



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

DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS

Otto Raúl Torres Wohlers

Asesorado por la Lcda. Ingrid Rosana Bautista Fuentes

Guatemala, marzo de 2011

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA
FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS**

TRABAJO DE GRADUACIÓN
MODALIDAD EPS FINAL

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERIA
POR

OTTO RAÚL TORRES WOHLERS

ASESORADO POR LA LCDA. INGRID ROSANA BAUTISTA FUENTES

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

GUATEMALA, MARZO DE 2011

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
VOCAL I	Ing. Alfredo Enrique Beber Aceituno
VOCAL II	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL III	Ing. Miguel Ángel Dávila Calderón
VOCAL IV	Br. Luis Pedro Ortiz de León
VOCAL V	P.A. José Alfredo Ortiz Herincx
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADORA	Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
EXAMINADORA	Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
EXAMINADOR	Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

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

DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS

Tema asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, en abril de 2010.



Otto Raúl Torres Wohlers



Guatemala 06 de octubre de 2010

Ingeniero
Williams Álvarez
Director de la Escuela de Ingeniería Química
Presente

Estimado Ing. Álvarez:

Por este medio se hace constar como aprobado el contenido del informe final denominado "Desarrollo Experimental de un Excipiente para la fabricación de Productos Farmacéuticos Sólidos", realizado por el estudiante **OTTO RAÚL TORRES WOHLERS** con carné número **200413378** de la carrera de **INGENIERÍA QUÍMICA** de la Facultad de Ingeniería de la Universidad San Carlos de Guatemala. El cual se llevó a cabo en Laboratorios Lamfer y fue supervisado por mi persona.

Licda. Ingrid R. Bautista
Gerente de Investigación y Desarrollo
Laboratorios Lamfer

Licda. Ingrid R. Bautista F.

QUIMICO FARMACEUTICO
COLEGIADO No. 1735

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

UNIDAD DE EPS

Guatemala, 12 de octubre de 2010.
Ref.EPS.DOC.645.10.10.

Inga. Norma Ileana Sarmiento Zeceña de Serrano
Directora Unidad de EPS
Facultad de Ingeniería
Presente

Estimada Ingeniera Sarmiento Zeceña.

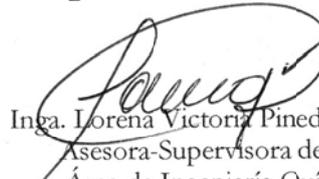
Por este medio atentamente le informo que como Asesora-Supervisora de la Práctica del Ejercicio Profesional Supervisado (E.P.S.), del estudiante universitario **Otto Raúl Torres Wohlers** de la Carrera de Ingeniería Química, con carné No. **200413378**, procedí a revisar el informe final, cuyo título es **“DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS”**.

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

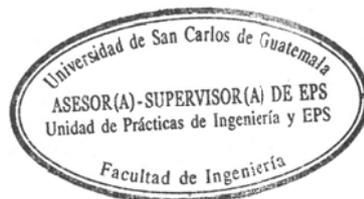
Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

“Id y Enseñad a Todos”


Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
Asesora-Supervisora de EPS
Área de Ingeniería Química

c.c. Archivo
LVPC/ra



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA
UNIDAD DE EPS

Guatemala, 12 de octubre de 2010.
Ref.EPS.D.1024.10.10.

Ing. Williams G. Alvarez Mejía
Director Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente

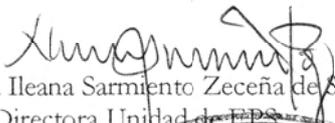
Estimado Ingeniero Alvarez Mejía.

Por este medio atentamente le envío el informe final correspondiente a la práctica del Ejercicio Profesional Supervisado, (E.P.S) titulado **"DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS"** que fue desarrollado por el estudiante universitario **Otto Raúl Torres Wohlers**, quien fue debidamente asesorado y supervisado por la **Ingeniera Lorena Victoria Pineda Cabrera**.

Por lo que habiendo cumplido con los objetivos y requisitos de ley del referido trabajo y existiendo la aprobación del mismo por parte de la Asesora -Supervisora de EPS, en mi calidad de Directora apruebo su contenido solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,
"Id y Enseñad a Todos"


Inga. Norma Ileana Sarmiento Zeceña de Serrano
Directora Unidad de EPS

NISZ/ra





UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

Guatemala, 27 de octubre de 2010
Ref. EIQ.TG.128.2010

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente.

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el Acta **EPS-1212010-B-IF** le informo que reunidos los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del informe final del trabajo de graduación de EPS, para optar al título de **INGENIERO QUÍMICO** al estudiante universitario **OTTO RAÚL TORRES WOHLERS**, identificado con carné No. **200413378**, titulado: "**DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS**" el cual ha sido asesorado por la licenciada **Ingrid Bautista**, como consta en el Acta.

Habiendo encontrado el referido informe final **satisfactorio**, se procede a recomendarle autorice al estudiante **Torres Wohlers**, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"



ESCUELA DE
INGENIERIA QUIMICA

Inga. Teresa Lisely de León Arana, M.Sc.
COORDINADORA
Tribunal que revisó el informe final
Del trabajo de graduación de EPS

C.c.: archivo



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA.

Ref.EIQ.TG.053.2011

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Ejercicio Profesional Supervisado (EPS final) del estudiante **OTTO RAÚL TORRES WOHLERS** titulado: "**DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS**". Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.


Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía; C.Dr.
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, febrero de 2011

Cc: Archivo
WGAM/ale

72^{ava} FORMANDO INGENIEROS QUÍMICOS EN GUATEMALA

PROGRAMA DE INGENIERÍA
QUÍMICA ACREDITADO POR
Agencia Centroamericana de Acreditación de
Programas de Arquitectura y de Ingeniería
Período 2009 - 2012



Universidad de San Carlos
de Guatemala



Facultad de Ingeniería
Decanato

DTG. 065-2011.

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SÓLIDOS**, presentado por el estudiante universitario **Otto Raúl Torres Wohlers**, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Ing. Murphy Olimpo Paiz Recinos
Decano

Guatemala, 2 de marzo de 2011.



/gdech

AGRADECIMIENTOS A:

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS
DE GUATEMALA**

Por mi formación profesional.

**LOS INGENIEROS
DOCENTES DE LA ESCUELA
DE INGENIERÍA QUÍMICA**

Por sus enseñanzas y apoyo.

LABORATORIOS LAMFER

Por el espacio, los recursos y la guía para realizar este trabajo.

LCDA. INGRID BAUTISTA

Por compartir sin egoísmo su conocimiento y experiencia para la realización de este trabajo.

LCDA. JUDITH DE LAMMENS

Por tomarme en cuenta para este proyecto y guiarme en mi formación profesional.

DR. CARLOS ALVARADO

Por apoyarme durante todo el proceso de graduación.

ACTO QUE DEDICO A:

DIOS

Mi señor, por ser la esencia que me ha permitido permanecer firme para alcanzar esta meta.

MIS PADRES

Otto Torres y Elizabeth de Torres, por haber estado en cada paso de mi crecimiento académico, sin ustedes esto no pudiera ser realidad. Mamá sin tu insistencia, amor, perseverancia yo no sería el hombre que soy.

MIS HERMANOS

Diego y Sofía, por darme un porqué de ser cada día un mejor hombre y ejemplo a seguir.

MIS ABUELOS

Pablo y Aída, por ser el núcleo de nuestra familia y por sus sabios consejos.

MIS TÍOS

Por ser mi inspiración para alcanzar mis metas.

MI NOVIA

Rocío Peralta, por hacerme el hombre más feliz y realizado, porque me diste fuerzas para continuar y culminar con este proyecto.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS.....	IX
GLOSARIO.....	XI
RESUMEN.....	XV
ABSTRACT.....	XVII
OBJETIVOS.....	XIX
INTRODUCCIÓN.....	XXI
1. ANTECEDENTES.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 Industria farmacéutica.....	3
2.2 Formas farmacéuticas.....	3
2.2.1 Principios activos.....	4
2.2.2 Excipientes.....	4
2.3 Formas farmacéuticas sólidas.....	5
2.3.1 Tipos de excipientes.....	5
2.3.2 Comprimidos.....	13
2.4 Características físico químicas de principios activos y excipientes.....	14
2.4.1 Excipientes.....	14
2.4.1.1 Lactosa Monohidratada.....	14
2.4.1.2 Almidón de Maíz USP.....	19
2.4.1.3 Glicolato de Almidón Sódico USP.....	23
2.4.1.4 Povidona K-30 USP.....	27
2.4.1.5 Talco USP.....	31

2.4.1.6	Estearato de Magnesio USP.....	35
2.4.1.7	Croscarmelosa Sódica USP.....	39
2.4.1.8	Dióxido de Silicio Coloidal USP.....	43
2.4.2	Principios activos.....	47
2.4.2.1	Enalapril Maleato.....	47
2.4.2.2	Diclofenaco Potásico.....	48
2.4.2.3	Simeticona.....	49
2.4.2.4	Irbersartan.....	50
2.4.2.5	Escitalopram.....	51
2.5	Tipos de compresión.....	52
2.6	Método de validación.....	55
2.6.1	Controles físico-químicos.....	55
2.6.2	Parámetros de control en el proceso.....	56
2.7	Investigación y desarrollo.....	58
2.7.1	Investigación y desarrollo experimental.....	58
3.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	59
3.1	VARIABLES.....	59
3.2	Delimitación del campo de estudio.....	60
3.3	Recursos humanos.....	60
3.4	Recursos materiales.....	61
3.5	Técnicas cualitativas o cuantitativas.....	61
3.6	Recolección y ordenamiento de la información.....	62
3.6.1	Flujograma elaboración excipiente.....	63
3.6.2	Flujograma elaboración lotes pilotos.....	64
3.6.3	Pruebas realizadas a excipiente.....	65
3.6.4	Pruebas realizadas a tabletas recubiertas comprimidas.....	65

3.7	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información.....	66
3.7.1	Prototipos excipiente.....	66
3.7.2	Resultados experimentales de los prototipos.....	67
3.7.2.1	Parámetros reológicos de excipiente.....	67
3.7.3	Evaluación de los productos susceptibles al cambio del excipiente.....	74
3.7.4	Resultado de lotes con excipiente.....	77
3.7.4.1	Parámetros reológicos de lotes con Excipiente.....	77
3.7.4.2.	Parámetros farmacotécnicos de lotes con excipiente.....	78
3.7.4.3.	Resultados farmacotécnicos de lotes con excipiente.....	80
3.8	Análisis estadístico.....	86
3.9	Procedimiento de fabricación.....	87
3.9.1	Procedimiento de fabricación del prototipo “a” del excipiente para formas farmacéuticas sólidas.....	87
3.9.2	Procedimiento de fabricación para la obtención de los productos seleccionados.....	89
3.10	Análisis costo-beneficio.....	92
3.10.1	Costo prototipo de excipiente.....	94
3.10.2	Costo Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida.....	95
3.10.3	Costo de Irbersartan 300 mg tableta comprimida.....	97
3.10.4	Costo de Simeticona 40mg tableta comprimida masticable.....	100
3.10.5	Procedimiento de costeo.....	102

4. RESULTADOS.....	103
5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	109
6. LOGROS OBTENIDOS.....	113
CONCLUSIONES.....	115
RECOMENDACIONES.....	117
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
BIBLIOGRAFÍA.....	121
ANEXOS.....	123

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

TABLAS

I.	Diluyentes comunes en tabletas comprimidas.....	6
II.	Desintegrantes comunes y su concentración en tabletas comprimidas.....	7
III.	Lubricantes comunes y su rango de uso en tabletas comprimidas.....	9
IV.	Antiadherentes comunes y su rango de uso en la compresión de tabletas comprimidas.....	10
V.	Deslizantes comunes y su rango de uso en tabletas Comprimidas.....	11
VI.	Aglutinantes comunes y su rango de uso en tabletas comprimidas.....	12
VII.	Especificaciones farmacopéicas Lactosa Monohidratada.....	17
VIII.	Especificaciones farmacopéicas Almidón de Maíz.....	21
IX.	Especificaciones farmacopéicas Glicolato de Almidón Sódico.....	25
X.	Especificaciones farmacopéicas Povidona K-30 USP.....	29
XI.	Especificaciones farmacopéicas Talco USP.....	33
XII.	Especificaciones farmacopéicas Estearato de Magnesio.....	37
XIII.	Uso y concentración Croscaramelosa Sódica USP.....	40
XIV.	Especificaciones farmacopéicas Croscaramelosa Sódica USP.....	41
XV.	Uso y concentración Dióxido de Silicio Coloidal USP.....	44

XVI.	Especificaciones farmacopéicas Dióxido de Silicio Coloidal USP	45
XVII.	Composición prototipos de excipiente	67
XVIII.	Valores determinados de ángulo de reposo en prototipos de excipiente	67
XIX.	Criterios de aptitud basados en el ángulo de reposo	68
XX.	Valores determinados de índice de compresibilidad e índice de Hausner en prototipos de excipiente	69
XXI.	Criterios de aptitud basados en el índice de compresibilidad e índice de Hausner	70
XXII.	Valores determinados de granulometría en prototipo de excipiente "a"	71
XXIII.	Valores determinados de granulometría en prototipo de excipiente "b"	72
XXIV.	Valores determinados de granulometría en prototipo de excipiente "c"	73
XXV.	Productos con mayor volumen de venta susceptibles al cambio	74
XXVI.	Evaluación de productos con mayor volumen de venta susceptibles al cambio	75
XXVII.	Evaluación de productos con problemas en proceso susceptibles al cambio	76
XXVIII.	Valores determinados de parámetros reológicos de lotes con excipiente	77
XXIX.	Interpretación valores determinados de parámetros reológicos de lotes con excipiente	77
XXX.	Especificaciones farmacotécnicas Enalapril Maleato	78
XXXI.	Especificaciones farmacotécnicas Simeticona	79

XXXII.	Especificaciones farmacotécnicas Irbersartan.....	80
XXXIII.	Valores determinados de dureza para lotes con excipiente	81
XXXIV.	Valores determinados de friabilidad para lotes con excipiente	81
XXXV.	Valores determinados de variación de peso para lotes con excipiente.....	82
XXXVI.	Valores determinados de desintegración para lotes con excipiente.....	83
XXXVII.	Valores determinados de disolución para lotes con excipiente.....	84
XXXVIII.	Valores determinados de ensayo de principio activo para lotes con excipiente	85
XXXIX.	Materiales para la fabricación de un lote piloto del excipiente prototipo “a”	87
XL.	Materiales para la fabricación de 50 kg del excipiente prototipo “a”	88
XLI.	Materiales para fabricar un lote de 100,000 unidades del producto Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida con excipiente prototipo “a”.....	89
XLII.	Materiales para la fabricación de un lote de 25,000 unidades del producto Irbersartan 300 mg tableta comprimida con excipiente prototipo “a”.....	90
XLIII.	Materiales para la fabricación de un lote de 25,000 unidades del producto Simeticona 40 mg tableta comprimida con excipiente prototipo “a”.....	91
XLIV.	Costo de fabricación de 50 kg de excipiente prototipo “a”	94
XLV.	Costo de fabricación Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida por proceso de granulación húmeda.....	95
XLVI.	Costo de fabricación Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida por proceso de compresión directa.....	96

XLVII.	Comparación de costo por tipo de fabricación de Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida.....	96
XLVIII.	Costo de fabricación Irbersartan 300 mg tableta comprimida por proceso de granulación húmeda.....	97
XLIX.	Costo de fabricación Irbersartan 300 mg tableta comprimida por proceso de granulación húmeda.....	98
L.	Comparación de costo por tipo de fabricación de Irbersartan 300 mg tableta comprimida.....	99
LI.	Costo de fabricación Simeticona 40 mg tableta comprimida con formulación actual.....	100
LII.	Costo de fabricación Simeticona 40 mg tableta comprimida con formulación actual.....	101
LIII.	Costo de fabricación Simeticona 40 mg tableta comprimida con formulación actual.....	102
LIV.	Valores determinados de ángulo de reposo, índice de compresibilidad e índice de Hausner en prototipos de excipiente.....	103
LV.	Productos susceptibles a integrar el excipiente prototipo en su formulación.....	105
LVI.	Valores determinados de ángulo de reposo, índice de compresibilidad e índice de Hausner para lotes de productos con el prototipo “a” del excipiente.....	106
LVII.	Valores determinados de parámetros farmacotécnicos de lotes de producto con el prototipo “a” del excipiente.....	106
LVIII.	Efecto económico del cambio de formulación en los productos seleccionados.....	107

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
Δ	Cambio
σ	Desviación estándar
EPS	Ejercicio Profesional Supervisado
ERP	<i>Enterprice resource planning</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Índice de compresibilidad
IH	Índice de Hausner
I&D	Investigación y desarrollo
MP	Materia prima
\bar{X}	Media aritmética
N.A	No aplica
N.D	No definido
N	Número total de valores
PVP	Polivinilpirrolidona
Σ	Sumatoria
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
X_i	Valores de las variables

GLOSARIO

Aptitud	Carácter o conjunto de condiciones atribuidas a una cosa, especialmente idóneo para una función determinada.
Batch	Son aquellos procesos que conducen a la producción de cantidades finitas de producto a partir de una cantidad de materiales de entrada.
Compresibilidad	Relación entre el cambio proporcional de volumen de una sustancia y la presión que se le ha aplicado a la misma.
Compresión	Fuerza o presión que se ejerce sobre algo con el fin de reducir su volumen.
Curación	Acción y efecto de sanar, recobrar la salud.
Dureza	La dureza es un término que se ha utilizado para describir fuerza de la tableta comprimida, pero significa realmente la fuerza compresiva de la tableta comprimida.

