



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

**Aplicación del método SeDeM en la caracterización de sustancias
pulverulentas para la preformulación y formulación de formas
farmacéuticas por vía oral**

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTORA: González Ordóñez, Nathalia Patricia

DIRECTORA: Espinoza Tituana, Lupe Carolina, M.Sc.

LOJA-ECUADOR
2017



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Septiembre, 2017

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

M.Sc.
Lupe Carolina Espinoza Tituana.
DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación **Aplicación del método SeDeM en la caracterización de sustancias pulverulentas para la preformulación y formulación de formas farmacéuticas por vía oral** realizado por **González Ordóñez, Nathalia Patricia** ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, Agosto de 2017

f).....

DECLARACIÓN DE AUTORIA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo **González Ordóñez, Nathalia Patricia** declaro ser autora del presente trabajo de titulación: Aplicación del método SeDeM en la caracterización de sustancias pulverulentas para la preformulación y formulación de formas farmacéuticas por vía oral, de la Titulación Bioquímica y Farmacia, siendo Espinoza Tituana, Lupe Carolina directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos y procedimientos vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

f.....

Autor: Nathalia Patricia González Ordóñez

Cédula: 1104807738

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía en cada paso que doy, por darme fuerzas y siempre ser fiel conmigo en cada una de mis oraciones.

A mis padres Ángel Leónidas González Zúñiga y Mirian Patricia Ordóñez Jaramillo que son la mejor bendición que Dios me ha concedido, razón de mi vida, quienes siempre me han brindado su amor, sacrificio y apoyo incondicional en cada paso de mi vida, siendo mis más grandes ejemplos a seguir.

A mi hermana Mariangel González Ordóñez, a quien amo con todo mi corazón y siempre está conmigo en cada paso de mi vida, brindándome su apoyo y amor incondicional.

A mis sobrinos, quienes me dan fuerza para seguir adelante con su amor.

A mis familiares que me han motivado a seguir adelante en mis sueños y a todos mis amigos que siempre me apoyan, me han dado su amistad incondicional y me han ayudado a culminar esta etapa de mi vida, al igual que muchas otras.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por ser quien guía mi vida, por bendecirme y cuidarme cada día, porque nunca me ha faltado su amor de padre. Me ayuda a luchar mis batallas y darme fuerzas cuando ya no las tengo para salir adelante en cada adversidad que se me presenta, por todas las promesas que me ha dado las cuales cada día se van cumpliendo, por ayudarme a realizar mis sueños y cumplir las metas que me he propuesto. Por permitirme sentirlo en mi corazón y conocer su palabra cada día.

A mis padres que siempre sin importar que, me apoyan y me dan su amor incondicional, los cuales me han guiado en todas las etapas que he transcurrido, han estado en todos mis tropiezos y triunfos, ellos son el más grande ejemplo que tengo con todos sus valores y virtudes. Por darme los mejores ejemplos, enseñanzas y lecciones las cuales me servirán toda mi vida, le agradezco a Dios por darme a mis padres.

A mi hermana Mariangel por ser una excelente mujer, hermana y amiga brindándome siempre sus consejos, su ayuda y su inmenso amor hacia mi persona con cada una de sus acciones.

A mis familiares que me han apoyado, especialmente mi Tío Diego, mi prima Cisne que desde pequeña están conmigo.

A mis amigos que han estado conmigo, no solo en la universidad, si no en muchos aspectos a lo largo de mi camino, especialmente Belén, Héctor, Michelle

Agradezco a todos mis docentes, en especial a mi tutora M.Sc. Lupe Espinoza por todo su apoyo brindado en este proyecto, al igual que sus conocimientos durante mi carrera universitaria y a mi director M.Sc. Santiago Ojeda, por haberme compartido sus conocimientos, su apoyo, su amistad y por sus valiosos aportes y sugerencias, no solo en este proyecto a lo largo de mi carrera universitaria.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PORTADA.....	I
APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	II
DECLARACIÓN DE AUTORIA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	II
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
ÍNDICE DE CONTENIDOS	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	II
ÍNDICE DE FIGURAS	II
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
PRESENTACIÓN	3
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO I. MARCO TEORICO	6
1.1 Preformulación.....	7
1.1.1 Condiciones que se debe tomar en cuenta durante una preformulación.	8
1.1.2 Propiedades organolépticas.	9
1.1.3 Consideraciones en un estudio de preformulación.	9
1.2 Caracterización físico-química de un fármaco.....	11
1.2.1 Polimorfismo y cristalografía.....	11
1.2.2 Solubilidad.	11
1.2.3 Pureza.....	12
1.2.4 Propiedades del polvo.	12
1.2.5 Estudios de compatibilidad.	13
1.3 Caracterización reológica.....	13
1.3.1 Velocidad de flujo.....	14
1.3.2 Ángulo de reposo.....	14
1.3.3 Índice de compresibilidad o índice de Carr.....	15
1.3.4 Índice de hausner.....	15
1.3.5 Densidad aparente.....	15

