

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. *Fundada en 1551*

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.

TESIS Para optar el Título Profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA

NORMA FABIOLA ALVA BAZALAR

ASESOR: Dr. BERTRAN SANTIAGO TRUJILLO

LIMA-PERÚ 2002

| | |
|--|-----------|
| .. | 1 |
| RESUMEN . | 3 |
| SUMMARY . . | 5 |
| I. INTRODUCCIÓN. . | 7 |
| II. OBJETIVOS. . | 9 |
| III. ASPECTOS FUNDAMENTALES. . | 11 |
| 3.1. COMPOSICIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. (1,2) . . | 11 |
| 3.1.1. DILUYENTES. (3,4) . . | 11 |
| 3.1.2. DESINTEGRANTES. (3,5,6) . . | 12 |
| 3.1.3. DESLIZANTES. (3) . | 12 |
| 3.1.4. LUBRICANTES. (2,7) . | 12 |
| 3.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES.(8) . . | 13 |
| 3.2.1. PRINCIPIO ACTIVO. (9,10) . | 13 |
| 3.2.2. EXCIPIENTES. . | 14 |
| 3.3. MÉTODO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS. . | 18 |
| 3.3.1. GRANULACIÓN HÚMEDA. (2,3) . | 18 |
| 3.3.2. GRANULACIÓN SECA. (2,3) . | 19 |
| 3.3.3. COMPRESIÓN DIRECTA. (2,3) . | 20 |
| 3.4. CONTROLES FÍSICO QUÍMICOS. . | 20 |
| 3.5. ESTABILIDAD. (14,15) . | 22 |
| 3.5.1. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN TIEMPO REAL. (14,15) . | 23 |
| 3.5.2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA. (14,15) . | 23 |
| 3.6. DIFERENCIAS Y VENTAJAS ENTRE GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA. . . | 24 |
| 3.6.1. VENTAJAS DE LA GRANULACIÓN HÚMEDA. (2) . . | 24 |
| 3.6.2. DESVENTAJAS DE LA GRANULACIÓN HÚMEDA. (2) . | 25 |
| 3.6.3. VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA. (2,3) . | 25 |

| | |
|---|----|
| 3.6.4. DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA. ^(2,3) . . | 26 |
| IV. PARTE EXPERIMENTAL. . | 27 |
| 4.1. EQUIPOS, MATERIALES, MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS. . . | 27 |
| 4.2. FORMULACIONES. . | 29 |
| 4.2.1. DATOS CUALITATIVOS DE LAS FORMULACIONES. . . | 29 |
| 4.2.2. PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN. . . | 30 |
| 4.3. ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS. . . | 33 |
| 4.3.1. CONDICIONES DE ESTABILIDAD. ^(14,15) . | 33 |
| 4.3.2. PRUEBAS FÍSICO QUÍMICAS ANALIZADAS DURANTE LA ESTABILIDAD. . | 33 |
| 4.3.3. CUADRO DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD. . | 34 |
| 4.4. ESTUDIO ECONÓMICO. . . | 35 |
| 4.4.1.-CUADRO DE COSTOS DE MATERIAS PRIMAS PARA GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA. . | 35 |
| 4.4.2. CUADRO DE COSTOS DE LOS PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA PARA GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA. . | 35 |
| 4.4.3. CUADRO DE EQUIPOS EMPLEADOS EN GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA. . | 40 |
| 4.4.4. CUADRO COMPARATIVO DE COSTOS DE VENTAS MENSUAL* ENTRE GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA. . | 41 |
| V. RESULTADOS. . | 43 |
| VI. DISCUSIÓN. . . | 49 |
| VII. CONCLUSIONES. . . | 51 |
| VIII. RECOMENDACIONES. . | 53 |
| BIBLIOGRAFÍA . | 55 |

A mi asesor Dr. Bertran Santiago Trujillo. Por su invaluable orientación y apoyo en la realización de mi tesis que me ha permitido lograr uno de mis grandes objetivos. Al Q.F. Romell Trujillo Chávez. Por su gran aporte en la realización de mi tesis. A mi Jurado Examinador y Calificador: Dr. Julio López Castillo. Q.F. Juan Ponce Cobos. Q.F. Alfredo Castillo Calle. Q.F. Carlos Bell Cortéz. Por los valiosos aportes recibidos, resultados de su reconocida experiencia y trayectoria profesional. A Dios nuestro Señor, por acompañarme en cada paso que doy y por las pruebas que pone en mi vida para forjar mi personalidad. A mis padres Carlos y Norma, por esforzarse cada día para que sea mejor y por la persona que han formado de mí. A mi hermano Giul, por cuidar de mí desde que era pequeña, por sus incansables sueños que lo harán triunfar y por el inmenso cariño que siento por él. A Oscar, el amigo y ser querido que me apoya en los momentos más difíciles.

RESUMEN

En el presente trabajo se ha evaluado cuatro formulaciones realizadas por compresión directa, frente a una formulación por granulación húmeda conteniendo 10 mg de hioscina-n-butil bromuro tableta.

Para el efecto se fabricó cuatro lotes pilotos los que se acondicionaron en blisters de aluminio/PVC para su ensayo de estabilidad acelerada de 6 meses a condiciones de temperatura y humedad relativa recomendadas por la USP 24 para la zona climática I y II, donde se encuentra ubicado el Perú.

Para obtener los resultados de las diferentes formulaciones no sólo se hicieron pruebas físico químicas como: aspecto, dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, contenido de agua, pérdida por secado, desintegración, disolución, dosaje y uniformidad de contenido, sino también un estudio de costos de materias primas y procesos operativos para determinar cual de las cuatro formulaciones, obtenidas por compresión directa ofrece los mejores resultados que pueden disminuir procedimientos y ahorrar costos, reduciendo tiempos, aumentando las capacidades de sus instalaciones y generando mayor competitividad sin alterar la calidad del producto.

Al finalizar el presente trabajo se encontró una formulación que cumplió con las características físico químicas y el estudio de costos mencionados anteriormente, proporcionando los beneficios de la compresión directa y permitiendo una respuesta rápida de fabricación.

Palabras claves: Compresión directa, estabilidad, hioscina-n-butil bromuro.

SUMMARY

This research work evaluates four alternative direct compression based formulations versus the original wet granulation based formule of hyoscine-n-butyl bromide 10 mg tablet.

Four pilot-size batches were performed in order to test the formulations, and then they were packed in PVC / aluminun blisters. Next, they were set in a accelerated stability study for 6 months according to USP 24 conditions (temperature and relative humidity) for I and II zones, where Perú is considered in.

During the stability schedule, we evaluated the following parameter: aspect, dimensions, average weight, hardness, friability, content of water, loss on drying, disintegration, dissolution, dosage and uniformity of dosage units. Besides that, we performed an economical analysis based on the cost of the raw material and manufacturing process in order to compare, evaluate and decided which of the four formulations meets both the technical and economical requirements to cause a positive impact in the new process.

Finally, we will analyze the results to select the best formulation and apply the knowledge to improve the efficiency and quality in the peruvian pharmaceutical industry.

Key words: Direct compression, stability, hyoscine-n-butyl bromide.

I. INTRODUCCIÓN.

En los últimos tiempos la industria ha estado en la constante búsqueda de procedimientos para optimizar e incrementar la velocidad de respuesta, reduciendo tiempos y procesos de fabricación sin afectar la calidad del producto final. El sector farmacéutico no escapa a la tendencia de simplificar sus procesos en áreas críticas como lo es el área de sólidos. El proceso de pre-formulación y formulación de una forma farmacéutica sólida comprende no solo el conocimiento de las propiedades físico químicas del principio activo y los excipientes, sino también de las etapas de fabricación, costos y la duración de los procesos relacionados.

La compresión directa es un proceso simple empleado en la fabricación de tabletas, que puede resumirse en mezcla y compresión, pero no debe entenderse como una aplicación literal de estas operaciones, sino que involucra un análisis detallado de las características físico químicas del fármaco y los excipientes para un posterior desarrollo de la formulación.

El establecimiento de especificaciones técnicas como el tamaño de partícula, la solubilidad, la fluidez, la humedad, etc. en los estudios de pre-formulación permitirá determinar la estabilidad y las posibles incompatibilidades entre los diferentes componentes de la tableta. Este proceso tiene ventajas indiscutibles frente a otro proceso clásico de fabricación de tabletas que es la granulación húmeda, la cual tiene la desventaja de emplear un mayor tiempo de manufactura y mayor número de equipos, lo que conlleva a un menor rendimiento.

