a 180 y 425 μm , respectivamente. Las clases 3 y 1 que se tomaron para manitol, son mayores a 1400 μm y menores a 180 μm ; el sorbitol maneja la clase 3 que obtiene lo retenido a 850 μm y la clase 1 que consigue lo que traspasa por 212 μm .

Esta repartición de clases se tomó de dos diferentes bibliografías, las cuales describen al tamaño de partículas como identidades fundamentales del material farmacéutico por el tipo de uso, siendo este de excipientes o activos.

4.3. Parámetros para el análisis de imagen

Los parámetros que se consideraron para el análisis de la imagen, son datos que predominan en el porcentaje de número de partículas por clase. Se tomó el diámetro máximo como parámetro principal para la clasificación, ya que debido a este hay posibilidades que en el método de tamizado analítico no traspase los ojales de la malla.

Se reconoció que el factor de forma de la partícula interviene en el perfil de tamizado, ya que pueden obstruir los orificios, por lo que el diámetro mínimo y promedio, son otros parámetros que se pueden utilizar por clase, para determinar el porcentaje de número de partículas, involucrando el factor de forma de la partícula, y así excluir cualquier desviación del tamaño de partícula.

4.4. Recolección de resultados

Para la recolección de resultados se tomaron únicamente los porcentajes de perfil, para el tamizado analítico, y el porcentaje de número de partículas, para la microscopía óptica.

4.4.1. Método de tamizado analítico

En esta recolección de datos se obtuvo un promedio para el ácido ascórbico de 20,18 %, para la clase 1, y 8,10 % para la clase 3, Para el bicarbonato de sodio se logró una media de porcentajes de perfil de 12,16 %, 49,53 % y 0,70 % para las clase 1, 3 y 4, respectivamente. Logrando el segundo perfil más alto está la clase 3 del bicarbonato de sodio y el segundo más bajo para la clase 4.

Para los materiales de ibuprofeno, manitol y sorbitol, se obtuvo en la clase 3 un porcentaje de perfil de 1,20 %, 0,00 % y 0,55 %, respectivamente, con cada materia prima, alcanzando el manitol el perfil más bajo. Pero para la clase 1 el manitol obtuvo un perfil de 12,61 %; en cambio el sorbitol consiguió un perfil de 10,89 %. Siendo el ibuprofeno con el más alto perfil en la clase 2 con una media de 58,76 %.

4.4.2. Método de microscopía óptica

Para la recopilación de datos por medio del análisis de la imagen se adquirió, según la clase 3 de todos los materiales ensayados un porcentaje de número de partículas de 2,21 %, 41,76 %, 0,00 %, 0,31 % y 9,00 % para el ácido ascórbico, bicarbonato de sodio, ibuprofeno, manitol y sorbitol respectivamente. Obteniéndose el porcentaje más bajo para el ibuprofeno, seguido del manitol, al igual que el segundo porcentaje más alto para el bicarbonato de sodio.

Conforme a las demás clases analizadas se tiene que para la clase 1 se llegó un porcentaje de 21,05 %, 8,94 %, 11,44 % y 34,17 % para el ácido ascórbico, bicarbonato de sodio, manitol y sorbitol correspondientemente. Y por último se tiene a la clase 2, del ibuprofeno, que es el porcentaje más alto obtenido en la microscopía óptica. Para el bicarbonato de sodio se consiguió un porcentaje de 27,53 % para la clase 4.

4.5. Determinación del ANOVA entre ambos métodos

Para el análisis entre los métodos ensayados para el ácido ascórbico se obtuvo un ANOVA de 0,06839 para la clase 1, y 1,8435 para la clase 3. Por lo que este material cumple con la especificación de que el valor de F calculada es menor a su valor de F crítica, 4,7472, para ambas clases. Por tanto, el método de microscopía óptica se puede implementar porque el material farmacéutico no sufre alguna alteración en el nuevo método utilizado.

En el manitol se adquirió un valor de F de 0,4789, 0,9889, 4,3308 respectivamente para sus clases 1, 2 y 3. Logrando esta materia prima un valor de F menor al valor de F crítica de 4,7472, y así poder implementar la microscopía óptica porque el material conserva las mismas características físicas entre ambos métodos experimentados.

En el caso del ibuprofeno se obtuvo un valor de F de 0,0003027 y 8,0922 para las clases 2 y 3, correspondientemente. Para la clase 2 el valor de F es menor a 4,7472, el valor de F crítica, por lo que cumple con la especificación del ANOVA; sin embargo para la clase 3 no cumple. Por tanto, a este material no se le puede implementar el método de análisis de imagen porque hay variación en las características, del mismo, entre ambos métodos.

La misma situación ocurre para el bicarbonato de sodio en donde se alcanzó un valor de F de 0,05183, 5,2565 y 81,7402, respectivamente, para sus clases 1, 3 y 4. En las cuales los valores de F de las clases 3 y 4 superan el valor de F crítica, 4,7472, por lo tanto no cumplen con la especificación para la implementación del nuevo método, considerándose alteraciones en las muestras o metodologías utilizadas para el material.

Según los resultados obtenidos para el ANOVA del sorbitol, este no cumple en ninguna de sus clases, produciendo valores de F de 22,6611 y 13,9974 para la clase 1 y 3, respectivamente. Estos valores superan significativamente el valor de 4,7472 de la F crítica.

Las causas por las cuales se ve afectado el porcentaje de perfil para el método de tamizado analítico, se encuentra la fragilidad de la materia prima, ya que esta se somete a una presión de vacío que puede fracturar la partícula y hacerla pasar con mayor facilidad entre los ojales de la malla.

Sin embargo, el ojal se puede ver obstruido por cualquier material y de esta manera impedir el libre flujo para traspasar la malla, aumentando el porcentaje de partículas retenidas.

Otra forma que afecta también el resultado del porcentaje de perfil base 100 % para el tamizado analítico, son las unidades de pulgadas de agua al vacío que se aplican a cada malla, ya que estas van variando, y en algunos casos aumenta o disminuye significativamente, alterando las características físicas del material.

En cambio, para la microscopía óptica se pueden tomar en cuenta otros efectos sobre el análisis de la imagen, ya que es un método limpio y sin alteración de las propiedades de la partícula; el material puede estar aglomerado, aumentando el tamaño del grano.

La calibración del estereoscopio respecto del número de píxeles por micrómetro influye significativamente en el análisis de la partícula, porque el tamaño se detecta según la relación pixel/micrómetro; entonces este aumentará el tamaño, o bien no detectará a las pequeñas partículas que se encuentran en el fondo.

Se considera el tamaño de la muestra un parámetro importante, ya que si el grano es muy pequeño, la muestra puede ser más pequeña o si la partícula es de tamaño más significativo, la muestra debe ser más grande. Por lo que en este estudio se consideró el número de partículas analizadas para poder estimar la influencia de este parámetro sobre el porcentaje de número de partículas por clase.

CONCLUSIONES

1. La determinación de la calibración del estereoscopio se basa en la relación del tamaño más grande y más pequeño de la partícula del material a analizar.
2. El tamaño de la imagen no influye en la relación píxel/ μm , pero sí la resolución del CCD.
3. La determinación de la clase de la materia prima es una variable definida y exclusiva para cada una de estas.
4. El parámetro principal para la clasificación es una variable que se puede tomar arbitrariamente o elegir según el factor de forma y propiedades físicas del material.
5. Para poder establecer el tamaño de partícula de una muestra, el material debe tener propiedades físicas en la que se pueda distinguir y separar cada una de las partículas.
6. En el método de microscopía óptica el tamaño de la muestra no está más definido que por el número de partículas que puede captar el estereoscopio y analista.
7. Se puede implementar el método por microscopía óptica para el ácido ascórbico y el manitol, para definir el tamaño de partícula.

8. El sorbitol es un material que viene aglomerado, por lo que no se puede utilizar el análisis de imagen para analizar el tamaño de partícula.
9. Se puede implementar la microscopía óptica para análisis del tamaño de partícula del bicarbonato de sodio e ibuprofeno para tamaños que oscilan entre los 0 μm y 425 μm .

RECOMENDACIONES

1. Realizar un análisis de imagen por microscopía óptica con diferentes parámetros principales como el factor de forma y diámetro promedio, para comprobar la influencia de la forma de la partícula sobre los resultados.
2. Implementar la microscopía óptica para materia prima cristalina utilizando la misma metodología. Si en dado caso este no cumpliera, proponer una nueva forma de análisis para material cristalino.
3. Estandarizar la metodología de calibración del estereoscopio para distintos rangos de tamaño de partícula, para que toda medición se realice bajo la misma incertidumbre.
4. Elaborar estudios sobre la fragilidad de la materia prima farmacéutica para justificar el uso del método de tamaño de partícula que se utiliza y la forma en que inciden los resultados.
5. Proponer un modelo de CCD y programa de computadora que pueda mejorar el análisis de la imagen para material primario farmacéutico.
6. Valorar el impacto que tuvieron los resultados por microscopía óptica sobre los criterios de aprobación del material.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOSTA HERNÁNDEZ, Wendy Dayanara. *Evaluación del proceso de rehidratación del liofilizado de aguacate criollo mediante análisis de imágenes.* [en línea]. <<http://itzamna.bnct.ipn.mx:8080/dspace/bitstream/123456789/7168/1/41.pdf>> [Consulta: mayo de 2012].
2. *Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos.* [en línea]. Personal. Disponible en Web: <http://personal.us.es/leonwas/docs/apoyo_docencia/tema-04.pdf> [Consulta: junio de 2012].
3. BOQUÉ, Ricard; MAROTO, Alicia. *El análisis de la varianza (ANOVA). Comparación de múltiples poblaciones.* [en línea]. <<http://www.quimica.urv.es/quimio/general/anovacast.pdf>> [Consulta: junio de 2012].
4. CHANONNA, Jorge; ALAMILLA, Liliana; GUTIÉRREZ, Gustavo. *Caos y geometría de fractales, herramientas auxiliares para evaluar la complejidad del entorno biológico. Biotecnología.* México: IPN. 2001. 125 p.
5. *Descripción de forma y tamaño de partícula.* [en línea]. <http://caterina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/leia/valdez_t_km/capitulo3.pdf>. [Consulta: mayo de 2012].