Especificaciones farmacopéicas	Especificaciones incluidas en las farmacopeas con las cuales se compararán las de un producto e indicará si éste se encuentra dentro de los rangos deseados y aceptables.
Excipiente	Son aditivos que se utilizan para transformar una sustancia farmacológicamente activa en una forma farmacéutica, por lo tanto pueden influir en las características químicas y/o físicas del principio activo.
Excipiente tecnoprocesado	Excipientes procesados previos a su uso y combinados a nivel partícular.
Fármacos	Un fármaco es aquella sustancia química purificada que se utiliza para el tratamiento, la cura, la prevención o el diagnóstico de alguna enfermedad.
Fluidez	Propiedad de los cuerpos cuyas moléculas tienen entre sí poca coherencia, y toman siempre la forma del recipiente donde están contenidos.
Formas farmacéuticas sólidas	Son aquellas formas farmacéuticas que contienen uno o varios principios activos que se administran por vía oral. Estos pueden ser tabletas comprimidas, cápsulas o polvos para suspensión.

Friabilidad	Se relaciona con la capacidad de las tabletas comprimidas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso, por parte del paciente.
Granulometría	La relación de porcentajes en que se encuentran los distintos tamaños de granos de un árido respecto al total.
Laboratorios Lamfer	Es un laboratorio farmacéutico que inició operaciones el 9 de marzo de 1992, brindando al mercado centroamericano servicios de maquila de productos farmacéuticos, empresa donde se desarrolló el EPS.
Lote	Un lote es un conjunto de productos, cuyo tamaño, tipo, características y fecha de producción son idénticos.
Lote piloto	Es un lote pequeño que es fabricado bajo condiciones que permitan su reproducibilidad a escala industrial, conservando las especificaciones de calidad.
Organoléptico	Se dice de las propiedades de los cuerpos que se pueden percibir por los sentidos.

Parámetros farmacotécnicos	Factores que pueden afectar algunos de los pasos críticos de la administración de un medicamento.
Parámetros reológicos	Aquellos factores que indican las características y aptitudes de la deformación y flujo de la materia.
Principio activo	Sustancia o mezcla de sustancias afines, dotadas de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrados al organismo, la adquiere.
Producto eficaz	Que el medicamento cumpla con su función medicinal.
Producto seguro	Que el medicamento no produzca más efectos adversos que beneficios.
Prototipo	Primer ejemplar de alguna cosa que se toma como modelo para crear otros de la misma clase. En este caso del excipiente desarrollado.
Tamizar	Operación básica galénica en la cual se hace pasar la mezcla o el granulado a través de un tamiz disminuyendo el tamaño de la partícula y separándolo en función de su tamaño.

RESUMEN

El siguiente trabajo expone los resultados obtenidos del Ejercicio Profesional Supervisado denominado “Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos” llevado a cabo en Laboratorios Lamfer.

El objetivo principal del trabajo fue la reducción de costos, al aplicar en la formulación de tabletas comprimidas, de los productos seleccionados, un excipiente de bajo costo; lo anterior con base en que el 50% de la fabricación total de Laboratorios Lamfer son tabletas comprimidas.

Fue necesario un análisis de los posibles productos en los que era viable el uso de dicho excipiente. Este se hizo en aquellos productos con mayor volumen de producción y venta, ya que así se tendría un mayor impacto económico. Así también, se evaluó su uso en productos que durante la elaboración del proyecto presentaron problemas en el proceso de escalonamiento a lote industrial.

Se realizaron tres diferentes prototipos de excipiente, con distintas proporciones de lactosa y almidón de maíz, los cuales se granularon con una solución de PVP K-30 al 26%. A éstos se les realizaron pruebas para evaluar sus parámetros reológicos, por medio de los cuales se determinó que el prototipo de excipiente a utilizar en los productos seleccionados era el “a”.

Las tabletas comprimidas, obtenidas de los lotes piloto, con los principios activos seleccionados y el excipiente, cumplieron sus respectivas pruebas fisicoquímicas, químicas y organolépticas.

ABSTRACT

The following paper presents the results of the professional supervised practice (EPS) called "Experimental development of an excipient for the manufacture of solid pharmaceutical products", carried out in Lamfer Laboratories.

The main objective of this study was the reduction of costs by implementing a low-cost excipient in the formulation of compressed tablets, in the selected products; this is based on that 50% of the total production of Lamfer Laboratories is compressed tablets.

It was necessary to analyze the possible products the excipient could be used in. This was done in those products with higher production and sales as this would have a greater impact from the economic point of view. Also it was evaluated its use in those products that presented problems in the process of staging an industrial lot.

There were three different prototypes of excipients with different proportions of lactose and corn starch which was granulated with a solution of PVP K-30 at 26%. These were tested to evaluate their rheological parameters through which it was determined that the excipient prototype "a" was selected to be used.

The compressed tablets obtained from the pilot batches, with the selected active ingredients and the excipient, fulfilled their physico-chemical, chemical and organoleptic tests.

OBJETIVOS

General

Reducir los costos de los productos escogidos, a través de la fabricación de un excipiente de bajo costo.

Específicos

1. Evaluar la formulación y procesos de los productos sólidos de mayor volumen fabricados por Laboratorios Lamfer, para establecer cuáles serían susceptibles del cambio al excipiente.
2. Desarrollar un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos.
3. Implementar el excipiente en las fórmulas de productos seleccionados en forma de tabletas comprimidas.
4. Calcular el costo de los lotes piloto y el análisis costo-beneficio del proyecto.
5. Trabajar conjuntamente con el personal de investigación y desarrollo, las diferentes fases del proyecto para su implementación, socialización y seguimiento.
6. Trabajar conjuntamente con el personal de costos para elaborar un procedimiento que permita la evaluación de resultados del proyecto.

INTRODUCCIÓN

El Ejercicio Profesional Supervisado (EPS) de Ingeniería Química tiene como uno de sus objetivos fortalecer la formación del futuro egresado, al aplicar los conocimientos adquiridos durante la carrera. En la aplicación de estos conocimientos se buscará integrar la investigación, el servicio técnico profesional y la enseñanza-aprendizaje en el desarrollo de un proyecto en beneficio de diferentes segmentos del país.

El proyecto que se llevó a cabo se titula “Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos” y se realizó en Laboratorios Lamfer.

Debido a que en la actualidad existen factores que han desestabilizado el mercado farmacéutico, éste se ha tornado cada vez más competitivo y fluctuante. Según estadísticas de la empresa, el 50% de su producción son formas farmacéuticas sólidas, específicamente tabletas comprimidas y tabletas recubiertas comprimidas. La implementación del proyecto buscó la reducción de costos de producción con un excipiente de bajo costo. Para esto fue necesario un análisis de los posibles productos sólidos en los que es factible el uso del excipiente; la formulación del excipiente con la fabricación de lotes piloto y su utilización en lotes industriales.

El informe final da a conocer los resultados obtenidos con el nuevo excipiente durante seis meses, en lotes piloto e industriales, trabajados en la realización del Ejercicio Profesional Supervisado.

1. ANTECEDENTES

El proyecto que se llevó a cabo en Laboratorios Lamfer, durante el programa de EPS para Ingeniería Química, fue el desarrollo de un excipiente para su utilización en formas farmacéuticas sólidas como tabletas comprimidas.

Debido a la situación actual del mercado mundial y el gran volumen de fabricación de tabletas comprimidas, el Laboratorio requiere: disminuir costos y tiempos muertos, agilizar la producción en épocas de alta demanda y obtener procesos controlados de fabricación.

Para el desarrollo de este proyecto el departamento de investigación y desarrollo debe evaluar que productos de acuerdo a su formulación y procesos, serán susceptibles del cambio al excipiente. Pero debido a que el número de productos es muy grande, se concentrará en aquellos que tienen mayor volumen de producción y venta. Esto logrará diferenciar en que producto tendrá mayor impacto desde el punto de vista económico.

Se ha demostrado que los excipiente utilizados en formas farmacéuticas sólidas deben de contar con una granulometría precisa que le confiera a los productos las características necesarias de fluidez que conlleva una variación de peso mínima, facilidad en la compresión, tabletas comprimidas de buena apariencia, alto índice de dureza, y friabilidad.

A nivel mundial se han realizado estudios de la fabricación de excipientes Tecnoprocesados que han demostrado su aplicación en la industria farmacéutica para obtener productos de calidad seguros y eficaces.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Industria farmacéutica

La industria farmacéutica es un sector dedicado a la fabricación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención, tratamiento y curación de las enfermedades. Esta industria se encuentra entre las diez más importantes del mundo occidental, no obstante la crisis económica actual.

Además de la enorme importancia económica que tiene la industria farmacéutica, ésta promueve el desarrollo de una gran cantidad de proyectos de investigación, gracias a los cuales se han puesto a disposición, de los médicos y de la sociedad, fármacos y productos biológicos que han prevenido enfermedades que en el pasado provocaban un sinnúmero de muertes.

El sector de los medicamentos debe lograr un equilibrio entre las regulaciones del medicamento y la atención que se da a la población con él, asimismo, no debe ajustarse a la oferta-demanda del mercado, si esto implica una disminución en la calidad de los productos. (4)

2.2 Formas farmacéuticas

Una forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento. O dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración.

El primer objetivo de las formas farmacéuticas es normalizar la dosis de un medicamento, por ello también se las conoce como unidades posológicas. Al principio se elaboraron para poder establecer unidades que tuvieran una dosis fija de un fármaco con el que se pudiera tratar una determinada patología.

La importancia de la forma farmacéutica reside en que determina la eficacia del medicamento, ya sea liberando el principio activo de manera lenta, o en su lugar de mayor eficiencia en el tejido blanco, evitar daños al paciente por interacción química, solubilizar sustancias insolubles, mejorar sabores, mejorar aspecto, etc. (1)

2.2.1 Principios activos

Sustancia o mezcla de sustancias afines, dotadas de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquiere. (4)

2.2.2 Excipientes

Son aditivos que se utilizan para transformar una sustancia farmacológicamente activa en una forma farmacéutica, por lo tanto pueden influir en las características químicas y/o físicas del principio activo.

En general, las sustancias activas por sí mismas no pueden ser fácilmente absorbidas por el cuerpo humano; necesitan ser administradas en la forma apropiada, por lo tanto debe de ser disuelta o mezclada con una sustancia excipiente, si es sólido o blando; o un vehículo si es líquido. Dependiendo de la vía de administración, pueden ser usados distintos excipientes. Además, cuando un ingrediente activo ha sido purificado, muchas veces no puede

permanecer así por mucho tiempo; otro uso de los excipientes es como estabilizadores que aseguran la activación del ingrediente activo lo suficiente como para hacer el producto competitivo. (4)

2.3 Formas Farmacéuticas Sólidas

Son aquellas formas farmacéuticas que contienen uno o varios principios activos que se administran por vía oral. Estos pueden ser tabletas comprimidas, cápsulas o polvos para suspensión.

Las formas sólidas presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos. Además, estas formas farmacéuticas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar sabor desagradable e incluso regular la liberación de los principios activos. (1)

2.3.1 Tipos de excipientes

- **Diluyentes:** con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta comprimida tenga un tamaño práctico para la compresión.

Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, contenido de agua y estructura macro y microscópica.

Muchos de los diluyentes clásicos para tabletas comprimidas han sido modificados actualmente para promover fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación humedad. (3)

Tabla I. Diluyentes comunes en tabletas comprimidas

DILUYENTES	
Material	Descripción
Lactosa	Barato, más o menos inerte
Lactosa "Spray Dried"	Baratos, se emplean también como aglutinante y desintegrante
Almidones maíz	Baratos, se emplean también como aglutinante y desintegrante
Fosfato dicálcico	Barato, insoluble en agua
Sacarosa	Buen sabor, barata, higroscópica
Glucosa	Higroscópica
Manitol	Soluble, usado en comprimidos para disolver en la boca
Celulosa microcristalina	Muy buenas propiedades de compresión, desintegrante
Cloruro de sodio	Soluble, comprimidos para disolver

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

- **Desintegradores:** son sustancias o mezclas de ellas, que promueven en un comprimido su disgregación en un medio acuoso, incrementando la superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa.

Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido, tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con recristalización.

Dentro del mecanismo de acción de un desintegrante, existen las siguientes hipótesis: intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación, hinchamiento, porosidad, deformación y rotura de uniones físico químicas. (3)

Tabla II. Desintegrantes comunes y su concentración en tabletas comprimidas

DESINTEGRANTES		
Materiales	Descripción	Concentración
Almidón	Almidón de Maíz U.S.P	5 – 15%
	Almidón de Arroz	
	Almidón Modificado Starch RX 1500	5 – 10%
Celulosa	Avicel PH Elcema	10 – 15%
Alginatos	Ácido Algínico (Kelacid)	
Almidón Químicamente Modificado	Primogel (Almidón glicolato sódico) Explotab.	4 – 8 %
Croscaramelosa Sódica	Celulosa Sódica	0.5 – 3%

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

- **Lubricantes, Antiadherentes y Deslizantes:**
 - *Lubricantes:* los lubricantes cumplen varias funciones, la principal es evitar el pegado de las tabletas comprimidas en la superficie de los punzones y reducir la fricción entre las partículas; donde el método de agregado es muy importante para que un lubricante cumpla su función. (3)

Tabla III. Lubricantes comunes y su rango de uso en tabletas comprimidas

LUBRICANTES INSOLUBLES EN AGUA	
Material	Rango Usual
Estearato de Magnesio, Calcio, Sodio	0.25 – 1
Ácido Esteárico	0.25 – 2
Esterotex	0.25 – 3
Talco	1 – 5
Ceras	1 – 5
Esterowet	1 – 5
Gliceril Behenato, Compritol	1 – 5
LUBRICANTES SOLUBLES EN AGUA	
Material	Rango Usual
Benzoato de Sodio	5
Cloruro de Sodio	5
DL Leucine	1 – 5
Carbomax 4000	1 – 5
Carbomax 6000	1 – 5
Oleato de Sodio	5
Acetato de Sodio	5
Lauril Sulfato de Sodio	1 – 5
Lauril Sulfato de Magnesio	1 – 2

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

- Antiadherentes: los antiadherentes son sustancias que reducen la adhesión a la superficie de los punzones. (3)

Tabla IV. Antiadherentes comunes y su rango de uso en tabletas comprimidas

ANTIADHERENTES	
Material	Rango Usual
Talco	1 – 5
Almidón de Maíz	3 – 10
Cab-O-Sil o Aerosil 200	0.1 – 0.5
Syloid	0.1 – 0.5
DI – Leucine	3 – 10
Lauril Sulfato de Sodio	< 1
Estearato Metálica	< 1

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

- *Deslizantes*: son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto. Facilitan el flujo desde la tolva hacia la matriz y el movimiento entre las partículas. (3)

Tablas V. Deslizantes comunes y su rango de uso en tabletas comprimidas

DESLIZANTES	
Materiales	Rango Usual
Talco	5
Almidón de Maíz	5 – 10
Cab – O – Sil	0.1 – 0.5
Syloid	0.1 – 0.5
Aerosil 200	0.5 – 3

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

- **Aglutinantes** (*binders*): estas sustancias unen las partículas entre sí (acción cohesiva) cuando la mera presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. (3)

Tabla VI. Aglutinantes comunes y su rango de uso en tabletas comprimidas

AGLUTINANTES		
Sustancia	Solución granulante %	Característica
Goma Arábica	Hasta 20	Granulado duro
Gelatina	5-20	Buen aglutinante, se usa en caliente.
Glucosa	Hasta 50	Buen aglutinante hidroscópico
PVP	2-10	Solvente en agua y otros solventes alcohólicos.
Sacarosa	Hasta 70	Granulados duros hidroscópicos

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

- **Recubridores:** protegen los ingredientes de la tableta comprimida de los efectos del aire, de la humedad y ayudan a que las tabletas comprimidas de sabor poco placentero sean más fáciles de tragar. La mayoría de las tabletas recubiertas comprimidas utilizan una capa de celulosa (fibra vegetal). Otros materiales utilizados son polímeros sintéticos u otros polisacáridos. Según la velocidad de disolución de un recubrimiento se puede determinar en qué lugar del tracto digestivo se liberen las proteínas, o el periodo de acción de estas. (3)

- **Endulzantes:** sirven para hacer las pastillas más ingeribles, otorgándoles sabor más agradable. (3)

- **Saborizantes y Colorantes:** son para mejorar la presentación pública de un medicamento. (3)

2.3.2 Comprimidos

Son formas farmacéuticas que se obtienen aglomerando por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (p. e. comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa.

Las tabletas comprimidas contienen cierta cantidad de materiales conocidos como excipientes, los cuales tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad aparente, propiedad de flujo, y otros.

Este grupo de características juega un papel importante dentro de la formulación de comprimidos y en especial en la compresión directa donde los excipientes cumplen funciones básicas como compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución. (2)

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- Comprimidos no recubiertos: obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).