1.3.6	Densidad compactada.....	15
1.3.7	Humedad relativa.....	16
1.3.8	Higroscopicidad.....	16
1.3.9	Tamaño de partícula.....	16
1.4	Formas farmacéuticas por vía oral.....	16
1.4.1	Jarabes.....	17
1.4.2	Soluciones.....	17
1.4.3	Polvos.....	17
1.4.4	Cápsulas.....	17
1.4.5	Tabletas o comprimidos.....	17
1.5	Métodos de fabricación.....	17
1.5.1	Compresión directa.....	18
1.5.2	Granulación por vía seca.....	18
1.5.3	Granulación por vía húmeda.....	18
1.6	Metodología SeDeM.....	18
1.6.1	Parámetros empleados en la metodología SeDeM.....	19
1.6.2	La sustancia ideal según el sistema SeDeM.....	20
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS		22
2.1	Planteamiento metodológico.....	23
2.1.1	Identificación de los parámetros a evaluar.....	23
2.1.2	Elaboración de procedimientos operativos estándar (POEs).....	23
2.1.3	Caracterización de las sustancias pulverulentas.....	24
2.1.4	Elaboración de una plantilla bioinformática que permita el cálculo de los diferentes ensayos, mediante la aplicación de la metodología SeDeM.....	33
2.1.5	Evaluación de la eficacia del método, mediante la elaboración de comprimidos en base a los resultados obtenidos individualmente de cada sustancia con el diagrama SeDeM.....	
		37
CAPITULO III.....		39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		39
3.1	Procedimientos Operativos Estándar (POEs).....	40
3.2	Base de datos obtenida a partir de los resultados, aplicando la Metodología SeDeM.....	41
3.3	Aplicación del método a través de dos formulaciones seleccionadas.....	47
3.4	Eficacia de la metodología SeDeM, mediante la resistencia a la ruptura.....	50
CONCLUSIONES		53
RECOMENDACIONES.....		54

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS	60
ANEXO 1. PLANTILLA DE CÁLCULOS DE LA METODOLOGÍA SEDEM	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros empleados en el diagrama SeDeM.....	20
Tabla 2. Propiedades de flujo según el ángulo de reposo.	25
Tabla 3. Propiedades de flujo establecidos con el índice de Carr.	28
Tabla 4. Intervalos de referencia de la Higroscopicidad.....	31
Tabla 5. Valores límite aceptados para los parámetros del método SeDeM.	34
Tabla 6. Conversión a radios empleados en el Diagrama SeDeM.....	35
Tabla 7. Formulación a base de Acetaminofén, representa un buen perfil según diagrama SeDeM.....	37
Tabla 8. Formulación a base de Cafeína, representa un perfil poco recomendable según diagrama SeDeM.....	38
Tabla 9. Valores obtenidos de los ensayos realizados a las 50 de las sustancias utilizando la metodología SeDeM.....	42
Tabla 10. Valores de aceptabilidad para su técnica de fabricación.....	45
Tabla 11. Formulación con buen perfil para compresión directa.	47
Tabla 12. Formulación con un perfil poco recomendable para compresión directa...47	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Determinación del ángulo de reposo.	24
Figura 2. Determinación del tiempo de deslizamiento.....	26
Figura 3. Determinación de la Densidad Aparente.	27
Figura 4. Determinación de la Densidad Compactada por medio del equipo “tap density tester” modelo PT-DT200.....	28
Figura 5. Determinación de % de Humedad Relativa.....	30
Figura 6. Determinación del % de Higroscopicidad.	31
Figura 7. Determinación del porcentaje de Partículas finas.	33
Figura 8. Representación gráfica del diagrama SeDeM.	36
Figura 9. Diagrama de la formulación con acetaminofén correspondiente a un buen perfil de compresión directa.	48
Figura 10. Diagrama de la formulación con Cafeína correspondiente a un perfil poco recomendable para la compresión directa.	49
Figura 11. Obtención de comprimidos por medio de la compresión directa.....	49
Figura 12. Resultados resistencia a la ruptura de las formulaciones con Acetaminofén vs Cafeína.	50

RESUMEN

En el presente proyecto se realizó el estudio de caracterización de 50 sustancias pulverulentas de uso farmacéutico, en el cual se empleó la metodología SeDeM. Además en este trabajo se aportó al sistema de gestión de calidad del laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL, a través de la generación de POEs, de las diferentes técnicas utilizadas para realizar la caracterización de las sustancias pulverulentas. Del mismo modo, se implementó una plantilla con la base de datos resultantes del estudio de caracterización, con el fin de orientar sobre cuál es la forma farmacéutica más idónea que precisa un principio activo, además de la correcta selección de materias primas que requiere éste requiere y técnicas de fabricación necesarias que ayudarán a cumplir el propósito para el cual fue creado. Finalmente se encontró que con la metodología empleada se logra reconocer las materias primas que pueden ser utilizadas para la generación de formas farmacéuticas sólidas a través de compresión directa y de no ser así optar por otra forma farmacéutica de administración oral.

PALABRAS CLAVES: SeDeM, caracterización, preformulación, Poes, sustancias pulverulentas, técnicas de fabricación.