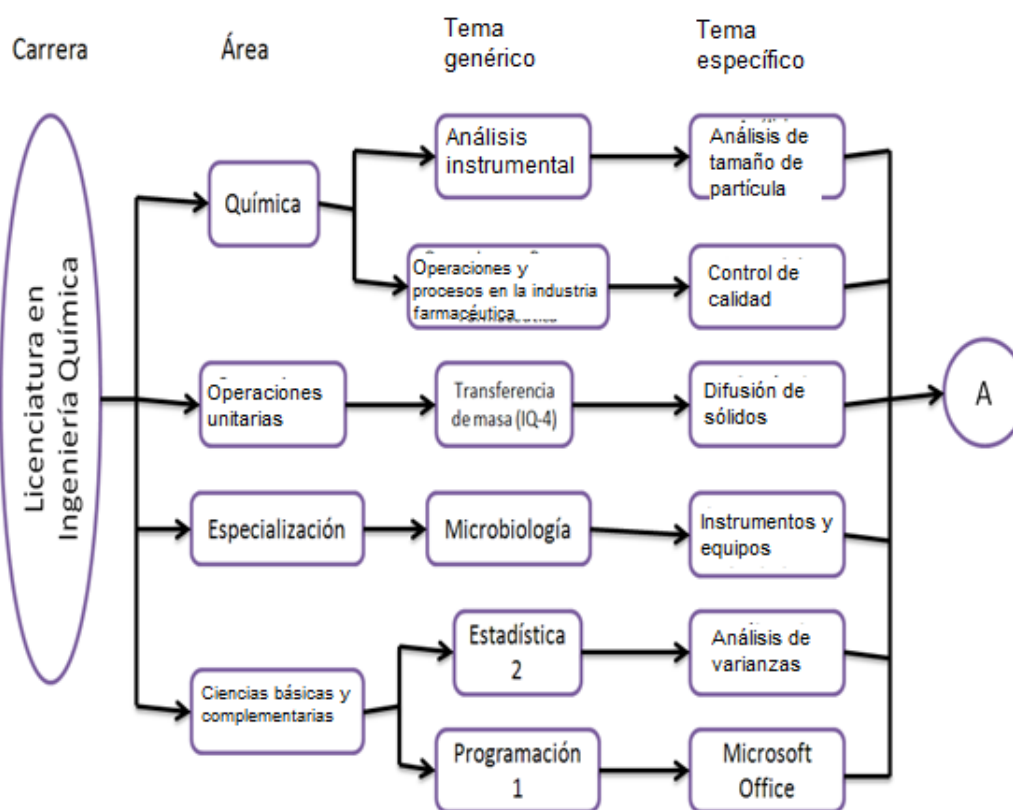
6. DU, Chen-Jin; SUN, Da-Wen. *Recent developments in the applications of image processing techniques for food quality evaluation*. Irlanda: Elsevier, 2004. 526 p.
7. ESCAMILLA-GARCÍA, M y asociados. *Aplicación de microscopía electrónica de barrido para la evaluación de la microestructura de masa para panificación adicional con harina de soya germinada e integral y su fracción 7S* [en línea]. <http://www.amemi.org/memorias_2010/Aplicaciones/POSTERS/APLICACION_DE_MICROSCOPA_ELECTRNICA_DE_BARRIDO_PARA_LA_EVALUACION.pdf> [Consulta: junio de 2012].
8. *European pharmacopoeia*. 67075 Strabourg Cedex. 3a ed. Comisión Europea de farmacopea: European Treaty, 1997, 139 p.
9. *Forma y tamaño de partícula. La importancia de la forma de una partícula* [en línea]. <<http://www.iesmat.com/Tecnologias-Forma.html>>. [Consulta: mayo de 2012].
10. *Guía para el análisis de la distribución del tamaño de grano*. [en línea]. IVHHN. 2012. Disponible en Web: <http://www.ivhhn.org/index.php?option=com_content&view=article&id=108>. [Consulta: mayo de 2012].
11. *Las pruebas estadísticas* [en línea]. Scientific European Federation of Osteopaths. (S.E.F.O.). <<http://scientific-european-federation-osteopaths.org/es/prueba-estadisticas>> [Consulta: junio de 2012].

12. MASSART, Luc, et al. *Handbook of Chemometric and Qualimetrics: part A*. Holanda: Elsevier, 1998, vol 20, parte A, 867 p.
13. PEDRISCHI; MENDOZA, Mery. *Classification of potato chips using pattern recognition*. *Journal of food science*. 2004, vol 69, núm. 6, 270 p.
14. PERRY, Robert H. *Manual del ingeniero químico*. 6a ed, México: McGraw-Hill, 2008, 1097 p.
15. QUINTANA-PUCHOL, Rafael, *Análisis granulométrico* [en línea]. <<http://www.monografias.com/trabajos87/analisis-granulometrico/analisis-granulometrico.shtml>>. [Consulta: mayo de 2012].
16. ROSENDO ARCHBOLD, Joseph. *Análisis del tamaño de partícula* [en línea]. <<http://www.slideshare.net/andrea0406/tamao-de-particulas>>. [Consulta: mayo de 2012].
17. RUIZ-FALCÓ ROJAS, Arturo. *Herramientas estadísticas-comparación de más de dos muestras: ANOVA*. [en línea]. <<http://web.cortland.edu/matresearch/ANOVA-I.pdf>> [Consulta: junio de 2012].
18. SANTACRUZ VÁZQUEZ, Verónica, y asociados. *Fractal theory applied to foods science*. México: Encyclopedia of agricultural, Foods and biological engineering, 2007. 623 p.

19. *Tamizaje*. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. [en línea]. <<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/02/intro.html>> [Consulta: mayo de 2012].
20. *Teoría de pequeñas muestras o teoría exacta de muestreo*. [en línea]. <<http://www.itch.edu.mx/academic/industrial/estadistica1/cap03.html>> [Consulta: mayo de 2012].
21. *USP35 NF30. U.S Pharmacopeia & National Formulary. Estados Unidos: Pharmacopeial Convention In.* 2001. 1776 p.
22. WADE, Ainley; WELLER, Paul J. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2a ed. Estados Unidos: American Pharmaceutical Association, 1994. 478 p.

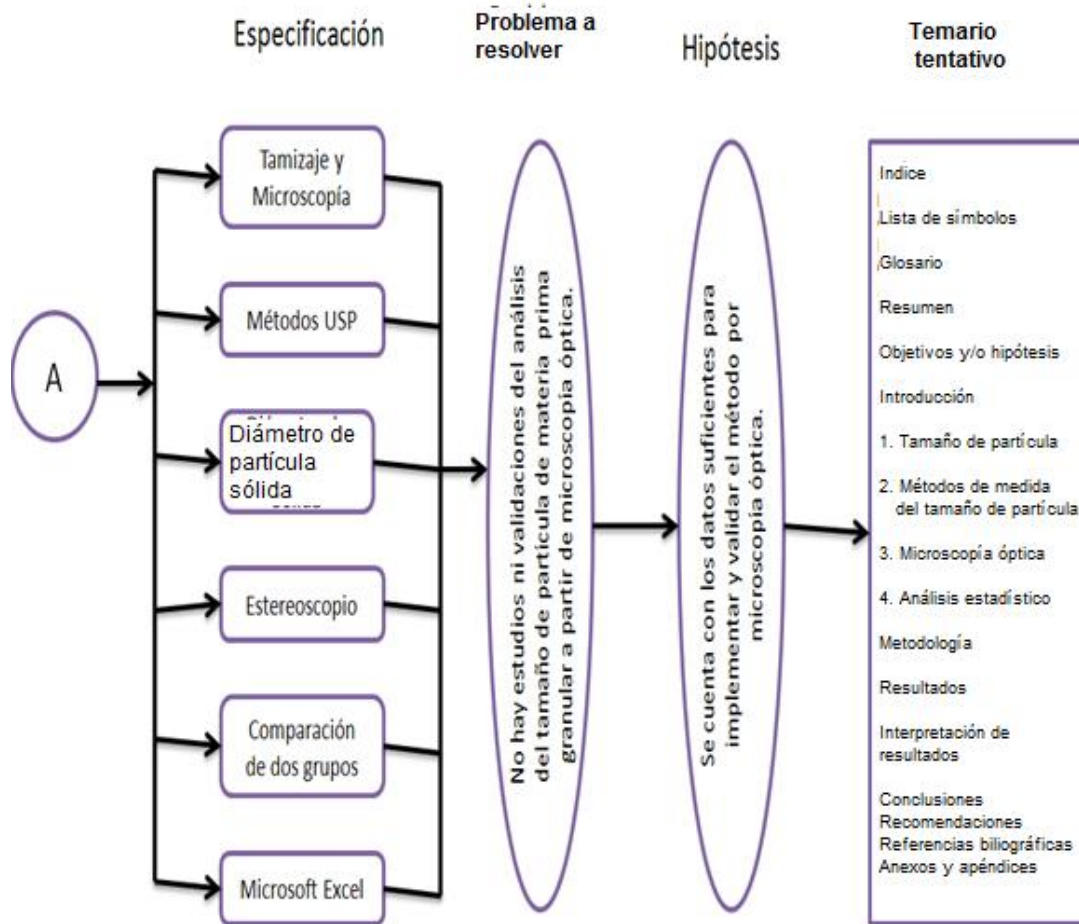
APÉNDICES

Apéndice 1. Requisitos académicos



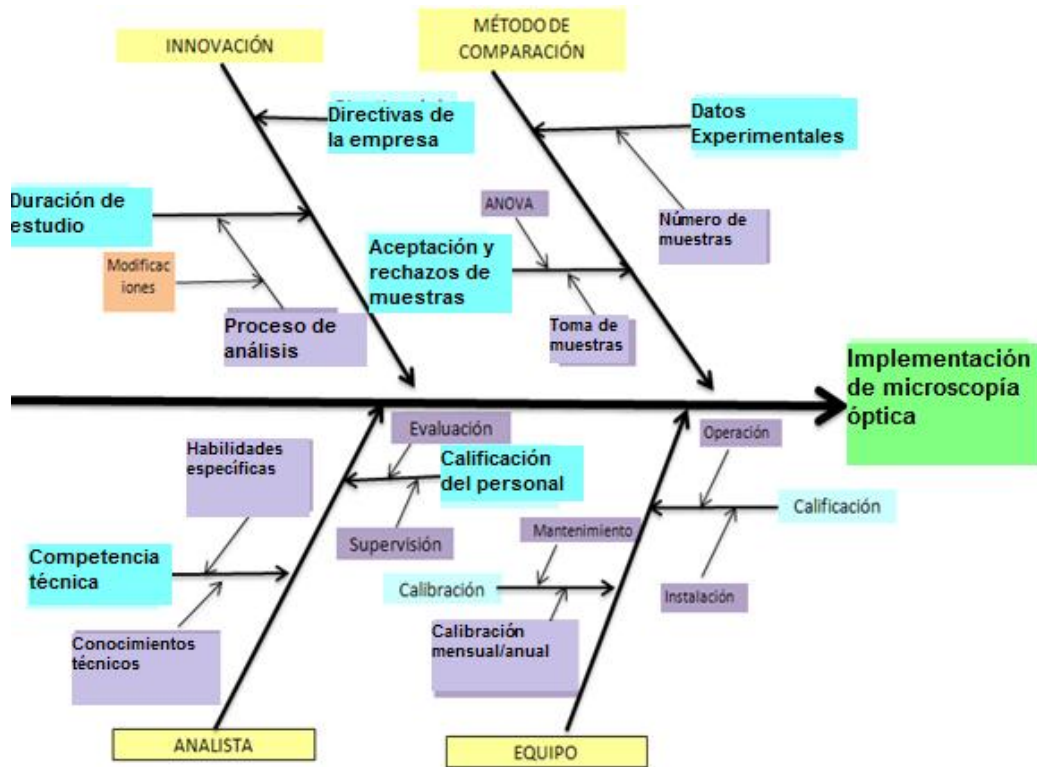
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 1a. Requisitos académicos



Fuente: elaboración propia.