- Comprimidos de capas múltiples: obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para

obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación.

- Comprimidos recubiertos o grageas: el recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago. Sirven para proteger al fármaco de la humedad y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables.

- Comprimidos con cubierta entérica: resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes.

2.4 Características físico químicas de principios activos y excipientes

2.4.1 Excipientes

2.4.1.1 Lactosa monohidratada

a. Nombre

USPNF: Lactosa Monohidratada

b. Sinónimos

Tablettose; Lactochem; Microtose

c. Nombre químico

O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose anhydrous

d. Fórmula empírica y peso molecular

C₁₂H₂₂O₁₁H₂O 360.31

e. Categoría funcional

Diluyente para tabletas comprimidas y cápsulas

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

La lactosa es ampliamente utilizada como relleno o diluyente en tabletas comprimidas y cápsulas.

La lactosa sprayd-dried fue desarrollado ya hace 30 años para el uso en formulaciones farmacéuticas sólidas. Hoy en día, otros grados comerciales están disponibles.

Generalmente el grado de lactosa escogido depende del tipo de dosis que se está desarrollando. Los grados para compresión directa son utilizados para administrar cantidades menores de fármacos y permiten la compresión sin granulación. Los grados de compresión directa son más fluidos y más compresibles que la lactosa cristalina o en polvo y generalmente son compuestos de lactosa spray-dried que contiene α-lactosa pura monohidratada especialmente preparada y una pequeña cantidad de lactosa amorfa.

Varios grados de lactosa que están comercialmente disponibles, tienen diferentes propiedades físicas como la distribución de partícula y las características de flujo. Esto permite la selección más adecuada de material para una aplicación en específico.

g. Descripción

Partículas o polvo blanco a blancuzco. La lactosa es inodora y con un sabor moderadamente dulce.

h. Especificaciones farmacopéicas

Tabla VII. Especificaciones farmacopéicas Lactosa Monohidratada

Ensayo	USPNF XVII
Identificación	+
Apariencia de solución	+
Limites microbianos	100/g
Acides o alcalinidad	+
Pérdida en secado	≤ 5.0%
Agua	4.5 – 5.5%
Metales pesados	≤ 5 ppm
Grado de sustitución	0.60-0.85
Proteínas e impurezas con absorción baja	+

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Densidad: 1.54 g/cm³
- Higroscopicidad: La lactosa monohidratada es estable en el aire y no es afectada por la humedad a una temperatura ambiente. Sin embargo, la forma amorfa, dependiendo de cómo es secada, puede ser afectada por la humedad y puede ser convertida a monohidratada.
- Punto de Fusión: 201-202 °C α-lactosa monohidratada. 223 °C para α-lactosa anhidra.

- Contenido de humedad: la lactosa anhidrida normalmente contiene hasta 1% w/w. La lactosa monohidratada contiene un 5% w/w de agua de cristalización.
- Solubilidad: Particularmente insoluble en cloroformo, etanol, éter. En agua 1 en 4.63 a 25 °C.

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

Bajo condiciones húmedas (80% de humedad relativa y mayor), crecimiento de moho puede ocurrir. La lactosa puede desarrollar una coloración café al ser almacenado y esta reacción puede ser acelerada por condiciones de calor y humedad. Debido a las variaciones de color entre las distintas purezas de lactosa estas deben ser evaluadas, especialmente en tabletas comprimidas blancas.

k. Incompatibilidades

Una reacción de condensación del tipo Maillard es probable que ocurra entre la lactosa y compuestos que son principalmente aminos para formar productos color café. Estas reacciones son más probables con materiales amorfos que con lactosa cristalina.

La reacción de coloramiento café es catalizada básicamente, por lo tanto puede ser acelerada si lubricantes alcalinos son utilizados. La lactosa es incompatible con amino ácidos, aminofilina, y anfetaminas.

l. Seguridad

La lactosa es utilizada de forma abundante en la formulación de farmacéuticos como diluyente en cápsulas y tabletas comprimidas. Puede también utilizarse en inyecciones intravenosas.

Reacciones adversas a la lactosa son en su mayoría atribuidas a la intolerancia a la lactosa, la cual ocurre en personas con deficiencia de la encima lactasa intestinal. Esto resulta en que la lactosa sea indigestada y puede causar síntomas incluyendo dolor abdominal, diarrea, distensión y flatulencia.

m. Precauciones de manejo

Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Se debe evitar la inhalación excesiva de los polvos. (3)

2.4.1.2 Almidón de Maíz USP

a. Nombre

USPNF: Almidón

b. Sinónimos

Almidón; Fluftex W; Melojel; Paygel

c. Nombre químico

Almidón

d. Fórmula empírica y peso molecular

$(C_6H_{10}O_5)_n$ Con n de 300-1000

e. Categoría funcional

Agente deslizante; diluyente de tabletas comprimidas y cápsula; desintegrante de tabletas comprimidas y cápsulas, aglutinante de tabletas comprimidas.

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

El almidón es ampliamente utilizado como excipiente principalmente en la administración de formulaciones sólidas orales donde es utilizado como deslizante, diluyente y desintegrante.

Como diluyente, el almidón es usado para facilitar mezclas de fármacos potentes en operaciones de manufactura. El almidón es el desintegrante más utilizado para tabletas comprimidas a una concentración de 3-15% w/w. Sin embargo, el almidón sin modificar no se comprime bien y tiende a incrementar la friabilidad y laminado si utilizado en altas concentraciones.

g. Descripción

El almidón ocurre como un polvo color blanco, fino, sin olor, sin sabor en un granulo como esfera u ovalo.

h. Especificaciones farmacopéicas

Tabla VIII. Especificaciones farmacopéicas Almidón de Maíz

Ensayo	USPNF XVII
Identificación	+
pH	4.5 – 7.0
Pérdida por secado	< 14.0%
Hierro	< 0.002%
Dióxido de azufre	< 0.008%
Contenido de nitrógeno	--

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Acides y Alcalinidad: 5.6-6.5 para una dispersión acuosa de almidón de maíz al 2%, a 25 °C
- Densidad: 1.478 g/cm³
- Densidad Aparente: 0.462 g/cm³
- Densidad Consolidada: 0.658 g/cm³
- Fluidez: 10.8-11.7 g/s
- Temperatura de Gelatinización: 73 °C
- Contenido de humedad: todos los tipos de almidón son higroscópicos y rápidamente absorben humedad
- Distribución de partículas: 2-32µm para almidón de maíz

- Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol frío y agua fría. El almidón se hincha de inmediato al contacto con el agua en un 5-10%
- Área específica superficial: 0.60-0.75 m²/g para almidón de maíz.
- Viscosidad (dinámica): 13.0 mPa s para una dispersión acuosa de almidón de maíz al 2%.
- Temperatura de hinchado: 65 °C

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

Almidón seco y sin calentar, es estable si se protege contra la alta humedad. Cuando se utiliza como diluyente o desintegrante en administración de formas sólidas, el almidón es considerado inerte en condiciones normales de almacenamiento.

k. Incompatibilidades

Ninguna

l. Seguridad

El almidón es ampliamente utilizado como un excipiente en formulación farmacéutica, particularmente en tabletas comprimidas orales.

El almidón es una sustancia comestible y generalmente se trata como un material no tóxico y no irritante. Sin embargo, el consumo oral masivo puede ser dañino por la formación de cálculos de almidón en el intestino.

m. Precauciones de manejo

Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Protección de ojos y guantes son recomendados. Se debe de minimizar la formación del polvo para minimizar los riesgos de explosión. (3)

2.4.1.3 Glicolato de Almidón Sódico USP (Primogel)

a. Nombre

USPNF: Glicolato de Almidón Sódico

b. Sinónimos

Primogel; Eplotab; Sal Sódica

c. Nombre químico

Carboximetil de Almidón Sódico

d. Fórmula empírica y peso molecular

En 1993 se estableció que el glicolato de almidón sódico es una sal sódica de un poli- α -glocopiranosos en el cual grupos hidroxilos se encuentran en la forma de éter carboximetílico. El peso molecular se encuentra típicamente 500000- 1000000.

e. Categoría funcional

Desintegrante de tabletas comprimidas y cápsulas

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

El glicolato de almidón sódico es ampliamente utilizado en formas farmacéuticas orales como desintegrante. Es utilizado comúnmente en formulación de tabletas comprimidas por compresión directa o granulación húmeda. La concentración usualmente usada en formulaciones está entre 2-8%, con una concentración óptima del 4% aunque en uno de los casos el 2% es suficiente.

g. Descripción

El glicolato de almidón sódico es un polvo blanco, sin olor, sin sabor, con flujo libre. Consiste en gránulos ovalados o esféricos, 30-100 μm en diámetro con algunos gránulos menos esféricos de 10-35 en diámetro.

h. Especificaciones farmacopéicas

Tabla IX. Especificaciones farmacopéicas Glicolato de Almidón Sódico

Ensayo	USPNF XVII
Identificación	+
Límites Microbianos	+
Acides o Alcalinidad	3.0-5.0 o 5.5-7.5
Metales Pesados	< 0.002%
Hierro	< 0.002%
Perdida por Secado	< 10 %

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Densidad: 0.85 g/cm³
- Punto de fusión: no se fusiona, pero se carboniza aproximadamente a 200 °C
- Distribución de partículas: 100% de partículas menores a 104µm en tamaño
- Solubilidad: moderadamente soluble en etanol al 95%; prácticamente insoluble en agua; a una concentración de 2% w/v se dispersa en agua fría y se asienta como una capa altamente hidratada
- Capacidad de aumento de volumen hinchazón: en agua aumenta hasta hincha 300 veces su volumen original

- Viscosidad (dinámica): ≤ 200 mPa s (200 cP) para un 4% w/v de dispersión acuosa

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

Las tabletas comprimidas preparadas con glicolato de almidón sódico tienen buenas propiedades de almacenamiento. El glicolato de almidón sódico es estable y debe de ser almacenado en un contenedor bien cerrado para protegerlo de variaciones de humedad y temperatura que puede causar aglomeración. Las características de este excipiente permanecen sin cambios por hasta cuatro años si se almacena en condiciones moderadas de temperatura y humedad.

k. Incompatibilidades

Incompatible con ácido ascórbico.

l. Seguridad

Se refiere como un excipiente no tóxico y no irritante. Su consumo oral en grandes cantidades puede ser dañino.

m. Precauciones de manejo

Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Protección de ojos y guantes son recomendados. (3)

2.4.1.4 Povidona K-30 USP

a. Nombre

USPNF: Povidone

b. Sinónimos

Kollidon; Plasdone; Polividona; Polivinilpirrolidona

c. Nombre químico

1-Etil-2-pirrolidona

d. Fórmula empírica y peso molecular

$(C_6H_9NO)_n$

e. Categoría funcional

Agente suspensorio; aglutinante de tabletas comprimidas

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

A pesar de que la povidona es usada en una variedad de fórmulas farmacéuticas es primordialmente utilizada en formas sólidas. En el tableteado, la solución de povidona es utilizada como aglutinante en procesos de granulación húmeda. La povidona también es agregada a las mezclas de polvos en su presentación seca y granulada por la adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas. Las soluciones de povidona también pueden ser utilizadas como agentes recubridores.

La povidona es adicionalmente usada como un agente suspensorio, estabilizante o para dar viscosidad en un número de suspensiones y soluciones tópicas y orales.

g. Descripción

Es un polvo blanco fino que precipitado o molido presenta una baja densidad, de aspecto impalpable. Se adhiere fácilmente a la piel, con olor y sabor suave pero característico.

h. Especificaciones farmacopéicas

Tabla X. Especificaciones farmacopéicas Povidona K-30 USP

Ensayo	USPNF XVII
Identificación	+
pH	3.0 – 7.0
Agua	< 5.0%
Residuo en Ignición	< 0.1%
Metales pesados	< 10 ppm
Contenido de Nitrogeno	11.5 – 12.8%

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Densidad: 1.17 – 1.18 g/cm³
- Densidad aparente: 0.31 g/cm³
- Densidad consolidada: 0.40g/cm³
- Higroscopicidad: la povidona es muy higroscópica, al absorber cantidades significativas de humedad con humedades relativas bajas
- Punto de fusión: se suaviza a 150 °C
- Distribución de partículas: 90% > 50µm; 50% > 100µm, 5% > 200µm
- Solubilidad: libremente soluble en ácidos, cloroformo, etanol, ketonas, metanol y agua. Prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceites minerales

- Viscosidad (dinámica): la viscosidad de las soluciones de povidona acuosa dependen de tanto de la concentración y del peso molecular del polímero empleado

j. Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento

La povidona se obscurece hasta cierto punto al calentar a 150 °C, con una reducción de la solubilidad acuosa. Es estable a un ciclo corto de exposición de calor a alrededor de 110-130 °C; la esterilización por vapor de una solución acuosa no afecta sus propiedades.

Las soluciones acuosas son susceptibles al crecimiento de moho y en consecuencia requiere que se le agreguen preservantes.

k. Incompatibilidades

La povidona es compatible con una amplia gama de soluciones con sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas y otros químicos.

l. Seguridad

La povidona ha sido utilizada en formulaciones farmacéuticas por muchos años, fue utilizado por primera vez en los años cuarenta.

La povidona es ampliamente utilizada como excipiente, particularmente en tabletas comprimidas y soluciones orales. Cuando es consumida oralmente, la povidona puede ser esencialmente referida como no tóxica ya que no se absorbe en el tracto gastrointestinal o la mucosa.

Adicionalmente la povidona no tiene un efecto irritante en la piel y no causa ninguna sensación.

m. Precauciones de manejo

Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Protección de ojos y guantes son recomendados. (3)

2.4.1.5 Talco USP

a. Nombre

USPNF: Talco

b. Sinónimos

Magsil Osmanthus; Magsil Star; Polvo de Talco.

c. Nombre químico

El talco es purificado, hidratado, silicato de magnesio.

d. Fórmula empírica

$Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$

e. Categoría funcional

Diluyente y lubricante de cápsulas y tabletas comprimidas.

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

El talco es ampliamente usado en la administración de formulaciones sólidas orales como lubricante y diluyente. Ya que el talco es un material natural frecuentemente puede contener microorganismos. Se usa en una concentración de 1-10% como lubricante y de 5-30% como diluyente.

g. Descripción

El talco es un polvo fino, de blanco a grisáceo, sin olor, impalpable, cristalino. Se adhiere fácilmente a la piel, es suave al tacto y libre de asperezas.

h. Especificaciones farmacopéicas

Tabla XI. Especificaciones farmacopéicas Talco USP

Ensayo	USPNF XVII
Límite Microbiano	< 500/g
Pérdida por Ignición	< 6.5 %
Substancia ácido-soluble	< 2.0%
Substancias solubles y reactivas	< 0.1%
Arsénico	< 3 ppm

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Acides/Alcalinidad: pH = 6.5 – 10 para una dispersión acuosa del 20% w/v
- Dureza (Mohs): 1 – 1.5
- Higroscopicidad: absorbe significantes cantidades de agua a 25 °C y a humedad relativa de hasta 90%
- Distribución de tamaño de partícula: varía dependiendo de la fuente. Solubilidad: prácticamente insoluble en ácidos diluidos y álcalis, solventes orgánicos y agua

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

El talco es un material estable. Debe ser almacenado en un contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco.

k. Incompatibilidades

Incompatibilidad con compuestos de amonio cuaternarios.

l. Seguridad

El talco no es absorbido sistemáticamente y puede ser tratado como un material esencialmente no tóxico.

m. Precauciones de manejo

Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Protección de ojos y guantes son recomendados. El talco es irritante si es inhalado y su exposición prolongada puede causar neumonía. (3)

2.4.1.6 Estearato de Magnesio USP

a. Nombre

USPNF: Estearato de Magnesio

b. Sinónimos

HyQual; Magnesio Octadecanoico

c. Nombre químico

Sal Magnésica de ácido Esteárico

d. Fórmula empírica y peso molecular

$C_{36}H_{70}MgO_4$ 591.27

e. Categoría funcional

Lubricante para tabletas comprimidas y cápsulas

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

Se utiliza en el proceso de compresión como lubricante, ya sea en compresión directa como por granulación. Proporciona a la mezcla pulverulenta a comprimir unas características reológicas adecuadas para este proceso. Además tiene propiedades deslizantes y antiadherentes que facilitan la compresión.

