



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



AT 2024-FFBB-024

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

**“Diseño y desarrollo de tabletas masticables de Benzocaína 5 mg más
Decualinio 0.25 mg. Lima 2023”**

Presentado por:

ROJAS VILCHEZ, JUNIOR SMIT

Bachiller del nivel **PREGRADO** de la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es **9%** por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Con Código de Matricula: 20161449

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad. Observaciones:

Ica, 06 de noviembre de 2024

.....
Dra. JOSEFA BERTHA PARI OLARTE
DIRECTORA DE LA UNIDAD DE
INVESTIGACION FACULTAD DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Farmacia y Bioquímica



Diseño y desarrollo de tabletas masticables
de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0.25 mg
Lima 2023.

Línea de Investigación:

Salud pública y conservación del medio ambiente

INFORME DE TESIS

Autor:

Bach. ROJAS VILCHEZ JUNIOR SMIT

Ica - Perú

2024

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a Dios ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera, a mis padres, ya que ellos siempre estuvieron a mi lado impulsándome y dándome consejos para llevarme por el buen camino, a mis hermanos que supieron impulsarme a seguir adelante en los momentos difíciles por su apoyo incondicional durante todo el proceso.

También dedico a mis sobrinos que fueron mi motivación para no rendirme en el camino y poder llegar a ser un ejemplo para ellos.

AGRADECIMIENTOS

El principal agradecimiento a Dios quien me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante.

A mi jefe de área de Investigación y Desarrollo el Dr. Isaac Gómez Bautista y al Dr. Saúl Benito Bejarano jefe del área de Desarrollo Farmacotécnico, gracias a ellos por brindarme la oportunidad de trabajar a su lado y por los conocimientos y consejos que me han brindado al largo del tiempo que laboramos juntos.

A mi asesora la Dra. Bendezú Acevedo María Dolores Rocío quien ha estado durante todo este proceso, darle gracias por este proyecto, y por todas las lecciones que me transmitió.

ÍNDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
RESUMEN	viii
ABSTRACT.....	ix
I.INTRODUCCIÓN.....	10
II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA.....	16
III. RESULTADOS.....	24
IV. DISCUSIÓN	28
V. CONCLUSIONES	33
VI. RECOMENDACIONES.....	34
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	35
VII. ANEXOS.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización de las materias primas: Benzocaína y Decualinio Clorhidrato.	24
Tabla 2. Fórmulas propuestas para los ensayos de la tableta masticable de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0.25 mg Tab. Mast.	25
Tabla 3. Resultados de los controles de procesos obtenidos de cada ensayo.	26
Tabla 4. Espacio-Diseño elaborado a partir de los resultados recopilados durante la fabricación y análisis de los pilotos	27
Tabla 5. Caracterización de excipientes	39
Tabla 6. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos: 1F	41
Tabla 7. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos: 2F y 3F	42
Tabla 8. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos: 4F, 5F y 6F	43
Tabla 9. Tren de equipos disponible	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Informe técnico de desarrollo de productos	38
Figura 2. Flujograma de fabricación	45
Figura 3. Problemas obtenidos durante el proceso de tableteado	46
Figura 4. Técnica analítica de producto terminado	47
Figura 5. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableteada, primer lote piloto. Vial 1.	48
Figura 6. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2.	49
Figura 7. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1.	50
Figura 8. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2.	51
Figura 9. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1.	52
Figura 10. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2.	53
Figura 11. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1.	54
Figura 12. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2.	55
Figura 13. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 3.	56
Figura 14. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1.	57
Figura 15. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 2.	58
Figura 16. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1.	59
Figura 17. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 2.	60
Figura 18. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 3.	61

Figura 19. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1.	62
Figura 20. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 2.	63
Figura 21. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1.	64
Figura 22. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 2.	65
Figura 23. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.	66
Figura 24. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2	67
Figura 25. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.	68
Figura 26. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.	69
Figura 27. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.	70
Figura 28. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.	71
Figura 29. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.	72
Figura 30. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.	73
Figura 31. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.	74
Figura 32. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 3.	75

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue el diseñar y desarrollar una tableta masticable compuestas de dos principios activos: Benzocaína 5 mg y Decualinio 0.25 mg utilizando el método de fabricación por granulación húmeda, con la finalidad de cumplir con las especificaciones que exigen las normas sanitarias vigentes. Es por eso que primero se desarrollaron estudios de pre-formulación en la que se caracterizó tanto las propiedades de los principios activos y de los excipientes utilizados. Los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) fueron escogidos por la complejidad al momento de formular y por ser de importancia terapéutica para un problema de salud muy prevalente en la población, lo que nos motiva a poder desarrollar una fórmula robusta para obtener un fármaco que cumpla con las características de calidad requeridas. Se realizaron seis ensayos haciendo uso de distintos excipientes, una vez obtenidos los resultados, las fórmulas que cumplieron con los controles de proceso fueron analizadas. Se observaron diferentes comportamientos entre las fórmulas escogidas, esto debido a las distintas características de los principios activos. Una vez obtenidos los datos, se procedió a fabricar tres pilotos utilizando los mismos excipientes y el mismo proceso que en el ensayo escogido. Finalmente, se completaron los análisis fisicoquímicos para cada uno y se concluyó con la obtención de las tabletas masticables de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0.25 mg con características de calidad.

Palabras clave: desarrollo, formulación, Benzocaína, Decualinio, tableta masticable.

ABSTRACT

The objective of this work was to design and develop a chewable tablet composed of two active ingredients: Benzocaine 5 mg and Decualinium 0.25 mg using the wet granulation manufacturing method, in order to comply with the specifications required by current sanitary regulations. For this reason, pre-formulation studies were first developed to characterize the properties of both the active ingredients and the excipients used. The active pharmaceutical ingredients (APIs) were chosen because of their complexity at the time of formulation and because they are of therapeutic importance for a very prevalent health problem in the population, which motivates us to be able to develop a robust formula to obtain a drug that meets the required quality characteristics. Six trials were carried out using different excipients; once the results were obtained, the formulas that complied with the process controls were analyzed. Different behaviors were observed among the chosen formulas, due to the different characteristics of the active ingredients. Once the data were obtained, three pilots were manufactured using the same excipients and the same process as in the chosen trial. Finally, physicochemical analyses were completed for each one and it was concluded that chewable tablets of Benzocaine 5 mg plus Decualinium 0.25 mg with quality characteristics were obtained.

Keywords: development, formulation, Benzocaine, Dequalinium, chewable tablets.

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia la humanidad se ha ido enfrentando a la aparición y evolución de múltiples microorganismos como, por ejemplo: bacterias, virus, hongos, etc., los cuales han generado muchas enfermedades y una preocupación diaria para la investigación en el campo de la medicina. Uno de los sistemas donde se presentan la mayor parte de enfermedades es el sistema respiratorio. Una enfermedad respiratoria se define como el tipo de enfermedad que afecta a los pulmones y otras partes del aparato respiratorio, dentro de sus principales causas podemos encontrar a las infecciones, consumo de tabaco o inhalación del humo que se desprende del mismo, y la exposición a otros contaminantes del aire. Así mismo, encontramos que el sistema respiratorio se divide en las vías respiratorias altas (nariz, oídos, faringe, laringe) y vías respiratorias bajas (tráquea, árbol bronquial, pulmones) (1). Estos sitios anatómicos pueden encontrarse expuestos a desarrollar enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva, neumonía, cáncer de pulmón e infecciones respiratorias agudas (IRAs). Estas últimas constituyen una importante causa de morbimortalidad, fundamentalmente en la población de niños menores de 5 años, personas mayores de 65 años y aquellas que presentan ciertas condiciones que podrían llevar a un riesgo de desarrollar formas de la enfermedad más grave (2).

Las infecciones respiratorias pueden ser causadas por agentes virales como Virus Sincital Respiratorio, Adenovirus, Influenza A y B, Para influenza 1,2,3, y en los últimos años, como ya es de conocimiento público, se adicionó el virus del Sars-Cov2 conocido con el nombre de Covid-19. Estos agentes patológicos actúan por un periodo no menor de 15 días, causando tos, obstrucción nasal, rinorrea, otalgia, disfonía, dificultad respiratoria o respiración ruidosa, entre otros; el contagio puede ocurrir mediante la inhalación de aerosol y micro gotas que contienen al agente o también por el contacto directo de las manos con objetos contaminados. Este tipo de enfermedades son un reto difícil para la vida humana. La prevención, vigilancia y el tratamiento de estas infecciones es de vital importancia debido al impacto que puede tener en la calidad de vida del paciente (2).

Dada esta problemática observada, uno de los síntomas que presenta el cuadro patológico mencionado líneas arriba es el dolor de garganta. Para este problema hay una variedad de opciones en cuanto al tratamiento sintomático, dentro de ellos encontramos a jarabes, suspensiones, soluciones orales, tabletas y las tabletas masticables.

El desarrollo de un producto farmacéutico necesita de conocimientos sobre el campo, lo que nos lleva a poder desarrollar y mejorar los métodos para poder alcanzar una forma farmacéutica idónea.

La parte de la investigación, desarrollo y formulación de un fármaco es el proceso mediante el cual uno o más principios activos (IFAs) se mezclan con componentes complementarios, mediante una serie de mecanismos en los que están involucrados cambios físicos y químicos (3). Estos cambios y modificaciones se conocen con el nombre de operaciones unitarias (mezcla, molienda, tamizado, etc.) las cuales serán partícipes de todos los fenómenos en los que están involucradas las materias para poder obtener un medicamento que pueda cumplir con las características de calidad y así poder influenciar positivamente a la salud de la comunidad (4).

Como bien se sabe la forma farmacéutica con mayor presencia en el mercado farmacéutico es la forma de dosificación oral, debido a las ventajas que esta ruta ofrece, como, por ejemplo: una mejor aceptabilidad por parte del paciente, es una ruta no invasiva y logra un mayor apego al tratamiento por parte del paciente (4).

La caracterización previa de todas las materias primas (principios activos y excipientes) que van a formar parte en la formulación y desarrollo del fármaco es de suma importancia. Con el avance tecnológico en las nuevas técnicas de síntesis de moléculas con importancia farmacológica, se ha extendido el número de IFAs considerablemente. De esta manera, se vuelve un reto cada vez mayor el poder formular y desarrollar formas farmacéuticas. Dentro de las características de los IFAs las más llamativas tenemos: su sensibilidad a la luz, humedad, temperatura, presencia de polimorfismo, tamaño de partícula, clasificación biofarmacéutica, entre otras. Cada una de estas es de vital importancia ya que van a tener impacto a nivel físico y químico. La obtención de un medicamento estable está también influenciada por los excipientes que se elijan debido a que, dependiendo de algunos factores como su concentración, van a cumplir funciones específicas dentro de esta. Por mencionar algunas de las principales funciones de los excipientes son: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, colorantes, enmascaradores de sabor, etc. (5). La elección de cada uno de ellos depende de la compatibilidad que vayan a tener con los IFAs con los que compartirán la forma farmacéutica. Es necesario el poder lograr una armonía adecuada, ya que dependiendo de la calidad con la que se formule se logrará disminuir uno de los principales problemas que se encuentran en el desarrollo de las mismas como es el caso del fracaso terapéutico. Es por esto que realizar todo el estudio previo necesario nos permitirá asegurar que todo el proceso se encuentre controlado y que el producto final pueda cumplir con los atributos críticos de calidad, asegurando un desarrollo con un enfoque de calidad en el diseño del fármaco (6).

Otro de los factores que pueden influenciar en el desarrollo de una forma farmacéutica estable es el proceso a elegir para su manufactura. Para poder lograr esto podemos mencionar las siguientes operaciones unitarias ejemplo: el tamizado, la mezcla, la molienda, la granulación, etc. Son las más comunes en este tipo de forma farmacéutica sólida. La elección de cada una de ellas dependerá del mejor perfil tecnológico que presente en el desarrollo. Por hacer mención a alguna

de ellas: Tamizado es la operación que nos permitirá homologar el tamaño de partículas ya sea de una materia prima o de la mezcla de ellas, el objetivo de conseguir un tamaño homogéneo es el poder contar a una correcta distribución tanto de las IFAs como de los excipientes, lo cual de no conseguirse puede causar algunos problemas desde el enfoque farmacotécnico y analítico (7).

Otra de las operaciones que podemos mencionar es la mezcla, la cual nos permite lograr un correcto estado de equilibrio entre las partículas presentes dentro de la forma farmacéutica. Esta puede llevarse a cabo mediante tres mecanismos: convección, difusión y cizalla. El objetivo final de poder emplear alguna de estas operaciones unitarias es el de conseguir una verdadera transformación de las materias primas, de manera que sea beneficioso para poder fabricar y obtener la forma farmacéutica final (8).

El poder caracterizar de manera correcta a los IFAs, los excipientes, conseguir parametrizar el proceso mediante el cual entrarán en contacto, definir cuáles van a ser las características del producto que se quiera conseguir, lograr las interacciones correctas, son los puntos clave para poder conseguir una formulación de calidad. En el mundo farmacéutico actual, que día a día se torna más competitivo, día a día se van lanzando al mercado muchos fármacos con una funcionabilidad y eficacia comprobada.

Por lo mencionado anteriormente, es todo un reto poder formular un medicamento con una estabilidad y calidad comprobada, más el trabajar con dos IFAs presentes dentro de una sola forma de dosificación le aumenta un grado de complejidad. Los principios activos escogidos en el presente trabajo son: la Benzocaína y el Cloruro de Decualinio. La Benzocaína es un anestésico local utilizado principalmente para controlar el dolor y perteneciente a la clase de medicamentos anestésicos locales de éster. Su mecanismo de acción se fundamenta en la unión de la molécula de una forma reversible a los canales de sodio en la membrana celular neuronal, ingresa a la célula en su forma no ionizada para posteriormente pasar al estado ionizado cuando se encuentra dentro de ella. Es esta última forma la que finalmente se unirá a la subunidad alfa, inhibiendo los canales de sodio dependiente de voltaje, lo que generará la detención de la despolarización celular, ralentizando las señales y disminuyendo la posibilidad de la aparición de un potencial de acción. Es un fármaco que presenta un pK_a bajo con un valor aproximado de 2,6, sin embargo, su acción es relativamente independiente del pH (9).

En el caso del Cloruro de Decualinio, es un agente antimicrobiano que pertenece a la clase de cationes de amonio cuaternario, utilizado para tratar infecciones comunes en la boca y garganta. Se puede mencionar que actúa a nivel mitocondrial, inhibiendo a la enzima ubiquinona reductasa, dándole finalmente su rol de antiséptico (10).

Conseguir una adecuada sinergia entre ambos IFAs nos permitirá poder lograr el efecto deseado con la forma farmacéutica que se plantea como objetivo en el presente trabajo.

En la revisión bibliográfica de antecedentes sobre el manejo de IFAs en este tipo de forma farmacéutica, se encontraron las siguientes referencias:

Kollmer y colaboradores publicaron un estudio sobre la estabilidad de benzocaína en comprimidos de desintegración oral. Ellos escogieron este principio activo por su conocida degradación a través de sus grupos éster y amino primario los cuales podrían estar expuestos a interactuar con los grupos reactivos de algunos excipientes. En el trabajo de investigación se fabricaron las tabletas de benzocaína por el método de compresión directa haciendo uso de mezclas excipientes previamente preparadas y que fueron adquiridas. Le realizaron estudios de estabilidad a diferentes condiciones y la degradación se controló mediante cromatografía líquida anclado a un espectrómetro de masas. Finalmente ellos concluyen que la elección correcta de los excipientes tiene un papel importante en el éxito de una formulación, como en el caso de la benzocaína, que se puede ver comprometida por los grupos que tiene en su estructura (11).

Rocha en su tesis tuvo como objetivo aplicar los conceptos del enfoque de calidad basada en el diseño de tabletas masticables de acción local bucofaríngea con el fin de ilustrar con un caso de estudio, la implementación de nuevos conceptos de aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica. Dentro de sus objetivos específicos, también consideró la evaluación de los procesos de manufactura del producto con la finalidad de poder identificar los puntos críticos para el cumplimiento de las especificaciones de calidad. Aquí se describen todos los datos históricos que ellos pudieron obtener siguiendo los pasos para conseguir una formulación definitiva. Desde el momento de su pre formulación, la selección de materias primas y las condiciones de su proceso, hasta finalmente el escalamiento del producto. Como resultado ellos consiguieron una formulación y un proceso productivo mediante la granulación húmeda que cumplió con las expectativas de la empresa y facilitó el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto (12).

Hang y colaboradores en su estudio de investigación tuvieron cuatro objetivos: primero sintetizar cristales de cloruro de Decualinio, luego proporcionar el método de preparación de cloruro de Decualinio a partir de los cristales sintetizados, después, una vez obtenidos y purificados, su tercer objetivo fue el de proporcionar tabletas que contengan los cristales previamente preparados y, por último, el objetivo cuatro fue escoger cuál de los métodos a emplear sería el más adecuado. En su matriz utilizaron excipientes conocidos como, por ejemplo, manitol, carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio. El método escogido fue el de granulación húmeda. Según sus resultados obtenidos en estabilidad, concluyen que las tabletas obtenidas con los cristales de cloruro de Decualinio presentaron buenos perfiles de estabilidad y se mantuvieron con el tiempo (13).

Akhtar y colaboradores en su publicación sobre tabletas multivitamínicas masticables, tuvieron como objetivo principal el diseño de tabletas multivitamínicas masticables preparadas por el método de compresión directa. Los excipientes que se utilizaron en el presente desarrollo fueron

manitol, sacarosa, almidón, talco, estearato de magnesio y polvo de vainilla. Al contener vitaminas, se utilizaron al ácido ascórbico, la riboflavina, la nicotinamida y la tiamina para evaluar el parámetro de pre compresión. Entre los parámetros físicos que se evaluaron tenemos al peso, la dureza, el espesor y la friabilidad. Finalmente, ellos obtuvieron tabletas masticables preparadas mediante el método de compresión directa que cumplieron con todos los parámetros de calidad (14).