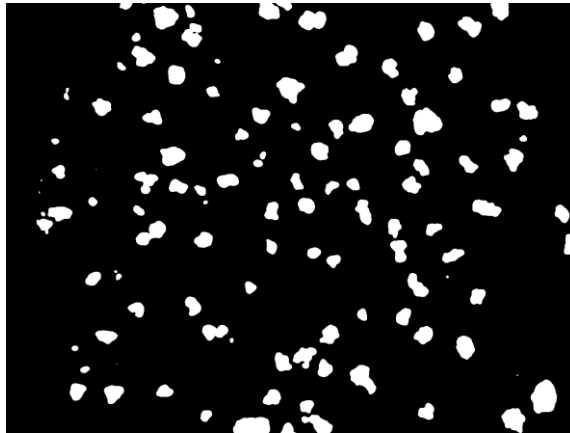
Apéndice 2. Diagrama de Ishikawa



Fuente: elaboración propia.

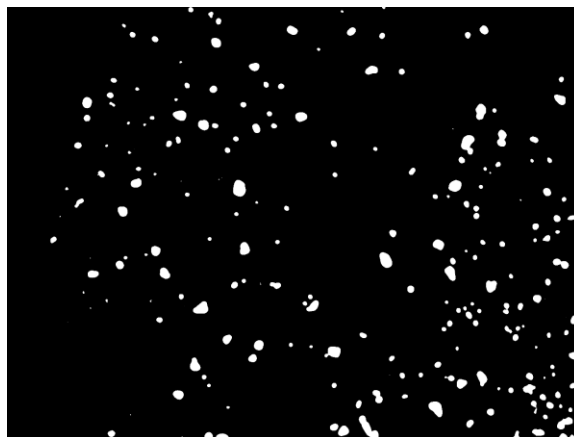
Apéndice 3. **Datos crudos de microscopía óptica – Análisis de imágenes**

Apéndice 3a. **Ácido ascórbico**



Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 3b. **Bicarbonato de sodio**



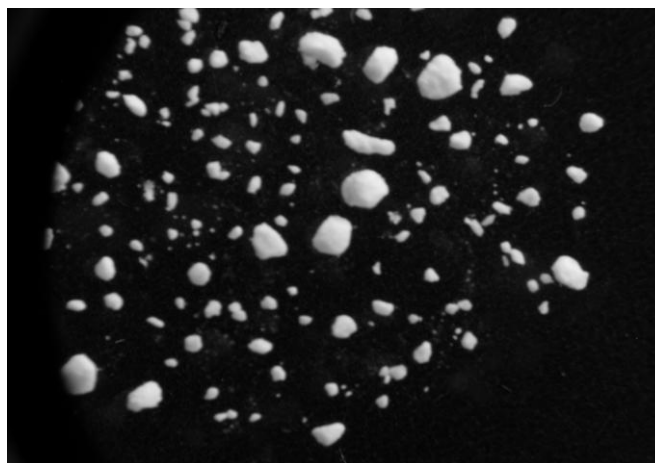
Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 3c. **Ibuprofeno**



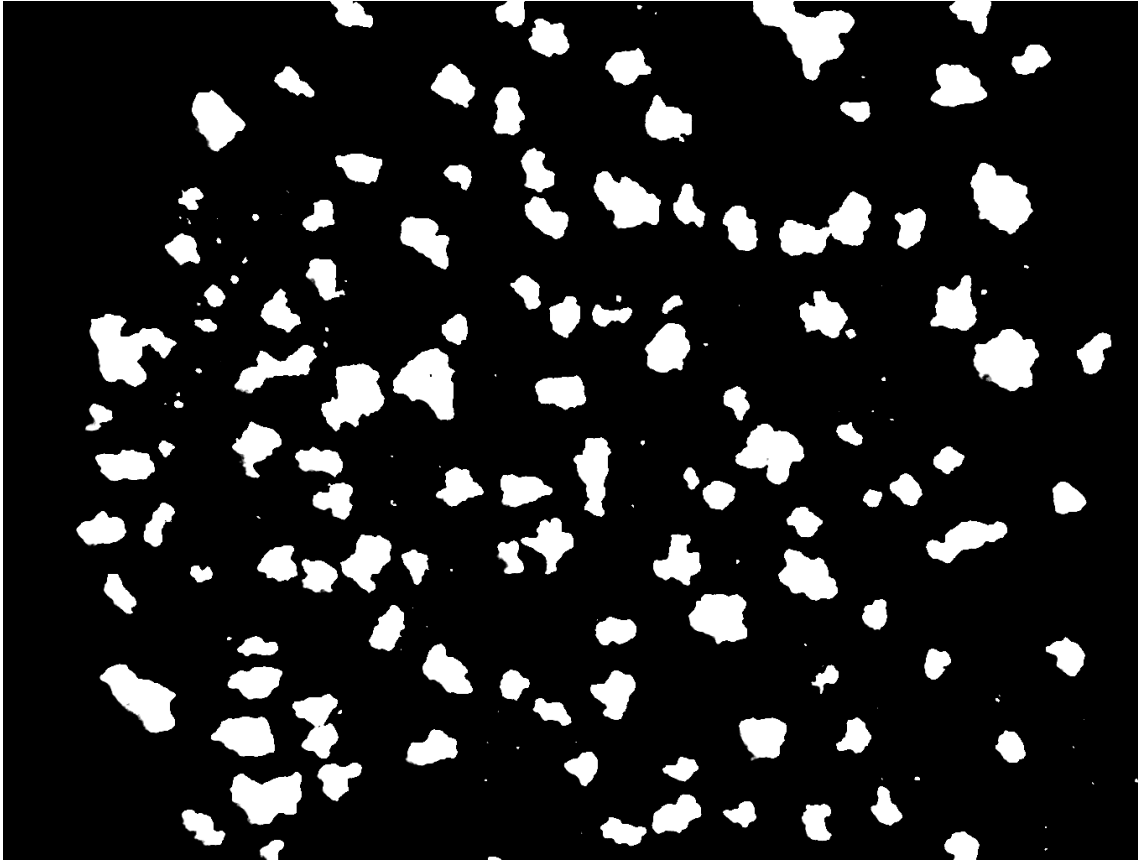
Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 3d. **Manitol**



Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 3e. **Sorbitol**



Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 4. **Datos crudos de microscopía óptica – reportes**

Apéndice 4a. **Ácido ascórbico**

ID partícula	ID clase	Diámetro máximo	Diámetro promedio	Diámetro mínimo	Factor de forma
		µm	µm	µm	
1	2	729,61	626,28	498,84	0,65
2	2	823,19	722,11	577,67	0,71
3	2	688,39	649,51	578,24	0,70
4	1	36,37	34,04	31,75	1,07
5	1	14,24	14,24	14,24	1,57
6	1	22,47	22,43	14,24	1,26
7	2	566,39	552,01	520,85	0,95
8	1	117,25	103,52	72,73	0,63
9	1	14,24	14,24	14,24	1,57
10	2	568,44	512,49	445,27	0,86
11	2	674,83	572,39	420,89	0,79
12	2	670,82	610,18	537,31	0,68
13	2	500,68	473,88	382,39	0,80
14	2	499,37	443,22	378,22	0,89
15	2	504,24	457,16	355,11	0,69
16	1	14,24	14,24	14,24	1,57
17	2	520,48	488,52	406,67	0,78
18	1	36,37	26,83	14,24	1,23
19	1	14,24	14,24	14,24	1,57
20	2	566,39	512,77	428,93	0,82
21	2	289,11	255,99	211,68	0,90
22	1	36,37	29,70	10,11	0,97
23	2	763,72	685,20	479,63	0,69
24	2	499,97	461,89	423,44	0,68
25	2	699,42	632,50	570,75	0,84
26	1	14,24	14,24	14,24	1,57
27	2	448,20	433,75	408,51	0,76
28	2	368,89	326,25	279,79	0,94
29	1	22,47	22,43	14,24	1,26
30	2	612,83	560,78	447,23	0,71

Continuación del apéndice 4a.

31	2	529,13	484,16	421,92	0,82
32	2	779,43	711,35	647,38	0,87
33	1	45,14	41,94	36,26	1,04
34	2	605,78	556,71	307,07	0,71
35	1	50,17	45,03	31,75	0,82
36	2	624,97	547,23	435,06	0,84
37	2	537,30	478,98	412,25	0,86
38	2	299,29	279,42	265,58	0,96
39	2	386,61	341,32	271,11	0,83
40	1	31,95	31,80	31,75	1,05
41	2	792,56	686,86	584,54	0,81
42	2	627,56	564,00	507,89	0,89
43	2	574,71	536,11	487,80	0,76
44	2	703,38	664,27	605,35	0,82
45	2	677,20	617,48	533,40	0,90
46	2	432,78	379,71	315,95	0,92
47	2	594,38	530,91	390,11	0,78
48	2	251,67	242,66	173,25	0,28
49	1	42,73	34,52	22,47	1,07
50	2	553,91	523,65	488,97	0,82
51	2	274,35	247,73	206,14	0,93
52	1	150,85	137,96	98,95	0,60
53	2	754,06	703,62	652,21	0,92
54	2	364,00	330,31	290,94	0,83
55	2	380,59	340,89	292,56	0,90
56	2	638,91	612,81	566,35	0,75
57	1	76,90	71,85	64,54	1,00
58	1	36,37	29,16	14,24	0,81
59	2	420,54	368,41	290,94	0,83
60	2	285,52	263,57	220,98	0,94
61	2	390,60	369,73	335,87	0,92
62	2	384,63	372,23	335,57	0,79
63	2	302,47	288,68	240,19	0,89
64	2	463,03	419,79	337,95	0,95
65	1	50,41	42,34	28,49	0,96
66	2	556,39	485,23	384,51	0,86

Continuación del apéndice 4a.