Es un lubricante que confiere a la fórmula propiedades deslizantes y antiadherentes, en una concentración del 0,25 al 2% del total de la mezcla. No debe utilizarse en cantidades mayores al 5%, utilizando siempre la menor concentración posible, ya que, debido a su carácter hidrófobo, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos, efecto que se incrementa con largos tiempos de mezclado, al formar una pequeña película en la superficie del comprimido y de los gránulos. También puede influir negativamente en la resistencia a la fractura y friabilidad.

g. Descripción

Es un polvo blanco fino que precipitado o molido presenta una baja densidad, de aspecto impalpable. Se adhiere fácilmente a la piel, con olor y sabor suave pero característico.

h. Especificaciones Farmacopéicas

Tabla XII. Especificaciones farmacopéicas Estearato de Magnesio

Ensayo	USPNF XVII
Densidad	1,08 ± 0,02 g/cm ³
Volumen aparente	3,0-8,4 ml/g
Volumen apelmazado	2,5-6,2 ml/g
Punto de ebullición	88,5 °C
Metales pesados	< 20 ppm
Humedad	3,85%
Cenizas	< 6%
Límite microbiológico. <ul style="list-style-type: none">• Total de bacterias• <i>E. Coli.</i>	< 1000/g Negativo Identificación

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter, poco soluble en alcohol caliente y benceno

Agua (25 °C)..... 0,040 mg/ml

Alcohol (25 °C)..... 0,160 mg/ml

n-hexano (25 °C)..... 0,018 mg/ml

- Higroscopicidad: Debido a su carácter hidrófobo, es despreciable o nula la humedad absorbida del medio ambiente. Este carácter hidrófobo, influye negativamente en la disgregación y velocidad de disolución de los comprimidos
- Superficie específica:
 - 2,45 - 7,93 cm² /g
 - 2,45 - 16,0 cm² /g
- Presenta dos polímeros, trihidratado y dihidratado, siendo este último más estable, no se polimeriza con facilidad. Se aconseja que su almacenamiento sea en lugar frío y seco, y en recipiente hermético

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

Estearato de Magnesio es estable y debe de ser almacenado en un contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco.

k. Incompatibilidades

Incompatibilidad con acidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Evitar mezclas con materiales oxidantes fuertes.

l. Seguridad

El estearato de magnesio es ampliamente utilizado como un excipiente farmacéutico y generalmente se dice que es no tóxico luego de la administración oral. Sin embargo, el consumo oral de grandes cantidades

puede resultar en efectos laxantes o irritación de mucosa. La inhalación del estearato de magnesio en polvo es dañina, resultando en fatalidad.

m. Precauciones de manejo

Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Protección de ojos y guantes son recomendados. Se debe de manejar en un ambiente ventilado. (3)

2.4.1.7 Croscarmelosa Sódica USP

a. Nombre

USPNF: Croscarmelosa Sódica.

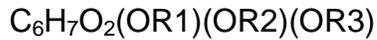
b. Sinónimos

Carboximetilcelulosa Sódica Reticulada; Goma de celulosa modificada; CMC Sódica

c. Nombre químico

Sal de sodio del éter carboximetílico de celulosa

d. Fórmula empírica



La croscarmelosa sódica es un polímero reticulado de la carboximetilcelulosa sódica.

e. Categoría funcional

Desintegrante para tabletas comprimidas y cápsulas.

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

La croscarmelosa sódica es utilizada en formulaciones farmacéuticas orales como desintegrante de cápsulas, tabletas comprimidas y gránulos.

En la formulación de tabletas comprimidas, la croscarmelosa sódica puede ser utilizada tanto en compresión directa como en procesos de granulación húmeda. Cuando la croscarmelosa sódica es utilizada en granulación húmeda es mejor que sea agregada en ambas etapas, húmeda y seca, del proceso así su habilidad de hincharse es mejor aprovechada. Concentraciones de hasta 5% de porcentaje en peso de la croscarmelosa sódica puede ser utilizada como desintegrante de tabletas comprimidas sin embargo normalmente un 2% es utilizado en tabletas comprimidas preparadas por compresión directa y un 3% en tabletas comprimidas preparadas en un proceso de granulación húmeda.

Tabla XIII. Uso y concentración Croscaramelosa Sódica USP

Uso	Concentración (%)
Desintegrante en cápsulas	10 – 25
Desintegrante en tabletas comprimidas	0.5 – 5.0

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

g. Descripción

La Croscaramelos sódica es un polvo blanco inodoro.

h. Especificaciones Farmacopéicas

Tabla XIV. Especificaciones farmacopéicas Croscaramelosa Sódica USP

Ensayo	USPNF XVII
Identificación	+
pH	5.0 – 7.0
Pérdida en secado	≤ 10.0%
Metales pesados	≤ 0.001%
Cloruro de Sodio y Glicolato de Sodio	≤ 0.5%
Grado de sustitución	0.60-0.85
Contenido de materiales solubles en agua	1.0-10.0%
Volumen establecido	+

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Densidad (Aparente): 0.48 g/cm³
- Densidad (Consolidada): 0.67 g/cm³
- Distribución de tamaño de partícula: no mayor de 2% retenida en una malla #200 y no más de 10% retenida en una malla #325
- Solubilidad: insoluble en agua, a pesar de que la croscaramelosa sódica rápidamente se hincha de 4 a 8 veces su volumen inicial al tener contacto con agua

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

La croscaramelosa sódica es un material estable aunque higroscópico.

Una formulación de tableta comprimida modelo preparada por compresión directa con croscaramelos sódica como desintegrante, no mostró diferencia significativa en la disolución del medicamento luego de almacenar a 30 °C por 14 meses.

La croscaramelosa sódica debe ser almacenada en un contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco.

k. Incompatibilidades

La eficacia de los desintegradores, como la croscaramelos sódica, puede disminuir ligeramente en la formulación de tabletas comprimidas preparadas por granulación húmeda o compresión directa que contengan excipientes higroscópicos como el sorbitol.

l. Seguridad

La croscaramelosa sódica es principalmente utilizada como un desintegrador en formas farmacéuticas orales y generalmente considerada

esencialmente como un material no tóxico y no irritante. Si se consume en cantidades muy grandes puede tener un efecto laxante.

m. Precauciones de Manejo

La croscaramelosa sódica puede ser irritante en contacto con los ojos. Protección en los ojos es recomendada. (3)

2.4.1.8 Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200) USP

a. Nombre

USPNF: Dióxido de Silicio Coloidal

b. Sinónimos

Aerosil; Cab-O-Sil; Sílica Coloidal; Sílica Anhidrida

c. Nombre químico

Silica

d. Fórmula empírica

SiO₂

e. Categoría funcional

Adorbente, antiadherente, deslizante

f. Aplicación en formulación y tecnología farmacéutica

El dióxido de silicio coloidal es ampliamente utilizado en productos farmacéuticos, cosméticos y de comida. Su tamaño de partícula tan pequeño y su alta área de contacto superficial le dan las características deseadas de fluidez en polvos secos en un número de procesos.

El dióxido de silicio coloidal también es utilizado para estabilizar emulsiones y como agente suspensorio en preparaciones semisólidas. El grado de viscosidad incrementa dependiendo de la polaridad del líquido. La viscosidad no depende de la temperatura.

Tabla XV. Uso y concentración Dióxido de Silicio Coloidal USP

Uso	Concentración (%)
Aerosoles	0.5 – 2
Estabilizador de Emulsiones	1 – 5
Deslizante	0.1 - 0.5
Agente Suspensorio	2 – 10

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

g. Descripción

El dióxido de silicio coloidal es una silica submicroscópica con un tamaño de partícula de alrededor de 15nm. Es liviano, libre, de color blanco, inodoro, sin sabor, polvo amorfo.

h. Especificaciones farmacopéicas

Tabla XVI. Especificaciones farmacopéicas Dióxido de Silicio Coloidal USP

Ensayo	USPNF XVII
Identificación	+
pH	3.5 – 4.4
Perdida en Secado	≤ 2.5%
Perdida por Ignición	≤ 2.0%
Metales Pesados	--
Cloro	--

Fuente: The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske. (3)

i. Propiedades típicas

- Peso Molecular 60.08
- Flujo: 35.52% (Índice de Carr de Compresibilidad)
- Tamaño de Partícula: 7 – 16 nm
- Índice refractario: 1.46
- Solubilidad: parcialmente insoluble en solventes orgánicos, agua, ácidos, excepto en ácido hidrofúrico. Soluble en soluciones de hidróxido alcali. Forma una dispersión coloidal con el agua

j. Estabilidad y condiciones de almacenamiento

El dióxido de silicio coloidal es higroscópico, pero absorbe grandes cantidades de agua sin volverse líquido. Cuando utilizado en un sistema acuoso a un pH entre 0-7.5 efectivamente aumenta la viscosidad del sistema. Sin embargo a un pH mayor de 7.5 las propiedades de aumento de densidad se reducen y a mayor de 10.7 forma silicatos.

El dióxido de silicio coloidal debe de ser almacenado en un contenedor bien cerrado.

k. Incompatibilidades

Incompatible con preparaciones de dietilstilbestrol.

l. Seguridad

El dióxido de silicio coloidal es ampliamente utilizado en productos farmacéuticos orales y tópicos y generalmente se trata como un excipiente no tóxico y no irritante. Sin embargo inyecciones subcutáneas pueden causar reacciones del tejido.

m. Precauciones de manejo

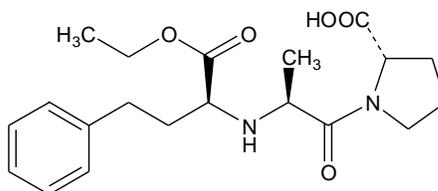
Precauciones normales, apropiadas a la circunstancias y cantidades manejadas. Protección de ojos y guantes son recomendados.

Se deben tomar medidas para no inhalar el polvo, utilizando mascar o respirador. La inhalación puede causar irritación en la vía respiratoria, pero no es asociado con la fibrosis pulmonar. (3)

2.4.2 Principios activos

2.4.2.1 Enalapril maleato

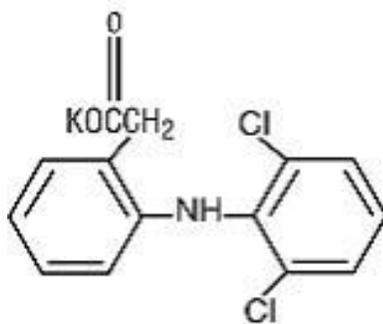
- Caracteres generales: polvo cristalino casi blanco. Funde aproximadamente a 144 °C. Prácticamente insoluble en solventes orgánicos no polares; poco soluble en solventes orgánicos medianamente polares; moderadamente soluble en agua; soluble en alcohol; fácilmente soluble en metanol y en dimetilformamida. (5)
- Fórmula molecular: $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$
- Peso molecular: 492,5
- Nombre químico: (Z)-2-Butenodioato de (S)-1-[N-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina. [76095-16-4].
- Almacenamiento: conservar en envases bien cerrados.
- Estructura molecular:



2.4.2.2 Diclofenaco Potásico

El diclofenaco es un medicamento inhibidor relativamente no selectivo de la ciclooxigenasa y miembro de la familia de los antiinflamatorios no esteroides indicado para reducir inflamaciones y como analgésico, pues reduce dolores causados por heridas menores y dolores tan intensos como los de la artritis. También se puede usar para reducir los cólicos menstruales.

- Las tabletas comprimidas de Diclofenaco Potásico contienen no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad declarada de diclofenaco potásico. (5)
- Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$
- Peso molecular: 334.24 g/mol
- Representación porcentual: C 56.78%, H 3.74%, N 4.73%, O 10.80% (Datos para Diclofenaco)
- Solubilidad: menor solubilidad 0.10000000149 mg/ ml, considerado con baja solubilidad y alta permeabilidad.
- pH: entre 7.0 y 8.5 en una solución acuosa al 1%
- Almacenamiento: conservar en envases impermeables, resistentes a la luz y almacenar a temperatura ambiente controlada
- Estructura molecular:



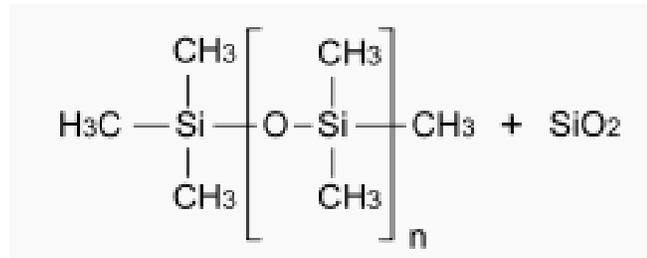
2.4.2.3 Simeticona

La simeticona es un medicamento que permite que las burbujas en el estómago e intestinos se unan más fácilmente, lo cual permite un pasaje más fácil de gases. Se usa para aliviar la presión dolorosa causada por los gases excesivos en el estómago y los intestinos. Este gas puede ocurrir debido a muchas circunstancias, incluyendo al tragar aire, indigestión, úlceras, síndrome del intestino irritable, diverticulosis, y después de cirugía.

Aunque no ha sido aprobado por la FDA, simeticona se ha sido usado para tratar cólico en los infantes. La simeticona podría también usarse para propósitos diferentes a los que están incluidos en esta guía del medicamento.

(5)

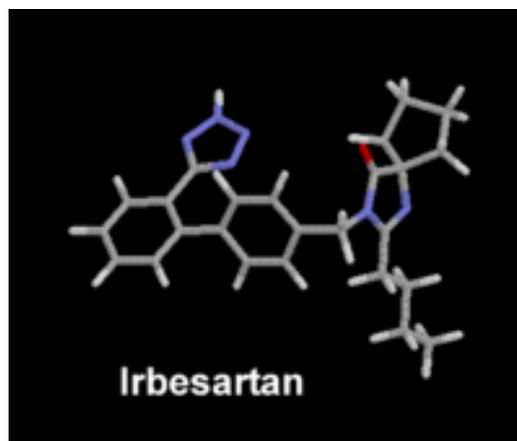
- Estructura molecular:



2.4.2.4 Irbesartan

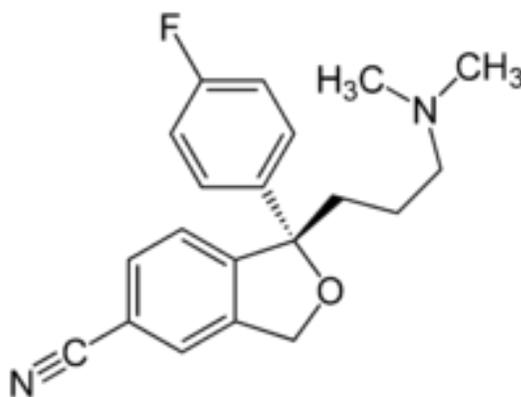
El irbesartán es un medicamento usado con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Su acción sobre la presión arterial la ejerce como antagonista del receptor de la enzima angiotensina II, es un antagonista no-peptídico con efectos de larga duración. (5)

- Fórmula molecular: $C_{22}H_{23}N_6O$
- Peso molecular: 428.53 mg/dl
- Nombre químico: 2-butil-3-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)benzil] -1,3-diazaspiro [4.4] non-1-en-4-ona
- Estructura molecular:



2.4.2.5 Escitalopram

- Fórmula molecular: $C_{20}H_{21}FN_2O$
- Peso molecular: 324.392 g/mol
- Representación porcentual: C 74.05%, H 6.52%, F 5.86%, N 8.64%, O 4.93%
- Solubilidad: 10 mg/ ml, catalogado como altamente soluble y altamente permeable
- Almacenamiento: conservarlo en un área fresca, en un contenedor bien cerrado
- Estructura molecular:



2.5 Tipos de compresión

La compresión tiene por objeto dar forma estable a sustancias polvorosas o previamente granuladas y es un fenómeno de contacto que se consigue aproximando fuertemente las partículas para la fuerza de atracción molecular.

(1)

Hay tres métodos:

- Compresión directa
- Granulación seca
- Granulación húmeda

Compresión directa: es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca. (1)

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; está comprendido de tres pasos:

- a. Tamizado o molienda
- b. Mezcla final
- c. Compresión

Granulación seca: también llamada granulación por aglomeración o precompresión. Consiste en comprimir previamente los polvos, generalmente secos, para formar el aglomerado llamado lingotes o briquetas, que al triturarlo dará el granulado para la compresión final que se podrá comprimir con mayor facilidad. (1) Este método se usa:

- Para sustancias sensibles a la humedad
- Para sustancias sensibles a calor
- Para mejorar el tiempo de desintegración
- Para mejorar la solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhidras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen

Este proceso requiere de 6 pasos:

- a. Mezcla
- b. Pre-compresión
- c. Molienda
- d. Tamizado
- e. Mezcla final
- f. Compresión

Granulación húmeda: la granulación húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partícula y mejorar las propiedades de flujo. Este método consiste en humedecer la mezcla por granular. Se efectúa con sustancias estables al calor y la humedad. Se puede utilizar agua o solvente no acuoso dependiendo de la sustancia.

Un granulado ideal debe ser homogéneo en el tamaño y contener de un 10 a 15 por ciento de finos, que son necesarios para llenar los espacios entre los gránulos, mayor cantidad causa variación de peso y laminación de las tabletas comprimidas. (1)

La forma más compleja de este proceso consiste de 7 pasos:

- a. Mezcla
- b. Amasado
- c. Granulado
- d. Secado
- e. Rectificado
- f. Mezcla final

2.6 Método de validación

2.6.1 Controles físico químicos

Los controles físico químicos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

- a. **Peso:** es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz, el cual se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso.
- b. **Dimensión:** las dimensiones, en el caso de los comprimidos, no sólo son importantes para reproducir tabletas comprimidas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrá emplear determinados componentes de envasado.
- c. **Desintegración:** la prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas.
- d. **Dureza:** esta prueba evalúa la fuerza requerida para romper una tableta comprimida, al aplicar sobre esta una fuerza diametral. Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son:
 - Kilogramos fuerza
 - Strong-Cobb (1.6 veces 1 kilogramo de fuerza)

La resistencia del comprimido al quebrantamiento, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización depende de su dureza.