En el presente trabajo se desarrollaron 4 formulaciones diferentes de tabletas de

hioscina-n-butyl bromuro 10 mg por compresión directa, los cuales fueron sometidos a estudios de estabilidad acelerada con parámetros físico químicos que se controlaban cada período de tiempo, tales como aspecto, dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, contenido de agua, pérdida por secado, dosaje, disolución y uniformidad de contenido. Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada de estas 4 formulaciones fueron evaluados entre sí por medio de análisis estadísticos, cuadros e interpretación de gráficas.

La selección de una de las 4 formulaciones que reemplazará el actual proceso de granulación húmeda empleado en la fabricación de hioscina-n-butyl bromuro 10 mg tableta por el de compresión directa comprendió no sólo el análisis físico químico del producto sino también de los costos y del tiempo de fabricación que se emplearían con el nuevo proceso.

La fórmula seleccionada nos permitirá obtener mayor velocidad de respuesta y reducción en los costos totales finales de la producción mensual de este producto.

Con este aporte la industria farmacéutica nacional podrá disminuir sus procedimientos, reduciendo tiempos, aumentando la capacidad de sus instalaciones, y generando mayor competitividad sin alterar la calidad del producto.

II. OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL.

- Obtener un producto por compresión directa que cumpla con las especificaciones técnicas y de calidad a un menor costo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Cambiar la formulación y mejorar el procedimiento de fabricación de un comprimido de hioscina-n-butil bromuro 10 mg de granulación húmeda a compresión directa.

- Optimizar el proceso de fabricación de tabletas de hioscina-n-butil bromuro 10 mg por compresión directa.

III. ASPECTOS FUNDAMENTALES.

3.1. COMPOSICIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. (1,2)

Las tabletas o comprimidos contienen una cantidad de materiales conocidos como excipientes, los cuales tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación, 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.

Entre estos excipientes tenemos el grupo de los diluyentes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

3.1.1. DILUYENTES. (3,4)

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 tenga un tamaño práctico para la compresión.

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

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

3.1.2. DESINTEGRANTES. (3,5,6)

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

Los 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.

3.1.3. DESLIZANTES. (3)

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.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como: reguladores de flujo o deslizantes, antiadherentes y lubricantes.

Con respecto al caso específico de los reguladores de flujo, su uso se hace casi imprescindible en la compresión directa. Suelen presentar un tamaño de partícula pequeño y de forma esférica, siendo clasificados según su mecanismo de acción, en dos tipos: los que hacen las superficies de las partículas del polvo más regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas, oponiéndose a la fricción durante el flujo.

3.1.4. LUBRICANTES. (2,7)

Los lubricantes cumplen varias funciones, donde la principal es evitar el pegado de las tabletas 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.

Los problemas que puede producir una lubricación son: una adecuada selección del lubricante, la optimización de la concentración, la aparición de posibles efectos

colaterales de la lubricación y así también es importante el tiempo de mezcla, el tipo de mezclador y la velocidad empleada.

3.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES. ⁽⁸⁾

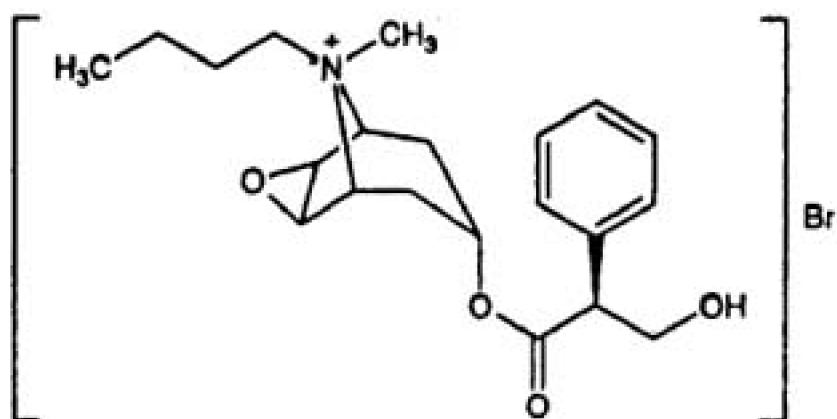
Los principios activos y excipientes deben cumplir ciertas propiedades físicas (fluidez, punto de fusión, contenido de agua y otros) y químicas que actualmente son analizadas con equipos como el HPLC (Cromatógrafo líquido) y el DSC (Calorimetría explorativa diferencial)

3.2.1. PRINCIPIO ACTIVO. ^(9,10)

La hiosciona-n-butil bromuro es un polvo cristalino blanco o casi blanco e inodoro.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Fórmula molecular: | $C_{21}H_{30}BrNO_4$ |
| Peso molecular: | 440.38 |
| Representación porcentual: | C 57.28 % |
| | H 6.87 % |
| | Br 18.14 % |
| | N 3.18 % |
| | O 14.53 % |
| Solubilidad: | 1 en 1 de agua |
| | 1 en 50 de alcohol |
| | 1 en 5 de cloroformo |
| PH: | Una solución al 10% en agua tiene un pH de 5,5-6,5. |
| Almacenamiento: | Debe conservarse en contenedores herméticos, protegidos de la luz |

Estructura molecular. (Fig. N° 1)



3.2.2. EXCIPIENTES.

A) LACTOSA. (2,11)

La lactosa es utilizada como diluyente en las formulaciones y existe en dos formas isoméricas: alfa lactosa y beta lactosa. Especialmente para compresión directa se han diseñado diferentes tipos de lactosa, entre ellos tenemos:

La *Lactosa Spray Dried monohidrato* que facilita la compresión de principios activos problemáticos y es usado entre un 65 a 85 % en la formulación.

La lactosa son partículas cristalinas o pulvulentas de color blanco, es inodora y tiene un sabor ligeramente dulce.

La *Lactosa Spray Dried monohidrato* contiene aproximadamente 10 % a 20 % de lactosa amorfa que mejora la fuerza de compresión y dureza, y aproximadamente 80 % a 90 % de alfa lactosa monohidrato que le da buena fluidez a la mezcla, este producto no es afectado por la humedad y es poco afectado por los lubricantes.

B) CELULOSA MICROCRISTALINA. (2,11)

La celulosa microcristalina es una sustancia de color blanquecina, inodora e insípida muy utilizada en las tabletas como diluyente, desintegrante, deslizante y aglutinante en compresión directa. Esta produce tabletas con buena dureza a pesar de utilizar baja fuerza de compresión, tiene baja sensibilidad al lubricante, produce poca friabilidad de los comprimidos y una fluidez consistente y reproducible. Sus fuertes propiedades de aglutinación se deben a su capacidad de deformación plástica.

Existen diferentes grados de celulosa microcristalina, las cuales tienen diferentes tamaños de partícula y contenido de humedad que son disponibles para diferentes aplicaciones.

A continuación tenemos los diferentes grados de celulosa microcristalina:

| TIPO | TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO (μ) | DENSIDAD DEL BULK g/cc | PÉRDIDA POR SECADO (%) |
|--------|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| PH 101 | 50 | 0,29 | 4 |
| PH 102 | 90 | 0,30 | 4 |
| PH 103 | 50 | 0,28 | 2 |
| PH 105 | 20 | 0,25 | 4 |
| PH 112 | 90 | 0,30 | 1 |
| PH 113 | 50 | 0,30 | 1 |
| PH 200 | 180 | 0,32 | 4 |
| PH 301 | 50 | 0,42 | 4 |
| PH 302 | 90 | 0,44 | 4 |

La celulosa microcristalina es estable, aunque es un material higroscópico.

C) CROSCARMELOSA SODICA. (2,11)

La croscarmelosa sódica es una goma de celulosa modificada que ayuda a la desintegración y disolución de comprimidos, el cual es eficaz en baja dosis de uso y con altos niveles de dureza.

La naturaleza fibrosa de la croscarmelosa sódica le proporciona excelentes posibilidades de absorción de agua y su estructura química reticulada crea un producto hidrofílico insoluble y altas propiedades de hinchamiento.

La croscarmelosa sódica es efectiva cuando es utilizada en concentraciones de 0,5% a 5,0 %, produciendo tabletas con excelente propiedades de desintegración.

La eficacia de la croscarmelosa sódica puede ser reducida si en la formulación de una tableta esta presente un excipiente higroscópico.

D) SODIO ALMIDÓN GLICOLATO. (2,7)

El sodio almidón glicolato es utilizado como desintegrante en la formulación de tabletas. Este es una sal de sodio de una carboximetil éter de almidón, que con la adición de grupos carboximetil incrementa la hidrofiliidad, pero no hace que el material sea completamente soluble.

Este es un desintegrante muy veloz, el cual no es influenciado por la dureza de la tableta, y aunque la efectividad de muchos desintegrantes se ve afectada por la presencia de excipientes hidrofóbicos, el sodio almidón glicolato no es afectado.

Como desintegrante tiene su mayor efectividad cuando se agrega en una concentración de 2 % a 8 %.