67	2	319,45	288,25	234,30	0,91
68	2	266,55	224,99	164,01	0,86
69	2	706,01	650,00	567,33	0,81
70	2	440,97	391,15	333,88	0,75
71	2	440,35	378,35	242,72	0,78
72	2	424,45	386,32	316,67	0,90
73	2	565,47	494,72	300,32	0,72
74	2	339,80	318,92	290,94	0,95
75	2	382,80	339,60	276,98	0,87
76	2	503,67	446,68	360,38	0,78
77	2	420,40	367,78	292,86	0,88
78	2	351,75	307,94	180,58	0,74
79	2	899,33	833,30	713,62	0,46
80	2	645,55	586,76	493,16	0,77
81	2	517,78	464,18	343,55	0,77
82	2	410,50	353,12	263,55	0,66
83	2	561,06	535,10	414,49	0,64
84	2	662,03	583,20	365,45	0,70
85	2	374,27	342,50	295,35	0,86
86	2	362,82	322,25	266,17	0,93
87	2	357,37	319,00	122,79	0,39

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 4b. **Bicarbonato de sodio**

ID partícula	ID clase	Diámetro máximo	Diámetro promedio	Diámetro mínimo	Factor de forma
		µm	µm	µm	
1	2	166,54	137,26	81,55	0,58
2	3	177,12	163,04	135,35	0,98
3	3	177,75	155,54	136,69	1,00
4	4	296,05	267,63	234,07	0,97
5	3	243,20	220,78	194,58	1,00

Continuación del apéndice 4b.

6	1	77,14	67,34	56,79	0,93
7	1	18,00	18,00	18,00	1,57
8	4	440,74	378,50	301,51	0,95
9	2	142,60	125,32	109,04	0,81
10	3	229,75	210,57	185,88	0,98
11	4	285,56	276,06	266,56	0,99
12	1	52,64	46,72	40,12	1,07
13	4	393,81	355,63	296,30	0,97
14	4	321,66	309,14	291,14	1,00
15	1	68,72	51,26	28,39	0,91
16	3	236,99	216,43	194,34	0,99
17	3	272,62	246,79	216,80	1,00
18	4	412,31	372,20	320,98	0,96
19	4	348,60	326,85	310,81	0,99
20	4	275,70	263,09	242,18	1,01
21	2	109,04	93,10	85,18	0,94
22	4	473,80	412,98	304,03	0,92
23	3	177,75	161,51	148,67	1,01
24	4	310,81	288,33	275,70	1,00
25	4	313,79	289,78	258,08	1,00
26	3	247,43	220,45	181,01	0,99
27	3	239,67	206,91	172,89	0,95
28	3	244,66	226,42	201,82	1,00
29	2	131,28	115,11	96,67	0,79
30	3	264,90	249,11	230,09	1,00
31	4	275,64	257,44	239,67	1,00
32	4	326,22	306,97	278,83	1,00
33	3	196,92	182,72	157,93	1,00
34	4	356,09	310,14	240,51	0,96
35	3	223,01	207,53	189,74	1,00
36	3	263,22	244,71	228,75	1,00
37	4	382,71	354,12	333,03	0,98
38	1	35,99	30,69	25,36	1,26
39	2	160,49	139,95	91,90	0,90
40	1	74,07	69,24	40,36	0,94
41	3	265,15	241,51	219,21	1,00

Continuación del apéndice 4b.

42	2	120,26	98,57	50,71	0,73
43	1	56,79	50,60	12,68	0,67
44	2	153,31	138,43	114,08	1,01
45	3	226,22	206,50	190,69	0,99
46	3	185,88	167,33	153,18	0,99
47	4	325,57	296,73	264,90	0,99
48	4	427,97	377,99	310,91	0,95
49	4	308,99	293,02	260,46	1,00
50	3	231,32	221,21	206,44	0,96
51	2	145,57	138,54	131,28	0,94
52	2	148,15	140,78	125,65	0,95
53	3	205,04	186,62	161,46	0,98
54	3	263,22	243,80	226,22	1,00
55	3	207,89	198,64	185,88	0,99
56	3	210,15	201,04	188,29	1,01
57	4	308,92	276,68	242,24	0,96
58	3	179,33	164,53	142,60	0,99
59	1	45,82	41,87	28,52	1,11
60	3	208,92	196,53	177,75	1,02
61	3	189,74	178,65	171,12	0,97
62	3	258,42	235,89	210,15	0,97
63	3	170,36	158,34	142,60	1,01
64	2	144,63	129,69	105,29	0,94
65	4	418,28	372,60	320,98	0,97
66	3	270,45	243,93	212,67	0,99
67	3	246,46	232,40	208,92	1,00
68	2	116,93	105,33	80,73	0,57
69	3	254,26	235,21	213,98	1,00
70	3	250,84	233,40	216,85	1,00
71	2	160,49	144,18	109,04	0,97
72	1	18,00	18,00	18,00	1,57
73	3	172,56	160,41	133,28	0,93
74	3	272,08	245,72	191,09	0,97
75	1	18,00	18,00	18,00	1,57
76	4	321,66	311,68	288,08	1,00
77	2	137,85	122,94	105,29	0,97

Continuación del apéndice 4b.

78	3	165,00	150,88	125,65	0,99
79	3	216,85	202,72	191,09	1,00
80	2	165,88	147,60	135,21	0,97
81	2	161,46	143,63	127,39	1,01
82	4	256,95	250,86	239,67	0,99
83	2	131,28	111,63	77,68	0,89
84	2	154,27	140,19	102,41	0,66
85	3	226,22	202,79	177,75	0,94
86	4	292,58	267,15	222,22	0,96
87	4	330,63	315,97	294,70	0,99
88	3	210,58	194,36	184,71	0,99
89	2	148,53	138,17	125,65	0,95
90	4	346,59	317,08	285,20	0,99
91	3	202,85	190,58	173,29	0,97
92	3	222,22	210,82	194,34	0,99
93	2	153,39	137,95	117,40	0,95
94	3	242,18	227,54	210,58	1,01
95	3	171,28	161,33	142,60	1,01
96	3	246,77	238,63	222,82	1,00
97	4	451,55	389,17	279,22	0,85
98	2	102,80	95,30	81,55	0,74
99	4	663,59	594,83	448,68	0,49
100	3	263,04	233,65	199,64	0,95
101	4	290,47	271,65	245,66	1,00
102	4	343,77	314,76	273,39	0,96
103	3	189,74	181,23	171,12	1,03
104	4	320,98	298,51	258,42	1,01
105	4	319,16	288,49	258,66	0,98
106	3	211,16	199,95	185,88	0,97
107	3	223,00	208,60	198,75	1,00
108	2	160,49	149,67	137,44	0,92
109	4	297,34	254,38	176,76	0,77
110	3	254,34	235,22	221,51	1,00
111	2	108,43	96,09	81,42	0,90
112	3	245,66	235,96	226,22	0,98
113	4	301,51	283,51	246,46	1,00

Continuación del apéndice 4b.

114	4	275,64	266,22	244,02	0,98
115	3	233,86	211,66	177,75	0,97
116	4	275,64	250,09	221,51	0,99
117	2	156,89	145,84	125,65	1,00
118	3	165,88	156,06	144,63	0,99
119	4	363,17	332,81	270,45	0,96
120	1	56,79	49,48	40,12	0,95
121	3	251,46	241,53	229,75	1,01
122	1	74,34	59,33	45,82	0,92
123	4	364,38	323,43	254,79	0,97
124	3	243,92	223,64	180,62	0,99
125	2	154,27	141,40	120,26	0,95
126	3	182,83	176,04	165,88	0,97
127	4	387,86	335,78	251,96	0,69
128	4	310,29	299,10	282,55	1,01
129	3	165,00	153,23	133,28	0,98
130	3	226,22	205,08	183,27	0,92
131	1	90,31	77,45	18,00	0,47
132	1	40,36	29,18	18,00	1,15

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 4c. **Ibuprofeno**

ID partícula	ID clase	Diámetro máximo	Diámetro promedio	Diámetro mínimo	Factor de forma
		µm	µm	µm	
1	2	381,79	336,95	141,37	0,45
2	1	104,69	98,92	94,46	0,94
3	1	44,60	39,97	28,27	0,94
4	2	315,00	296,20	270,56	0,98
5	1	36,09	26,65	14,14	1,05
6	1	41,35	33,57	28,27	0,93
7	1	28,27	24,11	19,92	1,26

Continuación del apéndice 4c.

8	1	31,70	28,85	22,30	0,97
9	2	374,68	347,74	316,60	0,79
10	1	22,40	21,14	19,92	1,38
11	2	321,15	293,52	257,85	0,99
12	1	22,40	16,20	9,96	1,72
13	1	71,98	67,88	63,95	0,99
14	1	41,35	33,77	28,27	1,01
15	1	36,09	31,08	22,30	1,04
16	1	222,73	204,84	184,26	0,99
17	1	49,93	42,76	31,52	1,02
18	2	447,67	399,38	314,20	0,79
19	1	44,80	36,30	22,40	0,92
20	1	80,44	68,66	50,03	0,99
21	1	53,98	40,65	22,30	0,80
22	1	58,39	50,62	36,09	1,02
23	1	28,27	22,20	9,96	1,05
24	1	14,14	14,14	14,14	1,57
25	1	14,14	14,14	14,14	1,57
26	1	42,41	32,13	14,14	0,90
27	2	564,75	505,60	428,34	0,93
28	1	36,09	33,78	31,52	1,07
29	2	400,26	347,94	272,24	0,82
30	2	542,69	482,09	395,88	0,82
31	2	314,29	265,88	199,71	0,89
32	1	31,70	27,22	14,14	0,87
33	2	298,42	275,26	226,28	0,95
34	1	44,80	36,81	28,27	1,02
35	1	44,80	41,04	28,27	0,96
36	2	460,36	396,55	305,72	0,78
37	2	357,67	340,90	306,88	0,84
38	1	31,52	29,84	22,40	1,05
39	1	50,03	41,32	28,27	0,88
40	1	42,41	34,28	22,30	1,07
41	1	201,83	185,54	164,11	0,98
42	1	44,80	33,68	22,30	1,06
43	1	44,60	39,08	22,30	0,94

Continuación del apéndice 4c.

44	2	256,14	247,51	234,67	1,00
45	2	267,62	239,38	198,31	0,92
46	1	44,80	36,80	28,27	1,14
47	1	53,98	45,32	36,09	1,06
48	1	14,14	14,14	14,14	1,57
49	2	469,50	454,10	425,89	0,93
50	2	520,32	478,84	403,72	0,69
51	1	63,41	50,95	41,08	0,91
52	1	219,05	209,03	193,59	1,00
53	1	14,14	14,14	14,14	1,57
54	1	51,15	43,10	31,70	1,00
55	1	226,52	199,82	162,78	0,92
56	2	460,09	397,42	288,75	0,78
57	1	41,35	32,47	22,40	1,12
58	1	194,35	172,10	152,33	0,97
59	1	58,39	52,45	42,41	1,05
60	1	100,07	91,00	78,12	0,96
61	2	470,16	415,71	322,60	0,89
62	2	309,35	276,96	180,60	0,80
63	2	405,55	352,27	266,37	0,88
64	2	406,35	385,40	331,74	0,91
65	1	44,80	38,88	22,40	0,96
66	2	497,76	442,99	352,61	0,76
67	1	28,27	22,23	9,96	1,05
68	1	104,69	95,16	80,74	0,96
69	2	301,79	289,04	277,68	0,98
70	2	523,30	484,35	419,31	0,96
71	1	172,19	166,76	149,03	1,00
72	2	462,36	395,86	308,14	0,71
73	1	41,08	35,08	22,30	0,98
74	1	41,35	31,81	22,40	0,98
75	1	82,70	75,96	63,41	0,92
76	1	73,00	62,84	53,68	0,95
77	1	153,44	128,28	106,31	0,92
78	2	342,59	331,10	315,00	0,99
79	2	307,84	282,98	253,64	0,99

Continuación del apéndice 4c.