- e. Friabilidad: esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas comprimidas a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento durante el envase, en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso.
- f. Disolución: es una prueba in vitro, que evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución, a una temperatura adecuada, en un medio pre-establecido bajo condiciones controladas. (5)

2.6.2 Parámetros de control en el proceso

Fase de granulado sin lubricar

- Mezcla del principio activo
- Tamaño del gránulo
- Densidad aparente

Fase de granulado lubricado

- Mezcla del principio activo y de los excipientes
- Tamaño del granulado
- Densidad aparente
- Angulo de reposo
- Contenido de agua

Fase de compresión

- Aspecto
- Dimensiones
- Uniformidad de peso
- Concentración de Principio Activo
- Uniformidad de contenido de Principio Activo
- Disolución
- Desintegración
- Dureza
- Friabilidad
- Contenido de agua

2.7 Investigación y Desarrollo

2.7.1 Investigación y desarrollo experimental

La investigación y el desarrollo experimental (I&D) comprenden el trabajo creativo llevado a cabo de forma sistemática para incrementar el volumen de conocimientos, incluido el conocimiento del hombre, la cultura y la sociedad, y el uso de esos conocimientos para crear nuevas aplicaciones.

El término investigación y desarrollo engloba tres actividades: investigación básica, investigación aplicada y desarrollo experimental. (4)

- **La investigación básica:** esta consiste en trabajos experimentales o teóricos que se emprenden principalmente para obtener nuevos conocimientos acerca de los fundamentos de los fenómenos y hechos observables, sin pensar en darles ninguna aplicación o utilización determinada.
- **La investigación aplicada:** esta consiste también en trabajos originales realizados para adquirir nuevos conocimientos; sin embargo, está dirigida fundamentalmente hacia un objetivo práctico específico.
- **El desarrollo experimental:** consiste en trabajos sistemáticos que aprovechan los conocimientos existentes obtenidos de la investigación y/o la experiencia práctica, y está dirigido a la producción de nuevos materiales, productos o dispositivos; a la puesta en marcha de nuevos procesos, sistemas y servicios, o a la mejora sustancial de los ya existentes.

La investigación y desarrollo engloba tanto la I&D formal realizada en los departamentos de I&D así como la I&D informal u ocasional realizada en otros departamentos. (4)

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Variables

Independientes

- Equipo lote piloto
- Área de fabricación
- Personal
- Materia prima
- Parámetros materia prima
- Tamaño del lote

Dependientes

- Equipo lote industrial
- Porcentaje de aglutinante
- Tamaño de gránulo
- Temperatura de secado
- Tiempo de secado
- Tiempo de granulación
- Tamaño tamices de refinado

3.2 Delimitación del campo de estudios

El proyecto tuvo como objetivo la formulación y desarrollo de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos. Su aplicación se evaluó en aquellos productos con mayor volumen de producción y venta ya que así se tendría un mayor impacto desde el punto de vista económico. Así también se evaluó en productos que durante la elaboración del proyecto presentaron problemas en el proceso de escalonamiento a lote industrial por las características del principio activo.

3.3 Recursos humanos

Las personas que son necesarias para la ejecución del proyecto son:

- Asesor-Supervisor Docente: Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
- Estudiante de EPS (pasante o epistas): Otto Raúl Torres Wohlers
- Director de la unidad de EPS: Inga. Norma Ileana Sarmiento Zeceña
- Director de Escuela de Ingeniería Química: Ing. William Guillermo Álvarez Mejía
- Asesor Técnico: Lcda. Ingrid Bautista (Gerente Departamento de Investigación y Desarrollo)
- Gerencia General de Laboratorios Lamfer: Lcda. Judith de Lammens
- Personal dentro de la empresa que se vea involucrado.

3.4 Recursos materiales

El equipo y material que será indispensable para el desarrollo del proyecto es el siguiente:

- Excipientes
- Principio activo
- Balanza
- Batidora (Lote piloto)
- Malla No. 20 y No. 8
- Probeta
- Refinador (Tornado)
- Rotogranulador
- Lecho fluido
- Termobalanza
- Equipo para pruebas físicas de tabletas comprimidas
- Computadora (monitor, teclado, mouse, cpu y ups)
- Impresora
- Envases para retención de muestras

3.5 Técnica cualitativa o cuantitativa

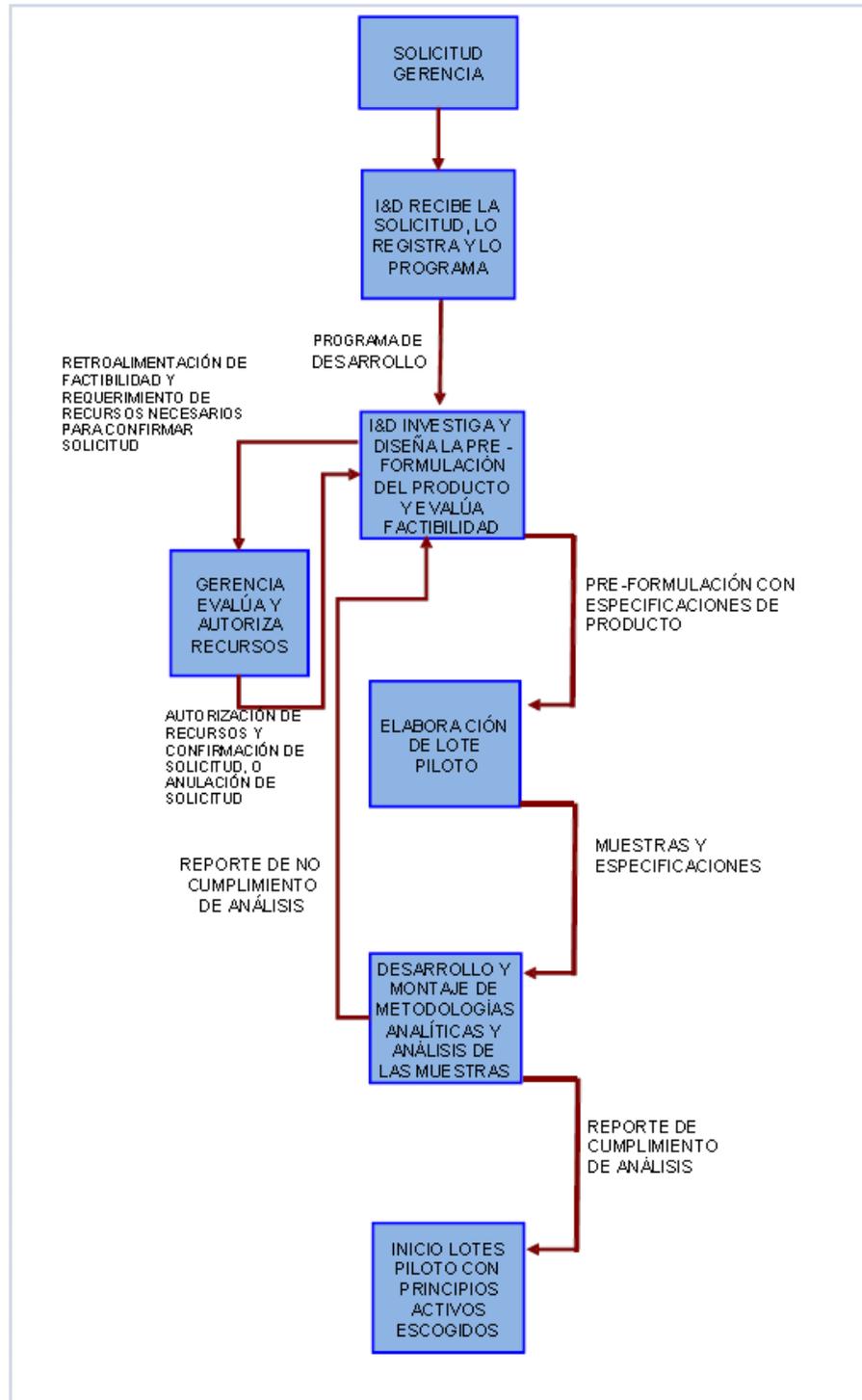
- Granulometría
- Densidad aparente
- Densidad consolidada
- Índice de compresibilidad
- Relación de Hausner
- Ángulo de reposo

3.6 Recolección y ordenamiento de la información

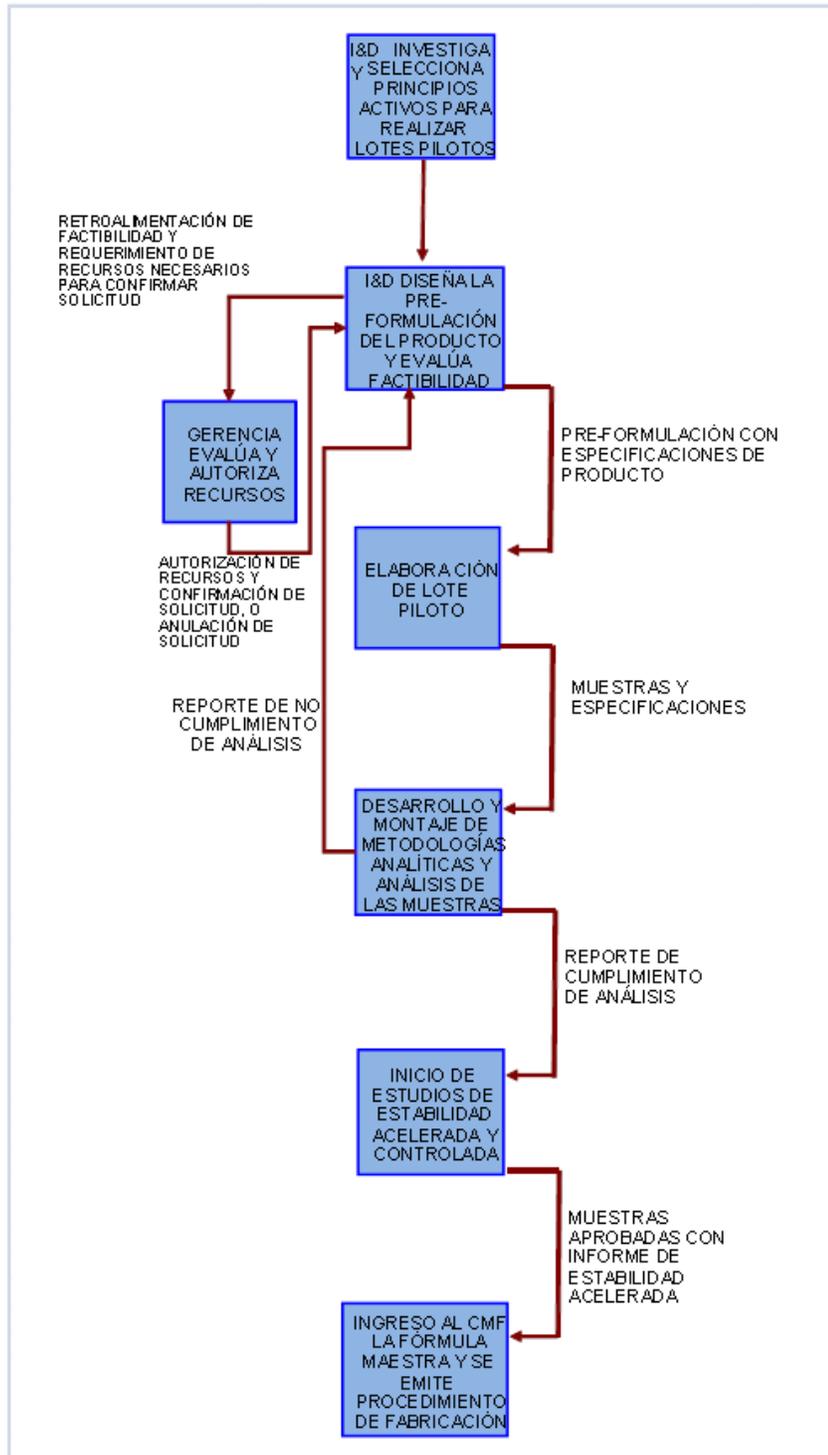
El desarrollo del excipiente se realizó de acuerdo con el procedimiento, establecido por el departamento de investigación y desarrollo, de elaboración de productos nuevos. Se realizaron los lotes piloto, tipo batch, a los cuales se le realizaron pruebas para evaluar sus parámetros reológicos por los cuales se determinó el prototipo de excipiente a utilizar en la siguiente etapa. Una vez el excipiente cumplió se procedió a realizar los lotes piloto con los principios activos seleccionados a los cuales se les realizó sus respectivas pruebas fisicoquímicas, químicas y organolépticas.

Los procedimientos son ilustrados en los flujogramas siguientes.

3.6.1 Flujograma elaboración excipiente



3.6.2 Flujograma elaboración lotes pilotos



3.6.3 Pruebas realizadas a excipiente

- Contenido de agua
- Granulometría
- Ángulo de reposo
- Densidad

3.6.4 Pruebas realizadas a tabletas recubiertas comprimidas

- Aspecto
- Dimensiones
- Uniformidad de peso
- Concentración de principio activo
- Uniformidad de contenido de principio activo
- Disolución
- Desintegración
- Dureza
- Friabilidad
- Contenido de agua

3.7 Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

En la primera etapa del diseño del excipiente se determinó la composición de sus componentes y el proceso para su obtención.

La selección de componentes se realizó atendiendo a las propiedades de flujo y compresibilidad de los componentes y su costo. Ambos requisitos son necesarios en un excipiente para compresión directa; en este sentido, se esperó obtener a partir de la asociación propuesta una o varias composiciones definidas, en las que ambas propiedades se complementan y confieren al producto final un comportamiento optimizado en lo referente a las especificaciones requeridas y exigibles a un buen excipiente de compresión directa.

3.7.1 Prototipos excipiente

Para determinar el porcentaje de cada uno de los componentes (Lactosa y Almidón) en la composición final del excipiente se realizaron mezclas de 25, 50, y 100% de Lactosa Monohidratada y la correspondiente cantidad hasta el 100% de la mezcla de Almidón. Estas fueron sometidas a un proceso de granulación por vía húmeda utilizando como aglutinante una solución de PVP al 26% hasta agregar el 6% sobre peso de esta. Esto con el objetivo de que el granulado cumpliera con sus parámetros reológicos.

Tabla XVII. Composición prototipos de excipiente

Prototipo	Almidón de Maiz USP %	Lactosa Monohidrato Mesh 200 %	Polivinil Pirrolidona (PVP K-30)
a	0	100	6%
b	50	50	6%
c	75	25	6%

3.7.2 Resultados experimentales de los prototipos

3.7.2.1 Parámetros reológicos de excipiente

a. Ángulo de reposo (método dinámico)

En la tabla se exponen los valores medios de tres determinaciones de ángulo de reposo, para los 3 prototipos de excipiente estudiados.

Tabla XVIII. Valores determinados de ángulo de reposo en prototipos de excipiente

Prototipo	Altura Cono	Radio	Resultado	Interpretación
a	30	44.5	33.99	Bueno
b	29	44.5	33.09	Bueno
c	31.5	44.5	35.29	Adecuado

Fuente: Datos experimentales, ángulo de reposo.

Los criterios de aptitud a fluir basados en el ángulo de reposo son los siguientes:

Tabla XIX. Criterios de aptitud basados en el ángulo de reposo

Aptitud al flujo	Ángulo de Reposo (°)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Adecuado	35 – 40
Aceptable	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muy Pobre	56 – 65
Extremadamente Pobre	>65

Fuente: Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Colombo. (1)

Los resultados obtenidos para los diferentes prototipos estudiados muestran las diferencias existentes respecto a la capacidad de fluir de los mismos. El prototipo con mayor proporción de almidón (“c”) presenta una aptitud adecuada, sin embargo, para los fines del estudio se requiere que el excipiente tenga un flujo de bueno a excelente.

b. Índice de compresibilidad e índice de Hausner

Los resultados de los ensayos obtenidos de ambos índices se exponen en la tabla a continuación:

Tabla XX. Valores determinados de índice de compresibilidad e índice de Hausner en prototipos de excipiente

Prototipo	IC	IH	Interpretación
a	14	1.17	Bueno
b	18	1.23	Adecuado
c	21	1.26	Aceptable

Fuente: Datos experimentales, índice de compresibilidad e índice de Hausner.

Los criterios de valoración para ambos índices son los siguientes:

Tabla XXI. Criterios de aptitud basados en el índice de compresibilidad e índice de Hausner

Índice de compresibilidad (%)	Aptitud al flujo	Índice de Hausner
1 – 10	Excelente	1.00 – 1.11
11-15	Bueno	1.12 – 1.18
16-20	Adecuado	1.19 – 1.25
21-25	Aceptable	1.26 – 1.34
26-31	Pobre	1.35 – 1.45
32-37	Muy Pobre	1.46 – 1.49
>38	Extremadamente Pobre	>1.60

Fuente: Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Colombo. (1)

Los resultados experimentales obtenidos a partir de los diferentes prototipos estudiados sugieren que el índice de compresibilidad para el prototipo “a” es el de mejor aptitud. Mientras que el prototipo “c” que es el que tiene mayor composición de Almidón de Maíz muestra una aceptable aptitud.

c. Granulometría

En las siguientes tablas se exponen las cantidades en gramos retenidas en cada malla al realizar las determinaciones de granulometría para los 3 prototipos estudiados.