Ammer y Buss diseñaron una formulación que comprendía lo siguiente: como principio activo a la benzocaína, que es una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de esta como agente farmacéuticamente activo que posee en su estructura al menos un grupo amino nucleofílico, un azúcar reductor, un excipiente y un aminoácido como agente estabilizador con al menos un grupo amino libre. El objetivo de este grupo amino libre del estabilizante es que pueda reaccionar con el azúcar reductor, y así tener el menor riesgo posible de que se pueda producir una reacción de Maillard. En la formulación se utilizó como azúcar reductor a la glucosa y el agente estabilizante fue la L-lisina, otros excipientes utilizados fueron el sorbitol, talco, estearato de magnesio, sacarosa, sacarina sódica, povidona K25, y Croscarmelosa sódica. En su método de manufactura ellos utilizaron a la granulación húmeda, donde se incorpora en la solución aglutinante al IFA, una vez disuelto se agrega a la matriz del material seco y se sigue con el proceso normal de granulación. En sus resultados se encontró que la presencia del aminoácido L-lisina evita la formación de impurezas que se consideran indicativos de una posible reacción de Maillard (15).

Montenegro, en su tesis sobre la aplicación del enfoque de calidad por diseño en el desarrollo de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto, tuvo como objetivo el desarrollar la aplicación del enfoque para poder comprender y justificar científicamente la calidad del producto. Para poder conseguir el objetivo, en primer lugar, se determinó el perfil esperado de la tableta y sus atributos críticos de calidad. Luego, se propone una fórmula preliminar utilizando a un producto de referencia como modelo y tomando como fundamento conocimientos previos sobre el producto. Finalmente utilizaron herramientas como análisis de riesgo y diseño de experimentos, para comprender, optimizar y controlar tanto la formulación como el proceso de fabricación desde su etapa de desarrollo, relacionando la influencia de cada particularidad encontrada sobre los atributos críticos de calidad. Se obtienen tabletas con una sensación en la boca agradable, con baja friabilidad y un costo de proceso adecuado (16).

Para el desarrollo de esta investigación se planteó como objetivo general: diseñar y desarrollar tabletas masticables de Benzocaína 25 mg más Decualinio 0.25 mg por el método de granulación húmeda, que cumpla con las especificaciones de acuerdo a la normativa vigente; teniendo como objetivos específicos: desarrollar una fórmula empleando la granulación húmeda, establecer la metodología más adecuada para trabajar con Benzocaína más Decualinio, y diseñar y formular una tableta masticable.

El presente trabajo de investigación contiene ocho capítulos:

Capítulo I: Introducción, donde podemos evidenciar el panorama actual, así como la importancia del estudio, además se expone el problema general, y los antecedentes de trabajos similares al tema en cuestión.

Capítulo II: Estrategia Metodológica, que comprende el tipo y diseño de investigación, los materiales y métodos a utilizar, tanto para la formulación como para el desarrollo del producto.

Capítulo III: Resultados, donde evidenciaremos los resultados de todos los ensayos realizados y también el desarrollo de la fórmula escogida para el producto.

Capítulo IV: Discusión, donde se comparan los resultados obtenidos con los resultados de los ensayos y se identifica las diferencias entre cada una de las fórmulas propuestas.

Capítulo V: Conclusiones, se explicó de forma concreta las conclusiones obtenidas.

Capítulo VI: Recomendaciones.

Capítulo VII: Referencias bibliográficas.

Capítulo VIII: Anexos: comprende los formatos de registro, las técnicas utilizadas, evidencia fotográfica, etc.

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

2.1. Tipo, nivel y diseño de investigación

2.1.1. Tipo de investigación:

Aplicada, la investigación se orienta a conseguir un nuevo conocimiento destinado a soluciones de problemas prácticos (17).

2.1.2. Nivel de investigación:

Exploratorio, estudian problemas o factores que han sido poco analizados o que se tienen aún datos contradictorios analizando los problemas con una perspectiva nueva (17).

2.1.3. Diseño de investigación

Experimental: existe una situación de control, la cual se manipula de forma intencional con una o más variables independientes (causas), para analizar las consecuencias de tal manipulación sobre una o más variables dependientes (efectos) (17).

2.2. Ensayos

Se realizaron seis ensayos en la formulación de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0.25 mg tabletas masticables, con el fin de evaluar el comportamiento de cada tipo de excipiente presente en la tableta y la forma en cómo se fabrica.

2.3. Materiales y equipos

Equipos para el control en proceso

- Probeta graduada 50 mL
- Analizador de humedad
- Durómetro
- Friabilizador
- Desintegrador
- Vernier
- Cronómetro

Equipos utilizados para el desarrollo de ensayos

- Termohigrómetro Boeco
- Recipiente de acero inoxidable
- Tableteadora ADEPT RPD 16 punzones
- Punzones circulares 20 mm (Sin ranura)
- Tamices de acero inoxidable N° 6, 30, 60, 100
- Estufa Memmert
- Bolsas de polietileno de capacidad adecuada
- Vaso de precipitado de 50 mL
- Balanza OHAUS de 610 g de capacidad
- Balanza Analítica Mettler Toledo de 310 g de capacidad
- Dispersor Ultra Turrax TD25

Equipos utilizados para análisis

- Cromatógrafo líquido Agilent
- Columna Cromatográfica: L1; 250 mm x 4,6 mm (5 µm), Zorbax XDB Eclipse

Reactivos:

- Ácido acético glacial
- Trietilamina
- Hexilamina
- Hexano sulfonato de sodio
- Metanol
- Agua purificada

Excipientes:

A continuación, se detalla la lista de los excipientes a utilizar:

- Núcleo:
 - Manitol (Diluyente)
 - Sodio cloruro (Enmascarador de sabor)
 - Goma Xantan (Aglutinante)
 - Polivinilpirrolidona (Aglutinante)
 - Colorante Laca Amarillo N°6 (Colorante)
 - Sabor limón polvo (Saborizante)
 - Sabor naranja polvo (Saborizante)

- Sucralosa (Edulcorante)
- Talco (Lubricante)
- Dióxido de Silicio Coloidal (Deslizante)
- Magnesio estearato (Lubricante)

2.4. Métodos:

2.4.1. Distribución de los ensayos preliminares

Se desarrollaron un total de 06 ensayos preliminares para poder comparar y determinar cuál de ellos tenían un mejor perfil en las pruebas fisicoquímicas. A las cuales fueron sometidas. La distribución fue de la siguiente manera:

- Fórmulas por granulación húmeda: 1F, 2F, 3F, 4F, 5F,6F.

2.4.2. Criterios de evaluación:

En el siguiente apartado se mencionan los criterios que se tomaron en cuenta para la elección de la fórmula que fue posteriormente escalada en tres lotes pilotos:

- Físicos:
 - Como mezcla: densidad aparente, densidad compactada, humedad, índice de compresibilidad, índice de Hausner.
 - Como tableta: aspecto, friabilidad, dureza, desintegración, espesor y sabor.
- Químicos:
 - Como mezcla: valoración
 - Como tableta: valoración.

2.4.3. Control de operaciones

Se evaluaron los 06 ensayos por el método de granulación húmeda. Se observó aspecto, densidad aparente y densidad compactada, el contenido de humedad, tamaño de partículas. Luego se procedió a la obtención de tabletas que cumplan con los atributos críticos de calidad. Se controló dureza, friabilidad, espesores, desintegración, aspecto y sabor

2.4.3.1. Controles en el proceso de mezcla

Densidad aparente

Se pesó una cantidad de material suficiente para completar la prueba a través de un tamiz con aperturas mayores o iguales a 1,0 mm para deshacer los aglomerados que pudieran haberse formado durante el almacenamiento; esto se hizo cuidadosamente para evitar cambios en la naturaleza del material. Se introdujo sin compactar aproximadamente 100 g de la muestra de prueba (M), pesada con una exactitud de 0.1% en una probeta graduada seca, de 250 mL (legible hasta 2 mL). Se calculó la densidad aparente en g/mL por la fórmula M/V_0 (volumen aparente) (18).

Densidad por asentamiento (compactada)

Se procedió según se describió anteriormente para la determinación del (V_0). Se fijó la probeta en el soporte. Se realizó 10, 500 y 1250 golpes en la misma muestra de polvo y se leyó los volúmenes correspondientes V_{10} , V_{500} y V_{1250} con una aproximación a la unidad más cercana de la escala. Se calculó la densidad por asentamiento (g/mL), usando la fórmula M/V_F en donde V_F es el volumen final por asentamiento (18).

Humedad

En una muestra de prueba de 1 a 2 gramos, se mezcló la sustancia y se redujo el tamaño de las partículas aproximadamente a 2 mm, triturando antes de pesarla. Se taró un recipiente adecuado secado previamente. Se colocó la muestra en el recipiente y se distribuyó uniformemente, agitando suavemente hacia los lados. Se cerró la tapa dentro de la cámara de secado y se realizó la prueba de humedad controlando la temperatura y el tiempo (18).

Índice de compresibilidad e índice de Hausner

Los índices de compresibilidad y de Hausner se calcularon de la siguiente manera (14):

$$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(V_0 - V_F)/V_0]$$

$$\text{Índice de Hausner} = V_0/V_F$$

2.4.3.2. Controles en el proceso de compresión

Aspecto

Se tomaron muestras de 50 tabletas de la máquina tableteadora en operación al inicio, medio y final del proceso; se observó cada tableta muestreada sobre fondo blanco y luz blanca. Se anotaron los defectos encontrados (18).

Uniformidad de peso

Se tomaron muestras de 20 tabletas de la máquina tableteadora en operación, con ayuda de una pinza metálica. Se pesó individualmente en la balanza analítica. La frecuencia de muestreo para cada piloto fue cada 15 minutos y se registró cada hora (18).

Dureza

Se tomaron muestras de 20 tabletas de la máquina tableteadora en operación, con ayuda de una pinza metálica, se colocaron en el durómetro, se midió la fuerza requerida para romper la tableta (18).

Friabilidad

Se tomaron muestras al inicio, medio y final del proceso, la cantidad de 10 tabletas las cuales fueron desempolvadas cuidadosamente antes de llevar a cabo la prueba. Se pesaron las tabletas. La friabilidad se determinará a 25 rpm durante 4 minutos en el friabilizador (18).

Desintegración

Se tomaron muestras de 06 tabletas de la máquina tableteadora en operación al inicio y al final del proceso de compresión, las cuales se colocaron en las canastillas del equipo de desintegración según lo establecido en USP - 43. Se registraron los tiempos obtenidos (18).

2.4.3.3. Descripción de la técnica analítica

VALORACIÓN DE BENZOCAÍNA (19).

Procedimiento

Solución estándar: Se pesó 12,5 mg de estándar de referencia de benzocaína, se transfirió a una fiola de 50 mL, se adicionó 30 mL de la fase móvil, se sonicó por 10 minutos, se enfrió y se completó a volumen con fase móvil. Se transfirió 4 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL y se completó a volumen con fase móvil. Se filtró a través de filtro de jeringa con membrana de Nylon 0,45 μm de porosidad descartando los primeros 5 mL (Concentración aproximada de Benzocaína: 0,02 mg/mL).

Solución muestra: Se pulverizó no menos de 20 pastillas. Se pesó y se transfirió 8,0 g de muestra (equivalente a 20 mg de Benzocaína) a una fiola de 100 mL, se adicionó 60mL de fase móvil, se agitó con ayuda de un agitador orbital a 250 RPM por 1 hora; se sonicó por 5 minutos, se enfrió y se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se centrifugó aproximadamente 40 mL de esta solución a 4000 RPM durante 10 minutos, se transfirió 5mL del sobrenadante a una fiola de 50 mL, se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró a través de un filtro de jeringa con membrana de Nylon 0,45 μm de porosidad descartando los primeros 5 mL (Concentración aproximada Benzocaína: 0,02 mg/mL).

VALORACIÓN DE CLORURO DE DECUALINIO (19).

Procedimiento

Solución estándar: Se pesó 12,5 mg de estándar de referencia de decualinio clorhidrato, se transfirió a una fiola de 25 mL, se adicionó 10 mL de la fase móvil, se sonicó por 5 minutos, se enfrió y se completó a volumen con fase móvil. Se transfirió 4 mL de la solución anterior a una fiola de 200 mL y se completó a volumen con fase móvil. Se filtró a través de filtro de jeringa con membrana de Nylon 0,45 μm de porosidad descartando los primeros 5 mL (Concentración aproximada de Decualinio clorhidrato: 0,01 mg/mL).

Solución muestra: Se pulverizó no menos de 20 pastillas. Se pesó y se transfirió 1,0 g de muestra (equivalente a 8 mg de Decualinio clorhidrato) a una fiola de 100 mL, se adicionó 60 mL de fase móvil, se sonicó por 15 minutos con agitación eventual evitando el calentamiento, luego se agitó con la ayuda de un agitador orbital a 250 RPM durante 30 minutos y se sonicó por 10 minutos más; se diluyó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró a través de un filtro de jeringa con membrana de Nylon 0,45 μm de porosidad descartando los primeros 5 mL (Concentración aproximada Decualinio clorhidrato: 0,01 mg/mL).

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN BENZOCAÍNA (19).

Procedimiento

Se llevó a cabo el ensayo de valoración de Benzocaína, este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Se seleccionó no menos de 30 pastillas y se pesó con exactitud 10 pastillas individualmente. Se calculó el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la pastilla individual y del resultado de la valoración.

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN CLORURO DE DECUALINIO (19).

Procedimiento

Se llevó a cabo el ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio, este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Se seleccionó no menos de 30 pastillas y se pesó con exactitud 10 pastillas individualmente. Se calculó el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la pastilla individual y del resultado de la valoración.

IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA

Procedimiento:

Se siguieron las condiciones cromatográficas, la preparación de estándar y la preparación de muestra de acuerdo al método de valoración de Benzocaína

Especificación:

El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración por HPLC

IDENTIFICACIÓN DE CLORURO DE DECUALINIO

Procedimiento:

Se siguieron las condiciones cromatográficas, la preparación de estándar y la preparación de muestra de acuerdo al método de valoración de Cloruro de Decualinio

Especificación:

El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración por HPLC.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Caracterización de las materias primas.

PRINCIPIO	BENZOCAÍNA (9)	DECUALINIO CLORHIDRATO(10)
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino de color blanco	Polvo cristalino blanco a blanco amarillento
SOLUBILIDAD	Totalmente soluble en alcohol, cloroformo y éter; escasamente soluble en aceite de oliva y almendras; muy ligeramente soluble en agua.	Ligeramente soluble en agua y en etanol.
VALORACIÓN	No menos de 98,0 % y no más de 102,0 % de Benzocaína	No menos de 95,0 % y no más de 101,0 %.
PÉRDIDA POR SECADO	No más de 1,0%	No más de 7,0%
ALMACENAMIENTO	Conservar en envases bien cerrados	Conservar en recipientes herméticos
ESTABILIDAD	La benzocaína es susceptible a fotólisis directa. La degradación depende del pH. Degradación a través grupos éster y amino primario	Incompatible con agente oxidantes fuertes.

Tabla 2. Fórmulas propuestas para los ensayos de la tableta masticable Benzocaína 5 mg más Decualinio 0.25 mg Tab Mast.

FORMULAS	1F	2F	3F	4F	5F	6F
IFA/EXCIPIENTES/CANTIDAD	mg/Tab	mg/Tab	mg/Tab	mg/Tab	mg/Tab	mg/Tab
BENZOCAÍNA	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
DECUALINIO CLORURO	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MANITOL	-	1875.95	1846.75	1812.75	1812.75	1812.75
ISOMALT	800.55	-	-	-	-	-
SODIO CLORURO	0.40	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
GOMA XANTAN	0.30	0.80	2.00	2.00	2.00	2.00
POLIVINILPIRROLIDONAK30	-	60.00	70.00	70.00	70.00	70.00
COLORANTE AMARILLO FD&C N°6 NARANJA	0.30	-	-	-	-	-
COLORANTE LACA AMARILLO N°6	0.80	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
SABOR LIMON POLVO	2.50	6.00	6.00	18.00	18.00	18.00
SABOR NARANJA POLVO	2.50	6.00	6.00	18.00	18.00	18.00
SUCRALOSA	4.15	10.00	10.00	20.00	20.00	20.00
DIOXIDO DE SILICIO	0.20	-	-	-	-	-
TALCO	2.50	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
MAGNESIO ESTEARATO	10.80	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
ALCOHOL ETILICO	0.75	0.40	0.15	0.125	0.125	0.125
AGUA PURIFICADA	0.75	-	-	0.125	0.125	0.125
Peso del núcleo	830.00 mg	2000.0 mg				

Tabla 3. Resultados de los controles de procesos obtenidos de cada ensayo.

FASE	ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	1F*	2F*	3F*	4F**	5F**	6F**
MEZCLA / GRANULADO	ASPECTO:	Polvo granulado homogéneo de color anaranjado, con puntos propios de su formulación.	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
	DENSIDAD APARENTE (14):	Por determinar según metodología USP	0.518 g/cm ³	0.508 g/cm ³	0.519 g/cm ³	0.583 g/cm ³	0.612 g/cm ³	0.630 g/cm ³
	DENSIDAD COMPACTADA (14):	Por determinar según metodología USP	0.530 g/cm ³	0.561 g/cm ³	0.563 g/cm ³	0.718 g/cm ³	0.691 g/cm ³	0.714 g/cm ³
	HUMEDAD (14):	Por determinar según metodología USP	0.82%	0.76%	1.10%	1.00%	1.65%	0.95%
TABLETEADO	ASPECTO:	Tabletas circulares planas, de color anaranjado, con puntos propios de su formulación.	Poroso	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
	TAMAÑO DE PUNZÓN:	circular 20 mm S/R	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
	PESO:	2000.0 mg	-	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
	DUREZA (14) kilopond (Kp)	No más de 15 Kp	13.4 Kp	13.48 Kp	9.04 Kp	11.5 Kp	11.9 Kp	12.98 Kp
	FRIABILIDAD (14)	No mayor de 1%	0.94%	0.52%	0.44%	0.30%	0.95%	0.05%
	DESINTEGRACIÓN (14)	Menos de 30 minutos	-	12 min 50 seg	11 min 15 seg	15 min 3 seg	14 min 11 seg	15 min 12 seg

* Los ensayos 1F, 2F, 3F no pasaron la prueba de sabor.

** Los ensayos 4F, 5F, 6F, si fue aprobado por el área correspondiente en la característica del sabor.

Tabla 4. Espacio-Diseño elaborado a partir de los resultados recopilados durante la fabricación y análisis de los pilotos.