80	2	285,31	247,22	193,42	0,89
81	2	651,88	586,87	376,59	0,71
82	1	63,41	51,68	41,08	0,94
83	1	14,14	14,14	14,14	1,57
84	2	285,26	256,44	214,43	0,88
85	1	124,05	107,28	91,85	0,97
86	1	224,00	209,07	187,34	0,97
87	2	391,62	354,90	309,36	0,89
88	2	409,17	354,41	247,44	0,83
89	1	155,68	133,18	99,86	0,74
90	1	56,55	47,54	35,99	1,02
91	1	152,84	147,87	130,29	1,01
92	1	64,06	53,70	42,41	0,95
93	1	214,43	201,70	170,48	0,93
94	1	28,27	22,20	9,96	1,05
95	2	263,64	257,57	225,26	0,88
96	2	282,52	257,05	214,17	0,86
97	2	377,11	346,28	307,54	0,86
98	2	475,34	429,25	331,22	0,80
99	1	14,14	14,14	14,14	1,57
100	1	201,83	191,53	175,02	0,97
101	1	14,14	14,14	14,14	1,57
102	1	238,38	209,00	161,05	0,94
103	2	321,75	283,41	225,00	0,89
104	1	44,60	36,96	22,30	0,90
105	1	22,40	16,20	9,96	1,72
106	1	44,80	36,08	28,27	0,92
107	2	266,37	251,08	232,54	0,92
108	2	520,48	480,10	424,12	0,63
109	2	564,94	523,14	475,34	0,39
110	1	231,48	208,08	179,53	0,92
111	1	35,99	30,80	19,92	1,04
112	2	288,63	263,49	234,06	0,82
113	2	466,77	404,78	239,85	0,79
114	2	525,99	464,44	303,63	0,58
115	1	175,16	162,17	155,68	0,97

Continuación del apéndice 4c.

116	2	914,49	815,71	438,64	0,44
117	1	227,21	206,44	176,80	0,80
118	1	154,68	143,80	125,50	0,96
119	2	475,76	435,63	375,10	0,75
120	1	112,01	103,68	89,61	0,99
121	1	228,97	196,27	135,80	0,77
122	1	41,35	37,36	35,99	1,02
123	1	151,86	138,17	121,08	0,98
124	1	42,41	34,26	22,30	1,07
125	1	22,40	16,20	9,96	1,72
126	2	239,57	216,13	187,34	0,96
127	1	177,82	148,92	78,02	0,84
128	1	149,03	143,79	138,84	0,98
129	1	222,73	211,36	192,68	1,00
130	1	175,02	162,45	152,33	1,00
131	2	239,57	219,47	202,72	0,96
132	2	321,08	283,25	183,69	0,86
133	2	570,69	499,60	359,77	0,64
134	2	713,16	630,38	502,68	0,46
135	1	195,75	175,43	143,47	0,93
136	2	263,74	253,92	233,56	0,97
137	2	421,38	378,23	271,61	0,55
138	2	244,21	231,48	206,75	1,00
139	1	203,17	180,78	130,29	0,87
140	2	268,28	237,31	202,72	0,89
141	1	151,81	138,98	132,91	0,97
142	1	156,11	150,86	139,62	1,00
143	2	283,32	268,43	248,11	0,96
144	1	187,36	167,10	149,03	0,93
145	2	298,06	286,50	277,41	0,98
146	2	269,88	235,33	183,15	0,88
147	1	64,06	52,05	28,27	0,91
148	1	242,70	211,97	166,63	0,90
149	1	78,02	66,60	49,93	0,98
150	1	226,73	208,70	184,42	0,85
151	2	224,02	214,38	209,37	0,99
152	2	260,34	244,16	229,81	1,00

Continuación del apéndice 4c.

153	1	186,14	171,73	152,65	1,00
154	1	193,42	181,82	161,93	0,97
155	2	377,73	326,82	259,21	0,91
156	1	188,26	167,79	152,84	0,98
157	1	142,63	132,62	125,50	0,98
158	2	236,97	225,24	196,41	0,94
159	2	393,59	343,39	251,34	0,84
160	2	433,01	390,83	359,89	0,83
161	2	255,73	220,33	167,05	0,87
162	2	298,06	269,50	227,71	0,88

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 4d. **Manitol**

ID partícula	ID clase	Diámetro máximo	Diámetro promedio	Diámetro mínimo	Factor de forma
		µm	µm	µm	
1	2	757,55	643,23	380,79	0,55
2	2	327,67	284,27	144,11	0,50
3	2	623,67	523,36	262,45	0,69
4	2	896,46	787,27	490,35	0,68
5	2	600,46	523,48	256,25	0,46
6	2	396,54	365,44	276,16	0,91
7	1	53,62	47,13	33,83	1,05
8	2	497,96	422,46	252,14	0,85
9	2	531,83	460,75	381,54	0,94
10	2	313,14	261,51	152,25	0,84
11	2	752,06	669,07	414,11	0,46
12	2	827,18	726,76	415,05	0,63
13	2	536,84	488,74	424,10	0,88
14	1	33,83	28,85	23,83	1,26
15	2	475,64	413,90	278,51	0,85
16	2	477,37	411,44	298,74	0,86
17	2	501,73	425,92	283,41	0,71

Continuación del apéndice 4d.

18	2	694,71	610,77	428,81	0,71
19	2	630,99	549,80	390,31	0,54
20	2	860,08	750,87	339,55	0,59
21	2	328,15	287,04	241,27	0,85
22	2	452,63	401,26	325,03	0,88
23	2	760,38	656,74	454,33	0,46
24	1	16,92	16,92	16,92	1,57
25	2	284,19	254,63	220,44	0,94
26	2	471,57	442,30	388,10	0,77
27	2	204,99	193,57	188,57	0,92
28	2	199,90	171,47	118,11	0,85
29	1	43,19	31,86	16,92	1,23
30	2	456,99	423,36	387,17	0,95
31	1	33,83	28,85	23,83	1,26
32	2	507,94	474,75	373,96	0,87
33	2	314,18	271,43	220,44	0,89
34	2	279,22	251,58	205,50	0,90
35	2	306,03	267,22	215,02	0,91
36	2	327,17	274,00	168,56	0,83
37	2	691,17	598,22	448,32	0,73
38	2	366,48	337,83	309,56	0,93
39	2	1145,68	1040,78	823,08	0,73
40	2	449,98	388,33	271,33	0,81
41	2	487,47	408,17	286,27	0,86
42	2	568,66	504,14	430,87	0,94
43	2	220,51	186,74	149,58	0,89
44	2	501,11	461,92	400,11	0,81
45	2	411,11	353,86	212,64	0,87
46	2	647,02	560,06	448,32	0,84
47	1	146,04	128,04	109,91	0,91
48	2	461,47	423,67	389,59	0,95
49	2	325,33	277,83	166,49	0,80
50	2	342,50	297,97	179,16	0,69
51	2	545,19	503,82	428,01	0,84
52	2	290,44	259,52	214,47	0,95
53	2	456,68	409,34	347,54	0,83

Continuación del apéndice 4d.

54	2	318,11	282,69	220,02	0,92
55	2	533,41	463,37	278,46	0,80
56	2	907,05	807,51	416,76	0,71
57	2	346,39	304,83	245,96	0,92
58	2	296,25	278,73	256,97	0,93
59	1	33,83	28,85	23,83	1,26
60	1	33,83	28,85	23,83	1,26
61	2	370,17	333,44	256,97	0,85
62	2	299,24	264,77	172,77	0,81
63	2	1089,64	959,59	639,21	0,46
64	2	288,48	269,47	238,99	0,94
65	2	868,66	747,91	383,05	0,69
66	2	497,21	424,11	279,20	0,77
67	2	668,28	569,39	362,10	0,81
68	2	428,01	393,71	352,55	0,93
69	2	292,15	271,68	252,73	0,96
70	2	450,57	397,94	294,63	0,87
71	2	347,23	323,07	288,41	0,97
72	2	376,00	325,21	237,57	0,88
73	2	239,07	219,39	192,52	0,97
74	2	264,00	244,58	201,14	0,91
75	2	655,34	557,94	384,36	0,81
76	2	346,39	310,33	268,97	0,96
77	2	601,48	560,99	499,47	0,55
78	2	300,77	258,67	217,51	0,94
79	2	259,09	229,91	188,57	0,93
80	2	387,17	328,77	239,55	0,89
81	1	33,83	28,85	23,83	1,26
82	2	268,06	233,79	189,70	0,91
83	2	469,41	430,06	382,11	0,92
84	2	1032,17	900,62	493,59	0,47
85	2	1012,47	912,51	648,79	0,65
86	2	592,51	507,02	334,55	0,55
87	2	332,27	286,78	229,60	0,86
88	2	297,32	268,98	236,36	0,86
89	2	248,99	219,41	155,92	0,90

Continuación del apéndice 4d.

90	2	278,46	238,10	155,10	0,86
91	2	494,74	449,36	372,61	0,90
92	2	296,25	257,48	194,05	0,90
93	2	301,48	254,91	187,66	0,88
94	2	559,88	485,07	331,05	0,84
95	1	148,45	119,78	72,50	0,77
96	2	678,21	600,04	386,05	0,70
97	2	360,73	324,10	280,83	0,83
98	2	245,96	235,36	220,51	0,97
99	2	297,32	280,27	264,64	0,95
100	2	468,70	424,94	376,39	0,85
101	2	424,53	384,83	298,90	0,88
102	1	33,83	28,85	23,83	1,26
103	2	728,35	612,52	399,81	0,80
104	2	413,76	365,99	311,44	0,95
105	2	224,21	218,16	204,99	0,91
106	2	182,67	156,21	101,50	0,65
107	2	426,28	362,76	282,98	0,85
108	2	663,06	586,41	456,53	0,92
109	2	470,49	423,74	335,59	0,86
110	1	37,94	31,34	26,69	1,23
111	2	339,11	297,60	222,26	0,86
112	2	280,83	249,25	202,93	0,96
113	2	347,82	303,34	216,28	0,85
114	1	16,92	16,92	16,92	1,57
115	2	961,02	879,06	758,52	0,73
116	2	371,04	351,07	327,32	0,96
117	2	1029,59	917,11	458,54	0,39
118	2	744,06	681,74	506,14	0,83
119	2	577,55	562,70	534,27	0,97
120	2	384,23	324,47	208,21	0,79
121	3	1426,01	1208,12	639,51	0,47
122	2	599,99	517,81	399,81	0,90
123	2	259,15	231,19	196,01	0,96
124	2	318,11	307,41	288,48	0,96
125	2	446,80	382,60	280,59	0,88

Continuación del apéndice 4d.