Prototipo "a"

Tabla XXII. Valores determinados de granulometría en prototipo de excipiente "a"

Malla	Retenido peso neto (g)	Retenido (%)	Retenido acumulado (%)
20	6.15	24.60	24.60
30	3.40	13.60	38.2
40	6.85	27.40	65.60
60	5.45	21.80	87.4
80	0.65	2.6	90
Finos	0.13	0.52	90.52

Fuente: Datos experimentales, granulometría.

Prototipo “b”

Tabla XXIII. Valores determinados de granulometría en prototipo de excipiente “b”

Malla	Retenido peso neto (g)	Retenido (%)	Retenido acumulado (%)
20	3.80	15.20	15.20
30	2.22	8.88	24.08
40	2.43	9.72	33.80
60	4.62	18.48	52.28
80	2.78	11.12	63.40
Finos	7.98	31.92	95.32

Fuente: Datos experimentales, granulometría.

Prototipo “c”

Tabla XXIV. Valores determinados de granulometría en prototipo de excipiente “c”

Malla	Retenido peso neto (g)	Retenido (%)	Retenido acumulado (%)
20	2.35	9.90	9.90
30	2.76	11.63	21.53
40	1.88	7.92	29.45
60	5.08	18.48	47.93
80	3.23	21.40	69.33
Finos	6.44	21.13	90.46

Fuente: Datos experimentales, granulometría.

El ensayo de granulometría permite conseguir información precisa en relación a la distribución de las partículas en función de su tamaño. Los resultados obtenidos en la granulometría nos permitió determinar la distribución de partículas dentro de los prototipos, encontrando que el que mejor resultados proporcionó es el prototipo “a” ya que presenta menor cantidad de polvos finos y el 65% del granulado está distribuido entre las mallas 20, 30 y 40. Esto confirma sus características de flujo y compresibilidad para poder utilizarse en mezclas de compresión directa.

3.7.3 Evaluación de productos susceptibles al cambio del excipiente

Tabla XXV. Productos con mayor volumen de venta susceptibles al cambio

Fórmula genérica	Puesto x un.	% x un.	Susceptible al Cambio	A Compresión Directa	Cambio a Excipiente
Diclofenaco Sódico 50 mg	1	6.59%	x	x	
Aceta+Clor+Dext+Fenilf+Cafe 50 Tab	2	5.44%			
Diclofenaco Potásico 50 mg	3	4.64%	x	x	
Acetaminofén 500 mg Tab	4	3.57%			
Carbonato de Calcio 600 mg	5	3.52%			
Diclofenaco Sódico 50 mg	1	6.59%	x	x	
Aceta+Clor+Dext+Fenilf+Cafe	2	5.44%			
Diclofenaco Potásico 50 mg	3	4.64%	x	x	
Acetaminofén 500 mg Tab	4	3.57%			
Carbonato de Calcio 600 mg	5	3.52%			
Diazepam 5 mg	6	2.61%	x	x	
Alprazolam 0.50 mg	7	2.44%	x	x	
Glibenclamida 5 mg	8	2.23%	x		x
Ácido Fólico 5 mg	9	2.22%	x	x	
Enalapril maleato 5 mg	10	2.04%	x	x	
Alopurinol 300 mg	11	1.92%			
Trimeto 160mg+ Sulfa 800mg	14	1.66%			
Bromuro de Otilonio 40 mg	15	1.59%	x	x	
Clonazepam 2 mg	16	1.30%			
Metocarbamol 500 mg	17	1.25%			
Acetaminofén 80 mg	18	1.18%			
Cefadroxilo 500 mg	20	1.12%	x		x

Tabla XXVI. Evaluación de productos con mayor volumen de venta susceptibles al cambio

Fórmula Genérica	Tiempo de Vida Útil	Evaluación
Diclofenaco Sódico 50 mg	5 años	Debido a que un 75% del peso de la tableta comprimida es de excipientes, estos influyen directamente en sus características físicas. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Diclofenaco Potásico 50mg	3 años	Debido a que un 75% del peso de la tableta comprimida es de excipientes, estos influyen directamente en sus características físicas. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Diazepam 5 mg	3 años	Debido a que un 95% del peso de la tableta comprimida es de excipientes, estos influyen directamente en sus características físicas. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Alprazolam 0.50 mg	3 años	Debido a que un 99.9% del peso de la tableta comprimida es de excipientes, estos influyen directamente en sus características físicas. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Glibenclamida 5 mg	3 años	Ya se comprime por un proceso de compresión directa. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Ácido Fólico 5 mg	4 años	Debido a que un 95% del peso de la tableta comprimida es de excipientes, estos influyen directamente en sus características físicas. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Enalapril maleato 5 mg	2 años	Su proporción de peso de principio activo respecto al peso de la tableta comprimida y su tiempo de vida útil lo hace el candidato ideal para iniciar los estudios con el excipiente prototipo.
Bromuro de Otilonio 40 mg	3 años	Debido a que un 60% del peso de la tableta comprimida es de excipientes, estos influyen directamente en sus características físicas. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.
Cefadroxilo 500 mg	3 años	Ya se comprime por un proceso de compresión directa. Su tiempo de vida útil no permite que sea un candidato inmediato para el cambio.

Tabla XXVII. Evaluación de productos con problemas en proceso susceptibles al cambio

Fórmula Genérica	Evaluación
Irbersartan 300mg tableta comprimida	El costo de la formulación sin excipiente es alto por el proceso de pre-compresión, debido a que para obtener un producto que cumpliera con los parámetros de dureza y friabilidad, se debía pre-comprimir el producto de 3-4 veces. Por lo anterior se decidió reformular dicho producto utilizando el excipiente prototipo "a".
Simeticona 40mg tableta comprimida masticable	El producto presentaba problemas tanto de costo, como problemas en el proceso, debido a que por ser una materia prima líquida y oleosa, dificulta su incorporación a los excipientes, por lo que dentro de la formulación tenemos materias primas que proporcionan un sabor picante, además el granulado que se obtiene tiene características porosas, proporcionándonos durezas bajas susceptibles al rompimiento. Por lo anterior se decidió realizar pruebas para reformular dicho producto utilizando el prototipo "a".

3.7.4 Resultados de lotes con excipiente

3.7.4.1. Parámetros reológicos de lotes con excipiente

Tabla XXVIII. Valores determinados de parámetros reológicos de lotes con excipiente

Producto/ Parámetro	Enalapril BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Ángulo de Reposo	42.56	36.72	35.43	41.2	34
IH	1.27	1.22	1.19	1.26	1.26
IC	21.43	19.20	17.86	20.79	18.25

Fuente: Datos experimentales, parámetros reológicos.

Tabla XXIX. Interpretación valores determinados de parámetros reológicos de lotes con excipiente

Producto/ Parámetro	Enalapril BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Ángulo de Reposo	Aceptable	Adecuada	Adecuado	Aceptable	Bueno
IH	Aceptable	Adecuado	Adecuado	Aceptable	Aceptable
IC	Aceptable	Adecuado	Adecuado	Aceptable	Aceptable

Fuente: Datos experimentales, interpretación parámetros reológicos.

3.7.4.2. Parámetros farmacotécnicos de lotes con excipiente

a. Especificaciones farmacotécnicas Enalapril Maleato 5 mg

Tabla XXX. Especificaciones farmacotécnicas Enalapril Maleato

Análisis físico	
Organoléptico	Tableta comprimida redonda de color naranja con bisectriz
Punzón	7/32"
Variación de peso	102 mg +/- 6%
Dureza	No menor a 2 Kg/f
Friabilidad	Menor de 1%
Análisis químico	
Enalapril Maleato	5 mg / tableta comprimida (90-110%)
Disolución Irbersartan	Cada unidad debe ser mayor o igual a Q +5%; donde Q = 80%

Fuente: Maestro de Manufactura. Laboratorios Lamfer.

b. Especificaciones farmacotécnicas Simeticona 40 mg

Tabla XXXI. Especificaciones farmacotécnicas Simeticona

Análisis físico	
Organoléptico	Tableta comprimida masticable redonda de color blanco cremoso, sabor dulce con bisectriz.
Punzón	7/16
Variación de peso	452 mg +/- 5%
Dureza	No menor a 4.0 Kg/f
Friabilidad	Menor de 1%
Análisis químico	
Simeticona	40 mg / tableta (85-115%)

Fuente: Maestro de Manufactura. Laboratorios Lamfer.

c. Especificaciones farmacotécnicas Irbersartan 300 mg

Tabla XXXII. Especificaciones farmacotécnicas Irbersartan

Análisis físico	
Organoléptico	Tableta comprimida redonda de color blanco con bisectriz
Variación de peso	700 mg +/- 5%
Dureza	No menor a 4 Kg/f
Friabilidad	Menor de 1%
Análisis químico	
Irbersartan	300 mg / tableta (90-110%)
Disolución Irbersartan	Cada unidad debe ser mayor o igual a Q +5%; donde Q = 80%

Fuente: Maestro de Manufactura. Laboratorios Lamfer.

3.7.4.3. Resultados farmacotécnicos de lotes con excipiente

a. Dureza

En la tabla se presentan los valores del ensayo de dureza realizadas sobre los comprimidos obtenidos de los lotes de los diferentes principios activos y el excipiente a.

Tabla XXXIII. Valores determinados de dureza para lotes con excipiente

Producto	Enalapril LP-BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Promedio	10.60	14.77	12.9	5.13	4.4

Fuente: Datos experimentales, dureza.

Los valores obtenidos de resistencia a la rotura o dureza son aceptables para la elaboración de comprimidos.

b. Friabilidad

En la tabla se exponen los valores correspondientes al ensayo de friabilidad, los ensayos se realizan sobre una muestra de 20 tabletas comprimidas y de acuerdo al método USP vigente, en el cual no pueden ser mayores al 1%.

Tabla XXXIV. Valores determinados de friabilidad para lotes con excipiente

Producto	Enalapril LP-BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Resultado	0.04 %	0.09 %	0.06 %	0.25 %	0.14 %

Fuente: Datos experimentales, friabilidad.

En el presente estudio, los resultados del ensayo de friabilidad obtenidos para los comprimidos elaborados con el prototipo “a”, pueden cualificarse como “satisfactorio” desde el punto de vista del ensayo de friabilidad.

c. Variación de peso

Las tablas a continuación exponen los valores del peso medio de los comprimidos del ensayo de variación de peso.

Tabla XXXV. Valores determinados de variación de peso para lotes con excipiente

Producto	Enalapril LP-BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP- 34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP- 34793
Resultado	102.15 mg	698.0 mg	698.3 mg	455.1 mg	451.8 mg

Fuente: Datos experimentales, variación de peso.

Los resultados obtenidos en este ensayo no muestran diferencias destacables para los comprimidos elaborados con el prototipo de excipiente. Este hecho permite confirmar que, en todos los casos se obtiene unas correctas características de flujo que permiten un llenado uniforme de la matriz.

d. Desintegración

En la tabla se exponen los valores correspondientes al ensayo de desintegración de los comprimidos elaborados a partir del prototipo objeto del estudio.

Tabla XXXVI. Valores determinados de desintegración para lotes con excipiente

Producto	Enalapril LP-BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Resultado	10 min	7 min	6.23 min	N.A	N.A

Fuente: Datos experimentales, desintegración.

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran que el Irbersartan cumple con el tiempo de desintegración menor a 30 minutos. En el caso de la Simeticona este no aplica debido a que es una tableta comprimida masticable.

e. Disolución

En la tabla se exponen los valores correspondientes al ensayo de disolución de los comprimidos elaborados a partir del prototipo objeto del estudio.

Tabla XXXVII. Valores determinados de disolución para lotes con excipiente

Producto	Enalapril LP-BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Promedio	106.25%	94.23%	101.62%	N.A	N.A

Fuente: Datos experimentales, disolución.

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran que el Enalapril e Irbersartan cumplen con el parámetro de disolución establecida en la especificación para cada uno de ellos. En el caso de la Simeticona este parámetro no aplica ya que su efecto es local.

f. Ensayo principio activo

En la tabla se exponen los valores correspondientes al ensayo de cada principio activo de los comprimidos elaborados a partir del prototipo objeto del estudio.

Tabla XXXIII. Valores determinados de ensayo de principio activo para lotes con excipiente

Producto	Enalapril LP-BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Resultado	5.205 mg/Tab 104.10%	308.548 mg/Tab 102.85%	313.47 mg/Tab 104.49%	39.53 mg/Tab 98.83%	45.21 mg/Tab 113.03%

Fuente: Datos experimentales, ensayo de principio activo.

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran que el Enalapril, Irbersartan y Simeticona cumplen con la cuantificación especificada para cada uno de ellos.

3.8 Análisis estadístico

Se requiere de tres lotes consecutivos con resultados aceptables para considerar que el procedimiento de fabricación de las tabletas comprimidas con el nuevo excipiente es válido; si alguno de los tres lotes no es conforme se repetirá la validación hasta tres veces más para tratar de obtener los resultados consecutivos aceptables; en caso contrario no se proseguirán las pruebas hasta la revisión del proceso de fabricación. Para realizar cálculos con datos obtenidos se utilizarán las siguientes ecuaciones:

- Media aritmética

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{N} \quad \text{Ecuación No. 1}$$

En donde:

\bar{X} = Media aritmética

$\sum Xi$ = Sumatoria de conjunto de valores de la variable

N = Número total de valores

- Desviación estándar

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (Xi - \bar{X})^2}{N}} \quad \text{Ecuación No. 2}$$

En donde:

σ = Desviación Estándar

Xi = Valores de la variables

\bar{X} = Media aritmética

N = Número total de valores

3.9 Procedimiento de fabricación

3.9.1 Procedimiento de fabricación del prototipo “a” del excipiente para formas farmacéuticas sólidas.

Lote piloto

Tabla XXXIX. Materiales para la fabricación de un lote piloto del excipiente prototipo “a”

No.	Descripción MP	Cod. CMF	P/2 Kg
1	Lactosa H ₂ O Mesh 200	86	2000.00 g
2	PVP K – 30	325	104.00 g
3	Alcohol Etilico al 95% con Sorbitol	37	400

- a. Tamizar por malla # 20, el no. 1
- b. Mezclar lactosa durante 5 minutos
- c. Granular con Solución de PVP al 26%
- d. Tamizar el granulado húmedo por malla # 8
- e. Secar en el horno a 60°C hasta obtener una humedad de 2 – 3%
- f. Tamizar el gránulo seco por malla # 16

Lote industrial

Tabla XL. Materiales para la fabricación de 50 Kg del excipiente prototipo “a”

No.	Descripción MP	Cod. CMF	P/50 Kg
1	Lactosa H ₂ O Mesh 200	250	46.95 Kg
2	PVP K - 30	325	3.05 Kg
3	Alcohol Etílico al 95% con Sorbitol	86	12.50

- a. Tamizar la Lactosa H₂O Mesh 200 utilizando un molino equipado con una malla #10
- b. Agregar al rotogranulador
- c. Mezclar 2 minutos
- d. Agregar la solución aglutinante de PVP al 26% en Alcohol Etílico al 95%, previamente preparada
- e. Mezclar por 5 minutos o hasta obtener el punto de granulación
- f. Descargar el producto y trasladar al área de secado
- g. Cargar el Lecho Fluido
- h. Secar por 4 minutos a 45°C
- i. Muestrear el granulado para verificar el porcentaje de humedad. La cual debe de ser menor de 2.5%
- j. Descargar el producto y refinar, utilizando un refinador oscilante con malla #10
- k. Tomar una muestra para verificar el porcentaje de humedad y efectuarle la granulometría para su aprobación

3.9.2 Procedimiento de fabricación para la obtención de los productos seleccionados

Enalapril Maleato 5 mg tabletas comprimidas

Tabla XLI. Materiales para fabricar un lote de 100,000 unidades del producto Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida con excipiente prototipo “a”

No.	Descripción MP	Cod. CMF	% x Lote
1	Enalapril Maleato	447	5.17
2	Excipiente (Prototipo “a”)	3698	83.15
3	Croscarmelosa	150	3.94
4	Talco	389	0.99
5	Estearato de Magnesio	181	2.22
6	Aerosil	29	4.53
Peso por tableta comprimida			102.00 mg

- a. Mezclar el 1 y 3, luego tamizar por malla # 20 y mezclar por 5 minutos
- b. Agregar el 2. Mezclar por 5 minutos
- c. Agregar los 4 + 6 tamizados por malla 20 y mezclar por 5 minutos
- d. Agregar 5 previamente tamizado por malla 100. Mezclar por 5 minutos
- e. Comprimir en punzón 7/32”

Irbersartan 300 mg tableta comprimida

Tabla XLII. Materiales para la fabricación de un lote de 25,000 unidades del producto Irbersartan 300 mg tableta comprimida con excipiente prototipo “a”

No.	Descripción MP	Cod. CMF	% x Lote
1	Irbersartan	2541	43.71
2	Almidón de Maíz USP	44	3.71
3	Lactosa H ₂ O Mesh 200 USP	250	8.79
4	Almidón de Maíz USP	44	8.29
5	Croscarmelosa Sódica USP	150	4.29
6	Poloxamer 188	2368	2.57
7	Aerosil 200	29	2.36
8	Excipiente (Prototipo “a”)	3698	25.43
9	Estearato de Magnesio USP	181	0.43
10	Estearato de Magnesio USP	181	0.43
Peso por tableta comprimida			700.00 mg

- a. Preparar solución granuladora, mezclando 2 con agua purificada
- b. Agregar a Mezclador de 25 Kg 1, 3, 4, 6
- c. Mezclar por 15 minutos
- d. Agregar solución granuladora
- e. Secado
- f. Refinar en malla # 12
- g. Tamizar Aerosil 200 y mezclar por 5 minutos
- h. Agregar Excipiente Prototipo y mezclar por 5 minutos

- i. Agregar Estearato de Magnesio USP y mezclar por 3 minutos
- j. Pre-comprimir
- k. Agregar Estearato de Magnesio y mezclar por 3 minutos
- l. Comprimir en punzón ½”.