ESPACIO-DISEÑO DE BENZOCAINA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg TAB MAST.				
	Nº	1	2	3
	ASPECTO:	Granulado homogéneo de color anaranjado		
MEZCLA	Densidad aparente / compactada	0.483 g/mL // 0.540 g/mL	0.506 g/mL // 0.587 g/mL	0.502 g/mL // 0.593 g/mL
	Índice de Hausner (δ_c/δ_a)	1.12	1.16	1.18
	Índice de Carr (%) $((\delta_c - \delta_a)/\delta_c \times 100)$	11%	14%	15%
	Humedad Piloto (Final)	0.79%	0.75%	0.73%
	ASPECTO:	Tabletas circulares, de color anaranjado no homogéneo		
TABLETEADO	PESO:	2000 mg/Tab.		
	# PUNZÓN	20 mm (Sin ranura).		
	ESPESOR mm	5.23mm	5.19 mm	5.23 mm
	DUREZA (Kp)	12.4 kp	12.2 kp	12.1 kp
	FRIABILIDAD	0.094%	0.104%	0.100%
	DESINTEGRACIÓN	17 min 5 s	17 min 42 s	16 min 56 s
	Valoración de Benzocaína: 4.500 mg/Tab – 5.500 mg/Tab (90.0% - 110.0%)	99.9%	98.4%	98.5%
	Valoración de Cloruro de Decualinio: 0.2250 mg/Tab – 0.2750 mg/Tab (90.0% - 110.0%)	99.4%	97.3%	99.5%

IV. DISCUSIÓN

Una vez concluido el desarrollo del medicamento se obtuvieron tabletas circulares, planas de color anaranjado, sin ranura con sabor característico que cumplen con los parámetros tanto físicos como químicos. En el transcurso de la elaboración de los ensayos se probaron con los excipientes mencionados en la tabla N°2 y se empleó el método de granulación húmeda para la fabricación de las tabletas con todos los resultados obtenidos se procedió a escoger aquella que cumplía con los atributos críticos de calidad. Finalmente, se procede a escalar las fórmulas a un lote piloto de un tamaño mayor, para poder confirmar la factibilidad del mismo.

La benzocaína (4-aminobenzoato de etilo), como ya se mencionó previamente es un anestésico local, con una importante aplicación clínica predominante para el alivio del dolor local y temporal de heridas, superficies de úlceras, quemaduras, rasguños de piel y hemorroides (20). Como parte del grupo de anestésicos locales producen su efecto por inhibición de las terminaciones nerviosas o bloqueando la conducción en los nervios periféricos. Esto es posible logrando una unión reversible a los canales de sodio dependientes de voltaje con la finalidad de inactivarlos (21). La entrada de este elemento a través de estos canales es necesaria para la despolarización de las membranas celulares de los nervios, cuando estos pierden su capacidad para despolarizarse y la capacidad para poder transmitir el impulso, la sensación individual se pierde en el área afectada. En la actualidad se sabe que la benzocaína existe en tres formas polimórficas (I, II y III) teniendo en cuenta los puntos de fusión es la forma II la más estable de las tres fases sólidas en condiciones ambientales. Sin embargo, aún no hay un estudio completo donde nos indique una gran influencia entre estos tres tipos de polimorfos. Se han realizado estudios de igual manera para evaluar la estabilidad según las regulaciones ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) donde indicaron que la benzocaína independientemente de su forma cristalina es estable durante 6 meses a una humedad relativa mayor a 50% y temperatura de 333 °K (22).

Por otro lado, el otro principio activo que se ve involucrado en el presente trabajo es el cloruro de decualinio. Si abordamos a la molécula desde un punto de vista químico, esta es una molécula anfipática catiónica de doble cabeza con dos anillos de aminoquinaldinio en ambos extremos. Los primeros estudios sobre su mecanismo de acción señalan que esta clase de moléculas pueden penetrar fácilmente en las bacterias. El propio decualinio es absorbido rápidamente por las células bacterianas, lo cual provoca algunos daños en la membrana plasmática. Inicialmente, los componentes que contienen ácidos nucleicos se consideraron como el objetivo principal y se encontró una capacidad por parte del decualinio para intercalar uno de sus cromóforos de quinolina entre pares de bases de ADN.

Sin embargo, el mecanismo de acción de esta molécula es aún motivo de estudio. Entre las principales propiedades que se le atribuyen a este principio activo, tenemos a su actividad antifúngica, antibacteriano, anticancerígena, antiparasitaria y antiviral. Cabe señalar que es un compuesto de amonio cuaternario con un amplio espectro contra bacterias gram positivas y gram negativas, así como a algunos protozoos. Es por estas características mencionadas, que es de gran relevancia clínica en combinación con la Benzocaína, ya que juntas ejercerán un efecto muy potente potenciado entre sí (23).

Es por eso que, dado al efecto local que ejercen ambos fármacos, se escogió a la forma farmacéutica sólida de tableta masticable. El principal objetivo de este tipo de formulación es el de brindar una forma farmacéutica que pueda fácilmente ser administrada en cualquier rango de edad, especialmente aquellos que puedan tener algún tipo de dificultad para tragar una tableta intacta o cuando se requiera un efecto farmacológico local (24). Las tabletas masticables se toman para que se desintegren de una forma suave en la cavidad bucal a un ritmo moderado (ya sea con o sin masticación); dentro de algunas características también podemos encontrar que deben poseer una textura suave, un sabor agradable y no dejar un sabor amargo. La mayoría de estas formulaciones tienen los mismos requisitos y problemas de las tabletas convencionales. El flujo de polvo, el grado de compactibilidad, uniformidad de contenido y eyección de la tableta son dependientes de una elección adecuada del diluyente, aglutinante, desintegrantes, lubricantes y adherentes. Agentes colorantes también son utilizados para poder darle un valor agregado a la forma farmacéutica, dependiendo la perceptibilidad que se quiera lograr en el paciente (25).

En la Tabla 2 Fórmulas propuestas para los ensayos de las tabletas masticables de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0,25, se realizan 6 fórmulas tentativas. Dentro de estas se consideraron como diluyentes dos formas de excipientes parecidos: manitol como tal y un coprocesado denominado Isomalt. El manitol es ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas y en productos alimentarios, principalmente utilizado como diluyente en una proporción del 10 al 90%, destaca por su relativa estabilidad a la humedad, lo que puede servir de ayuda para ingredientes que son sensibles a la misma. Puede ser formulado ya sea por el método de mezcla directa o granulación húmeda, y, especialmente en las tabletas masticables por sus características de dulzura y dejar una buena sensación en la boca. Químicamente, es un alcohol hexaédrico relacionado con la manosa. Físicamente parece como un polvo cristalino, de color blanco a casi blanco, inodoro, en cuanto a su poder endulzante se compara con la glucosa y la mitad de dulce de la sacarosa.

En una mirada al microscopio, aparecen con una forma ortorrómbica y con presencia de polimorfos. Este excipiente es estable en su estado seco y en soluciones acuosas y debe mantenerse almacenado en contenedores bien cerrados. No se encontró incompatibilidades entre este excipiente y el resto de materias primas de las fórmulas propuestas (26). En el caso del Isomalt, está compuesto por una mezcla de dos alcoholes de azúcares disacáridos derivados de la hidrogenación de la isomaltulosa. Esta materia prima presenta buenas propiedades de flujo, de compatibilidad, así como un buen perfil de edulcorante, por lo que la comparación con el manitol lo deja en una muy buena posición y como una alternativa muy importante para el desarrollo de este tipo de formas farmacéuticas (27).

El otro grupo de excipientes que también encontramos en las formulaciones farmacéuticas, como las tabletas masticables, son los aglutinantes. Si bien muchas de las materias primas comparten propiedades, no va a ser sino su concentración y de los demás excipientes que los acompañen las que definan su verdadero rol. Para este trabajo se prueba como aglutinante a la Polivinilpirrolidona (PVP K30) y a la goma Xantana. La USP 42 describe al PVP K30 como un polímero sintético consistente esencialmente de un grupo lineal 1-vinil-2-pirrolidona, con diferentes grados de polimerización de varios pesos moleculares. Es uno de los aglutinantes más conocidos y con presencia en muchas formulaciones como parte de un proceso de granulación húmeda, en el presente trabajo se utilizó una solución hidroalcohólica de PVP K30 en algunos de los ensayos, como solución aglutinante. En su descripción podemos decir que, aparece como un polvo fino incoloro e inodoro, de color blanco a blanco cremoso. Los gránulos que se forman a partir de la operación tienden a ser quebradizos dependiendo de la concentración que se utilice (28). El otro aglutinante que se probó en la presente investigación es la goma Xantana. Este excipiente es ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas, cosméticos y alimentos como un agente suspensor y estabilizante. Es también utilizado como agente gelificante y emulsificante. Posee propiedades no tóxicas, compatible con la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos y mostrando buena estabilidad y propiedades de viscosidad sobre un amplio rango de pH y temperatura. En su estado seco aparece como un polvo fino de color crema a casi blanco, sin olor y de libre flujo. Dentro de sus principales incompatibilidades encontramos interacciones con surfactantes catiónicos, polímeros o preservativos. (29).

Los siguientes grupos de excipientes tradicionales en este tipo de forma farmacéutica son los deslizantes y lubricantes. El dióxido de silicio coloidal es una materia prima que tiene las propiedades de ser absorbente, deslizante y estabilizante, su tamaño de partícula (15 nm) y la gran área superficial mejoran las propiedades de flujo de las mezclas. Se puede describir como un polvo amorfo, claro, suelto, inodoro e insípido, de color blanco azulado. Su naturaleza higroscópica le permite actuar como absorbente ya que puede lograr atrapar grandes cantidades de agua sin necesidad de licuefacción (30).

En la familia de los lubricantes tenemos al estearato de magnesio y al talco. El primero de estos, es ampliamente utilizado en la industria cosmética, alimentaria y farmacéutica. Como ya se hizo mención su función principal es la de lubricar las formas farmacéuticas como cápsulas y tabletas en un rango de concentración normal de entre 0.25% y 5%. Se describe como un polvo impalpable de color blanco, muy fino, con una baja densidad, poseedor de un ligero olor a ácido esteárico y característico al tacto (31). En el caso del talco, también es ampliamente utilizado como lubricante en cápsulas y tabletas. Posee características similares al estearato de magnesio con la diferencia de que este presenta incompatibilidades con compuestos de amonio cuaternario (32).

En la Tabla 3 se plasman los resultados farmacotécnicos obtenidos durante el desarrollo de los ensayos. Los ensayos 1F, 2F, 3F, 4F, 5F y 6F fueron fabricados mediante métodos de granulación húmeda; esto debido a que se observó que mediante este método de manufactura obteníamos tabletas con un mejor aspecto y con una distribución uniforme del colorante, parte de esto puede deberse a que los colorantes fueron tamizados por un tamaño de malla #100 y se rectificó los mismos dos veces para asegurar la homogeneidad. Se observó que las mejores características en tabletas se obtuvieron en los ensayos 4F, 5F y 6F, esto tiene su explicación ya que, una vez establecido en los ensayos anteriores las proporciones de los excipientes, se replicaron en estas tres fórmulas teniendo en cuenta los parámetros de proceso a evaluar en cada paso. Los datos se obtuvieron al realizar variaciones en algunas concentraciones como por ejemplo en el caso de los aglutinantes, en donde se probó utilizar 3% de PVPK30 a utilizar 3,5% del mismo, el uso de manitol en lugar de utilizar Isomalt como diluyente, y el uso de distintas proporciones de saborizantes y colorantes, son algunas de las variables con las que se experimentaron la fabricación entre los ensayos. De esta manera, en los ensayos 4 F, 5 F y 6 F se obtienen tabletas con buen aspecto, dureza conforme, espesores adecuados, resultado de friabilidad menor a lo que indica la norma y sin variación de peso durante el proceso de tableteado, así como con características de color y sabor adecuados.

Luego de realizar los ensayos y definir cuál sería la fórmula final se procedió con la fabricación de tres lotes pilotos, con el fin de asegurar la reproducibilidad de la fórmula a un tamaño mayor. En la Tabla 4, se presenta el espacio y diseño de los tres pilotos, donde se puede observar que se obtuvieron resultados similares entre cada uno de ellos. Ya en esta etapa del ciclo de vida del producto nuevo, se realizaron pruebas para poder asegurar que la forma farmacéutica cumpliera con ser eficaz. Dentro de los análisis considerados tenemos: la valoración de los IFAs, donde se obtienen valores de 99.9% y 99.4% en el primer lote, 98.4% y 97.3% en el segundo lote, y 98.5% y 99.5% en el tercer lote, estos datos se relacionan a la Benzocaína y al Cloruro de Decualinio, respectivamente, lo que asegura la presencia ambos principios activos dentro de la forma farmacéutica.

Los resultados obtenidos nos permiten evaluar que el desarrollar una tableta masticable con dos principios activos (Benzocaína y Cloruro de Decualinio) es factible mediante el método de granulación húmeda, desde la revisión bibliográfica no se nos menciona alguna incompatibilidad entre los activos y los excipientes. Desde el punto de vista farmacotécnico las tabletas que se obtuvieron cumplieron con los atributos críticos que se plantearon para las mismas. La aceptación de las características organolépticas (color y sabor) Fue destinada a un área tercera, de manera que la evaluación de la misma sea imparcial.

Según el trabajo de investigación de Köllmer M, y colaboradores nos indicia que la benzocaína, es estable en comprimidos que se almacenaron a 25 °C y 60 % de humedad durante sus estudios de estabildades que fueron de 06 meses. Se observó la degradación de la benzocaína en comprimidos que tenían en su fórmula PROSOLV®ODT, que es una mezcla de excipientes que en su fórmula contienen: (celulosa microcristalina, dióxido de silicio, manitol, fructosa y crospovidona). Está claro que las mezclas de excipientes desempeñan un papel importante en el éxito de las formulaciones. Cuando se eligen incorrectamente, el excipiente puede provocar una estabilidad comprometida del ingrediente activo y una vida útil reducida del producto final. Excepto PROSOLV®ODT, todas las demás mezclas de excipientes (PEARLITOL® Flash (manitol y almidón de maíz), Ludiflash® (manitol y kollidon) y F-Melt® (manitol, celulosa microcristalina, crospovidona, aluminio silicato de magnesio y fosfato de calcio bibásico anhidro) mostraron inercia química hacia la benzocaína. PROSOLV®ODT fue en único en donde se observó degradación de la benzocaína (11).

Rocha en su investigación nos explica la importancia de la evaluación de los procesos de manufactura del producto con la finalidad de poder identificar los puntos críticos para el cumplimiento de las especificaciones de calidad. Aquí no basta con una formula robusta también es importante plantear unos procedimientos y parámetros que nos van a ayudar a poder evitar posibles fallas en las fases de producción Como resultado ellos consiguieron una formulación y un proceso productivo mediante la granulación húmeda que cumplió con las expectativas de la empresa y facilitó el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto (12).

V. CONCLUSIONES

1. De las 06 formulaciones para tabletas masticables de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0,25 mg, las desarrolladas por el método de granulación húmeda (4F, 5F y 6F) cumplen con todos los parámetros de calidad exigidos por la normativa vigente.
2. Los resultados obtenidos (dureza, espesor, aspecto, valoración, uniformidad de contenido, friabilidad, sabor) en los análisis de los tres pilotos (1P, 2P y 3P) se encuentran dentro de los rangos establecidos en las literaturas oficiales.
3. El proceso de manufactura y las materias primas escogidas para la realización de los pilotos demostraron ser las idóneas para la obtención de tabletas masticables de Benzocaína 5 mg más Decualinio 0,25 mg, que cumplan con todos los parámetros de calidad exigidos por la normativa vigente.

VI. RECOMENDACIONES

1. Evaluar el comportamiento de las fórmulas mediante estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, según lo indicado en las normas internacionales.
2. Realizar estudios donde se evalúe el impacto del material de empaque inmediato y mediano que se utilizará al momento de evaluar el tiempo de vida del producto
3. Realizar el proceso de transferencia aplicando los lineamientos internacionales como el enfoque de calidad (QbD).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Instituto nacional del cáncer. enfermedad respiratoria. NIH. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/enfermedad-respiratoria>
2. La Rocque R, Ryan E. respiratory infections. CDC yellow book.2024. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/posttravel-evaluation/respiratory-infections#:~:text=Upper%20respiratory%20tract%20infections%20often,pain%2C%20dyspnea%2C%20or%20fever.>
3. Shanta A, Vikas G. pharmaceutical formulation. Stat pearls. NIH. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562239/>
4. Peng Soh JL, Liew CV, Sia Heng PW. Impact of excipient variability on drug product processing and performance. *curr pharm des.* 2015; 21(40):5890-9. Doi: 10.2174/1381612821666151008124932. PMID: 26446469.
5. Mangal S, Meiser F, Morton D, Larson I. Particle engineering of excipients for direct compression: Understanding the role of material properties. *curr pharm des.* 2015; 21(40):5877-89. Doi: 10.2174/1381612821666151008125117. PMID: 26446468.
6. Espinoza B. Operaciones Unitarias Farmacéuticas. UNAM, FES ZARAGOZA. 2019. ISBN: 978-607-30-1996-5
7. Alyami H, Dahmash E, Bowen J, Mohammed AR. An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. *PLoS One.* 2017 Jun 13; 12(6): e0178772. Doi: 10.1371/journal.pone.0178772. PMID: 28609454; PMCID: PMC5469472.
8. Shi G, Lin L, Liu Y, Chen G, Luo Y, Wu Y, Li H. Pharmaceutical application of multivariate modelling techniques: a review on the manufacturing of tablets. *RSC Adv.* 2021 Feb 23; 11(14):8323-8345. Doi: 10.1039/d0ra08030f. PMID: 35423324; PMCID: PMC8695199.
9. Singh R, Khalili Y. Benzocaine. NIH StatPearls. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541053/>
10. National Library of Medicine. Dequalinium. NIH pubchem. 2023. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dequalinium>
11. Köllmer M, Popescu C, Manda P, Zhou L, Gemeinhart RA. stability of