E) SILICIO DIÓXIDO COLOIDAL. (2,11)

El silicio dióxido coloidal es utilizado para mejorar el flujo a una pequeña concentración, debido al pequeño tamaño y gran área superficial de sus partículas.

Este debe ser mezclado al final del proceso en una concentración de 0,1 % a 0,5 %.

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

F) MAGNESIO ESTEARATO. (2,11)

El magnesio estearato es un polvo fino y blanco, de baja densidad, de olor y color característico; el polvo es grasoso y se adhiere a la piel.

Es el más común y efectivo de los lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

El magnesio estearato es generalmente efectivo a niveles de 0,25 % a 5 %, esto es mezclado con el resto del producto por un lapso de tiempo pequeño (no más de 5 minutos) debido a los efectos adversos producidos en la compactación y los problemas que puede causar en la disolución.

El magnesio estearato es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro, se debe evitar la mezcla con materiales antioxidantes.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES UTILIZADOS EN COMPRESIÓN DIRECTA.

| Excipiente | Lactosa monohidrato spray dried. | Celulosa microcristalina | Croscarme sódica. | Sodio almidón glicolato. | Silicio dióxido coloidal. | Magnesi estearato | Ludipress |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|-------------|
| Densidad del bulk | 0,60 g / mL | 0,26 g / mL-0,31 g / mL | 0,48 g / mL | 0,85 g / mL | Menor a 0,06 g / mL | 0,25 g / mL | 0,60 g / mL |
| Contenido de humedad | 4,50 %-5,50 % | Menor a 5,00 % | 1,00 %-10,00 % | Menor a 10 % | 1,50 % | No más de 4,00 % | Menor a 10% |
| Pérdida por secado | No más de 1,00 % | No más de 5,00 % | No más de 10,00 % | No más de 10,00 % | No más de 2,50 % | No más de 2,20 % | |
| Distribución del tamaño de partícula: | | | | | | | |
| 250 µm (Malla N° 60) | 10,00 % | | | | | | |
| 180 µm (Malla N° 70) | 20,00 % | 0,02 % | | | | | |
| 150 µm (Malla N° 100) | 35,00 %-60,00 % | 0,16 % | | 1,00 % | | | 55%-75% |
| 74 µm (Malla N° 200) | 80,00 % | | 2,00 % | 2,00 % | 7-16 | N / A | Máximo 25% |
| 60 µm | | 99,82 % | | 35,00 % | | | |
| 46 µm | | | 10,00 % | 75,00 % | | | Máximo 10% |
| Depósito | | | | | | | |

G) LUDIPRESS. (2,12)

Existe una cantidad de mezclas de productos creados para usarse directamente en compresión directa, como son los coprocesados como el ludipress, que esta formado por el 93,4 % de alfa lactosa monohidrato como diluyente; 3 % de povidona como aglutinante y 3,4 % de crospovidona como desintegrante.

Ludipress tiene una excelente fluidez porque el material consiste en partículas esféricas hechas de un gran número de pequeños cristales, también permite obtener un excelente perfil de presión y de dureza. A pesar de darle al comprimido una alta dureza, Ludipress posee un desintegrante muy eficaz que provoca la rápida liberación del principio activo.

3.3. MÉTODO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.

3.3.1. GRANULACIÓN HÚMEDA. (2,3)

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.

En la forma más compleja esta consiste de 7 pasos:

- A) Mezcla.
- B) Amasado.
- C) Granulado
- D) Secado
- E) Rectificado
- F) Mezcla final.

FASES DEL PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN HÚMEDA



G) Compactación.

El proceso de granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño y de composición heterogénea, en partículas de tamaño más grande y bastante parecido y de igual composición, llamados gránulos; estos gránulos son de forma esférica y fluyen libremente, facilitando la compresión del producto.

3.3.2. GRANULACIÓN SECA. (2,3)

Este proceso consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes, que luego serán desmoronados obteniendo un granulado de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad.

Este proceso requiere de 6 pasos:

A) Mezcla.

- B) Pre-compresión.
- C) Molienda.
- D) Tamizado.
- E) Mezcla final.
- F) Compresión.

Este proceso es continuo y el calor o la humedad no son utilizados, pero el tamaño de las partículas si son incrementados.

3.3.3. COMPRESIÓN DIRECTA. (2,3)

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.

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; esta comprendido de 3 pasos:

- A) Tamizado o molienda.
- B) Mezcla final.
- C) Compresión.

Lógicamente los beneficios de este proceso son obvios, desde un punto de vista económico, ya que la compresión directa sobre otros medios de producción de comprimidos resulta tener un menor número de operaciones que corresponden a un menor costo.

3.4. 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.

Dentro de los controles físico químicos tenemos:

FASES DEL PROCEDIMIENTO DE COMPRESIÓN DIRECTA



3.4.1. PESO. ⁽¹³⁾

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.

3.4.2. DIMENSIÓN. ⁽¹³⁾

Las dimensiones, en el caso de los comprimidos, no sólo son importantes para reproducir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrá emplear determinados componentes de envasado.

3.4.3. DESINTEGRACIÓN. ⁽¹³⁾

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.

3.4.4. DUREZA. ⁽¹³⁾

Esta prueba evalúa la fuerza requerida para romper una tableta, 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 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.

3.4.5. FRIABILIDAD. (13)

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento durante el envase, en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso.

3.4.6. DISOLUCIÓN. (13)

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.

3.4.7. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO. (13)

Esta prueba se realiza con el objeto de asegurar que cada unidad posea la cantidad de droga determinada, con poca variación dentro de un lote.

3.5. ESTABILIDAD. (14,15)

La estabilidad es la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.

La estabilidad de los productos farmacéuticos acabados depende por una parte de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz ambiental, y por otra parte, de factores relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.

Objetivos:

- Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas de cierre del recipiente adecuado.
- Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.
- Comprobar el tiempo de conservación declarado.
- Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto.

Para los fines de las pruebas de estabilidad en todo el mundo se distinguen las cuatro zonas climáticas siguientes:

- Zona I: templada.
- Zona II: subtropical, posiblemente con humedad elevada.
- Zona III: cálida/seca.

- Zona IV: cálida/húmeda.

Condiciones climáticas medias de las cuatro zonas a nivel mundial:

| ZONA | TEMPERATURA MEDIA CINÉTICA (°C) | PROMEDIO ANUAL DE LA HUMEDAD RELATIVA (%) |
|----------|---------------------------------|---|
| Zona I | 21 | 45 |
| Zona II | 25 | 60 |
| Zona III | 30 | 35 |
| Zona IV | 30 | 70 |

Los estudios de estabilidad pueden ser realizados de dos formas:

3.5.1. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN TIEMPO REAL. (14,15)

Experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación y el período de almacenamiento previstos.

Condiciones de prueba de los estudios a tiempo real.

Las condiciones experimentales de almacenamiento serían tan parecidas a las condiciones reales de almacenamiento previstas en el sistema de distribución como sea factible. Los estudios de tiempo real tendrán que continuar hasta el final del tiempo de conservación.

3.5.2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA. (14,15)

Estudios ideados para aumentar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento someténdolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad.

Condiciones de prueba de los estudios acelerados.

Para principios activos relativamente estables se recomienda para la zona II (climas templados y subtropicales) una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $75\% \pm 5\%$ durante 3 meses y para la zona IV (climas cálidos o el mercado mundial) una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $75\% \pm 5\%$ durante 6 meses.

En el caso de productos con sustancias activas menos estables y de aquellos de los cuales hay datos limitados de estabilidad, se recomienda aumentar a 6 meses la duración de los estudios acelerados para la zona climática II y un aumento de la temperatura a 45°C - 50°C y 75% de humedad relativa durante 6 meses para la zona IV.

Los estudios acelerados son menos idóneos para las formulaciones semisólidas y heterogéneas, como las emulsiones.

Condiciones de estabilidad a tiempo real y acelerado:

| TIPO DE ESTUDIO | CONDICIONES | PERÍODO MÍNIMO DE TIEMPO |
|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Prueba a largo plazo. | 25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5 % HR | 12 meses |
| Prueba acelerada. | 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR | 6 meses |

Cuando en el curso de los estudios acelerados se producen alteraciones considerables, se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo: 30° C ± 2° C de temperatura y 60 % ± 5% de humedad relativa.

Se considera que ha ocurrido un cambio significativo:

- Si el resultado de la valoración revela una disminución del 5% en comparación con el resultado inicial de la valoración de un lote.
- Si cualquier producto de degradación especificado se halla presente en cantidades superiores al límite de la especificación.
- Si el pH del producto se halla por fuera de los límites fijados.
- Si ya no se cumplen los límites especificados para la disolución de 12 cápsulas o comprimidos.
- Si ya no se cumplen las especificaciones en cuanto al aspecto y las propiedades físicas, por ejemplo, color, separación de fases, aglutinación y dureza.