Simeticona 40mg tableta comprimida masticable

Tabla XLIII. Materiales para la fabricación de un lote de 25,000 unidades del producto Simeticona 40 mg tableta comprimida con excipiente prototipo “a”

No.	Descripción MP	Cod. CMF	% x Lote
1	Simeticona USP	4	9.73
2	Calcio Fosfato Tribásico	96	22.12
3	Glicolato de Almidón Sódico	346	1.99
4	Azúcar Mesh #100	65	6.64
5	Benzoato de Sodio	78	0.40
6	Aspartame	60	0.13
7	PVP K-30	325	8.85
8	Talco	389	1.99
9	Estearato de Magnesio	181	0.22
10	Alcohol Etílico al 95%	37	
11	Excipiente (Prototipo “a”)	3698	47.92
Peso por tableta comprimida			452.00 mg

- a. Tamizar el 2 + 3 por malla #20
- b. Mezclar durante 10 minutos
- c. Agregar lentamente el 1, hasta humectar de forma uniforme
- d. Agregar el 4, 5, 6 y 7
- e. Mezclar durante 10 minutos
- f. Granular con 10 hasta obtener el punto de granulaci3n
- g. Tamizar el granulado h3medo por malla #8
- h. Secar en lecho fluido a 50°C hasta obtener una humedad menor a 2.5%
- i. Tamizar el granulado seco por malla # 16
- j. Agregar el 11 y mezclar por 10 minutos
- k. Agregar el 8, mezclar por 5 minutos
- l. Agregar el 9 previamente pasado por malla # 100
- m. Mezclar por 3 minutos
- n. Comprimir 7/16”.

3.10 An3lisis costo-beneficio

El an3lisis de costo-beneficio es una t3cnica importante dentro del 3mbito de la teor3a de la decisi3n. Pretende determinar la conveniencia de un proyecto mediante la enumeraci3n y valoraci3n posterior en t3rminos monetarios de todos los costos y beneficios derivados directa e indirectamente de dicho proyecto. Este m3todo se aplica a obras sociales, proyectos colectivos o individuales, empresas privadas, planes de negocios, etc., prestando atenci3n a la importancia y cuantificaci3n de sus consecuencias sociales y/o econ3micas.

Los costos est3n asociados a todo tipo de organizaciones, servicios, comercial de manufactura, etc. A continuaci3n algunas clasificaciones:

- Costos de manufactura: se refiere a los costos relacionados con la manufactura de un producto. Contiene usualmente tres elementos básicos:
 - Materiales directos: forman parte del producto final.
 - Mano de obra directa: costos laborales que físicamente pueden ser asignados a la producción de bienes y servicios.
 - Costos Indirectos de fabricación: son aquellos costos relacionados con la producción del bien o servicio que no son materiales directos o mano de obra directa. Se conocen como overhead.
- Costos operativos: son costos relacionados con el área de mercadeo y ventas y de administración.
- Costos financieros: son costos ligados al uso de recursos financieros ajenos, tales como préstamos bancarios, emisiones de bonos, pagarés, etc.

Para el análisis costo-beneficio para el proyecto “Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos” se tomarán en cuenta los costos de manufactura en los que la empresa incurre para la fabricación de un lote de una tableta comprimida de los principios activos escogidos y se hará una comparación entre el costo de la fórmula actual y el de la fórmula con el excipiente desarrollado. Con estos datos se podrá llegar a una conclusión acerca de la conveniencia del proyecto.

3.10.1 Costo prototipo de excipiente

Tabla XLIV. Costo de fabricación de 50 kg de excipiente prototipo “a”

Materia prima	Proceso	Med	Costo por lote
Lactosa H ₂ O Mesh 200 USP	Mezclado/Granulación	g	Q 480.77
Povidona K-30 USP	Mezclado/Granulación	g	Q 250.01
Alcohol Etílico 95% C/Sorbitol	Mezclado/Granulación	L	Q 84.71
Mano de obra	Mezclado/Granulación	Un	Q 19.74
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Granulación	Un	Q 123.50
Mano de obra	Secado	Un	Q 9.53
Gastos indirectos de fábrica	Secado	Un	Q 70.83
		Total	Q 1,039.09

3.10.2 Costo Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida

a. Proceso granulación húmeda

Tabla XLV. Costo de fabricación Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida por proceso de granulación húmeda

Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida			
Materia prima	Tipo	Med	Costo por lote
Enalapril Maleato (5% exceso)	Materia Prima	g	Q 415.31
Lactosa H ₂ O mesh 200 USP	Materia Prima	g	Q 43.01
Croscaramelosa Sódica USP	Materia Prima	g	Q 27.88
Talco USP	Materia Prima	g	Q 0.89
Estearato de Magnesio USP	Materia Prima	g	Q 0.62
Almidón de Maíz USP	Materia Prima	g	Q 31.13
Primogel	Materia Prima	g	Q 6.07
Primogel	Materia Prima	g	Q 6.07
Povidona K-30	Materia Prima	g	Q 40.99
Mano de obra	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 78.95
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 494.02
Mano de obra	Secado	Un	Q 14.30
Gastos indirectos de fábrica	Secado	Un	Q 106.25
Mano de obra	Compresión (Secado de tabletas comprimidas)	Un	Q 418.90
Gastos indirectos de fábrica	Compresión (Secado de tabletas comprimidas)	Un	Q 1,891.27
Total lote (100,000 tabletas comprimidas)			Q 3,089.45
Costo por unidad			Q 0.03

- b. Proceso compresión directa (con prototipo “a”)

Tabla XLVI. Costo de fabricación Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida por proceso de compresión directa

Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida			
Materia prima	Tipo	Med	Costo por lote
Enalapril Maleato (5% exceso)	Materia Prima	g	Q 411.84
Excipiente Prototipo “a”	Materia Prima	g	Q 175.38
Croscaramelosa Sódica USP	Materia Prima	g	Q 55.76
Talco USP	Materia Prima	g	Q 0.45
Estearato de Magnesio USP	Materia Prima	g	Q 5.54
Aerosil	Materia Prima	g	Q 39.02
Mano de obra	Mezclado/Lubricado	Un	Q 59.21
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Lubricado	Un	Q 370.51
Mano de obra	Compresión	Un	Q 167.56
Gastos indirectos de fábrica	Compresión	Un	Q 756.51
Total lote (1000,000 tabletas comprimidas)			Q 2,041.78
Costo por unidad			Q 0.02

- c. Comparación de costos

Tabla XLVII. Comparación de costo por tipo de fabricación de Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida

Proceso	Costo unitario	Costo por lote
Granulación húmeda	Q 0.03	Q 3,089.45
Compresión directa	Q 0.02	Q 2,041.78
Δ	Q 0.01	Q 1,047.67

3.10.3 Costo de Irbersartan 300 mg tableta comprimida

a. Proceso de granulación húmeda

Tabla XLIII. Costo de fabricación Irbersartan 300 mg tableta comprimida por proceso de granulación húmeda

Irbersartán 300mg tableta comprimida			
Materia prima	Tipo	Med	Costo por lote
Irbersartán	Materia prima	g	Q 11,319.71
Almidón de Maíz USP	Materia prima	g	Q 4.88
Lactosa H ₂ O Mesh 200 USP	Materia prima	g	Q 15.74
Almidón de Maíz USP	Materia prima	g	Q 10.88
Croscaramelosa Sódica USP	Materia prima	g	Q 104.54
Poloxamer	Materia prima	g	Q 0.28
Aerosil	Materia prima	g	Q 34.99
Estearato de Magnesio USP	Materia prima	g	Q 1.85
Estearato de Magnesio USP	Materia prima	g	Q 1.85
Mano de obra	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 177.64
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 1,111.54
Mano de obra	Secado	Un	Q 9.53
Gastos indirectos de fábrica	Secado	Un	Q 70.83
Mano de obra	Compresión (Precompresión)	Un	Q 349.08
Gastos Indirectos de Fábrica	Compresión (Precompresión)	Un	Q 1,576.06
Total lote (25,000 tabletas comprimidas)			Q 3,449.07
Costo por unidad			Q 0.14

b. Proceso de granulación húmeda con prototipo “a”

Tabla XLIX. Costo de fabricación Irbersartan 300 mg tableta comprimida por proceso de granulación húmeda

Irbersartán 300mg tableta comprimida			
Materia prima	Tipo	Med	Costo por lote
Irbersartán	Materia prima	g	Q 11,319.71
Almidón de Maíz USP	Materia prima	g	Q 4.88
Lactosa H ₂ O Mesh 200 USP	Materia prima	g	Q 15.74
Almidón de Maíz USP	Materia prima	g	Q 10.88
Croscarmelosa Sódica USP	Materia prima	g	Q 104.54
Poloxamer	Materia prima	g	Q 0.28
Aerosil	Materia prima	g	Q 34.99
Excipiente Prototipo “a”	Materia prima	g	Q 92.47
Estearato de Magnesio USP	Materia prima	g	Q 1.85
Estearato de Magnesio USP	Materia prima	g	Q 1.85
Mano de obra	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 177.64
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 1,111.54
Mano de obra	Secado	Un	Q 9.53
Gastos indirectos de fábrica	Secado	Un	Q 70.83
Mano de obra	Compresión (Precompresión)	Un	Q 172.21
Gastos indirectos de fábrica	Compresión (Precompresión)	Un	Q 777.51
Total (25,000 tabletas comprimidas)			Q 2,566.13
Costo por unidad			Q 0.10

c. Comparación de costos

**Tabla L. Comparación de costo por tipo de fabricación de Irbersartan
300 mg tableta comprimida**

Proceso	Costo unitario	Costo por lote
Granulación húmeda	Q 0.14	Q 3,449.07
Granulación húmeda con prototipo "a"	Q 0.10	Q 2,566.13
Δ	Q 0.04	Q 882.94

3.10.4 Costo de Simeticona 40mg tableta comprimida masticable

a. Formulación actual

Tabla LI. Costo de fabricación Simeticona 40 mg tableta comprimida con formulación actual

Simeticona 40mg tableta comprimida masticable			
Materia prima	Tipo	Med	Costo por lote
Simeticona	Materia prima	g	Q 766.06
Calcio Fosfato Tribásico	Materia prima	g	Q 733.26
Primogel	Materia prima	g	Q 136.61
Lactosa H ₂ O Mesh 200 USP	Materia prima	g	Q 76.80
PVP K-30	Materia prima	g	Q 36.89
Ciclamato de Sodio	Materia prima	g	Q 4.02
Azucar Glass	Materia prima	g	Q 114.96
Propilparaben	Materia prima	g	Q 128.97
Metilparaben	Materia prima	g	Q 16.91
Talco USP	Materia prima	L	Q 1.40
Estearato de Magnesio USP	Materia prima	g	Q 1,125.34
Mano de obra	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 98.69
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 617.52
Mano de obra	Secado	Un	Q 12.39
Gastos indirectos de fábrica	Secado	Un	Q 92.08
Mano de obra	Compresión (Precompresión)	Un	Q 209.45
Gastos indirectos de fábrica	Compresión (Precompresión)	Un	Q 945.63
Total lote (25,000 tabletas comprimidas)			Q 3,481.07
Costo por unidad			Q 0.14

b. Nueva formulación

Tabla LII. Costo de fabricación Simeticona 40 mg tableta comprimida con formulación actual

Simeticona 40 mg tableta comprimida masticable			
Materia prima	Tipo	Med	Costo x Lote
Simeticona USP	Materia prima	g	Q 766.06
Calcio Fosfato Tribásico	Materia prima	g	Q 733.26
Primogel	Materia prima	g	Q 136.61
Azúcar Mesh #100	Materia prima	g	Q 86.22
Benzoato de Sodio	Materia prima	g	Q 10.00
Aspartame	Materia prima	g	Q 33.78
PVP K-30	Materia prima	g	Q 819.73
Talco	Materia prima	g	Q 10.04
Estearato de Magnesio	Materia prima	g	Q 6.15
Alcohol Etílico al 95%	Materia prima	L	Q 2,134.69
Excipiente (Prototipo "a")	Materia prima	g	Q 1,125.34
Mano de obra	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 98.69
Gastos indirectos de fábrica	Mezclado/Granulación/Lubricado	Un	Q 617.52
Mano de obra	Secado	Un	Q 12.39
Gastos indirectos de fábrica	Secado	Un	Q 92.08
Mano de obra	Compresión (Precompresión)	Un	Q 209.45
Gastos indirectos de fábrica	Compresión (Precompresión)	Un	Q 945.63
Total lote (25,000 tabletas comprimidas)			Q 6,201.72
Costo por unidad			Q 0.25

c. Comparación de costos

Tabla LIII. Comparación de costo por tipo de fabricación de Simeticona 40 mg tableta comprimida masticable

Proceso	Costo unitario	Costo por lote
Formulación actual	Q 0.14	Q 3,481.07
Nueva formulación	Q 0.25	Q 6,201.72
Δ	-Q 0.11	-Q 2,720.65

3.10.5 Procedimiento de elaboración de costos

El procedimiento de elaboración de costos para las fabricaciones de los productos en donde se utilizará el excipiente prototipo “a” se implementará en el momento en que los estudios de estabilidad se finalicen y sean ingresados ante las autoridades correspondientes, con el fin de verificar el impacto económico en los productos en estudio. Se realizará de la siguiente forma:

- a. Ingreso de tiempos de fabricación por etapa productiva por medio del módulo de control de piso del sistema ERP.
- b. Por medio de los costos promedio de las materias primas, encontrar el valor de éstas por lote.
- c. Por medio de los costos estándar históricos de fabricación, encontrar el costo por etapa productiva.
- d. Extraer los datos del sistema y realizar una comparación entre los costos de la nueva formulación y la original.

4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos a partir de los lotes pilotos y lotes industriales del excipiente prototipo “a”, son presentados a continuación. Dichos resultados son analizados en la sección de discusión de resultados.

Los diferentes parámetros reológicos estudiados en los prototipos del excipiente para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas indicaron lo siguiente:

Tabla LIV. Valores determinados de ángulo de reposo, índice de compresibilidad e índice de Hausner en prototipos de excipiente

Prototipo	Interpretación de valor		
	Ángulo de reposo	Índice de compresibilidad	Índice de Hausner
a	Bueno	Bueno	Bueno
b	Bueno	Adecuado	Adecuado
c	Adecuado	Aceptable	Aceptable

Además de estos resultados el ensayo de granulometría permitió conseguir información precisa en relación a la distribución de las partículas en función de su tamaño. Los resultados obtenidos en la granulometría nos permitió determinar la distribución de partículas dentro de los prototipos, encontrando que el que mejor resultados proporcionó es el prototipo “a”, ya que

presenta menor cantidad de polvos finos y el 65% del granulado está distribuido entre las mallas 20, 30 y 40. Esto confirma sus características de flujo y compresibilidad para poder utilizarse en mezclas de compresión directa.

Lo expuesto anteriormente indica que el prototipo “a” es el que mejor los cumple, siendo la formulación y procedimiento de este el seleccionado. El prototipo de excipiente seleccionado puede ser considerado apto como vehículo para la formulación de comprimidos de compresión directa que incorporen principios activos de baja dosificación, para productos con problemas de friabilidad que no puedan incluir un aglutinante como la PVP K-30 dentro del proceso de granulación y para productos en los cuales el principio activo es en forma líquida.

Al evaluar la formulación y procesos de los productos sólidos fabricados en Laboratorios Lamfer, de mayor volumen, para identificar aquellos que eran adecuados para integrar el excipiente prototipo en su formulación, se estableció que los susceptibles al cambio eran los siguientes:

Tabla LV. Productos susceptibles a integrar el excipiente prototipo en su formulación

Fórmula genérica	Puesto x unidades	% x unidades
Diclofenaco Sódico 50 mg	1	6.59%
Diclofenaco Potásico 50 mg	3	4.64%
Diazepam 5 mg	6	2.61%
Alprazolam 0.50 mg	7	2.44%
Glibenclamida 5 mg	8	2.23%
Ácido Fólico 5 mg	9	2.22%
Enalapril Maleato 5 mg	10	2.04%
Bromuro de Otilonio 40 mg	15	1.59%
Cefadroxilo 500 mg	20	1.12%
Irbersartan 300 mg	Con problema de escalonamiento a lote industrial.	
Simeticona 40 mg tableta comprimida recubierta	Con problema de escalonamiento a lote industrial.	