126	1	16,92	16,92	16,92	1,57
127	1	76,66	61,50	43,19	1,00
128	1	16,92	16,92	16,92	1,57
129	1	98,97	83,92	69,63	0,57
130	2	461,83	413,39	251,41	0,67
131	2	327,97	276,75	204,46	0,91
132	1	178,34	156,50	129,20	0,95
133	2	934,74	820,15	659,46	0,61
134	2	426,28	380,50	274,36	0,86
135	2	275,32	263,11	247,25	1,00
136	2	1129,62	1058,96	865,09	0,75
137	1	33,83	28,85	23,83	1,26
138	2	213,17	175,59	96,79	0,69
139	2	501,43	432,41	288,27	0,85
140	2	247,42	218,74	173,62	0,95
141	2	385,03	320,24	217,43	0,80
142	2	230,91	197,08	160,13	0,92
143	2	203,83	180,50	150,19	0,95
144	2	231,95	205,41	171,69	0,97
145	2	1018,66	862,80	588,37	0,59
146	2	365,80	302,57	181,73	0,81
147	2	323,45	302,01	268,38	0,93
148	2	274,01	233,83	196,01	0,90

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 4e. **Sorbitol**

ID partícula	ID clase	Diámetro máximo	Diámetro promedio	Diámetro mínimo	Factor de forma
		µm	µm	µm	
1	2	592,31	492,66	314,65	0,62
2	2	391,84	368,86	336,14	0,82
3	3	1261,40	1146,23	916,15	0,46

Continuación del apéndice 4e.

4	2	532,35	487,69	415,61	0,67
5	1	64,98	57,92	50,65	0,92
6	1	31,97	30,27	22,73	1,05
7	2	539,23	494,62	438,01	0,75
8	2	483,57	430,92	320,24	0,77
9	2	563,07	506,32	422,14	0,76
10	2	575,11	526,94	399,13	0,77
11	2	704,71	637,69	516,82	0,73
12	2	527,48	459,59	271,48	0,63
13	1	45,45	34,91	22,62	1,01
14	2	590,83	536,45	396,51	0,71
15	2	754,49	689,96	515,74	0,76
16	2	663,17	600,24	518,82	0,62
17	2	383,28	334,19	267,05	0,83
18	2	545,00	490,46	383,28	0,68
19	2	578,86	515,97	350,79	0,75
20	3	937,63	831,13	626,37	0,72
21	2	370,85	332,59	258,63	0,76
22	3	944,61	803,05	595,22	0,64
23	2	563,37	481,88	356,23	0,62
24	2	315,86	295,98	274,46	0,61
25	1	14,34	14,34	14,34	1,57
26	1	14,34	14,34	14,34	1,57
27	3	1195,59	1058,27	654,50	0,41
28	1	14,34	14,34	14,34	1,57
29	2	601,69	539,68	351,36	0,74
30	2	447,81	404,56	344,05	0,70
31	2	576,50	510,53	378,05	0,77
32	2	518,01	468,64	361,35	0,72
33	1	96,49	86,77	71,70	0,95
34	1	14,34	14,34	14,34	1,57
35	1	36,61	29,88	14,34	0,97
36	2	788,12	674,68	454,88	0,64
37	1	28,68	22,52	10,10	1,05
38	1	14,34	14,34	14,34	1,57
39	1	59,02	49,88	14,34	0,83

Continuación del apéndice 4e.

40	2	468,60	411,50	350,33	0,79
41	1	81,60	67,95	41,95	0,89
42	1	83,34	73,83	59,23	0,75
43	2	588,24	517,69	373,84	0,57
44	1	68,18	53,60	36,51	0,86
45	1	118,05	103,47	86,04	0,95
46	2	450,83	405,15	307,74	0,74
47	2	761,77	677,64	567,52	0,61
48	1	36,61	27,01	14,34	1,23
49	2	281,69	261,28	213,69	0,88
50	1	14,34	14,34	14,34	1,57
51	2	539,32	493,53	408,71	0,66
52	1	77,42	73,81	71,70	0,98
53	2	620,31	577,78	509,08	0,63
54	1	95,51	83,72	64,32	0,91
55	2	280,30	251,90	166,47	0,71
56	2	510,11	454,59	358,52	0,80
57	1	50,75	40,60	28,68	1,02
58	2	491,15	432,15	281,91	0,57
59	1	22,62	22,58	14,34	1,26
60	3	1081,50	983,60	808,96	0,40
61	2	375,99	349,37	306,03	0,87
62	2	292,79	244,45	161,95	0,74
63	2	636,18	588,15	523,03	0,83
64	1	64,88	54,16	36,51	1,01
65	1	145,54	126,14	100,12	0,90
66	2	845,07	787,75	699,65	0,70
67	2	542,02	476,77	367,17	0,70
68	1	77,03	65,69	43,02	0,97
69	1	59,23	47,96	36,61	0,90
70	3	1061,69	910,18	525,17	0,40
71	3	892,46	838,41	738,68	0,69
72	3	886,85	805,83	718,75	0,59
73	1	87,34	72,51	54,46	0,90
74	1	36,51	31,25	20,20	1,04
75	2	646,95	569,79	441,52	0,79

Continuación del apéndice 4e.

76	1	59,23	53,20	43,02	1,00
77	2	420,27	372,20	291,12	0,74
78	1	59,23	51,66	36,61	0,94
79	1	123,94	109,14	93,17	0,94
80	1	32,16	23,91	14,34	1,09
81	2	377,66	342,12	301,60	0,54
82	1	32,16	26,57	22,62	1,23
83	1	54,75	40,85	22,62	0,91
84	2	691,76	634,97	542,02	0,53
85	2	360,66	309,44	233,13	0,76
86	2	837,60	777,21	642,89	0,63
87	3	967,11	851,29	454,14	0,51
88	1	211,07	196,45	172,09	0,81
89	1	63,94	58,78	50,65	0,97
90	2	599,62	524,80	316,61	0,68
91	2	387,41	349,66	301,15	0,83
92	2	745,17	635,13	377,23	0,71
93	1	36,61	27,01	14,34	1,23
94	1	28,68	22,56	10,10	1,05
95	2	582,35	519,38	465,70	0,67
96	2	277,47	240,90	163,16	0,79
97	2	418,11	387,77	301,38	0,85
98	2	651,41	574,20	406,13	0,70
99	2	401,55	376,69	345,73	0,91
100	2	451,26	409,50	360,76	0,88
101	2	521,29	488,86	425,36	0,61
102	2	244,54	228,98	214,27	0,88
103	1	100,38	80,15	50,89	0,50
104	2	549,17	492,90	294,01	0,62
105	1	45,25	36,89	14,34	0,84
106	2	441,84	400,46	332,73	0,80
107	2	612,02	523,62	409,58	0,78
108	1	59,23	45,80	31,97	0,87
109	2	694,45	649,98	573,62	0,50
110	3	1014,25	879,10	473,85	0,51
111	1	14,34	14,34	14,34	1,57

Continuación del apéndice 4e.

112	2	648,98	610,27	561,78	0,54
113	2	714,44	667,89	535,95	0,64
114	2	449,77	409,28	278,86	0,64
115	2	504,13	477,19	428,66	0,76
116	2	814,65	706,65	521,60	0,70
117	2	432,03	387,52	287,02	0,70
118	2	517,72	462,99	387,39	0,69
119	1	54,46	50,46	45,25	0,96
120	2	286,34	253,58	202,30	0,73
121	1	43,02	37,50	31,97	1,09
122	2	559,07	476,80	276,21	0,65
123	2	759,34	708,12	630,34	0,75
124	2	382,55	351,47	289,43	0,84
125	2	576,33	520,54	353,78	0,71
126	1	14,34	14,34	14,34	1,57
127	2	508,86	453,83	343,62	0,81
128	1	14,34	14,34	14,34	1,57
129	1	22,62	22,58	14,34	1,26
130	2	499,65	421,77	252,70	0,66
131	1	61,90	52,78	45,25	0,92
132	2	509,09	469,73	358,51	0,75
133	2	729,47	636,94	419,88	0,68
134	1	43,02	33,11	14,34	1,05
135	1	22,62	22,58	14,34	1,26
136	2	380,12	355,46	311,97	0,81
137	3	1089,94	944,74	553,36	0,64
138	2	374,08	345,19	233,76	0,49
139	1	14,34	14,34	14,34	1,57
140	2	681,04	574,46	394,12	0,74
141	2	384,84	365,15	348,98	0,82
142	2	599,15	567,73	524,90	0,67
143	2	793,39	734,15	538,82	0,44
144	1	28,68	22,56	10,10	1,05
145	2	519,18	438,59	281,66	0,65
146	1	64,98	52,74	32,16	0,91
147	1	59,23	55,16	50,65	1,00

Continuación del apéndice 4e.

148	1	22,62	22,58	14,34	1,26
149	2	796,99	691,57	522,04	0,78
150	2	625,11	589,03	515,31	0,77
151	2	458,28	434,37	397,17	0,71
152	1	14,34	14,34	14,34	1,57
153	2	643,89	565,96	414,19	0,71
154	2	418,96	380,54	306,99	0,85
155	1	22,62	22,58	14,34	1,26
156	1	22,73	16,44	10,10	1,72
157	1	36,51	29,86	10,10	0,95
158	1	43,02	36,57	28,68	0,92
159	2	422,12	405,92	381,94	0,80
160	2	438,71	375,57	291,13	0,71
161	2	550,77	513,36	437,39	0,65
162	3	888,34	843,34	678,94	0,64
163	1	74,06	62,07	50,65	0,92
164	1	28,68	22,56	10,10	1,05
165	1	59,02	49,33	28,68	0,87
166	1	36,61	29,67	22,62	1,10
167	1	36,51	29,86	10,10	0,95
168	2	495,72	435,20	326,17	0,67
169	2	627,58	571,02	393,25	0,72
170	2	417,15	363,70	323,58	0,70
171	2	505,51	455,45	360,64	0,67
172	2	609,05	521,21	312,01	0,60
173	2	565,60	495,05	331,03	0,66
174	1	28,68	24,46	20,20	1,26
175	2	433,87	403,71	358,69	0,83
176	1	14,34	14,34	14,34	1,57
177	2	315,47	282,66	245,68	0,75
178	1	40,71	33,38	28,68	0,95
179	1	165,65	145,14	90,90	0,53

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D.