3.6. DIFERENCIAS Y VENTAJAS ENTRE GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA.

3.6.1. VENTAJAS DE LA GRANULACIÓN HÚMEDA. (2)

- Las características físicas de la droga usualmente no son importantes.
 - Una gran variedad de materiales pueden ser mezclados.
 - Una óptima densidad puede ser lograda adecuando el proceso y creando un adecuado tamaño de partícula.
 - La compresibilidad puede ser mejorada escogiendo un adecuado diluyente y un contenido de humedad apropiado para los gránulos.
 - La disolución puede ser modificada mejorando la humectación o insolubilidad del diluyente y obtener un producto de disolución retardada.
- Las tendencias de segregación son reducidas.

3.6.2. DESVENTAJAS DE LA GRANULACIÓN HÚMEDA. (2)

- Esta conformado por largos pasos en su proceso, cada paso requiere de calificación, limpieza y validación de los procesos.
 - Se utiliza un largo período de tiempo, particularmente en el secado.
 - Alto costo de manufactura.
 - Parte de algunos materiales son perdidos durante el proceso.
 - Existen problemas asociados a las sustancias activas sensitivas, como el calor y los solventes.
 - La disolución de los gránulos puede ser lenta después del tableteado.
 - Se pueden presentar problemas en los análisis de disolución, ya que el principio activo puede formar un complejo con los aglutinantes o ser absorbidos por otros excipientes.

3.6.3. VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA. (2,3)

- Es económico ya que permite el ahorro de:
 - Trabajo
 - El tiempo necesario para cada ciclo de elaboración.
 - Equipos y personal.
 - Energía operacional.
 - Espacio operativo necesario, que el día de hoy representa un costo en continuo aumento.
 - Al disminuir la cantidad de materias primas, disminuye la cantidad de análisis físico químicos y microbiológicos que se realizan.
- Se eliminan los problemas de elevadas temperaturas y humedad que pueden afectar a los principios activos termolábiles e higroscópicos que no son capaces de soportar los tratamientos normales seguidos con los otros métodos de producción..
 - La cuantificación de la droga no es afectada durante el dosaje debido a los polímeros que se utilizan como aglutinantes.
 - Reducción de la documentación exigida por las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.
 - Presenta una gran ventaja respecto a los otros métodos en cuanto a la reproductibilidad del proceso, debido a que la simplicidad de las operaciones presenta un menor margen de error.
 - Desde el punto de vista de la calidad microbiológica la compresión directa presenta una ventaja en cuanto a que el número de operaciones y manipulaciones necesarias es

menor.

- Otra ventaja que se ha señalado para la compresión directa está relacionado con la mayor biodisponibilidad del principio activo, ya que si se requiere un menor tiempo de disolución, es presumible también una mayor biodisponibilidad.

3.6.4. DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA. (2,3)

- La crítica naturaleza de las materias primas, crea la necesidad de un específico control de calidad que debe asegurar la uniformidad de lote a lote.

- Es difícil obtener una dureza apropiada en las tabletas cuando el dosaje de éstas es muy alta.

- Cuando el principio activo está presente en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, produciéndose una segregación después de la mezcla y la tableta finalmente no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido.

- Las mezclas de compresión directa son sensibles a la sobrelubricación.

- Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partícula entre la droga y los excipientes.

- La escasa propiedad de flujo del polvo a comprimir es otro de los factores limitantes que influirá en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido, en la regularidad de la dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

4.1. EQUIPOS, MATERIALES, MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS.

EQUIPOS DE FABRICACIÓN.

- Balanza Mettler PJ 12.
- Mezclador cúbico Erweka G.m.b. H KH1 3140175.
- Tableteadora Manesty RY 1121362.

EQUIPOS DE ANÁLISIS.

- Balanza analítica Denver Instrument Company AA-250.
- Balanza analítica Denver Instrument DI-100.
- Balanza de humedad Mettler Toledo LJ 16.
- Baño de agua Neslab EX-200.
- Baño ultrasonido Branson 5210.
- Incubadora Memmert BE 600a.

- Cromatógrafo líquido de alta performance LaChrom Merck.
- Desintegrador Hanson Research QC-21.
- Durómetro Pharma Test PTB 301.
- Equipo disolutor Hanson Research SR 6.
- Friabilizador Erweka TAR 20
- Pie de Rey con indicación digital Mitutoyo CD-6" CS.
- Titulador Karl Fisher Orion AF 8.

MATERIALES DE FABRICACIÓN.

- Bolsas plásticas de polietileno (Ancho:33 cm, altura: 48 cm).
- Cucharones de pesada.
- Mallas de acero inoxidable N° 30 y N° 50.

MATERIALES DE ANÁLISIS.

- Columna Lichrospher RP-18-25.
- Espátulas de pesada fina.
- Fiola de 50 mL (3 unidades).
- Frascos de vidrio de 100 mL.
- Frascos de vidrio de 1000 mL.
- Membrana filtrante de 0.45µm.
- Mortero y pilón de porcelana.
- Papel de filtro Whatman N° 42.
- Papel glacié.
- Pipeta de 0.1 mL.
- Pipeta de 1 mL.
- Pipeta de 2 mL.
- Pipeta 5 mL (2 unidades).
- Pipeta 10 mL.
- Pipeta 20 mL.
- Pipeta 25 mL (2 unidades).
- Jeringas de 20 mL.
- Probeta de 1000 mL.
- Probeta de 30 mL.
- Recipiente de 10000 mL.

MATERIAS PRIMAS DE FABRICACIÓN.

- Celulosa microcristalina.
- Croscarmelosa sódica.
- Hioscina-n-butil bromuro.
- Lactosa monohidratada spray dried.
- Lactosa monohidratada, povidona y crospovidona (Ludipress).
- Magnesio estearato.
- Silicio dióxido coloidal.
- Sodio almidón glicolato.

REACTIVOS DE ANÁLISIS.

- Acetona.
- Acetonitrilo.
- Ácido clorhídrico 0.1 N.
- Ácido nítrico fumante.
- Agua desionizada.
- Cloroformo.
- Hidróxido de potasio al 3 % w/v en metanol.

ESTÁNDAR DE ANÁLISIS.

- Hioscina-n-butil bromuro estándar de referencia.

4.2. FORMULACIONES.

4.2.1. DATOS CUALITATIVOS DE LAS FORMULACIONES.

A) FÓRMULA N° 1

Peso / tableta: 100,00 mg
Hioscina-n-butil bromuro.
Lactosa monohidratada spray dried.
Celulosa microcristalina.
Croscarmelosa sódica.
Silicio dióxido coloidal.
Magnesio estearato.

B) FÓRMULA N° 2

Peso / tableta: 100,00 mg

Hioscina-n-butil bromuro.

Lactosa monohidratada spray dried.

Celulosa microcristalina.

Silicio dióxido coloidal.

Magnesio estearato.

C) FÓRMULA N° 3

Peso / tableta: 100,00 mg

Hioscina-n-butil bromuro.

Lactosa monohidratada spray dried.

Celulosa microcristalina.

Sodio almidón glicolato.

Silicio dióxido coloidal.

Magnesio estearato.

D) FÓRMULA N° 4

Peso / tableta: 100,00 mg

Hioscina-n-butil bromuro.

Lactosa monohidratada, povidona y crospovidona (Ludipress).

Magnesio estearato.

4.2.2. PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN.

Para la elaboración de las 4 formulaciones se emplearon los siguientes equipos y parámetros:

Cantidad de tabletas: 6000 Tabletetas

Mezclador cúbico ERWEKA

Motor ERWEKA-G.m.b.h.

Tipo: KH1

N°: 3140175

Revoluciones: 15 r.p.m.

Temperatura del área de mezclado: 20.10 °C

Humedad del área de mezclado: 73.00 %

Tableteadora MANESTY Machines LTD

Typo: RY

N°: 1121362

Presión: 3.1 Tons D3

Temperatura del área de compresión: 25.56 °C

Humedad del área de compresión: 45.00 %

FÓRMULA N° 1

Procedimiento.

1. Tamizar por malla N° 30 y mezclar en el mezclador cúbico:

Hioscina-n-butil bromuro.

Croscarmelosa sódica.

Lactosa monohidratada spray dried.

Mezclar por 10 minutos

2. Tamizar por malla N° 30, agregar al paso anterior y mezclar en el mezclador cúbico:

Lactosa monohidratada spray dried.

Celulosa microcristalina.

Mezclar por 15 minutos

3. Mezclar en una bolsa y luego tamizar por malla N° 50

Silicio dióxido coloidal.

Magnesio estearato.

Celulosa microcristalina.

Adicionar al paso 1 y mezclar por 3 minutos en el mezclador cúbico.