La aplicación del excipiente se efectuó en la formulación del producto Enalapril Maleato 5 mg, Irbersartan 300 mg y Simeticona 40 mg. Como resultado se obtuvieron tabletas comprimidas que cumplen las especificaciones y parámetros establecidos y facilitan el proceso de fabricación. Esto es indicado en las siguientes tablas:

Tabla LVI. Valores determinados de ángulo de reposo, índice de compresibilidad e índice de Hausner para lotes de productos con el prototipo “a” del excipiente

Producto/ Parámetro	Enalapril BTA025-10	Irbersartan LP-33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Ángulo de Reposo	Aceptable	Adecuada	Adecuado	Aceptable	Bueno
IH	Aceptable	Adecuado	Adecuado	Aceptable	Aceptable
IC	Aceptable	Adecuado	Adecuado	Aceptable	Aceptable

Tabla LVII. Valores determinados de parámetros farmacotécnicos de lotes de producto con el prototipo “a” del excipiente

Producto/ Parámetro	Enalapril BTA025-10	Irbersartan LP- 33730	Irbersartan LP-34299	Simeticona LP-34792	Simeticona LP-34793
Dureza	10.60	14.77	12.9	5.13	4.4
Friabilidad	0.04 %	0.09 %	0.06%	0.25%	0.14%
Variación de Peso	102.15 mg	698.0 mg	698.3 mg	455.1 mg	451.8 mg
Desintegración	10 min	7 min	6.23 min	N.A.	N.A.
Disolución	106.25 %	94.23 %	101.62 %	N.A.	N.A.
Ensayo principio activo	104.10 %	102.85 %	104.49 %	98.83 %	113.03 %

Luego de desarrollado el excipiente prototipo “a”, se estableció y aprobó el procedimiento de fabricación, el cual fue realizado conjuntamente con el personal del departamento de I&D con el propósito de interesarlos en este tipo de investigaciones y buscar la mejora continua de los procedimientos existentes.

Por medio del sistema ERP utilizado en Laboratorios Lamfer fue posible costear los lotes fabricados en planta de las fórmulas actuales y establecer un costo estándar estimado de las nuevas formulaciones. Esto se hizo mediante los costos estándar históricos de horas hombre y horas fábrica por etapa productiva realizando los cálculos por medio de los tiempos tomados en el control de piso al fabricar los productos seleccionados.

De acuerdo con la información indicada en la siguiente tabla podemos observar los efectos económicos que tuvo la aplicación del excipiente desarrollado en el Ejercicio Profesional Supervisado en los costos de los productos seleccionados.

Tabla LVIII. Efecto económico del cambio de formulación en los productos seleccionados

Producto	Δ Costo Unitario	Δ Costo x Lote
Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida	Q 0.01	Q 1,047.67
Irbersartan 300 mg tableta comprimida	Q 0.04	Q 882.94
Simeticona 40 mg tableta comprimida masticable	-Q 0.11	-Q 2,720.65

La nueva formulación del Enalapril Maleato 5 mg tableta comprimida, hasta ahora desarrollada en su etapa de lote piloto, permitirá una reducción en costos de los lotes a escala industrial de un centavo por unidad o Q1,047.67 al fabricar un lote de 100,000 unidades. Así mismo la reformulación del Irbersartán 300 mg tableta comprimida con el prototipo “a” del excipiente permitió reducir el número de precompresiones de cuatro veces a solamente una, lo cual redujo a menos de la mitad del tiempo total de la etapa de compresión. Esto tuvo un impacto de cuatro centavos por unidad o Q882.84 al fabricar un lote de 25,000 unidades. Por último, la reformulación de la Simeticona 40 mg tableta comprimida masticable incrementó el costo unitario de once centavos por unidad o Q2,720.65 al fabricar un lote de 25,000 unidades, sin embargo esto permitió cumplir con las especificaciones de dureza establecidas y nos permitirá continuar comercializando el producto a un costo competitivo. Por lo antes mencionado se puede decir que se cumplió con el objetivo general del trabajo.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En la sección anterior se presentaron los resultados obtenidos del desarrollo de un excipiente para productos farmacéuticos sólidos en Laboratorios Lamfer, estos fueron analizados y nos llevan a realizar las siguientes observaciones.

Cabe mencionar que durante el desarrollo del EPS se dieron cambios en las condiciones de trabajo que se habían tenido cuando se plantearon los objetivos iniciales, ya que se incrementó la producción. Debido a esto fue necesario programar la fabricación del excipiente prototipo dentro del programa de trabajo de la planta y no en los tiempos muertos que esta tuviera.

El estudio de los prototipos de los excipientes desarrollados muestra, en la tabla XIX, que todos poseen aptitudes de fluidez basados en el ángulo de reposo, de adecuada a buena. El prototipo con mayor proporción de almidón ("c"), presenta una aptitud adecuada, sin embargo para los fines del estudio se requiere que el excipiente tenga un flujo de bueno a excelente, ya que garantizará que la mezcla ayudará a obtener tabletas comprimidas que cumplan con los parámetros físicos como: friabilidad, dureza, variación de peso.

Así mismo se realizaron ensayos de índice de compresibilidad e índice de Hausner y como se mostró en la tabla XXI, los resultados experimentales obtenidos a partir de los diferentes prototipos estudiados, sugieren que el índice de compresibilidad para el prototipo "a", es el de mejor aptitud. Mientras que el prototipo "c", que es el que contiene mayor composición de Almidón de Maíz muestra una aptitud no aceptable para los fines de este estudio.

Por último, la determinación de granulometría para los tres prototipos estudiados, expuestos en las tablas XXIII, XXIV, y XXV, indica que en relación con la distribución de las partículas en función de su tamaño, el que mejor resultados proporcionó es el prototipo “a”, ya que presenta menor cantidad de polvos finos y el 65% del granulado está distribuido entre las mallas 20, 30 y 40. Esto confirma sus características de flujo y compresibilidad para poder utilizarse en mezclas de compresión directa.

Los diferentes parámetros reológicos realizados en los prototipos del excipiente para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas indican que, el prototipo “a”, es el que mejor los cumple, por lo anterior la formulación y procedimiento de éste fue el seleccionado.

Para la selección de los productos en donde se utilizaría el excipiente prototipo “a”, se concentró en aquellos que tienen mayor volumen de producción y venta, ya que con esto se lograba un mayor impacto desde el punto de vista económico, la evaluación es presentada en las tablas XXVI y XXVII. Los productos susceptibles al cambio son aquellos con principios activos de baja dosificación respecto al peso total de la tableta comprimida, estos son: Diclofenaco Sódico 50 mg, Diclofenaco Potásico 50 mg, Diazepam 5 mg, Alprazolam 0.50 mg, Glibenclamida 5 mg, Ácido Fólico 50 mg, Enalapril Maleato 5 mg, Bromuro de Otilonio 40 mg y Cefadroxilo 500 mg.

Además de la consideración de baja dosificación antes mencionada, se debió tomar en cuenta el tiempo de vida útil con que actualmente se comercializan los productos, ya que no tomarlo en cuenta implicaría perder la inversión en los estudios de estabilidad ya realizados. De esta forma el producto que más convenía realizar el cambio de formulación utilizando el excipiente prototipo “a”, era el Enalapril Maleato 5 mg, ya que el estudio de estabilidad

acelerada proporciona dos años de vida útil, lo cual no afectaba, pues ya se comercializa con este tiempo de vida.

Durante el desarrollo del Ejercicio Profesional Supervisado, se revisaron los productos que generaban problemas de diseño al realizar el escalonamiento a lote industrial, encontrándose el Irbersartan 300 mg y la Simeticona 40 mg. Ambos productos para cumplir con los parámetros físicos debían de incorporar procesos adicionales, lo que representaba un incremento en su costo.

La modificación en la formulación del Irbersartan 300 mg a una con el excipiente prototipo “a”, logró solucionar los problemas presentados debido a que dicho excipiente mejoró las características reológicas de la mezcla final, reduciendo a una precompresión.

Para el producto Simeticona 40 mg, el gránulo que se forma en el proceso es inadecuado para lograr una compactación que permita llegar a la dureza adecuada de la tableta comprimida. Para solucionar esto, se reformuló agregando el excipiente prototipo “a”, con el cual se obtienen resultados satisfactorios para dicho parámetro.

De acuerdo con los resultados de la tabla XLVIII, LI evidencia que la utilización del excipiente en las nuevas formulaciones del Enalapril Maleato 5 mg y Irbersartan 300 mg permite reducción de costos en los productos seleccionados, el cual era el objetivo general del Ejercicio Profesional Supervisado. Los resultados en el caso de la Simeticona 40 mg, mostrados en la tabla LIV, indican un aumento en el costo, sin embargo nos permite seguir comercializando el producto a nivel institucional y venta privada.

6. LOGROS OBTENIDOS

1. Se alcanzó la reducción de costos en los procesos de los productos seleccionados, así como una simplificación en su procedimiento.
2. Se desarrolló un excipiente genérico para ser utilizado en nuevas formulaciones de formas farmacéuticas sólidas con principios activos de baja concentración.
3. Se solucionan los problemas de escalonamiento en productos con problemas de diseño.
4. Conocimiento del proceso de fabricación de comprimidos por compresión directa y su diferencia respecto al proceso de compresión por granulación húmeda.
5. Trabajo conjunto con el personal del departamento de investigación y desarrollo de la empresa donde se realizó el Ejercicio Profesional Supervisado.
6. Establecimiento del procedimiento de costo de impacto económico del cambio de formulación utilizando el excipiente prototipo "a".
7. Creación de la plaza de Coordinador de Mejora Continua en Laboratorios Lamfer que actualmente ocupa el investigador.

8. Inicio para futuras investigaciones en el campo de desarrollo de excipientes tecnoprocesados.

CONCLUSIONES

1. Se logró alcanzar la reducción de costos en los productos seleccionados, fabricándolos con un excipiente de bajo costo y se mejoró el problema en el proceso de escalamiento a lote industrial.
2. El desarrollo experimental de un excipiente, para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos, fue alcanzado al granular lactosa H₂O mesh 200, utilizando como aglutinante una solución de povidona K-30 al 26% y tamizarla a un tamaño de gránulo adecuado. Esto permite la obtención de un prototipo "a" de excipiente que cumple con los parámetros reológicos, lo cual indica que es apto para su utilización en formulación de comprimidos por compresión directa y así pasar a la siguiente etapa del mismo: estudio del comportamiento del prototipo "a" en las fórmulas de tabletas comprimidas.
3. Se seleccionó el Enalapril Maleato 5 mg como primer producto para aplicar el excipiente prototipo en su formulación, ya que la presencia de su principio activo se encuentra en baja dosificación respecto al peso total de la tableta comprimida. El estudio de estabilidad acelerada tiene dos años de vida útil después de su fabricación, lo que no afectaba, pues actualmente este producto se está comercializando con este tiempo de vida.

4. Los resultados farmacotécnicos obtenidos al aplicar el cambio de formulación en el Enalapril Maleato 5 mg indica que es apto como vehículo para la formulación de comprimidos que incorporan principios activos a baja dosificación.

5. El análisis costo-beneficio indica que el proyecto creó beneficio en términos económicos a Laboratorios Lamfer, al disminuir los costos de la formulación del Enalapril Maleato 5 mg y el Irbersartan 300 mg. A pesar de que el costo de fabricación de la Simeticona 40 mg aumentó, el beneficio recae en que este producto podrá continuar siendo comercializado.

RECOMENDACIONES

1. Proceder con la implementación del excipiente prototipo en la formulación de los productos seleccionados y realizar el análisis costo-beneficio.
2. Comprar un equipo de compresión para el laboratorio de investigación y desarrollo, que permitirá graduar la fuerza al realizar la compresión para determinar la representación de Heckel. Esto permitirá también la interpretación de los mecanismos de unión interparticulares en un proceso de compresión.
3. Realizar una revisión general de otros productos en forma de tableta comprimida de mayor volumen de fabricación, para evaluar cuáles son susceptibles al cambio de formulación.
4. Continuar la investigación en el campo de los excipientes tecnoprocesados, que pueda ser realizado por otro estudiante en el Ejercicio Profesional Supervisado.
5. Una vez realizados los cambios de fórmula ante el Ministerio de Salud se deberá implementar el procedimiento de elaboración de costos para los productos estudiados para verificar el impacto económico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

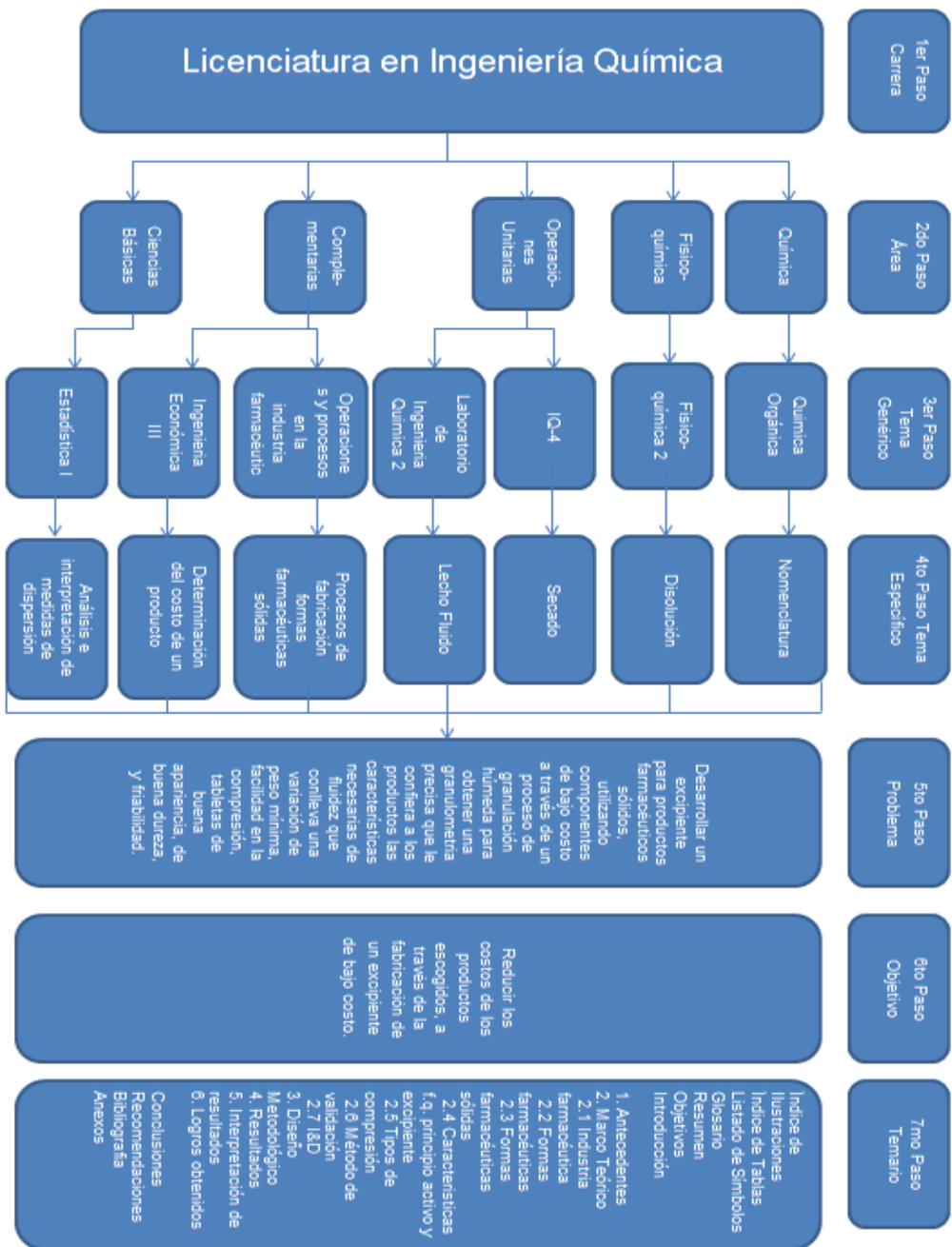
1. COLOMBO, Bruno M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Italia: Médico Farmacéutico, 1976. p. 22-24
2. *Seminario de Tecnología de Tabletas, Excipientes: Aplicación y Beneficios*. Americhem Pharmaceutical Corporation. EEUU: Americhem Pharmaceutical Corporation, 2003. p. 2-38
3. ROWE, RAYMOND & SHESKE. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5ª ed. EEUU: APhA, 2005.
4. HELMAN, J. *Farmacotecnia Teórica y Práctica*. México: Compañía Editorial Continental, 1982. p. 64-72, 195-220.
5. Therapeutic Systems Research Laboratories. *Biopharmaceutics Classification System (BCS)*. Michigan, EEUU: TSRL, INC. 2011. Disponible en Web: <<http://69.20.123.154/services/bcs/search.cfm>>

BIBLIOGRAFÍA

1. ALVA, Norma. *Evaluación del Cambio de Formulación y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10g*. Director: Bertran Santiago Trujillo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Lima Perú. 2002.
2. ANSEL, Howard. *Pharmaceutical Calculations*. 13^a ed. EEUU: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. BARKER, Gilbert. *Modern Pharmaceutics*. 4^a ed. EEUU: Taylor & Francis, 2002.
4. ROWE, RAYMOND & SHESKE. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Quinta Edición: EEUU: APhA, 2005.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla requisitos académicos



Anexo 2: Diagrama de Ishikawa