- benzocaine formulated in commercial oral disintegrating tablet platforms. *AAPS PharmSciTech*. 2013 Dec;14(4):1333-40. doi: 10.1208/s12249-013-0015-5. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23990120; PMCID: PMC3840786.
12. Rocha H. Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea. Tesis. Universidad Nacional De Colombia. 2013. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/20975/hectorrochasaleme.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 13. Huang Y, Chen M, Xiong J, Liu W, Yuan J. Dequalinium chloride crystal and buccal tablet thereof, and preparation method of buccal tablet. 2016. google patents. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CN106632031A/en>
 14. Akhtar S, Dev, P. Formulation and evaluation of chewable multivitamin tablet. *Int J Curr Pharm Res* 2017;9(4):61-64. Disponible en: <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijcpr/article/view/20958/11932>
 15. Ammer R, Buss U. Pharmaceutical composition comprising benzocaine with enhanced stability. 2018. google patents. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/EP3492071A1/en>
 16. Montenegro M. Aplicación del enfoque de calidad por Diseño (QbD) en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto. 2020 Universidad de Chile. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/178049/Aplicacion-del-enfoque-de-calidad-por-diseno-QbD-en-el-desarrollo-galénico-de-comprimidos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 17. Hernández - Sampieri R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. Mc Graw Hill México. 2014. 6th Edición.
 18. The united states convention Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 43 – NF38. Rockville. USA. 2020
 19. The British Pharmacopoeia Commission. Farmacopea Británica. BP 2022. London. 2021. Apendx XII B (A396 – A402). General monographs (pag 241 – 215)
 20. Zhao, C.-Y.; Sui, H.; Xue, E.; Li, L.; Zhang, J.; Xu, T.; Liang, X.; Yang, Y. Determination of Benzocaine in Pharmaceutical Formulations by Indirect SERRS Assay Combined with Azo Coupling. *Molecules* 2022, 27, 4492. <https://doi.org/10.3390/molecules27144492>

21. Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA Education*. 2020. 20(2). 34 – 41. Disponible en: [https://www.bjaed.org/article/S2058-5349\(19\)30152-0/fulltext](https://www.bjaed.org/article/S2058-5349(19)30152-0/fulltext)
22. Paczkowska, M.; Wiergowska, G.; Miklaszewski, A.; Krause, A.; Mroczkowska, M.; Zalewski, P.; Cielecka-Piontek, J. The Analysis of the Physicochemical Properties of Benzocaine Polymorphs. *Molecules* 2018, 23, 1737. <https://doi.org/10.3390/molecules23071737>
23. Bailly C. Medicinal applications and molecular targets of dequalinium chloride. *Biochemical Pharmacology*. 2021. 186. 114467. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295221000630>
24. Al-Madhagi WM, Alshargabi A, Alzomor AKY, Sharhan O. Formulation of New Chewable Oral Dosage Forms of Meclizine and Pyridoxine Hydrochloride. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2023 Jul 29;2023:5512379. doi: 10.1155/2023/5512379. PMID: 37547166; PMCID: PMC10404153.
25. Nyamweya N, Kimani S. Chewable Tablets: A Review of Formulation Considerations. *Pharmaceutical Technology*. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nasser-Nyamweya/publication/347966529_Chewable_Tablets_A_Review_of_Formulation_Considerations/links/60f297e99541032c6d46bdca/Chewable-Tablets-A-Review-of-Formulation-Considerations.pdf
26. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Mannitol. *Hanbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 8 Ed. pp 424 – 428
27. National Library of Medicine. Isomalt. NIH Pubche,. 2023. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isomalt>
28. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Povidone. *Hanbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 8 Ed. pp 611 – 616
29. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Xanthan Gum. *Hanbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 8 Ed. pp 782 – 785
30. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Colloidall Silicon Dioxide. *Hanbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 8 Ed. pp 188 – 191
31. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Magnesium Stearate. *Hanbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 8 Ed. pp 404 – 407
32. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Talc. *Hanbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 8 Ed. pp 728 - 731

VIII. ANEXOS

FIGURA 1. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

INFORME TÉCNICO DE DESARROLLO DE PRODUCTOS	
AL	: JEFE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO JEFE DE DESARROLLO FARMACOTÉCNICO
DE	: ASISTENTE DE DESARROLLO FARMACOTÉCNICO Junior Rojas Vilchez
ASUNTO	: RESULTADOS DEL DESARROLLO DE PRE-FORMULACIÓN BENZOCAINA 5mg + DEQUALINIO 0.25mg TABLETA MASTICABLE.
FECHA	: Septiembre – Octubre 2023

Se informa que se ha realizado la pre-formulación y formulación de ensayos del producto BENZOCAINA 5mg + DEQUALINIO 0.25mg TABLETA MASTICABLE, el cual se detalla en las siguientes etapas:

1. DEFINICION DEL PRODUCTO

NOMBRE ¹	BENZOCAINA 5mg + DEQUALINIO 0.25mg TABLETA MASTICABLE
PRESENTACION ¹	Blister x 3 tabletas.
FORMA FARMACEUTICA ¹	COMPRIMIDOS
TAMANO DE LOTE ENSAYO	500 TABLETAS
TAMANO DE LOTE PILOTO	1000 TABLETAS
TAMANO DE LOTE INDUSTRIAL	100 000 TABLETAS
ENVASE INMEDIATO ¹	P.V.C. CRISTAL
ENVASE MEDIATO ¹	Caja convencional
PRODUCTO DE REFERENCIA ²	Dek 5 mg / 0.25 mg Pastilhas

Fuente:

1. Características de producto nuevo. ID/F-003 (Laboratorio IQFarma / Investigación y desarrollo).

2. PERFIL O ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO

ENSAYO FISICOQUIMICO	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Tabletas circulares planas, de color anaranjado no homogéneo.
Peso Promedio	1,900 g/past. – 2,100 g/past.
Uniformidad de unidades de dosificación	Benzocaína → Valor de aceptación (AV) ≤ 15,0 % Cloruro de Decualinio → Valor de aceptación (AV) ≤ 15,0 %
Identificación de benzocaína	El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración (HPLC).
Identificación de cloruro de Decualinio	El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración (HPLC).

Tabla 5. CARACTERIZACIÓN DE EXCIPIENTES

EXCIPIENTES	MANITOL	SODIO CLORURO	GOMA XANTAN	PVP K30	COLORANTE LACA AMARILLO N°6	SABOR LIMON POLVO
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco, inodoro y cristalino, o gránulos de flujo libre. Tiene un sabor dulce	Polvo cristalino blanco o cristales incoloros; tiene un sabor salino	Sustancia de color crema o blanco, inodora, polvo fino de flujo libre	Polvo higroscópico fino, de color blanco a blanco cremoso, inodoro o casi inodoro	Polvo fino color naranja	Polvo fino color crema.
SOLUBILIDAD	Fácilmente soluble en agua, soluble en soluciones alcalinas; poco soluble en piridina; muy poco soluble en alcohol y prácticamente insoluble en éter.	Solubilidad a 25°C Etanol: 0,065 g/100 g Etilenglicol: 7,15 g/100 g Ac. Fórmico 5,21 g/100 g Glycerol: 10 g/100 g Metanol: 1,40 g/100 g	Prácticamente insoluble en etanol y éter; soluble en agua fría o tibia.	Libremente soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95%), cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.	Insoluble en agua y en alcohol; soluble en soluciones de ácidos minerales	Insoluble en agua, alcohol y otros solventes orgánicos.
PÉRDIDA POR SECADO	No pierde más del 0.5%	No pierde más del 0.5%	No pierde más del 15.0%	No pierde más del 5.0%	Pierde entre 15,0% y 23,0%	No pierde más del 8.0%
TAMAÑO DE PARTICULA	Pearlitol 300 DC: máx. 0,1% >500 mm y mín. 90% >200 mm. Pearlitol 400 DC: máx. 20% >500 mm y mín. 85% >100 mm Pearlitol 500 DC: máx. 0,5% >841 mm y mín. del 90% >150 mm	-	Keltrol CG: 100% < 180 mm. Keltrol CGF: 100% < 75 mm. Rhodigel : 100 % < 250 mm, 95 % < 177 mm Rhodigel 200: 100 % < 177 mm, 92 % < 74 mm.	90% >50 mm 50% >100 mm 5% >200 mm	-	-
pH	-	pH = 6,7-7,3 (solución acuosa saturada)	pH = 6,0-8,0 para una solución acuosa al 1 % p/v.	pH = 3,0-7,0 (solución acuosa al 5 % p/v).	-	-
PUNTO FUSIÓN	166-168°C	804°C	270°C	150 °C	-	-
DENSIDAD	Aparente: Polvo: 0.43g/cm ³ Granulado: 0.7g/cm ³ Compactada: Polvo: 0.734 g/cm ³ Granulado: 0.8 g/cm ³	Aparente: 0.93 g/cm ³ Compactada: 1.09 g/cm ³	-	Aparente: 0.29-0.39 g/cm ³ Compactada: 0.39-0.54 g/cm ³	-	-

Continuación de la tabla 5.

EXCIPIENTES	SABOR NARANJA	DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL	MAGNESIO ESTEARATO	TALCO	SUCRALOSA
DESCRIPCIÓN	Polvo fino de color blanco a crema. Libre de partículas extrañas	Polvo fino de color blanco a blanco cremoso, inodoro e higroscópico.	Polvo blanco, muy fino, liviano y resbaladizo al tacto.	Polvo cristalino muy fino, de color blanco a blanco grisáceo, inodoro, impalpable, untuoso.	Polvo cristalino de flujo libre, de color blanco a blanquecino.
SOLUBILIDAD	Insoluble en agua, alcohol y otros solventes orgánicos.	Fácilmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95%), cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.	Insoluble en agua, alcohol y éter.	Prácticamente insoluble en ácidos diluidos y álcalis, disolventes orgánicos y agua.	Libremente soluble en etanol (95%), metanol y agua; ligeramente soluble en acetato de etilo.
PÉRDIDA POR SECADO	No pierde más de 30.0%	No más de 7%	No más de 6.0%		No pierde más de 2.0%
TAMAÑO DE PARTICULA	-	-	-	Dos grados típicos son ≥99 % a 74 mm (malla #200) o ≥99% a través de 44 mm (malla #325).	90% < 12 mm de tamaño
pH	-	pH = 3,5-4,4 (dispersión acuosa al 4 % p/v)	-	pH = 7-10 para una dispersión acuosa al 20 % p/v.	pH = 5-6 (solución acuosa al 10 % p/v a 20°C)
PUNTO DE FUSIÓN	-	-	117-150°C (muestras comerciales); 126-130°C (estearato de Mg de alta pureza)	-	130°C (para forma cristalina anhidra) 36.5°C (para pentahidrato).
DENSIDAD	-	0.290 - 0.390 g/cm ³	Aparente: 0.159 mg /mL Compactada: 0.286 mg/ mL	-	Aparente: 0.35 g/cm ³ Compactada: 0.62 g/cm ³

Tabla 6. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS: 1F

FORMULAS: 1F		
PROCEDIMIENTO		CONTROL DE OPERACIONES
PASO 1	Disolver en 15mL de ALCOHOL ETILICO: BENZOCAINA + DECUALINIO	Solución translúcida
PASO 2	Disolver en 15mL de AGUA PURIFICADA: BENZOCAINA + DECUALINIO + PVP K30 Posteriormente adicionar el PASO 1	Solución homogénea
PASO 3	Mezclar por 5 minutos: ISOMALT + SODIO CLORURO + GOMA XANTAN + SUCRALOSA	Mezcla homogénea.
PASO 4	Granular el PASO 3 con la solución del PASO 1	Amasado homogéneo
PASO 5	Enjuagar los recipientes con el resto de ALCOHOL ETILICO Secar a 60 ° C Tiempo de secado: - Contenido de humedad: No más de 1.5%	-
PASO 6	Tamizar por malla # 30: Granulado del PASO 5	Tamizado homogéneo
PASO 7	Premezclar SABOR LIMON Y NARANJA + SUCRALOSA + COLORANTE LACA AMARILLO y luego tamizar por malla # 100	Tamizado homogéneo
PASO 8	Mezclar por 5 minutos el PASO 7 y 6	Mezcla homogénea.
PASO 9	Premezclar con 2g del PASO 8 + TALCO + MAGNESIO ESTEARATO y luego tamizar por malla # 30	Tamizado homogéneo
PASO 10	Mezclar PASO 8+ PASO 9 durante 2 MIN.	Mezcla homogénea.
PASO 11	Controles	Mezcla homogénea libre de partículas extrañas % Humedad Final
		Densidad: Aparente
		 Compactada
		Características Índice de
		Reológicas Hausner
		 Índice de Carr
		(%)

Tabla 7. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS: 2F y 3F

FORMULAS: 2F, 3F			
	PROCEDIMIENTO	CONTROL DE OPERACIONES	
PASO 1	Disolver en 25mL de ALCOHOL ETILICO: BENZOCAINA + DEQUALINIO + PVP K30 Posteriormente adicionar el PASO 1	Solución translúcida	
PASO 2	Tamizar por malla # 30: MANITOL + SODIO CLORURO + GOMA XANTAN + SUCRALOSA	Tamizado homogéneo	
PASO 3	Mezclar por 10 minutos.	Mezcla homogénea.	
PASO 4	Granular el PASO 3 con la solución del PASO 1	Amasado homogéneo	
PASO 5	Enjuagar los recipientes con el resto de ALCOHOL ETILICO Secar a 60 ° C Tiempo de secado: - Contenido de humedad: No más de 1.5%	-	
PASO 6	Tamizar por malla # 30: Granulado del PASO 5	Tamizado homogéneo	
PASO 7	Tamizar por malla # 30: SABOR NARANJA Y SABOR LIMÓN	Tamizado homogéneo	
PASO 8	Mezclar por 10 minutos el PASO 7 y 6	Mezcla homogénea.	
PASO 9	Premezclar con 2g del PASO 8 + TALCO y luego tamizar por malla # 30	Tamizado homogéneo	
PASO 10	Mezclar PASO 9 + PASO 8 durante 2 minutos	Mezcla homogénea.	
PASO 11	Premezclar COLORANTE + MAGNESIO y luego tamizar por malla # 100	Tamizado homogéneo	
PASO 12	Mezclar PASO11+ PASO 10 durante 2 MIN.	Mezcla homogénea.	
PASO 13	Controles	Mezcla homogénea libre de partículas extrañas	
		% Humedad Final	
		Densidad:	Aparente
			Compactada
		Características Reológicas	Índice de Hausner
			Índice de Carr (%)

Tabla 8. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS: 4F, 5F, 6F

FORMULAS: 4F, 5F, 6F		
	PROCEDIMIENTO	CONTROL DE OPERACIONES
PASO 1	Disolver en 25mL de AGUA PURIFICADA: SUCRALOSA	Solución translúcida
PASO 2	Disolver en 25mL de ALCOHOL ETILICO: BENZOCAINA + DECUALINIO + PVP K30 Posteriormente adicionar el PASO 1	Solución translúcida
PASO 3	Tamizar por malla # 30: MANITOL + SODIO CLORURO + GOMA XANTAN	Tamizado homogéneo
PASO 4	Mezclar por 10 minutos.	Mezcla homogénea.
PASO 5	Granular el PASO 4 con la solución del PASO 2	Amasado homogéneo
PASO 6	Enjuagar los recipientes con el resto de AGUA PURIFICADA y ALCOHOL ETILICO Secar a 60 ° C Tiempo de secado: - Contenido de humedad: No más de 1.5%	—
PASO 7	Tamizar por malla # 30: Granulado del PASO 6	Tamizado homogéneo
PASO 8	Tamizar por malla # 30: SABOR NARANJA Y SABOR LIMÓN	Tamizado homogéneo
PASO 9	Mezclar por 10 minutos el PASO 7 y 8	Mezcla homogénea.
PASO 10	Premezclar con 2g del PASO 9 + TALCO y luego tamizar por malla # 30	Tamizado homogéneo
PASO 11	Mezclar PASO 9 + PASO 10 durante 2 minutos	Mezcla homogénea.
PASO 12	Premezclar COLORANTE + MAGNESIO y luego tamizar por malla # 100	Tamizado homogéneo
PASO 13	Mezclar PASO11+ PASO 12 durante 2 MIN.	Mezcla homogénea.
	Controles	Mezcla homogénea libre de partículas extrañas
		% Humedad Final
PASO 14		Densidad: Aparente
		Compactada
		Características Reológicas
		Índice de Hausner
		Índice de Carr (%)

Tabla 9. TREN DE EQUIPOS DISPONIBLE

ETAPA DE PROCESO		CODIGO	DESCRIPCIÓN
	X	S/C	BOLSAS DE POLIETILENO DE 1 y 2 kg de CAPACIDAD
MANUFACTURA	X	S/C	RECIPIENTE DE ACERO INOXIDABLE
	X	ID-ES-01	ESTUFA MEMMERT
	X	S/C	MALLA DE ACERO INOXIDABLE # 30
	X	S/C	MALLA DE ACERO INOXIDABLE # 6
TABLETEADO	X	S/C	PUNZON REDONDO 20mm S/R
	X	MAN-52.01-18	TABLETEADORA ADEPT RPD 16 PUNZONES

FIGURA 2. FLUJOGRAMA DE FABRICACIÓN

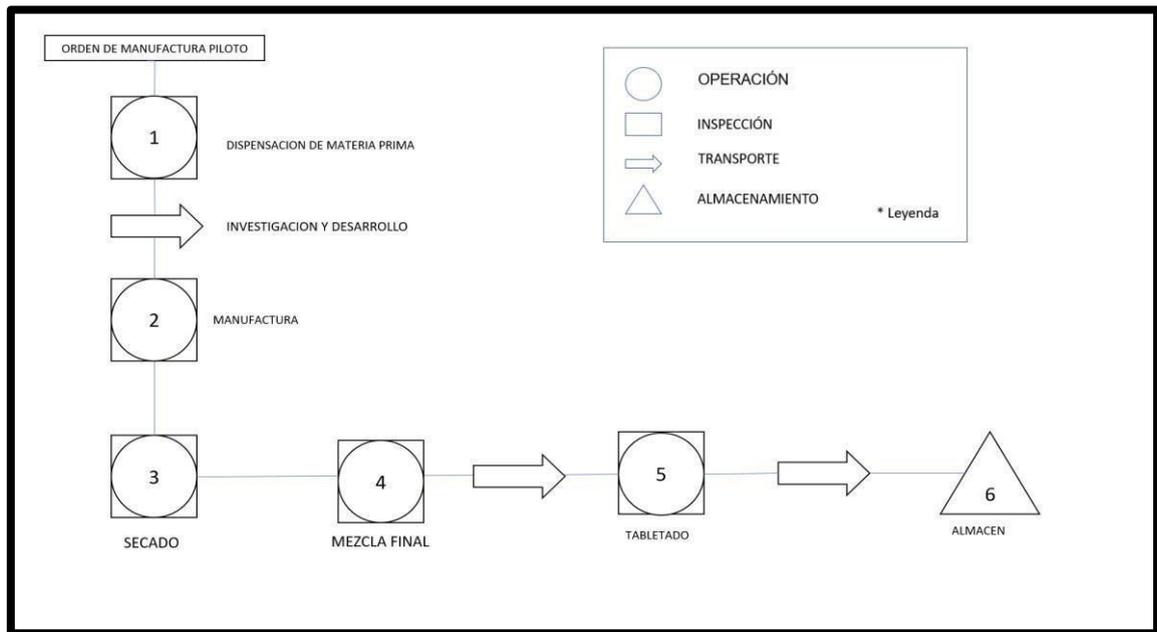


FIGURA 3. PROBLEMAS OBTENIDOS DURANTE EL PROCESO DE TABLETEADO.