4. Realizar una mezcla manual final en una bolsa plástica por 3 minutos.

5. Tabletear y acondicionar.

FÓRMULA N° 2

Procedimiento

1. Tamizar por malla N° 30 y mezclar en el mezclador cúbico:

Hioscina-n-butil bromuro.

Lactosa monohidratada spray dried.

Mezclar por 10 minutos

2. Tamizar por malla N° 30, agregar al paso anterior y mezclar en el mezclador cúbico:

Lactosa monohidratada spray dried.

Celulosa microcristalina.

Mezclar por 15 minutos

3. Mezclar en una bolsa y luego tamizar por malla N° 50 y mezclar en el mezclador cúbico:

Silicio dióxido coloidal.

Magnesio estearato.

Celulosa microcristalina.

Adicionar al paso 1 y mezclar por 3 minutos.

4. Realizar una mezcla manual final en una bolsa plástica por 3 minutos.

5. Tabletear y acondicionar.

FÓRMULA N° 3

Procedimiento

1. Tamizar por malla N° 30 y mezclar en el mezclador cúbico:

Hioscina-n-butil bromuro.

Sodio almidón glicolato.

Lactosa monohidratada spray dried.

Mezclar por 10 minutos

2. Tamizar por malla N° 30, agregar al paso anterior y mezclar en el mezclador cúbico:

Lactosa monohidratada spray dried.

Celulosa microcristalina.

Mezclar por 15 minutos

3. Mezclar en una bolsa, luego tamizar por malla N° 50 y mezclar en el mezclador cúbico:

Silicio dióxido coloidal.

Magnesio estearato.

Celulosa microcristalina.

Adicionar al paso 1 y mezclar por 3 minutos.

4. Realizar una mezcla manual final en una bolsa plástica por 3 minutos.

5. Tabletear y acondicionar.

FÓRMULA N° 4

Procedimiento

1. Tamizar por malla N° 30 y mezclar en el mezclador cúbico:

Hioscina-n-butil bromuro.

Lactosa monohidratada, povidona y crospovidona (Ludipress). Mezclar por 10 minutos.

2. Tamizar por malla N° 30, agregar al paso anterior y mezclar en el mezclador

cúbico:

Lactosa monohidratada, povidona y crospovidona (Ludipress).

Mezclar por 10 minutos.

3. Tamizar por malla N° 50, agregar al paso anterior y mezclar en el mezclador cúbico:

Magnesio estearato.

Adicionar al paso 1 y mezclar por 3 minutos en el mezclador cúbico.

4. Realizar una mezcla manual final en una bolsa plástica por 3 minutos.

5. Tabletear y acondicionar.

4.3. ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS.

4.3.1. CONDICIONES DE ESTABILIDAD. (14,15)

Las cuatro formulaciones fueron sometidas a condiciones de estabilidad recomendadas por la USP 24.

- Condiciones ambientales:

Temperatura: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Humedad relativa: $60\% \pm 5\%$

- Condiciones aceleradas:

Temperatura: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Humedad relativa: $75\% \pm 5\%$

4.3.2. PRUEBAS FÍSICO QUÍMICAS ANALIZADAS DURANTE LA ESTABILIDAD.

Las cuatro formulaciones fueron analizadas a tiempo inicial, 30 días, 90 días y 180 días a temperatura ambiente y condiciones aceleradas en las siguientes pruebas:

- Aspecto.

- Altura.

- Diámetro.

- Peso promedio.

- Dureza promedio.

- Friabilidad promedio.

- Desintegración promedio.
- Pérdida por secado (Desecador infrarrojo)
- Contenido de agua promedio (Método Karl Fisher)
- Disolución promedio.
- Dosaje promedio.

La única prueba que se analizó sólo a tiempo inicial fue la uniformidad de contenido promedio.

4.3.3. CUADRO DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD.

FÓRMULA N° 1-CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C ± 2° C / Humedad relativa: 60 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 2-CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C ± 2° C / Humedad relativa: 60 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 3-CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C ± 2° C / Humedad relativa: 60 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 4-CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C ± 2° C / Humedad relativa: 60 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 1-CONDICIONES ACELERADAS (Temperatura: 40° C ± 2° C / Humedad relativa: 75 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 2-CONDICIONES ACELERADAS (Temperatura: 40° C ± 2° C / Humedad relativa: 75 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 3-CONDICIONES ACELERADAS (Temperatura: 40° C ± 2° C / Humedad relativa: 75 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

FÓRMULA N° 4-CONDICIONES ACELERADAS (Temperatura: 40° C ± 2° C / Humedad relativa: 75 % ± 5 %)

Consultar formato impreso

4.4. ESTUDIO ECONÓMICO.

4.4.1.-CUADRO DE COSTOS DE MATERIAS PRIMAS PARA GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA.

FÓRMULA ORIGINAL (100000 tabletas)

FÓRMULA N ° 1 (100000 tabletas)

FÓRMULA N ° 2 (100000 tabletas)

FORMULA N ° 3 (100000 Tabletas)

FORMULA N ° 4 (100000 tabletas)

4.4.2. CUADRO DE COSTOS DE LOS PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA PARA GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA.

FORMULA ORIGINAL

Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.

| Procesos | N° personas | Tiempo (minutos) | N° horas/hombre |
|------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| PESADA | 1 | 60 | 1.00 |
| VERIFICACIÓN POR | | | |
| UN Q.F. | 1 | 30 | 0.50 |
| TAMIZADO (Total) | 1 | 60 | 1.00 |
| MEZCLA (Total) | 1 | 100 | 1.67 |
| PREPARACIÓN DE | | | |
| SOL. AGLUTINANTE | 1 | 60 | 1.00 |
| GRANULACIÓN | 1 | 30 | 0.50 |
| SECADO | 1 | 190 | 3.17 |
| MOLIENDA | 1 | 150 | 2.50 |
| LUBRICACIÓN | 1 | 100 | 1.67 |
| TABLETEADO | 1 | 420 | 7.00 |
| | TOTAL (Horas) | | 20.00 |
| | COSTO (Soles) | | 130.00 |

Costo por hora/hombre (Soles): 6,50

FÓRMULA N° 1

| Procesos | N° p ersonas | Tiempo (minutos) | N° h oras/hombre |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| PESADA | 1 | 60 | 1.00 |
| VERIFICACIÓN POR | | | |
| UN Q.F. | 1 | 30 | 0.50 |
| TAMIZADO (Total) | 1 | 60 | 1.00 |
| MEZCLA (Total) | 1 | 110 | 1.83 |
| PREPARACIÓN DE | | | |
| SOL. AGLUTINANTE | | | |
| GRANULACIÓN | | | |
| SECADO | | | |
| MOLIENDA | | | |
| LUBRICACIÓN | 1 | 100 | 1.67 |
| TABLETEADO | 1 | 420 | 7.00 |
| | TOTAL (Horas) | | 13.00 |
| | COSTO (Soles) | | 84.50 |

Costo por hora/hombre (Soles): 6,50

FORMULA N° 2

Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.

| Procesos | N° personas | Tiempo (minutos) | N° horas/hombre |
|------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| PESADA | 1 | 60 | 1.00 |
| VERIFICACIÓN POR | | | |
| UN Q.F. | 1 | 30 | 0.50 |
| TAMIZADO (Total) | 1 | 60 | 1.00 |
| MEZCLA (Total) | 1 | 110 | 1.83 |
| PREPARACIÓN DE | | | |
| SOL. | | | |
| AGLUTINANTE | | | |
| GRANULACIÓN | | | |
| SECADO | | | |
| MOLIENDA | | | |
| LUBRICACIÓN | 1 | 100 | 1.67 |
| TABLETEADO | 1 | 420 | 7.00 |
| | TOTAL (Horas) | | 13.00 |
| | COSTO (Soles) | | 84.50 |

Costo por hora/hombre (Soles): 6,50

FORMULA N° 3

| Procesos | N° persona | Tiempo (minutos) | N° horas/hombre |
|------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| PESADA | 1 | 60 | 1.00 |
| VERIFICACIÓN POR | | | |
| UN Q.F. | 1 | 30 | 0.50 |
| TAMIZADO (Total) | 1 | 60 | 1.00 |
| MEZCLA (Total) | 1 | 110 | 1.83 |
| PREPARACIÓN DE | | | |
| SOL. AGLUTINANTE | | | |
| GRANULACIÓN | | | |
| SECADO | | | |
| MOLIENDA | | | |
| LUBRICACIÓN | 1 | 100 | 1.67 |
| TABLETEADO | 1 | 420 | 7.00 |
| | TOTAL (Horas) | | 13.00 |
| | COSTO (Soles) | | 84.50 |

Costo por hora/hombre (Soles): 6,50

FORMULA N° 4

Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.