Apéndice 5. **Datos crudos de microscopía óptica – Porcentaje de número de partículas**

Apéndice 5a. **Ácido ascórbico**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	No detectadas	0	0,00
	1	19	21,84
	2	68	78,16
	3	0	0,00
2	No detectadas	0	0,00
	1	41	25,79
	2	117	73,58
	3	1	0,63
3	No detectadas	0	0,00
	1	22	24,44
	2	68	75,56
	3	0	0,00
4	No detectadas	0	0,00
	1	43	29,05
	2	101	68,24
	3	4	2,70
5	No detectadas	0	0,00
	1	19	16,38
	2	96	82,76
	3	1	0,86
6	No detectadas	0	0,00
	1	9	12,68
	2	54	76,06
	3	8	11,27

Continuación del apéndice 5a.

7	No detectadas	0	0,00
	1	11	17,19
	2	53	82,81
	3	0	0,00

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 5b. **Bicarbonato de sodio**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	No detectadas	0	0,00
	1	7	5,65
	2	21	16,94
	3	52	41,94
	4	44	35,48
2	No detectadas	0	0,00
	1	11	10,28
	2	23	21,50
	3	49	45,79
	4	24	22,43
3	No detectadas	0	0,00
	1	23	12,30
	2	39	20,86
	3	66	35,29
	4	59	31,55
4	No detectadas	0	0,00
	1	35	21,08
	2	29	17,47
	3	75	45,18
	4	27	16,27
5	No detectadas	0	0,00

Continuación del apéndice 5b.

5	1	6	5,88
	2	32	31,37
	3	45	44,12
	4	19	18,63
6	No detectadas	0	0,00
	1	33	14,93
	2	55	24,89
	3	84	38,01
	4	49	22,17
7	No detectadas	0	0,00
	1	14	10,61
	2	24	18,18
	3	55	41,67
	4	39	29,55

Fuente: elaboración propia, utilizando programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 5c. **Ibuprofeno**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	No detectadas	0	0,00
	1	42	36,52
	2	73	63,48
	3	0	0,00
2	No detectadas	0	0,00
	1	39	38,61
	2	62	61,39
	3	0	0,00
3	No detectadas	0	0,00
	1	62	45,93

Continuación del apéndice 5c.

3	2	73	54,07
	3	0	0,00
4	No detectadas	0	0,00
	1	97	59,88
	2	65	40,12
	3	0	0,00
5	No detectadas	0	0,00
	1	33	31,73
	2	71	68,27
	3	0	0,00
6	No detectadas	0	0,00
	1	30	31,58
	2	65	68,42
	3	0	0,00
7	No detectadas	0	0,00
	1	43	43,88
	2	55	56,12
	3	0	0,00

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 5d. **Manitol**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	No detectadas	0	0,00
	1	12	15,00
	2	68	85,00
	3	0	0,00
2	No detectadas	0	0,00
	1	15	14,71

Continuación del apéndice 5d.

2	2	86	84,31
	3	1	0,98
3	No detectadas	0	0,00
	1	15	13,76
	2	94	86,24
	3	0	0,00
4	No detectadas	0	0,00
	1	10	15,38
	2	55	84,62
	3	0	0,00
5	No detectadas	0	0,00
	1	19	12,84
	2	128	86,49
	3	1	0,68
6	No detectadas	0	0,00
	1	15	12,50
	2	105	87,50
	3	0	0,00
7	No detectadas	0	0,00
	1	12	10,26
	2	104	88,89
	3	1	0,85

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 5e. **Sorbitol**

Número de muestra	ID clase	Conteo de partículas	Porcentaje de número de partículas
		#	%
1	No detectadas	0	0,00
	1	69	38,55

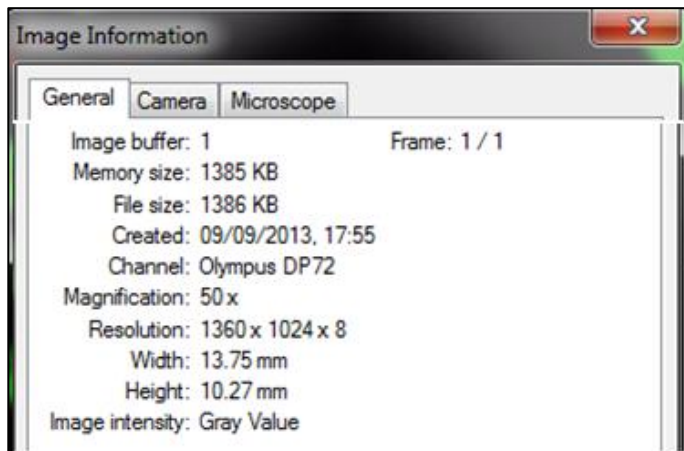
Continuación del apéndice 5e.

	2	98	54,75
	3	12	6,70
2	No detectadas	0	0,00
	1	98	57,99
	2	58	34,32
	3	13	7,69
3	No detectadas	0	0,00
	1	30	35,29
	2	48	56,47
	3	7	8,24
4	No detectadas	0	0,00
	1	34	28,81
	2	72	61,02
	3	12	10,17
5	No detectadas	0	0,00
	1	53	35,81
	2	87	58,78
	3	8	5,41
6	No detectadas	0	0,00
	1	17	19,32
	2	52	59,09
	3	19	21,59
7	No detectadas	0	0,00
	1	29	23,39
	2	91	73,39
	3	4	3,23

Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

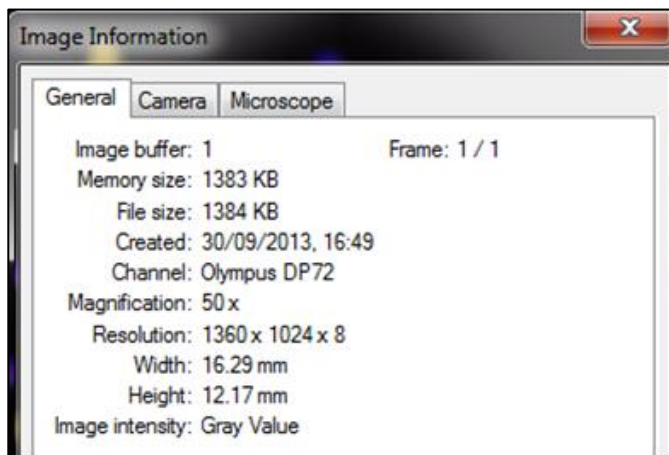
Apéndice 6. **Datos crudos de microscopía óptica – Tamaño de imagen**

Apéndice 6a. **Ácido ascórbico**



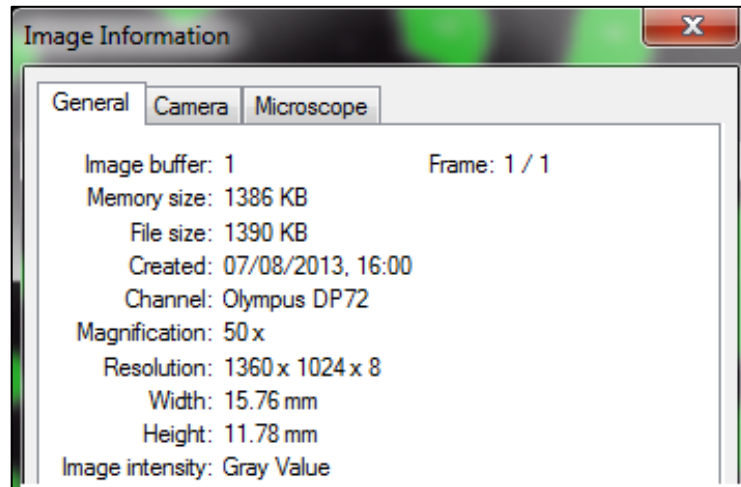
Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 6b. **Bicarbonato de sodio**



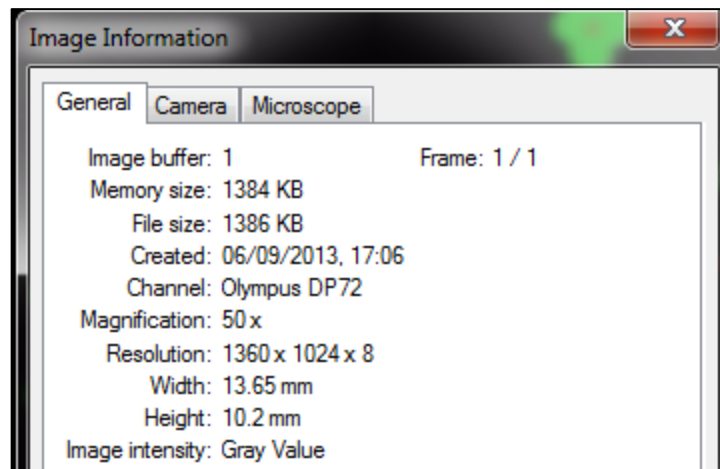
Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 6c. **Ibuprofeno**



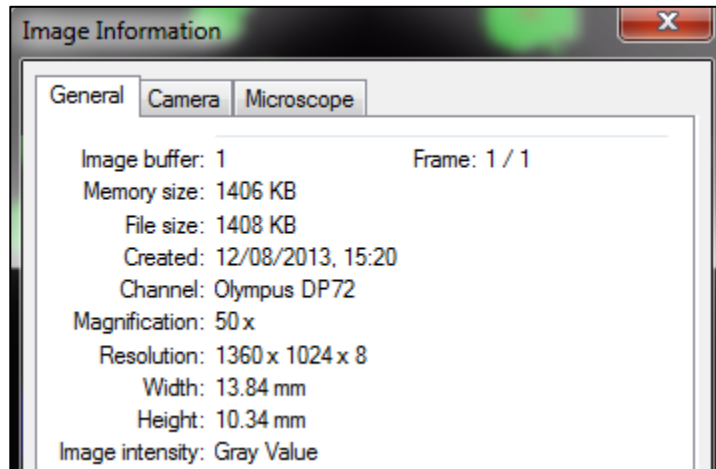
Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 6d. **Manitol**



Fuente: elaboración propia, utilizando el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 6e. **Sorbitol**



Fuente: elaboración propia, utilizado el programa de computadora
Soft Imaging System Cell D 5,1.

Apéndice 7. **Datos crudos del método de tamizado analítico**

Apéndice 7a. **Ácido ascórbico**

MICRON AIR JET SIEVE (TM)
Sieve Analysis Report

Company: _____ **Sample:** ACIDO ASCORBICO
Operator: _____ **Lot Number:** _____
Date/Time: _____ **Test Number:** _____

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	6.1	10.03	7.54	75.17	24.83
#2	850	20	90	8.6	10.02	0.00	0.00	75.17

Continuación del apéndice 7a.