FIGURA 4. TÉCNICA ANALÍTICA DE PRODUCTOS TERMINADOS

	DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	Pág.: 1 de 6
	TÉCNICA ANALÍTICA DE PRODUCTOS TERMINADOS	Nº Revisión: 00
Vigente desde: 31-10-2023	BENZOCAINA 5 mg + DECUALINIO 0,25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR	Fecha Próxima Revisión: 11-2024

1. ASPECTO

Observar las pastillas sobre fondo blanco y con luz blanca.

Especificación: Tabletas circulares planas, de color anaranjado no homogéneo.

2. PESO PROMEDIO

Referencia : BP Vigente

Equipo : Balanza analítica

Procedimiento : Obtener el peso promedio de 20 unidades.

Especificación : 1,900 g/past. – 2,100 g/past.

3. UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACION DE BENZOCAINA

Método: Variación de peso.

Referencia: Técnica propia.

Determinar la uniformidad de unidades de dosificación de 10 unidades, basado a la Técnica General <905> de USP vigente.

3.1 PROCEDIMIENTO

Llevar a cabo el ensayo de valoración de Benzocaína, este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Seleccionar no menos de 30 pastillas y pesar con exactitud 10 pastillas individualmente. Calcular el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la pastilla individual y del resultado de la valoración.

3.2 CÁLCULO DEL CONTENIDO ESTIMADO

$$x_i = w_i \times \frac{A}{W}$$

Donde:

X_1, X_2, \dots, X_n : Contenido estimado individual de las unidades analizadas.

w_1, w_2, \dots, w_n : Pesos individuales de las unidades analizadas.

A : Contenido de Benzocaína obtenido en el ensayo de valoración.

W : Promedio de pesos individuales.

3.3 CALCULO DEL VALOR DE ACEPTACION (AV)

Fórmula general:

$$| M - \bar{X} | + ks$$

Donde:

X : Promedio de los contenidos individuales

M : Valor de referencia

K : Constante de aceptabilidad

Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$

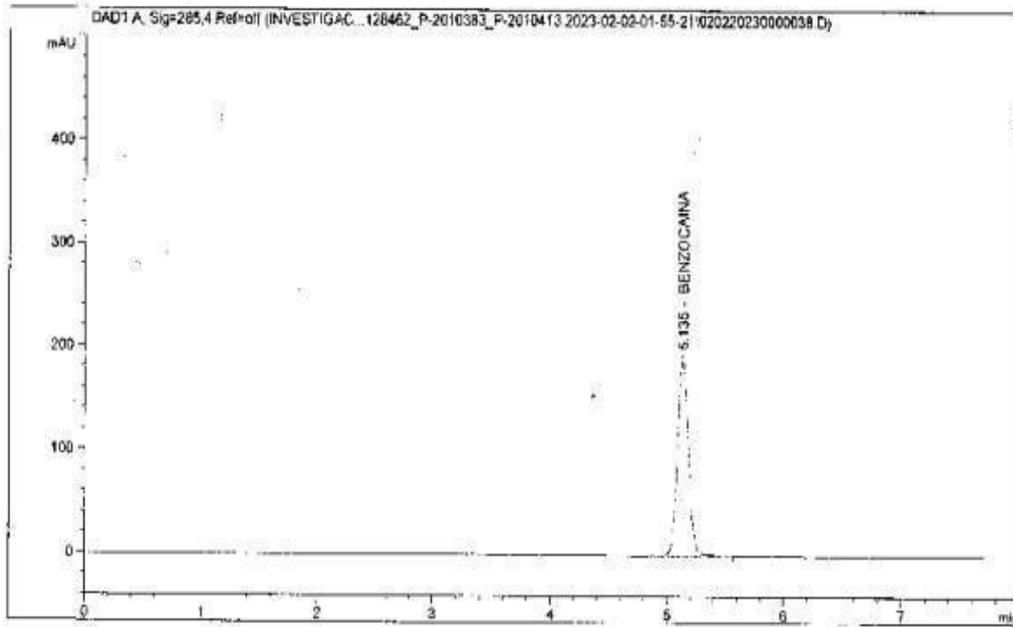
Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$

n : Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)

s : Desviación estándar de la muestra

FIGURA 5. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2128462
ETAPA: TABLEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; Sun
CODIGO: Id_2169

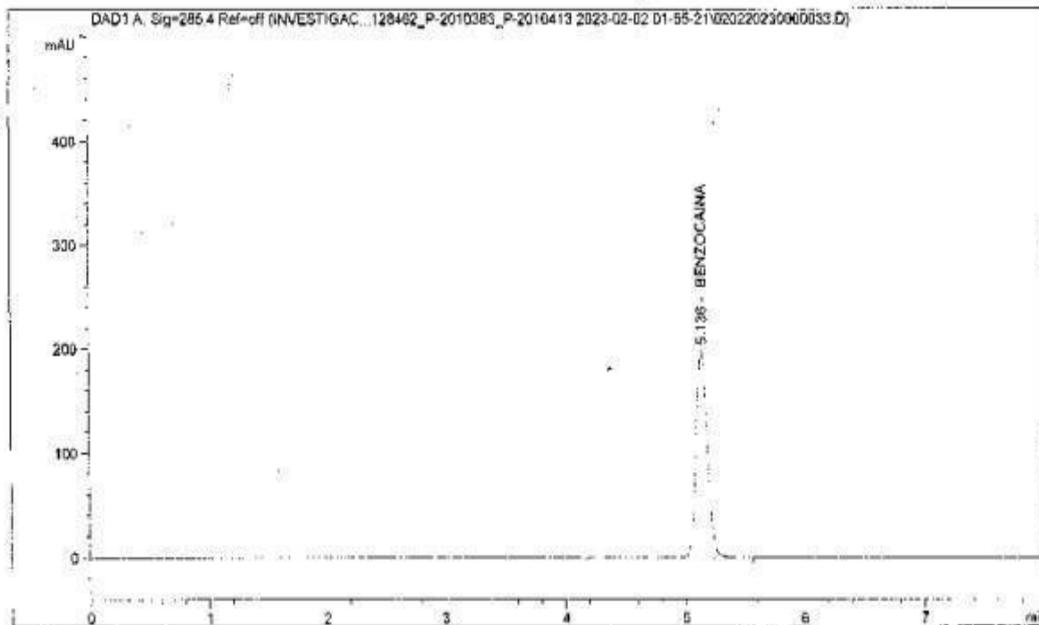


External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 02 Feb February 2e 2023 17:33:35
Multiplier : 251.9688
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 8.00099 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with IS1Ds

FIGURA 6. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2128462
ETAPA: TABLEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

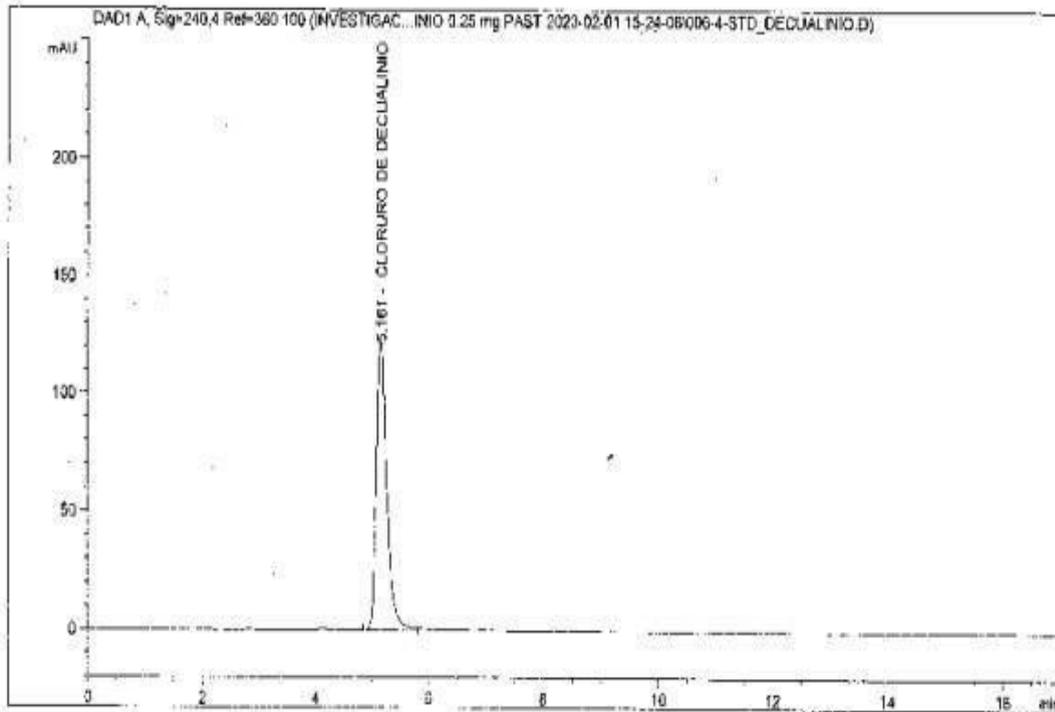


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 03 Feb 2023 11:52:57
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 12.67000 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 7. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLETEADO
LOTE: P-2128462
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

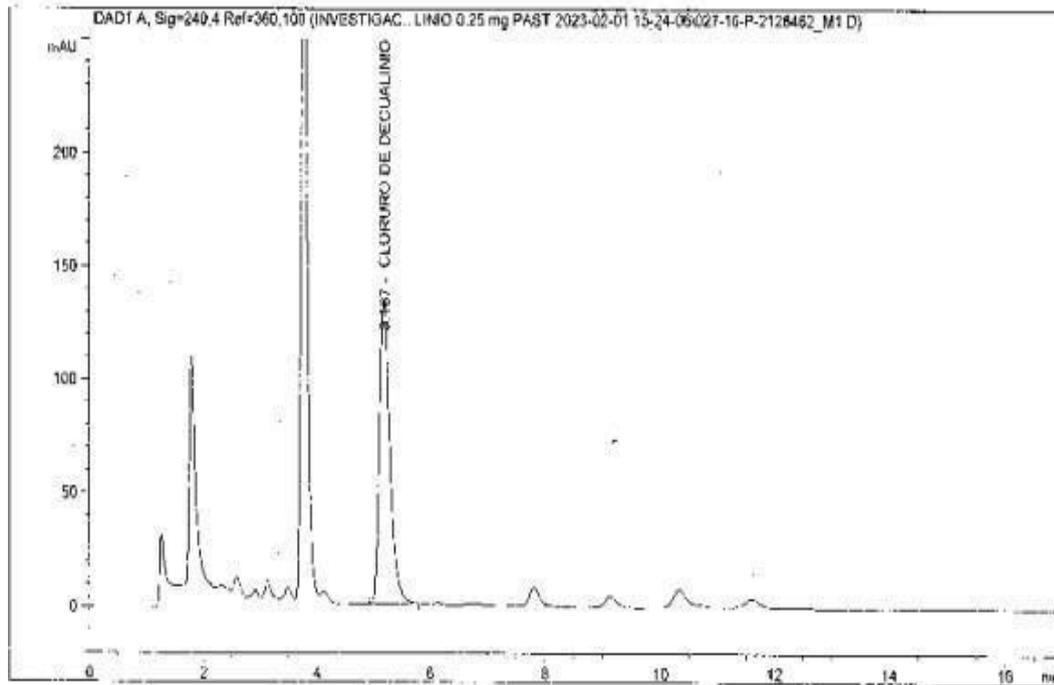


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/07/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution factor with ISIDs

FIGURA 8. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DEQUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DEQUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2128462
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (Sum) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

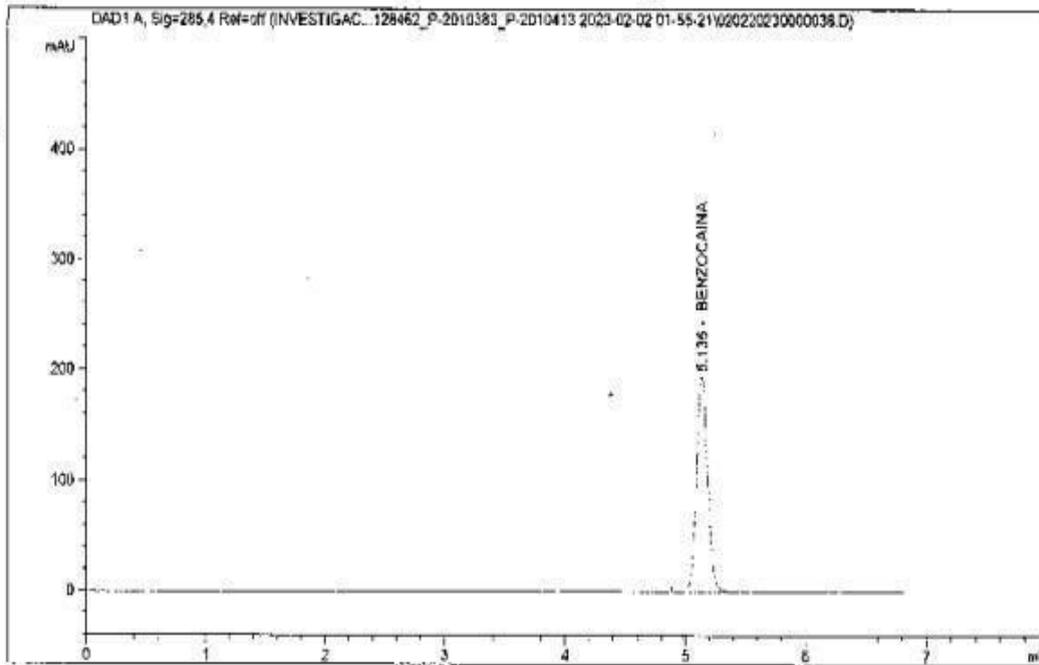


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 25.1988
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 9. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE VALORACIÓN DE BENZOCAINA EN BENZOCAINA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg
PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2128462
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

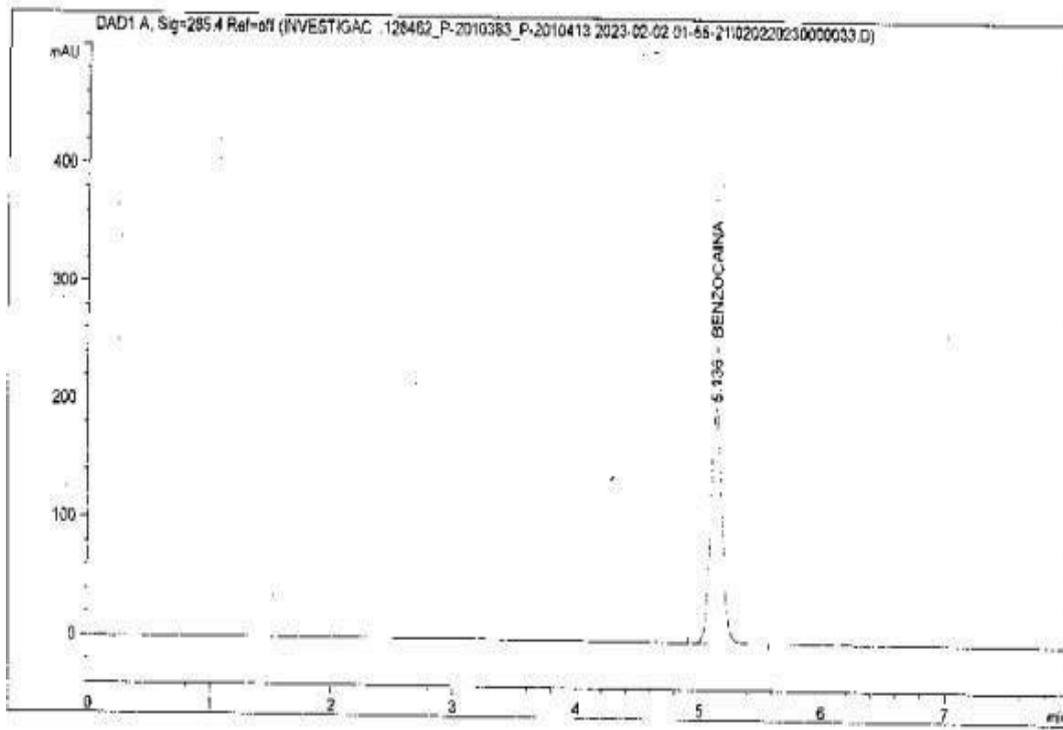


External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 02 Feb 2023 15:48:32
Multiplier : 251.9688
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 8.00099 [mg/tab] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 10. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE VALORACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg
PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2128462
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

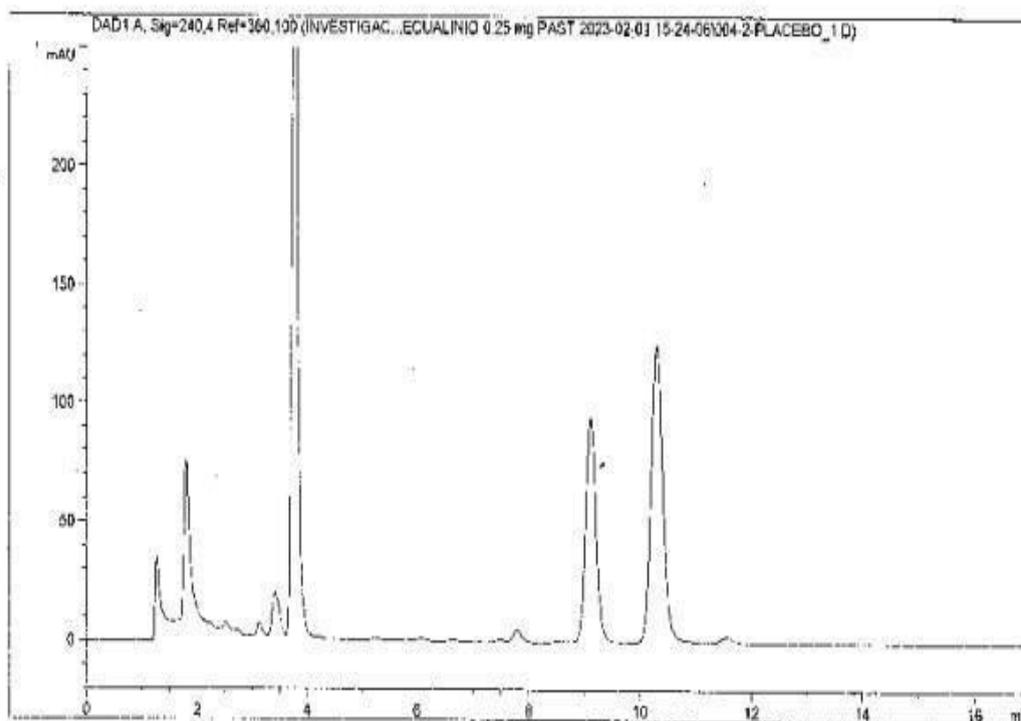


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 03 Feb 2023 11:52:57
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 12.67000 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution factor with ISTDs

FIGURA 11 Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1.