| Procesos | N° personas | Tiempo (minutos) | N° horas/hombre |
|------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| PESADA | 1 | 50 | 0.83 |
| VERIFICACIÓN POR | | | |
| UN Q.F. | 1 | 15 | 0.25 |
| TAMIZADO (Total) | 1 | 35 | 0.58 |
| MEZCLA (Total) | 1 | 100 | 1.67 |
| PREPARACIÓN DE | | | |
| SOL. AGLUTINANTE | | | |
| GRANULACIÓN | | | |
| SECADO | | | |
| MOLIENDA | | | |
| LUBRICACIÓN | 1 | 100 | 1.67 |
| TABLETEADO | 1 | 420 | 7.00 |
| | TOTAL (Horas) | | 12.00 |
| | COSTO (Soles) | | 78.00 |

Costo por hora/hombre (Soles): 6,50

4.4.3. CUADRO DE EQUIPOS EMPLEADOS EN GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA.

| EQUIPO | GRANULACIÓN HÚMEDA | COMPRESIÓN DIRECTA |
|--|--------------------|--------------------|
| Mezclador planetario ARTOFEX. (Capacidad: 120 L) | E | E |
| Estufa eléctrica HOFFMAN. (Capacidad: 60 kg) | E | NE |
| Molino FITZ MILL. (Capacidad: 100 kg / hora) | E | NE |
| Mezclador en " V " IMULSA. (Capacidad: 150 L) | E | NE |
| Tableteadora MANESTY. (Capacidad: 25000 tab / hora) | E | E |

E: Equipo empleado.

NE: Equipo no empleado.

4.4.4. CUADRO COMPARATIVO DE COSTOS DE VENTAS MENSUAL * ENTRE GRANULACIÓN HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA.

| DESCRIPCIÓN | FORMULA ORIGINAL | FÓRMULA N° 1 | FÓRMULA N° 2 | FÓRMULA N° 3 | FÓRMULA N° 4 |
|-----------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Materia prima. | 24964.1225 | 25708.5950 | 25654.3255 | 25659.9600 | 26336.7570 |
| Mano de obra directa. | 650.3000 | 422.5000 | 422.5000 | 422.5000 | 390.0000 |
| Costos indirectos de fabricación. | 8265.0000 | 7780.0000 | 7780.0000 | 7780.0000 | 7780.0000 |
| Depreciación de los equipos.** | 18083.3333 | 14583.3333 | 14583.3333 | 14583.3333 | 14583.3333 |
| TOTAL. | 51962.7558 | 48494.4283 | 48440.1588 | 48445.7933 | 49090.0903 |

* Producción mensual de 5 lotes.

** Depreciación de los equipos en 5 años.

V. RESULTADOS.

VARIACIÓN ENTRE EL TIEMPO INICIAL Y LOS 180 DÍAS DE ESTABILIDAD DE LAS CUATRO FORMULACIONES A $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ DE TEMPERATURA Y $60\% \pm 5\%$ DE HUMEDAD RELATIVA.

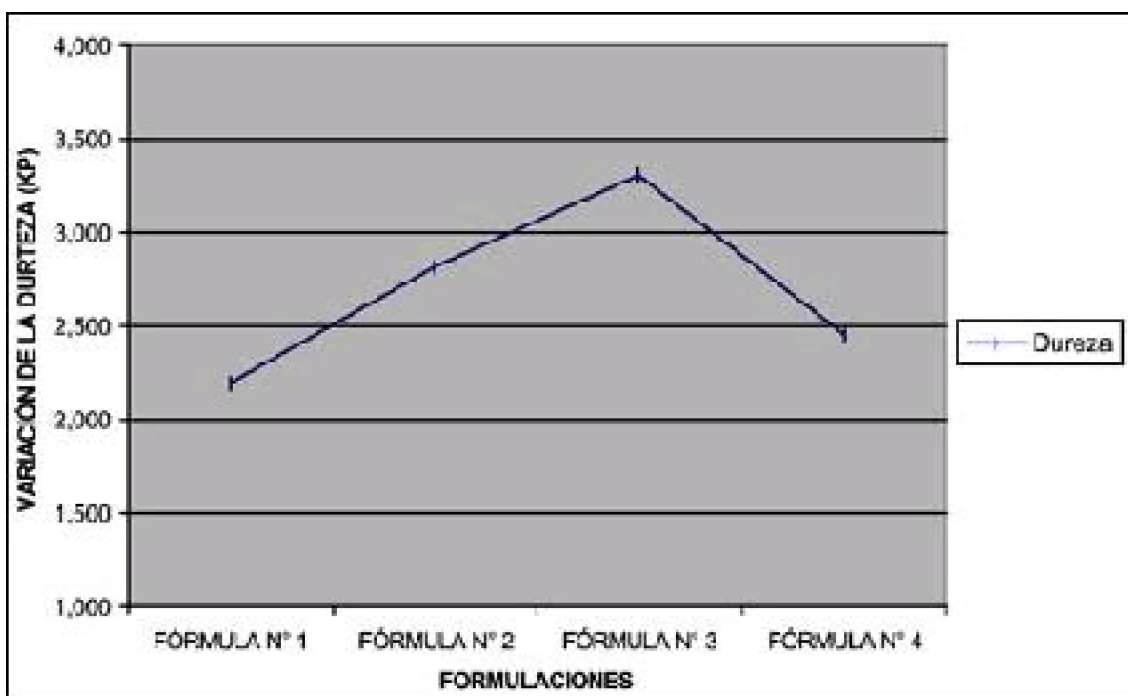
Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.

| PRUEBA | RANGO DE VARIACIÓN | FÓRMULA N° 1 | FÓRMULA N° 2 | FÓRMULA N° 3 | FÓRMULA N° 4 |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Peso promedio | 20 mg | Disminuyó 0,530 mg | Disminuyó 1,050 mg | Disminuyó 0,080 mg | Aumentó 1,150 mg |
| Dureza | 6 kp | Disminuyó 0,571 kp | Disminuyó 0,751 kp | Disminuyó 1,613 kp | Disminuyó 3,064 kp |
| Friabilidad | 1 % | Aumentó 0,026 % | Aumentó 0,046 % | Aumentó 0,087 % | Aumentó 0,171 % |
| Desintegración | 600 segundos | Disminuyó 124,333 seg | Disminuyó 148,670 seg | Disminuyó 110,000 seg | Disminuyó 133,663 seg |
| Pérdida por secado (Determinador IR) | 5 % | Aumentó 1,080 % | Aumentó 0,400 % | Aumentó 0,060 % | Aumentó 0,900 % |
| Contenido de agua (Método Karl Fisher) | 6 % | Aumentó 0,489 % | Aumentó 0,407 % | Aumentó 0,443 % | Aumentó 0,559 % |
| Disolución | No menor que 75 % (Q) en 60 minutos Variación: 25 % | Disminuyó 2,900 % | Disminuyó 2,810 % | Disminuyó 1,050 % | Disminuyó 1,120 % |
| Dosaje | 9,25 mg / tab.-10,75 mg / tab. 92,50 %-107,50 % Variación: 15 % | Disminuyó 1,900 % | Disminuyó 2,400 % | Disminuyó 1,700 % | Disminuyó 1,200 % |

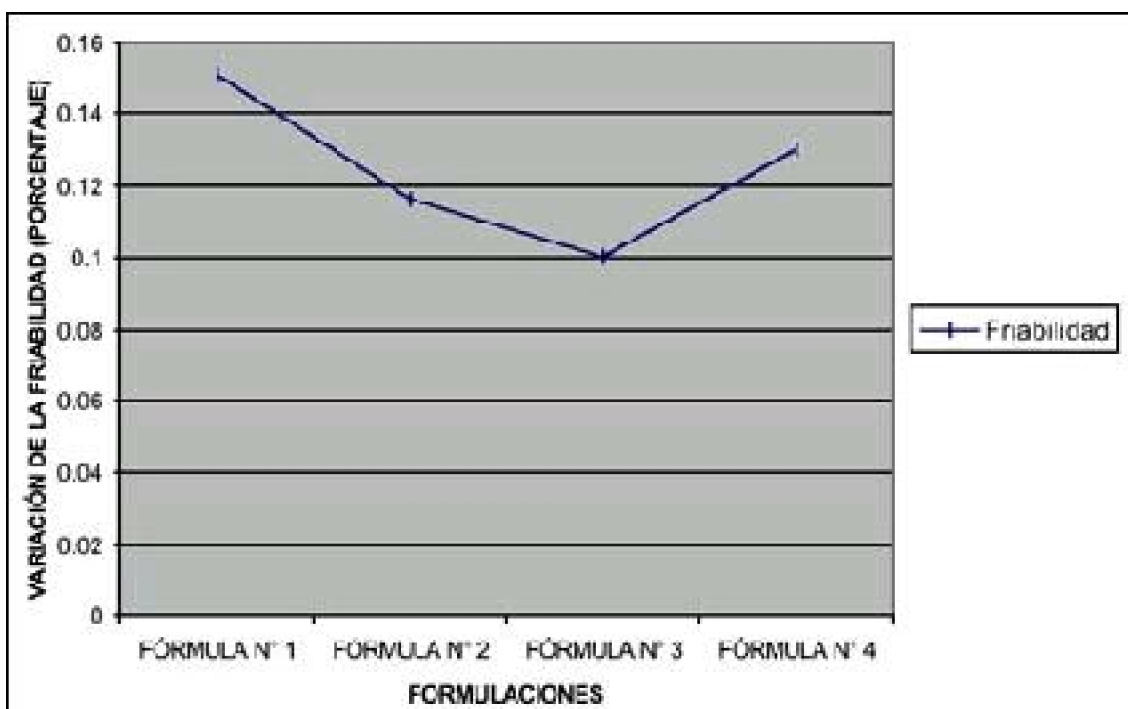
VARIACIÓN ENTRE EL TIEMPO INICIAL Y LOS 180 DÍAS DE ESTABILIDAD DE LAS CUATRO FORMULACIONES A 40°C ± 2° C DE TEMPERATURA Y 75 % ± 5 % DE HUMEDAD RELATIVA.