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	6.7	10.00	8.13	81.30	18.70
#2	850	20	90	9.1	10.01	0.01	0.10	81.20

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	6.7	9.99	8.44	84.48	15.52
#2	850	20	90	6.9	9.99	0.00	0.00	84.48

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	5.5	9.99	7.13	71.37	28.63
#2	850	20	90	6.7	10.02	0.03	0.30	71.07

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	6.4	10.00	7.45	74.50	25.50
#2	850	20	90	6.9	10.00	0.01	0.10	74.40

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	5.9	10.01	8.15	81.42	18.58
#2	850	20	90	8.8	10.03	0.01	0.10	81.32

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	150	100	120	7.4	10.00	9.05	90.50	9.50
#2	850	20	90	8.6	10.00	0.01	0.10	90.40

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Apéndice 7b. Bicarbonato de sodio

MICRON AIR JET SIEVE (TM)

Sieve Analysis Report

Company: **Sample:** BICARBONATO
Operator: **Lot Number:**
Date/Time: **Test Number:**

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	8.5	10.02	8.58	85.63	14.37
#2	150	100	120	7.6	10.00	4.83	48.30	37.33
#3	250	60	120	10.6	9.98	0.02	0.20	48.10

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	9.3	10.01	9.25	92.41	7.59
#2	150	100	120	8.2	10.01	5.56	55.54	36.86
#3	250	60	120	10.3	10.02	0.03	0.30	55.25

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	9.0	10.01	8.22	82.12	17.88
#2	150	100	120	6.8	10.00	4.15	41.50	40.62
#3	250	60	120	10.9	10.03	0.05	0.50	41.00

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	7.0	10.01	8.26	82.52	17.48
#2	150	100	120	6.5	10.02	3.69	36.83	45.69
#3	250	60	120	10.1	10.01	0.01	0.10	36.73

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	9.1	10.02	9.47	94.51	5.49
#2	150	100	120	5.6	10.02	6.06	60.48	34.03
#3	250	60	120	9.9	10.01	0.19	1.90	58.58

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	7.4	9.99	8.62	86.29	13.71
#2	150	100	120	5.4	9.99	5.07	50.75	35.54
#3	250	60	120	9.8	10.01	0.08	0.80	49.95

Continuación del apéndice 7b.

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	90	170	180	9.0	10.00	9.14	91.40	8.60
#2	150	100	120	6.5	10.01	5.34	53.35	38.05
#3	250	60	120	10.9	10.00	0.11	1.10	52.25

Fuente: elaboración propia, utilizando Micron Air Jet Sieve™, Sieve Analysis Report.

Apéndice 7c. **Ibuprofeno**

MICRON AIR JET SIEVE (TM)

Sieve Analysis Report

Company: Sample: IBUPROFENO
 Operator: Lot Number:
 Date/Time: Test Number:

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	8.6	4.99	2.60	52.10	47.90
#2	425	40	90	5.7	5.00	0.05	1.00	51.11

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	9.6	5.00	3.35	67.00	33.00
#2	425	40	90	7.3	4.99	0.06	1.20	65.80

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	6.9	4.99	3.27	65.53	34.47
#2	425	40	90	5.9	5.06	0.02	0.39	65.14

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	8.1	5.00	2.95	59.00	41.00
#2	425	40	90	7.1	5.00	0.15	3.00	56.00

Continuación del apéndice 7c.

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	8.3	5.00	3.22	64.40	35.60
#2	425	40	90	6.2	5.01	0.12	2.40	62.01

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	8.6	5.02	2.33	46.41	53.59
#2	425	40	90	6.1	5.01	0.02	0.40	46.02

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	8.9	5.03	2.86	56.86	43.14
#2	425	40	120	7.9	5.01	0.00	0.00	56.86

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Apéndice 7d. Manitol

MICRON AIR JET SIEVE (TM)

Sieve Analysis Report

Company: Sample: MANITOL
 Operator: Lot Number:
 Date/Time: Test Number:

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	11.4	4.99	4.29	85.97	14.03
#2	1400	14	90	10.4	5.00	0.00	0.00	85.97

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	10.1	5.03	4.47	88.87	11.13
#2	1400	14	90	12.2	5.00	0.00	0.00	88.87

Continuación del apéndice 7d.

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	11.2	5.00	4.21	84.20	15.80
#2	1400	14	90	12.1	5.01	0.00	0.00	84.20

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Pass Through	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	11.0	5.02	4.26	15.14	15.14
#2	1400	14	90	12.1	5.00	0.00	100.00	84.86

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	9.8	4.99	4.35	87.18	12.82
#2	1400	14	90	10.8	5.02	0.00	0.00	87.18

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	11.5	5.03	4.66	92.64	7.36
#2	1400	14	90	9.9	4.99	0.00	0.00	92.64

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	180	80	120	10.5	5.00	4.40	88.00	12.00
#2	1400	14	90	10.5	5.00	0.00	0.00	88.00

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Apéndice 7e. Sorbitol

MICRON AIR JET SIEVE (TM)

Sieve Analysis Report

Company: _____ **Sample:** SORBITOL
Operator: _____ **Lot Number:** _____
Date/Time: _____ **Test Number:** _____

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	12.2	9.99	8.86	88.69	11.31
#2	850	20	90	10.8	10.01	0.02	0.20	88.49
	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	10.7	10.00	9.40	94.00	6.00
#2	850	20	90	12.4	9.98	0.07	0.70	93.30
	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	10.3	9.99	8.58	85.89	14.11
#2	850	20	90	9.8	9.99	0.02	0.20	85.69
	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	10.9	10.00	8.69	86.90	13.10
#2	850	20	90	11.1	9.99	0.08	0.80	86.10
	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	10.5	4.98	4.36	87.55	12.45
#2	850	20	90	11.5	5.04	0.03	0.59	86.96
	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	10.8	5.02	4.60	91.63	8.37
#2	850	20	90	11.4	5.02	0.04	0.80	90.84

Continuación del apéndice 7e.

	Sieve Size		Sieving Time [secs]	Vacuum Press. [In.H2O]	Sample Weight		Percent Retained	
	[Micron]	[Mesh#]			Before [g]	After [g]	Cum. [%]	Diff. [%]
#1	212	70	120	10.0	5.05	4.50	89.11	10.89
#2	850	20	90	10.9	5.01	0.03	0.60	88.51

Fuente: elaboración propia, utilizando *Micron Air Jet Sieve*™, *Sieve Analysis Report*.

Apéndice 8. Determinación de número de muestras

La determinación de las muestras se basó en una evaluación del error absoluto expresada en porcentaje de la diferencia del valor t , en la distribución de *Student*, tomándose en cuenta que este depende del número de muestras. Una evaluación de la tabla de t de *Student* da como resultado que el valor absoluto a partir de siete muestras es menor al 5,0 %.

$$\text{Error absoluto} [\%] = \left[\frac{t_{\alpha, (N+1)-1} - t_{\alpha, N-1}}{t_{\alpha, N-1}} \right] * 100\%$$

Donde:

t = valor t de Student

α = grados de libertad

N = número de muestras

$$IC_{superior} [\%] = \bar{x} + \frac{t_{\alpha, N-1} * S}{\sqrt{N}}$$

$$IC_{inferior} [\%] = \bar{x} - \frac{t_{\alpha, N-1} * S}{\sqrt{N}}$$

Donde:

IC = intervalo de confianza

\bar{x} = media de la muestra

N = número de muestras

α = grados de libertad

t = valor t de *Student*

s = desviación estándar

ANEXOS

Anexo 1. Normas internacionales para tamizado

Los tamices analíticos son definidos por cuatro parámetros: abertura nominal del tamiz para la tela metálica, también conocido como tamaño de la malla; diámetro, altura y material en que está construido. Hay tres alturas disponibles:

- Altura completa (FH, del inglés *full height*)
- Media altura (HH, del inglés *half height*)
- Altura media (IH, del inglés *intermediate height*)

Los tres estilos de materiales para los tamices son:

- Marco de bronce y tela
- Marco de bronce y tela de acero inoxidable
- Marco de acero inoxidable y tela

Anexo 2. ASTM E-11

Especificación para alambre tejido y tamices para pruebas. La revisión llevará a un mejor control de la calidad de los tejidos de los tamices y los de pruebas. Incluye la desviación estándar como uno de los parámetros para la evaluación de alambres y tejido y tamices de prueba; al incluir esta desviación estándar se controla el tamaño de la abertura, mínima aceptable según la

distribución del tamaño de la apertura más que considerando solo el tamaño general de la abertura promedio.

La abertura está definida por un número, del número 635 (20 μm) hasta el número 3 $\frac{1}{2}$ (5,6 mm). En pulgadas corresponde desde $\frac{1}{4}$ pulgada (6,3 mm) hasta 5 pulgadas (125 mm). Los tamices tienen un diámetro de 8", 12" o 2".

Las dimensiones nominales y las variaciones admisibles para el tejido del tamiz mismo y los criterios de inspección de los tamices de prueba con grado de cumplimiento, inspección y calibración. Para cada grado se especifica el siguiente criterio:

- El grado de cumplimiento se entrega con la documentación básica: un certificado de cumplimiento.
- El grado de inspección se entrega junto con la documentación que contiene datos de la inspección más limitados.
- El grado de calibración se entrega con la documentación que muestra datos de la inspección más detallada.

Anexo 3. ISO 3310

Esta norma es utilizada en el campo de materiales de construcción, en donde se especifica la abertura en micrómetros de 20 μm a 37,500 μm . Los tamices que cumplen con esta norma vienen en diámetros de 200 mm, 300 mm y ocasionalmente de 400 mm.

La Norma UNE 7050/3 corresponde con la internacional ISO 3310-1 “Tamices de tela metálica”, y la norma UNE 7050/4 corresponde con la internacional ISO 3310-2 “Tamices de chapa perforada”. La norma europea EN 933-2 especifica que los tamices con aberturas iguales o superiores a 4 mm, deberán ser de chapa perforada de aberturas cuadradas. Mientras que, los tamices con aberturas inferiores a 4 mm deberán ser de malla metálica (trenzada).

Una norma UNE es una especificación técnica de aplicación repetitiva o continuada cuya cumplimiento no es obligatorio, establecida con participación de todas las partes interesadas, que aprueba AENOR, organismo reconocido a nivel nacional e internacional por su actividad normativa (Ley de Industria, 21/1992).

Anexo 4. Criterio de aprobación de materia prima farmacéutica

Anexo 4a. Criterio de aceptación

Materia Prima	Especificación	Criterio de aceptación
Ácido Ascórbico	Clase 1	<20 %
	Clase 2	>80 %
	Clase 3	<5 %
Bicarbonato de sodio	Clase 1	<15 %
	Clase 2	>85 %
	Clase 3	37-58 %
	Clase 4	<8 %
Ibuprofeno	Clase 1	<70 %
	Clase 2	>30 %
	Clase 3	<20 %

Continuación de anexo 4a.

Manitol	Clase 1	>10 %
	Clase 2	<90 %
	Clase 3	<0,5 %
Sorbitol	Clase 1	<15 %
	Clase 2	>85 %
	Clase 3	<1 %

Fuente: WADE, Ainley; WELLER, Paul J. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 478 p.