Method Info. : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2128462
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

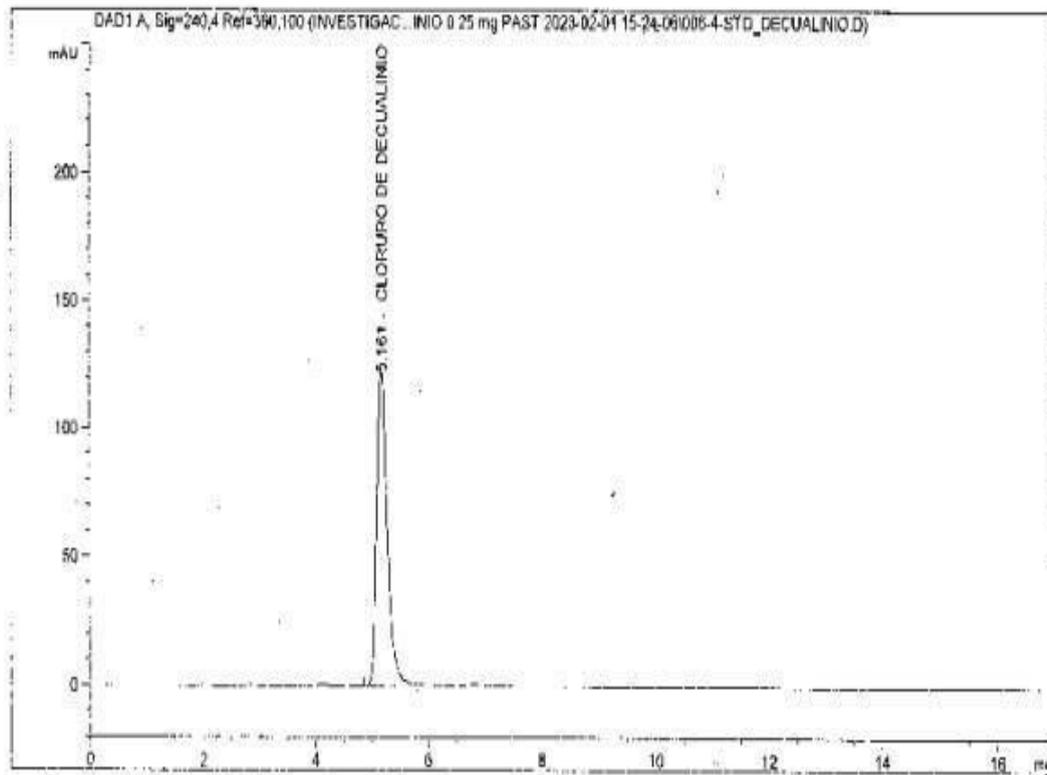


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with LSTDs

FIGURA 12. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de decualinio. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2.

Method Info. : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLETEADO
LOTE: P-2128462
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

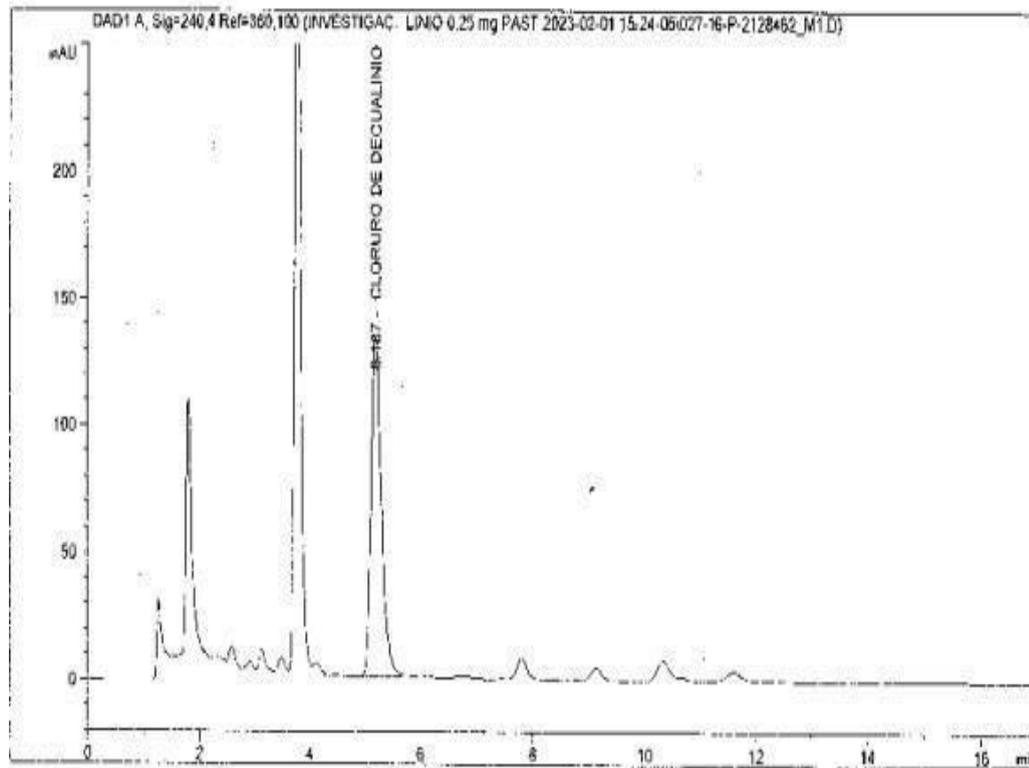


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution factor with ESTDs

FIGURA 13. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 3.

Method Info : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2128462
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

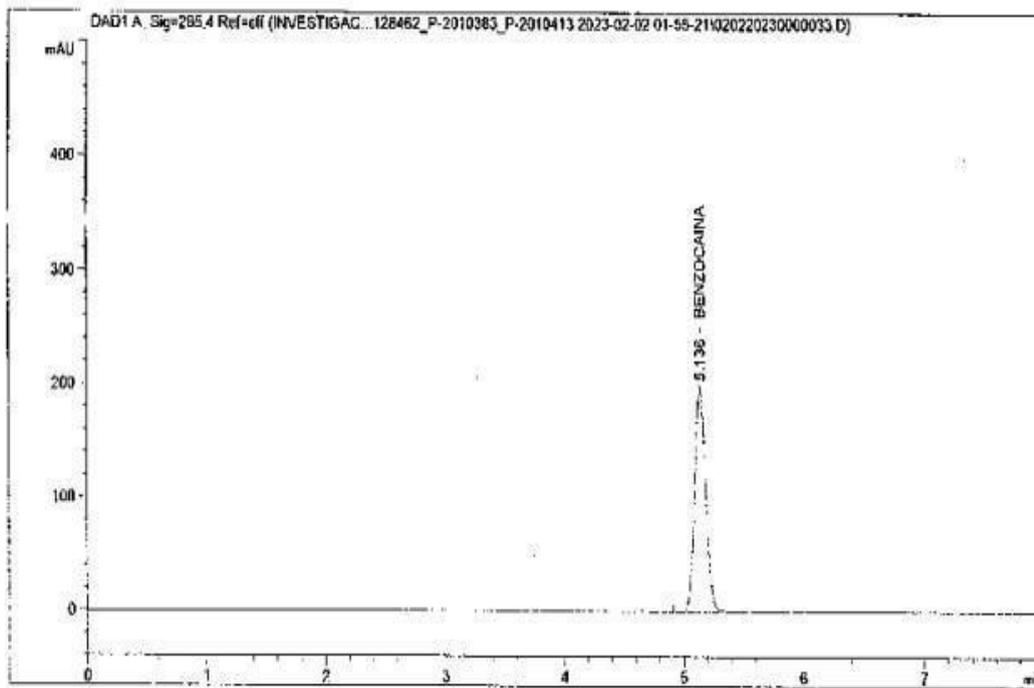


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calc. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 25.1988
Dilution : 1.8000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 14. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINTO 0.25
mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010383
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

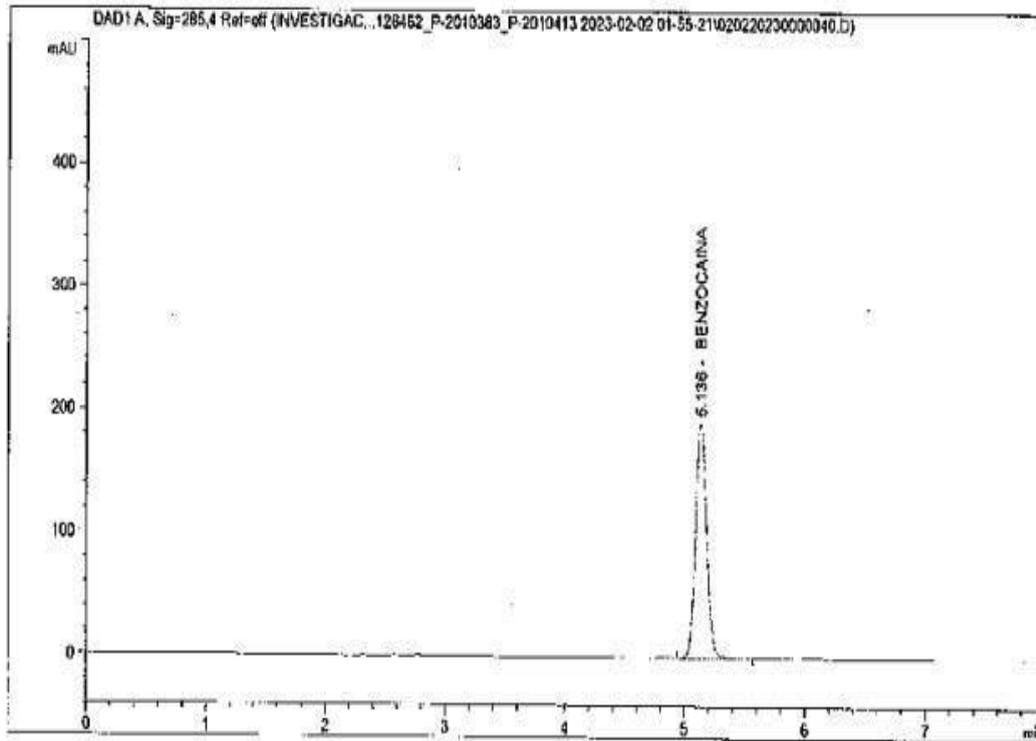


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 03 Feb 2023 11:52:57
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 12.67000 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 15. Cromatograma de ensayo de identificación Benzocaína. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DEQUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010383
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

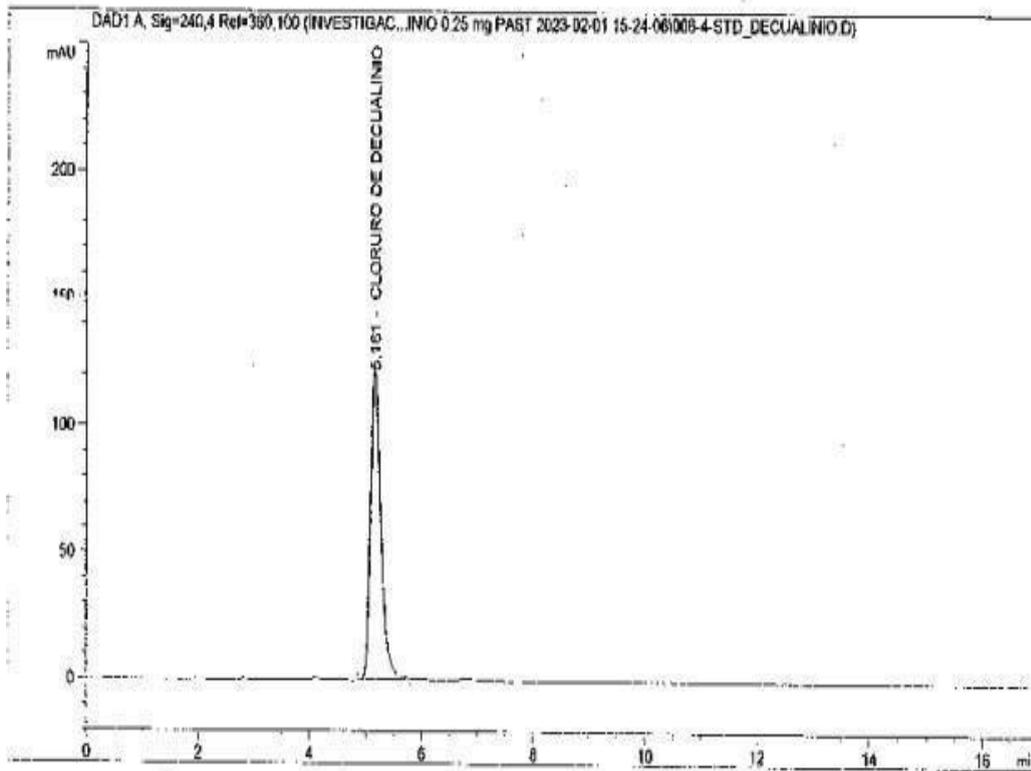


External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 02 Feb 2023 17:33:35
Multiplier : 251.2268
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 8.00074 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 16. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2018383
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (Sum) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

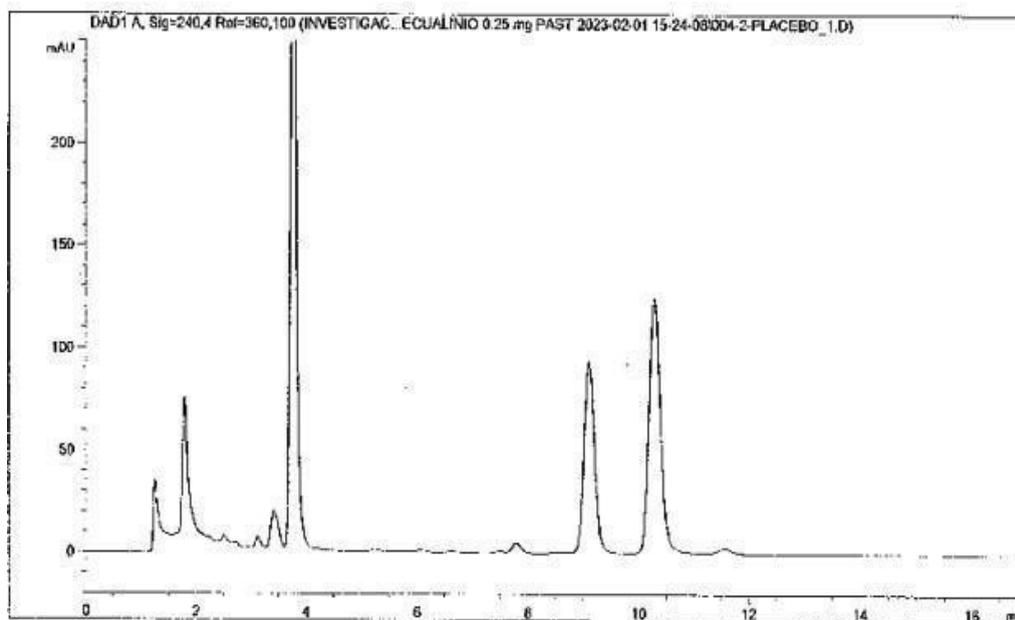


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 17. Cromatograma de ensayo de identificación Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2010383
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (Sum) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

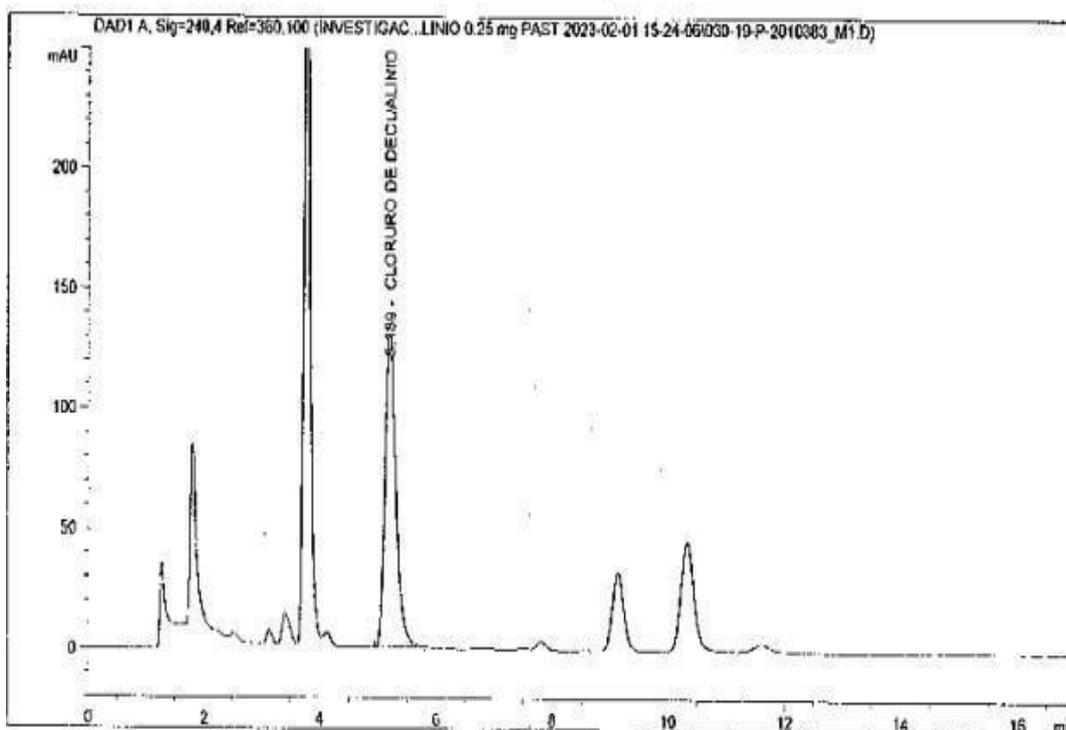


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/07/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 18. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 3.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
 DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
 ETAPA: TABLETEADO
 LOTE: P-2010383
 COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (Sum) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

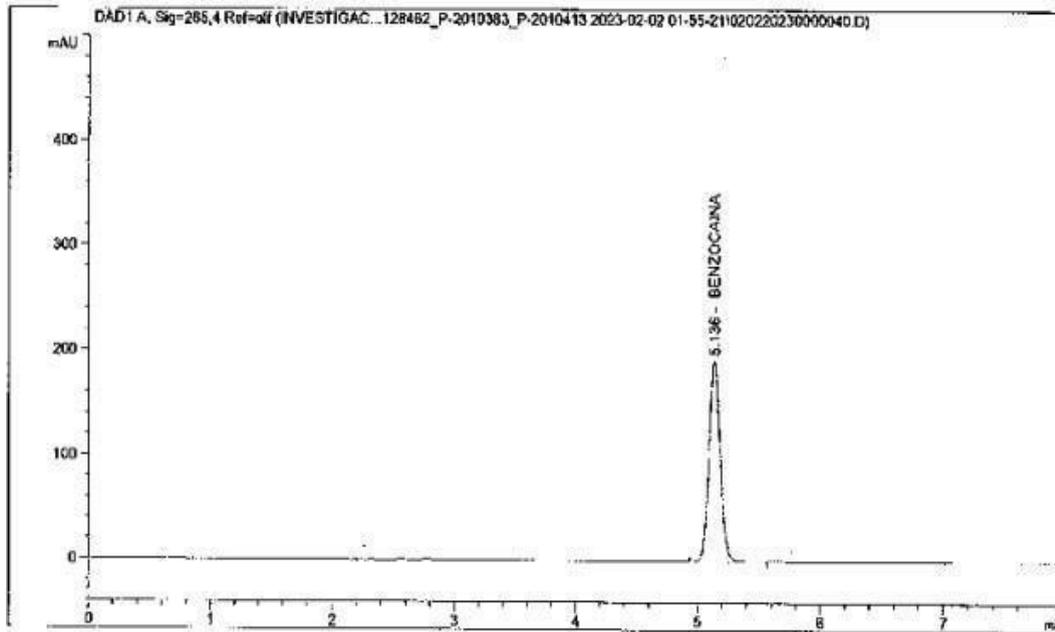


=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted By : Signal
 Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
 Multiplier : 25.1233
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with TSDs.