| PRUEBA | RANGO DE VARIACIÓN | FÓRMULA N° 1 | FÓRMULA N° 2 | FÓRMULA N° 3 | FÓRMULA N° 4 |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Peso promedio | 20 mg | Disminuyó 1,910 mg | Disminuyó 2,600 mg | Disminuyó 3,760 mg | Aumentó 0,520 mg |
| Dureza | 6 kp | Disminuyó 2,195 kp | Disminuyó 2,822 kp | Disminuyó 3,302 kp | Disminuyó 2,455 kp |
| Friabilidad | 1 % | Aumentó 0,151 % | Aumentó 0,116 % | Aumentó 0,100 % | Aumentó 0,130 % |
| Desintegración | 600 segundos | Disminuyó 153,333 seg | Disminuyó 185,667 seg | Disminuyó 134,000 seg | Disminuyó 175,330 seg |
| Pérdida por secado (Determinador IR) | 5 % | Aumentó 1,500 % | Aumentó 1,640 % | Aumentó 0,850 % | Aumentó 1,430 % |
| Contenido de agua (Método Karl Fisher) | 6 % | Aumentó 0,501 % | Aumentó 0,494 % | Aumentó 0,762 % | Aumentó 0,676 % |
| Disolución | No menor que 75 % (Q) en 60 minutos Variación: 25 % | Disminuyó 2,200 % | Disminuyó 3,710 % | Disminuyó 1,310 % | Disminuyó 3,300 % |
| Dosaje | 9,25 mg / tab.-10,75 mg / tab. 92,50 %-107,50 % Variación: 15 % | Disminuyó 1,300 % | Disminuyó 5,450 % | Disminuyó 2,600 % | Disminuyó 3,820 % |

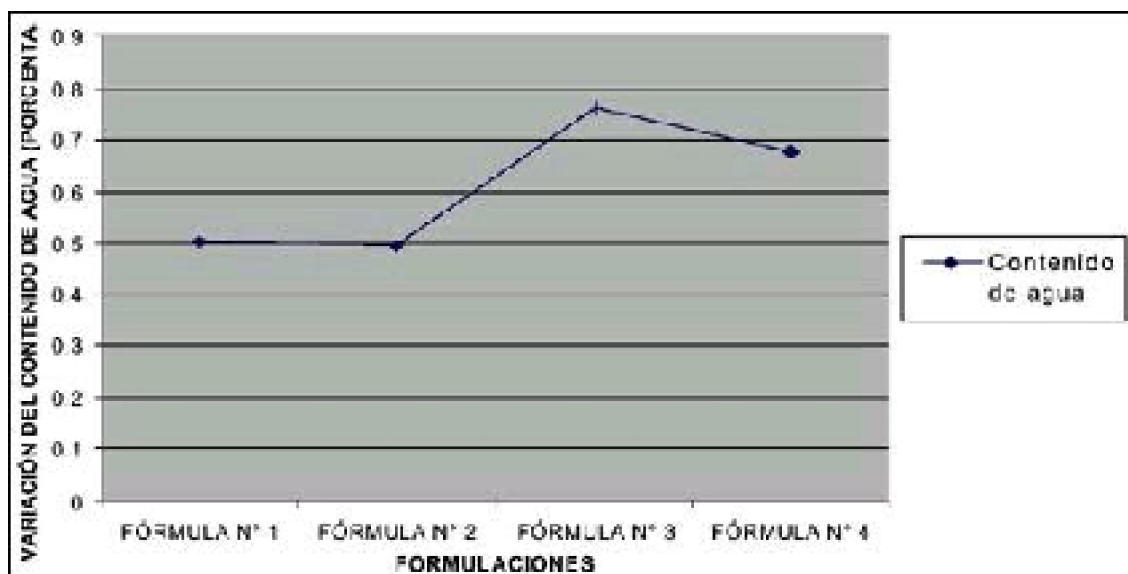
VARIACIÓN DE LA DUREZA DE LAS CUATRO FORMULACIONES DURANTE EL TIEMPO DE ESTABILIDAD A CONDICIONES DE ESTRÉS.



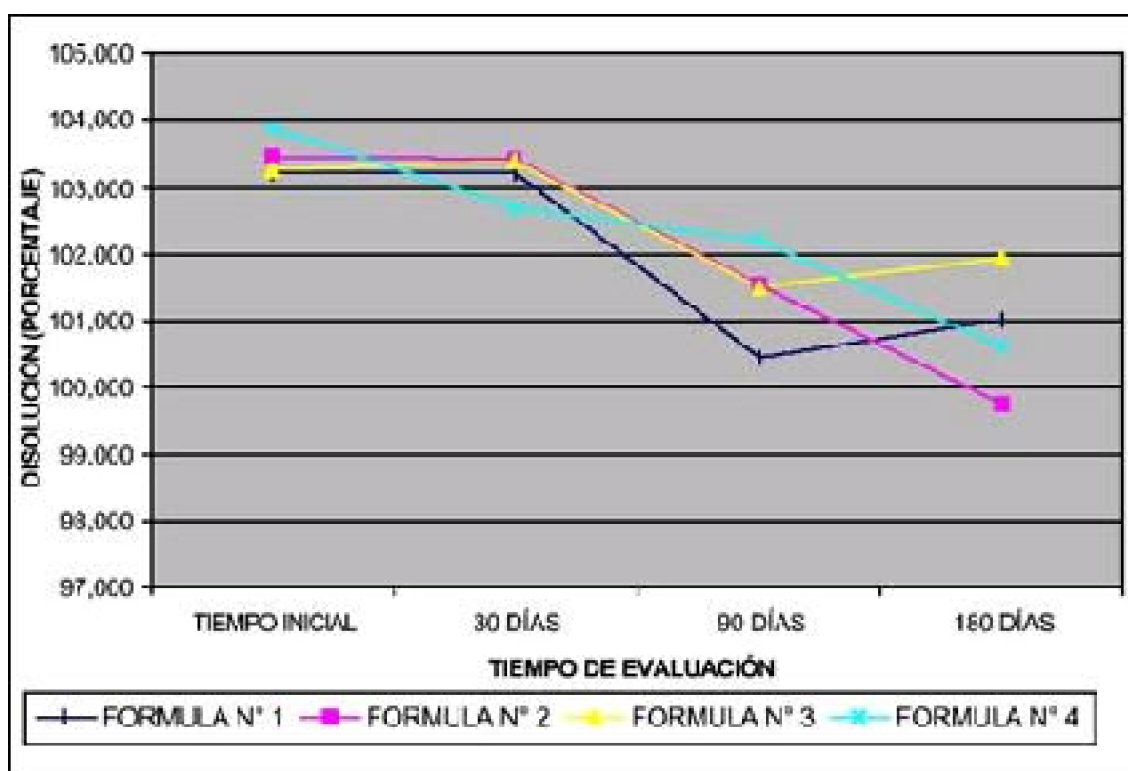
VARIACIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA (MÉTODO KARL FISHER) DE LAS CUATRO FORMULACIONES DURANTE EL TIEMPO DE ESTABILIDAD A CONDICIONES DE ESTRÉS.



VARIACIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA (MÉTODO KARL FISHER) DE LAS CUATRO FORMULACIONES DURANTE EL TIEMPO DE ESTABILIDAD A CONDICIONES DE ESTRÉS.