FIGURA 19 Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE VALORACIÓN DE BENZOCAINA EN BENZOCAINA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg
PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010383
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

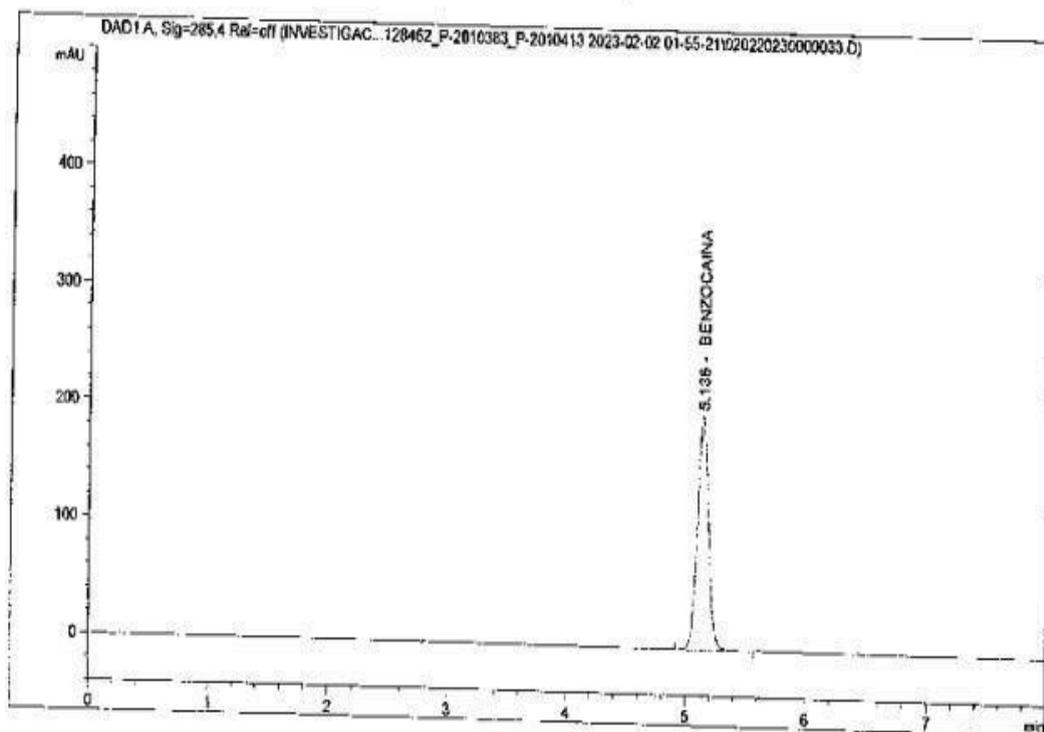


External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 02 Feb 2023 15:48:32
Multiplier : 251.2268
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 8.00074 [mg/tab] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 20. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE VALORACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg
PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010383
ETAPA: TABLEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

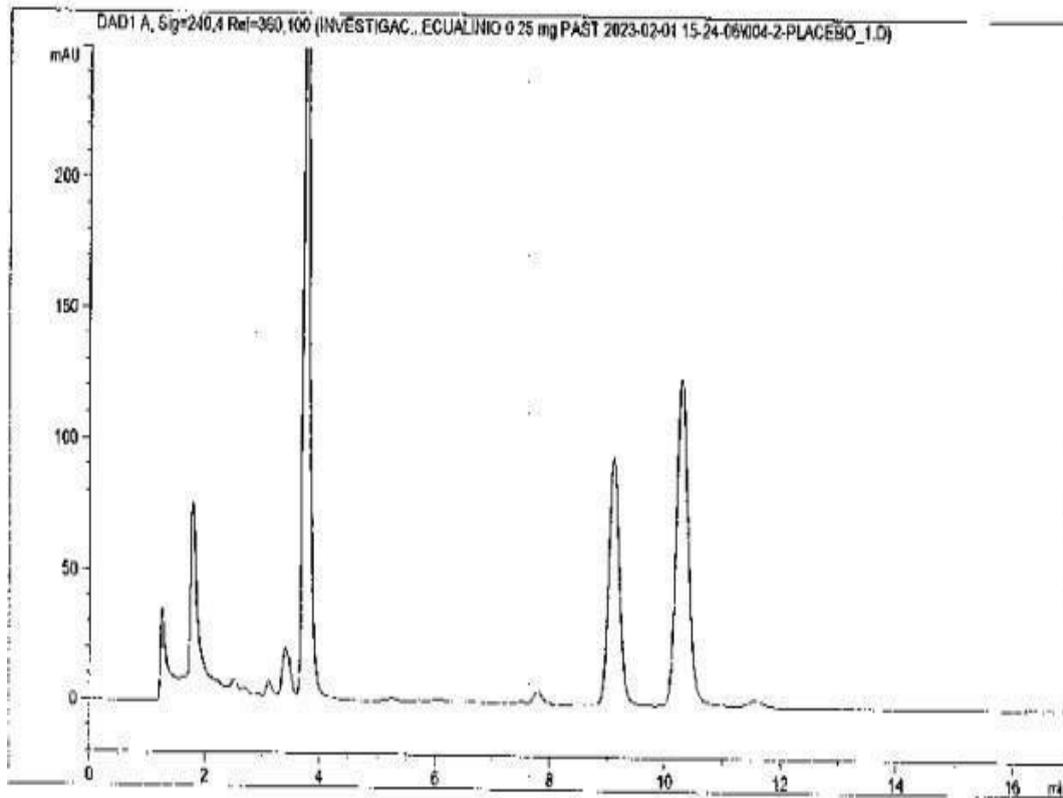


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 03 Feb 2023 11:52:57
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 12.67000 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 21. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2010383
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (Sun) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

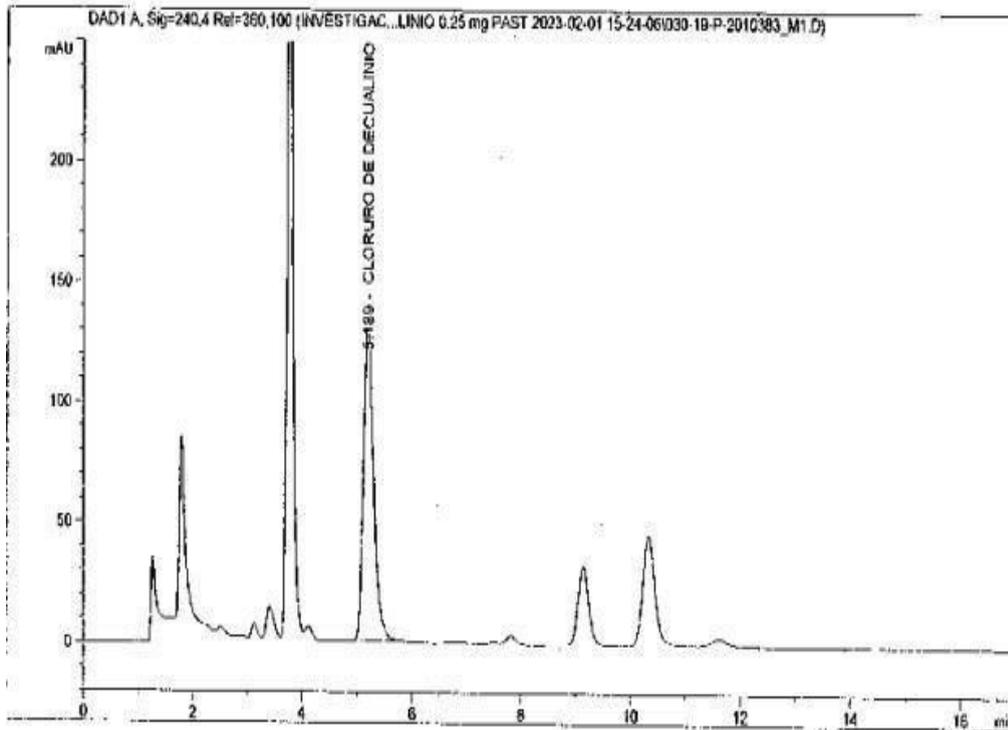


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs.

FIGURA 22. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2010383
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

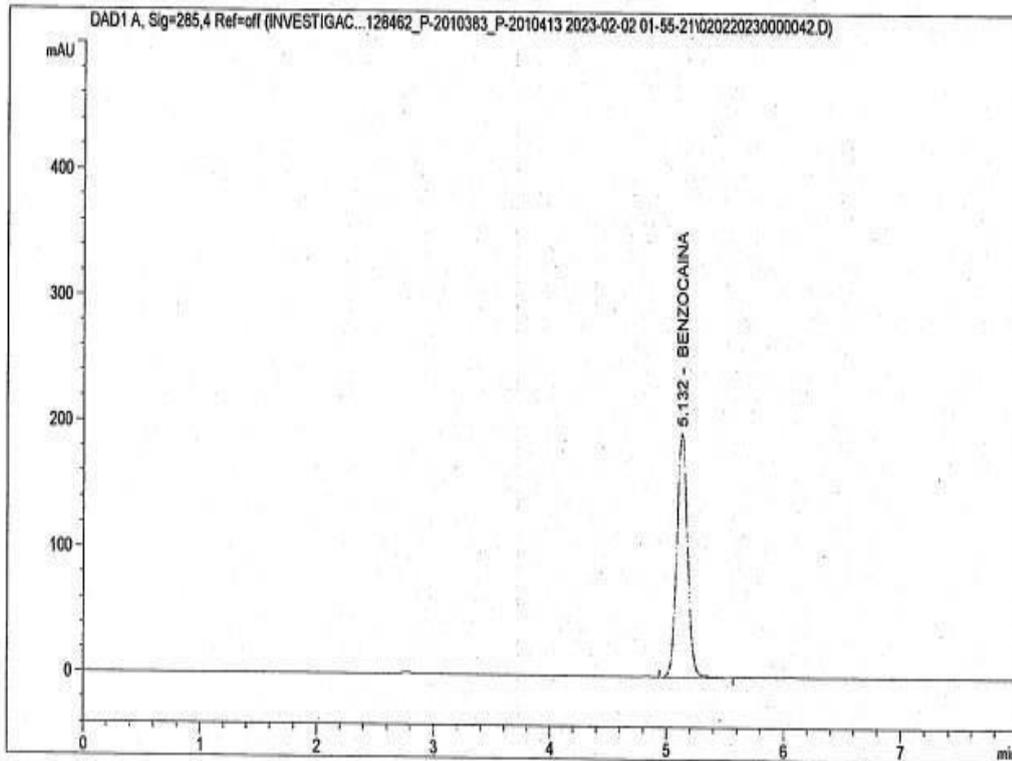


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 25.1233
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISIDs

FIGURA 23. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableado, tercer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010413
ETAPA: TABLEADO
COLUMNNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

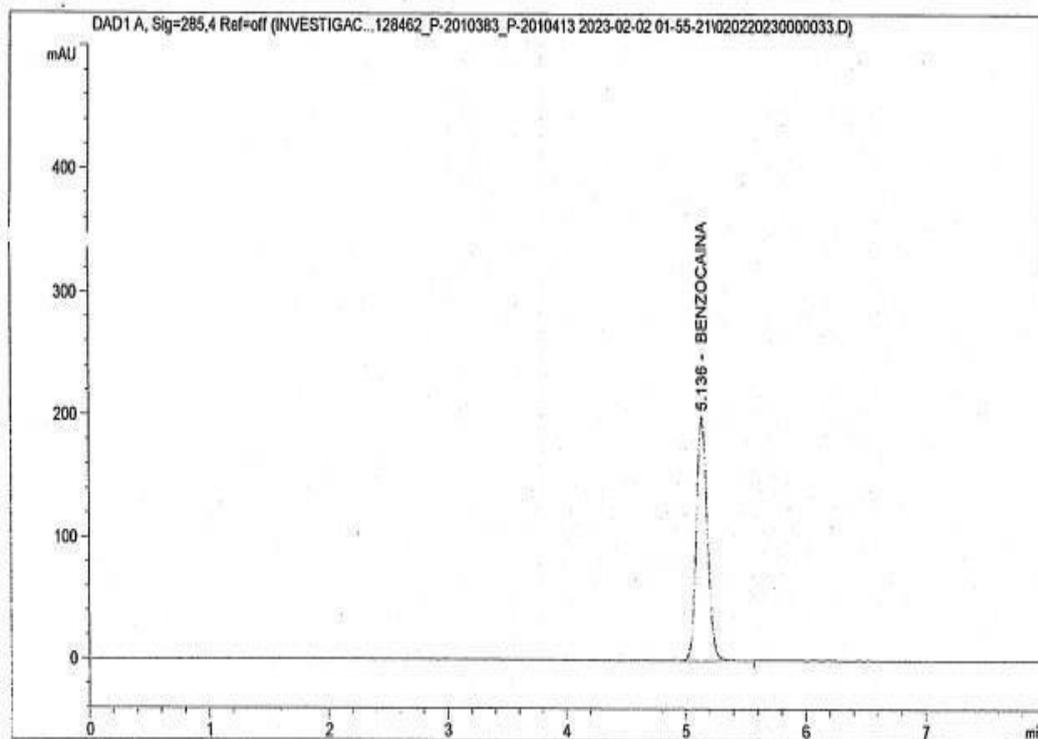


External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 02 Feb 2023 17:33:35
Multiplier : 251.3565
Dilution : 1.0000
Sample Amount: : 8.00059 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 24. Cromatograma de ensayo de identificación de Benzocaína. Etapa tableado, tercer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25
mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010413
ETAPA: TABLEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5µm
CODIGO: ID_2169

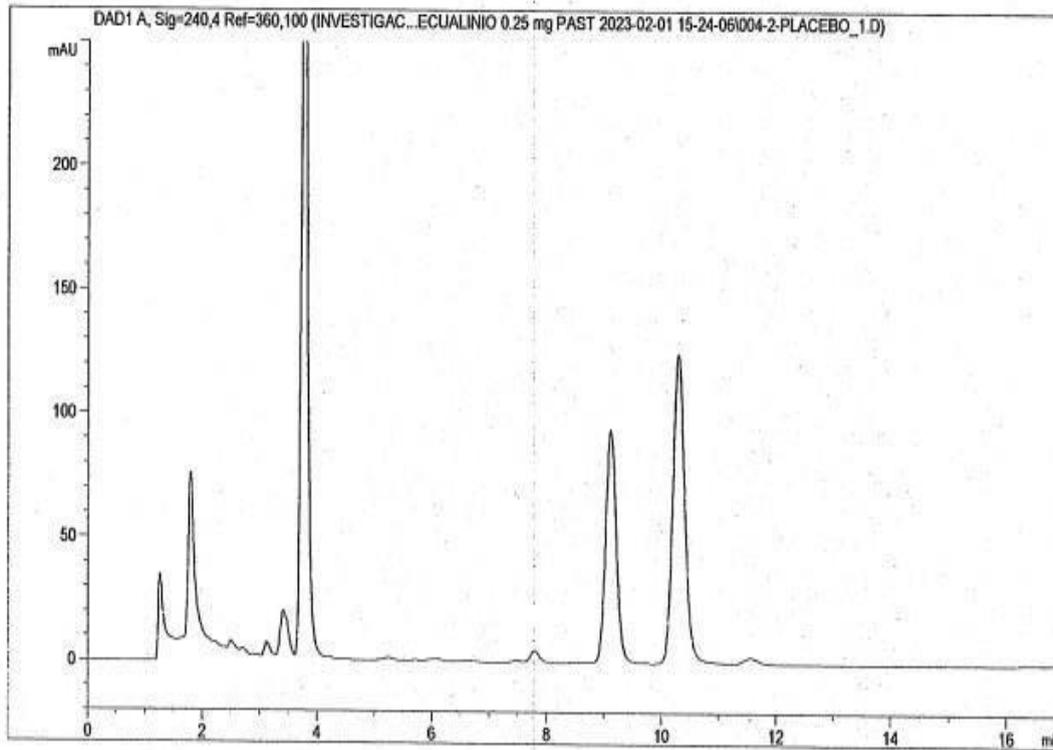


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 03 Feb 2023 11:52:57
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 12.67000 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 25. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, tercer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2010413
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

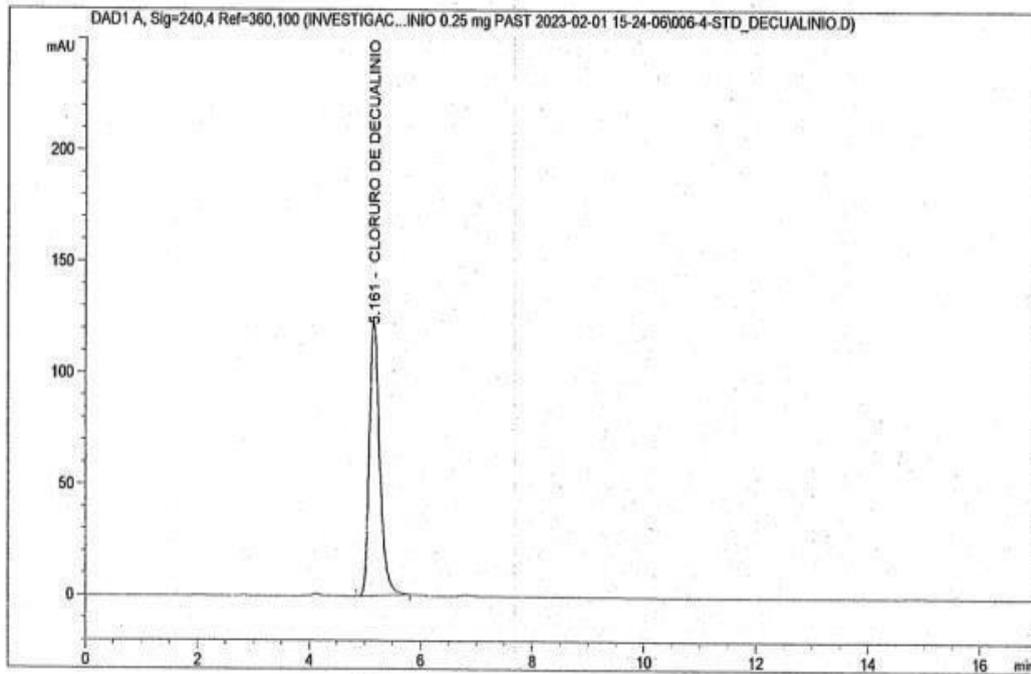


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 26. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLETEADO
LOTE: P-2010413
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

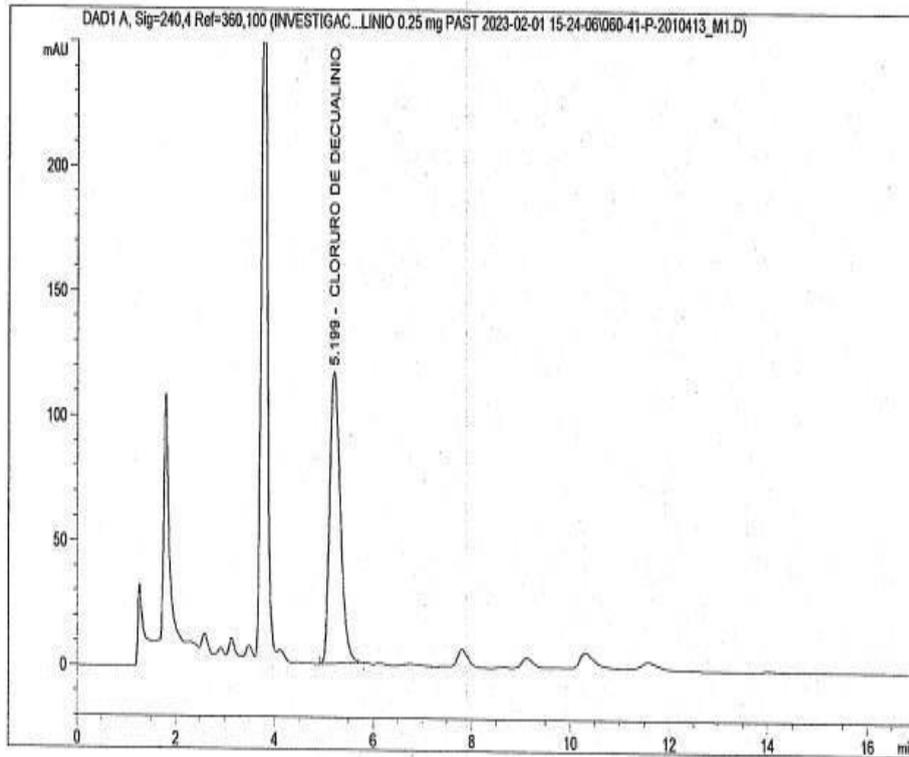


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 27. Cromatograma de ensayo de identificación de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, tercer lote piloto. Vial 3.

Method Info : ENSAYO DE IDENTIFICACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2010413
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

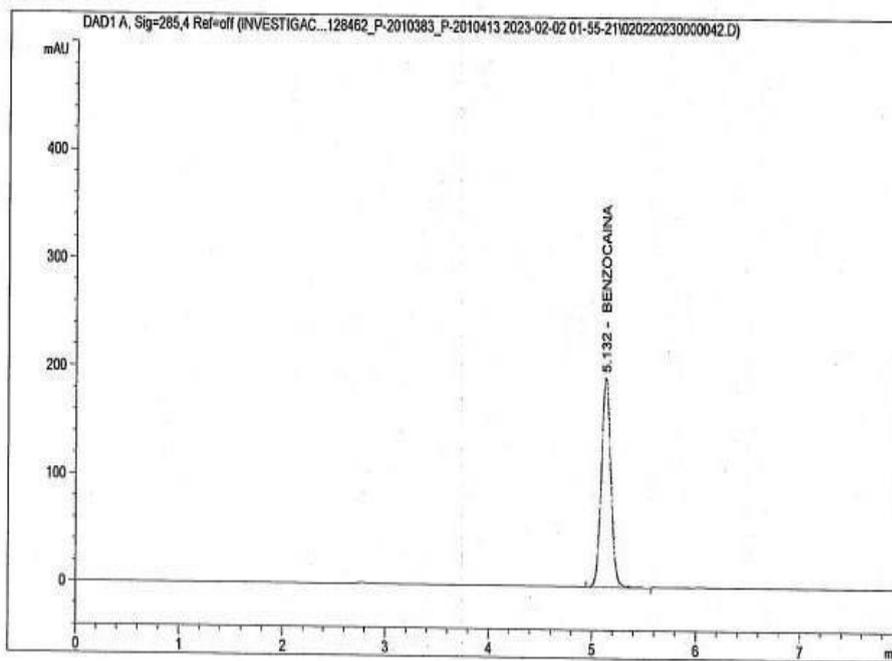


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 25.1363
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 28. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE VALORACIÓN DE BENZOCAINA EN BENZOCAINA 5 mg + DEQUALINIO 0.25 mg
PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010413
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

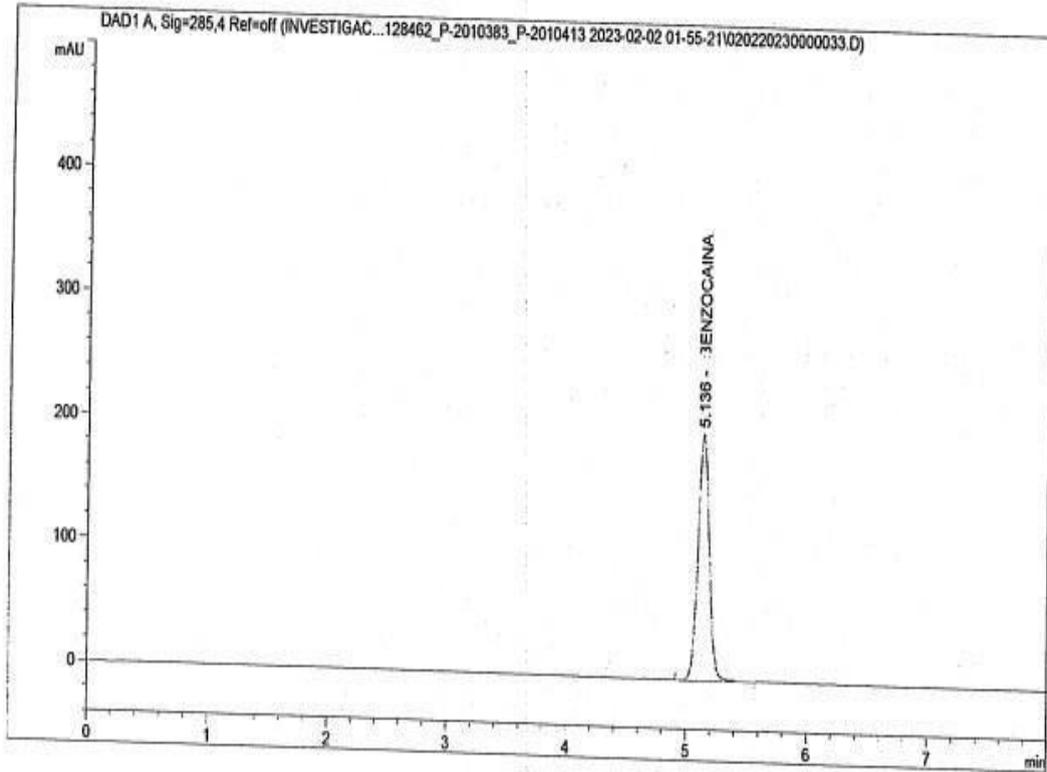


External Standard Report

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Thursday, 02 Feb 2023 15:48:32
Multiplier : 251.3565
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 8.00059 [mg/tab] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 29. Cromatograma de ensayo de valoración de Benzocaína. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE VALORACIÓN DE BENZOCAÍNA EN BENZOCAÍNA 5 mg + DECUALINIO 0.25 mg
PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
LOTE: P-2010413
ETAPA: TABLETEADO
COLUMNA: Agilent Zorbax SB-phenyl 250 mm x 4,6 mm ; 5um
CODIGO: ID_2169

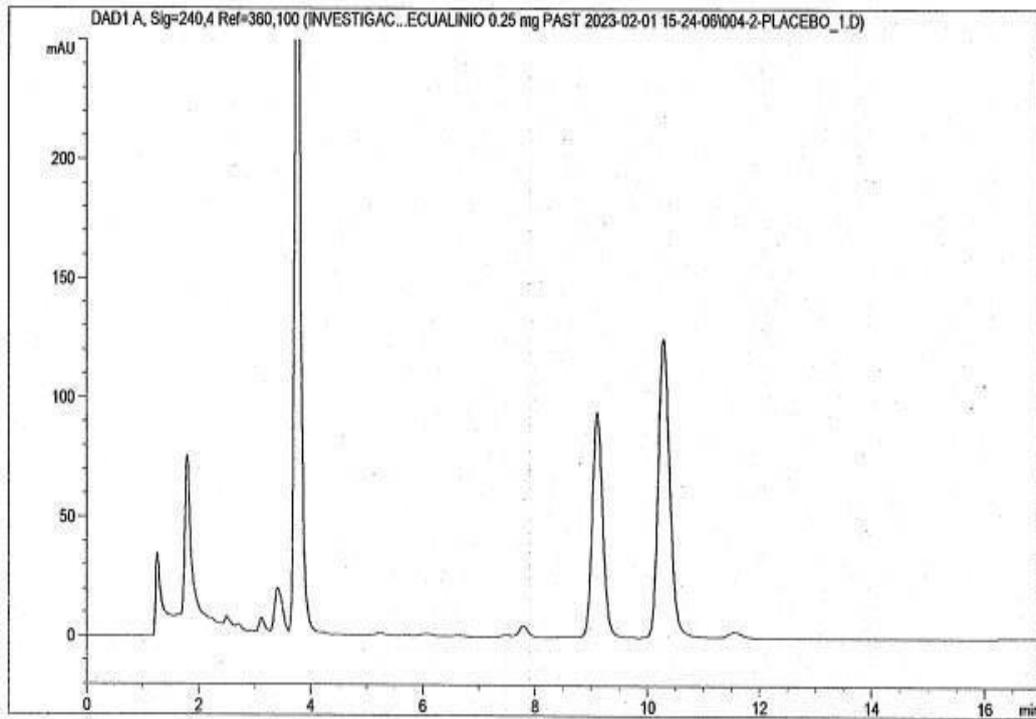


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : Friday, 03 Feb 2023 11:52:57
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 12.67000 [%] (not used in calc.)
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 30. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableado, tercer lote piloto. Vial 1.

Method Info : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLEADO
LOTE: P-2010413
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

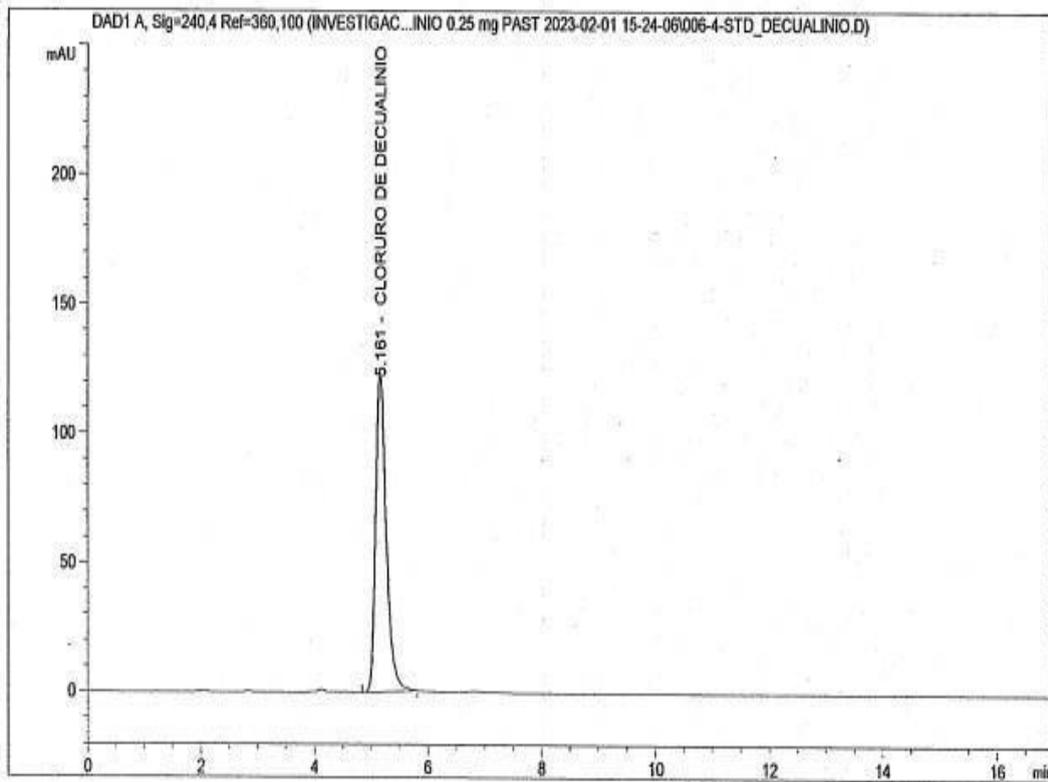


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 31. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.

Method Info : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLETEADO
LOTE: P-2010413
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121

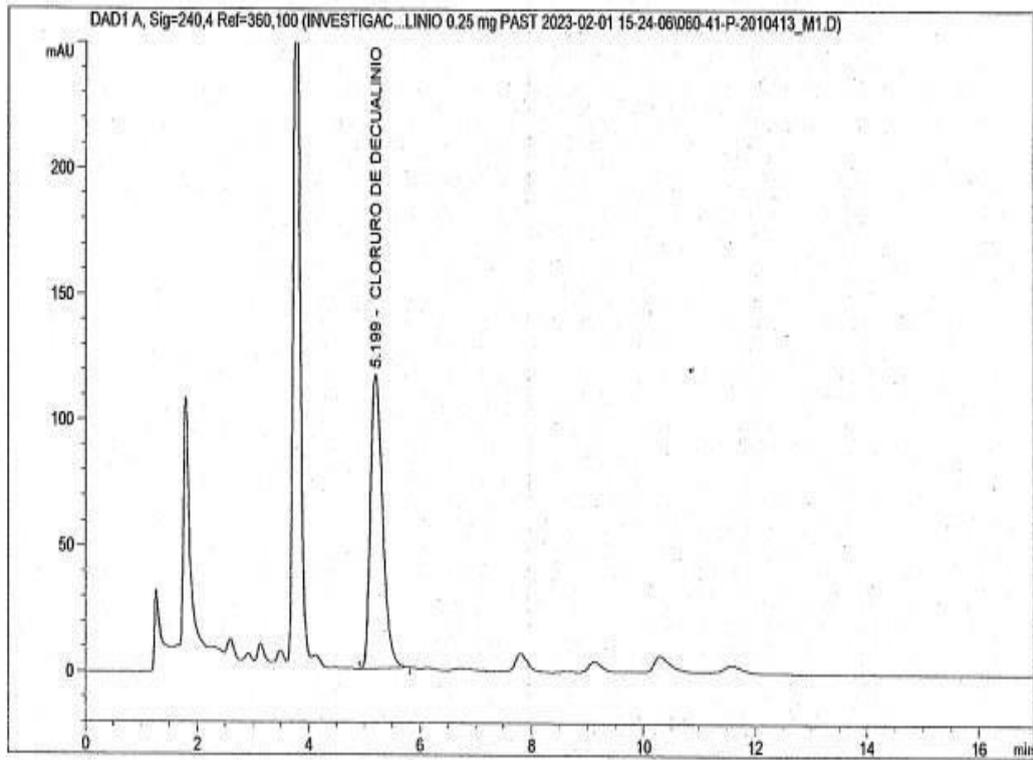


=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

FIGURA 32. Cromatograma de ensayo de valoración de Cloruro de Decualinio. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 3.

Method Info : ENSAYO DE VALORACION DE CLORURO DE DECUALINIO EN BENZOCAINA 5 mg +
DECUALINIO 0.25 mg PASTILLA BLANDA PARA CHUPAR
ETAPA: TABLETEADO
LOTE: P-2010413
COLUMNA: PUROSPHER RP-18 (5um) 250 mm x4.6 mm CODIGO:ID-2121



=====
Area Percent Report
=====

Sorted By : Signal
Calib. Data Modified : 02/02/2023 04:51:21 p.m.
Multiplier : 25.1363
Dilution : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