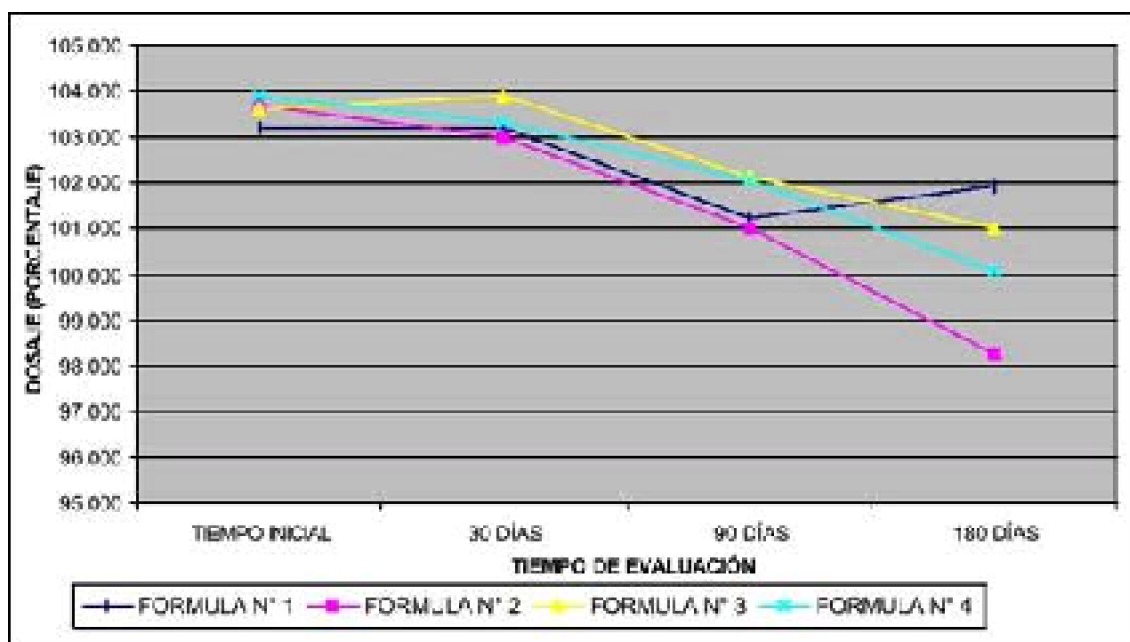


TENDENCIA DE LA DISOLUCIÓN DE LAS CUATRO FORMULACIONES DURANTE LA ESTABILIDAD A CONDICIONES DE ESTRÉS.



TENDENCIA DEL DOSAJE DE LAS CUATRO FORMULACIONES DURANTE LA ESTABILIDAD A CONDICIONES DE ESTRÉS.

Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg.



VI. DISCUSIÓN.

En el cuadro de los resultados se reúnen las variaciones numéricas calculadas a partir de los datos experimentales obtenidos, los cuales al ser analizados nos llevan a realizar las siguientes observaciones.

La formulación N° 4 es la primera en ser descartada por no cumplir con el parámetro físico de aspecto, esta formulación a los 30 días de estabilidad tanto a condiciones ambientales como a condiciones aceleradas presentaba granulaciones en la superficie las cuales se acentuaron más a los 180 días de estabilidad. Este resultado se debe a que uno de los componentes de esta formulación es más ávido por el agua y de este modo interactúa con el resto de componentes, dando como resultado un aspecto no conforme que puede ser confundido por el consumidor con una descomposición del producto.

La formulación N° 2 a pesar de cumplir con las especificaciones de todos los parámetros físico químicos y ser la más económica de las cuatro formulaciones evaluadas, presenta como inconveniente la disminución de más del 5 % en su dosaje desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estabilidad a condiciones aceleradas y esto es considerado como un “cambio significativo” dentro de las recomendaciones técnicas dadas por la ICH (Conferencia Internacional sobre Harmonización) lo cual imposibilita a esta formulación ser elegida como la adecuada para un cambio a compresión directa.

La formulación N° 1 cumplió con las especificaciones de todos los parámetros durante el tiempo de estabilidad en ambas condiciones, pero presentó mayor variación en sus valores obtenidos desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estabilidad, tanto en la disolución como en el dosaje, a condiciones ambientales y valores menores a

condiciones aceleradas.

La disolución y en especial el dosaje son parámetros críticos para la estabilidad de una formulación, por lo cual se espera que los datos hallados muestren un producto más estable a condiciones ambientales que a condiciones aceleradas a pesar de los factores que puedan producir un margen de error dentro del análisis del producto.

La formulación N° 3 presenta una menor variación de sus valores de disolución, analizados desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estabilidad, a condiciones ambientales y variaciones menores a condiciones aceleradas, esto se puede explicar por las variaciones de peso de las tabletas y por lo tanto la variación de la uniformidad de contenido, el margen de error de la técnica analítica y del equipo empleado.

Por lo tanto, elegimos la formulación N° 3 como la óptima para un cambio de granulación húmeda a compresión directa de hioscina-n-butyl bromuro 10 mg tabletas, ya que no sólo cumple con todas las especificaciones de los parámetros analizados, sino también es más económica que el proceso actual por granulación húmeda, proporcionando además mayor rapidez de respuesta durante la producción y todas las ventajas de la compresión directa.

VII. CONCLUSIONES.

1) La formulación N° 3 permitió obtener un producto que cumplió con las especificaciones técnicas y de calidad a un menor costo.

2) Por compresión directa podemos emplear menos número de horas hombre, horas máquina, disminuir los costos indirectos y la depreciación de las máquinas, así como una respuesta más rápida de fabricación.

VIII. RECOMENDACIONES.

1) Tener especial cuidado con la utilización de los excipientes en la formulación debido que alguno de ellos son más ávidos por agua que otros, pudiendo provocar cambios químicos y físicos en las tabletas, como disminución de la dureza, friabilidad, cambio en el aspecto de la tableta e interacción con el principio activo.

2) Elaborar el registro de fabricación de un lote industrial donde se establezca una dureza óptima dentro del rango de las especificaciones de este producto.

3) La fórmula obtenida podrá ser utilizada como punto de partida en otras formulaciones donde las características físico químicas y la concentración del principio activo sea similar.

BIBLIOGRAFÍA

- Martins E., 2000. Propriedades reológicas aplicáveis á tecnologia de formas farmacéuticas sólidas. *Fármacos & Medicamentos*. Número 04. Pág. 20-30.
- Gennaro A.R., 1998. Problem solver and reference manual. Sección 2, págs 5,6,7,14; sección 4, págs. 4,5,8,11,12,14-16.
- Trillo C.F., 1993. Tratado de farmacia galénica. Págs. 523-530.
- Lieberman H.A.; Lachman L; Schwartz J.B., 1989. Pharmaceutical dosage forms: tablets. Volumen 1. Págs. 203, 205.
- Jato V.L., 1997. Tecnología farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Volumen II. Pág. 96.
- Ferrero M.C.; Muñoz N.; Muñoz A.; Jimenez-Castellanos M.R., 1996. Excipientes de comprimidos: Disgregantes. I. Mecanismos de acción. *Ciencia Farmacéutica*. 6 (6): 281-288.
- Artalejo-Ortega B.; Bamio Nuez A.; Faulí Trillo C.; Del Pozo Carrascosa A., 1998. Comportamiento y evaluación de los lubricantes. *Ciencia Farmacéutica*. 8 (2): 59-68.
- Queiroz D., 2000. Globalizacao-substituicao de materias primas. *Fármacos & Medicamentos*. Número 04. Pág. 38-43.
- Parfitt K., 1999. Martindale. The complete drug reference. Pág. 462.
- Merck research laboratories, 1996. The Merck index. An encyclopedia of chemicals,

- drugs and biologicals. Pág. 261.
- Wade A.; Weller P.J., 1994. Handbook of pharmaceutical excipients. Págs. 84, 141, 252,280,281.
- Jivraj M.; Martini L.G.; Thomson M., 2000. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. 3 (2): 58 -63.
- Gennaro A.R., 1998. Remington FARMACIA. Tomo 2. Págs. 2505-2509.
- Organización mundial de la salud (OMS),1996. Serie de informes técnicos, N° 863.
- Singh S., 1999. Prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel conforme a los lineamientos internacionales. Pharmaceutical Technology. Pág. 35-47.
- United States Pharmacopeial Convention, INC., 1995. The United States Pharmacopeia (USP 23). The National Formulary (NF 18). Págs. 782,783.
- European Pharmacopoeia.,1997. Págs. 991,992.
- British Pharmacopoeia.,1998. Pág. 1741.
- Chamorro A, R.; Salvadó LI, A.; Suné N, M. 1991. Estudio farmacotécnico de diferentes marcas de comprimidos de famotidina teóricamente equivalentes. Ciencia Farmacéutica. 1(3), 157-168.
- Guía ICH (1993): " Stability testing of new drug substances and products."