ABSTRACT

The following project studies the characterization of 50 pulverulent substances of pharmaceutical use. This was carried out using the SeDeM methodology. In addition, the quality management system of the laboratory of pharmaceutical technology of the UTPL, through the generation of POEs, contributed to the different techniques used to perform the characterization of powdery substances. In the same way, a template was implemented with the database resulting from the characterization study. This showed what is the most suitable pharmaceutical form that an active principle needs, in addition to the correct selection of raw materials required by each Active principle and necessary manufacturing techniques that will help the active principle fulfill the purpose for which it was created. As a result, it was found that with the methodology employed it is possible to recognize the raw materials that can be used for the generation of solid dosage forms through direct compression and otherwise not suitable for another pharmaceutical form of oral administration.

KEYWORDS: SeDeM, characterization, preformulation, Poes, powder substances, manufacturing techniques.

PRESENTACIÓN

Fin del Trabajo de investigación:

Contribuir a los estudios preliminares de preformulación de formas farmacéuticas por vía oral, mediante la aplicación de la metodología SeDeM, para el laboratorio de tecnología farmacéutica de la Universidad Técnica Particular de Loja.

Propósito del Trabajo de investigación:

Generar procedimientos operativos estándar (POEs) de las principales técnicas utilizadas en la caracterización de sustancias pulverulentas de uso farmacéutico.

Implementar una base de datos con los resultados obtenidos en la caracterización de sustancias pulverulentas, con el fin de orientar sobre cuál es la forma farmacéutica más idónea que precisa un principio activo para su posterior administración por vía oral y la correcta selección de materias primas y técnicas de fabricación.

Componentes del Trabajo de investigación:

Implementación de los POEs, de las principales técnicas utilizadas en la caracterización de sustancias pulverulentas de uso farmacéutico.

Implementación de una plantilla para cálculos para el laboratorio de tecnología Farmacéutica de la Universidad Técnica Particular de Loja.

Base de datos con los resultados obtenidos de las 50 sustancias pulverulentas estudiadas.

INTRODUCCIÓN

En los programas de diseño y desarrollo de las diferentes formas de dosificación de medicamentos, se destaca la etapa de preformulación (Faoli & Trillo, 1993) la cual fue desarrollada a finales de los años 50 como resultado de nuevas exigencias, a nivel industrial del desarrollo de los productos farmacéuticos (Salazar, 2001).

La preformulación, puede definirse como una investigación de las propiedades físicas y químicas de las sustancias activas solas o combinadas con excipientes, durante el desarrollo temprano de una nueva forma farmacéutica (Agrawala, 1990a) (Vargas, 2010), con el fin de desarrollar un portafolio de información detallada acerca del fármaco y los posibles excipientes, se formará un sistema de parámetros en base a los cuales la formulación pueda ser realizada (Manzano & Morales, 2009).

Algunos de los parámetros medidos en la preformulación se indican en las farmacopeas correspondientes sin embargo, existe escasa información publicada sobre métodos que ayuden a interpretar de forma conjunta los resultados de estos parámetros, ya que muchos de los parámetros utilizados para este fin en la industria farmacéutica se fundamentan en la práctica habitualmente desarrollada en la investigación galénica (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhí, et al., 2005). El Diagrama SeDeM es una nueva metodología de aplicación en los estudios de preformulación de medicamentos, que permite aplicar los conocimientos establecidos a partir de la caracterización física de las sustancias pulverulentas (principios activos y excipientes) al diseño científico de las formulaciones farmacéuticas (Suñe-Negre et al., 2014), además este método tiene como objetivo orientar sobre cuál es la forma farmacéutica más idónea que precisa un principio activo para su posterior administración por vía oral, suministrando datos que conllevarán a elegir entre las formas orales más comúnmente utilizadas como: comprimidos, cápsulas, soluciones y suspensiones (Pérez et al., 2006).

Por otro lado, la industria farmacéutica está regulada por un estricto Sistema de Gestión de Calidad, siendo la documentación su base fundamental. Una de las actividades llevadas a cabo como parte del Sistema de Gestión de Calidad es la elaboración de los POEs (Proceso Operativo Estandarizado), que se definen como documentos que indican clara e inequívocamente los pasos consecutivos para iniciar, desarrollar y concluir una actividad u operación relacionada con el proceso o ensayo (Hernández., León, 2008) (Lema, 2011). Los POEs garantizan no solo la calidad, sino también la reproductibilidad, consistencia y

uniformidad de los distintos procesos en el laboratorio (Hernández., León, 2008) (Nieto, 2003).

Con los antecedentes antes ya mencionados y considerando la importancia de realizar un buen estudio de preformulación así como de la necesidad de contar con POEs como parte del Sistema de Gestión de Calidad en la industria farmacéutica, con el presente proyecto nos hemos propuesto desarrollar la caracterización de 50 sustancias pulverulentas disponibles en el laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL utilizando la metodología SeDeM. Para cumplir con los objetivos propuestos y desarrollar a cabalidad las pruebas, nos hemos planteado además desarrollar los respectivos POEs a partir de: artículos, textos, farmacopeas, entre otros soportes de información actualizada, ordenada y requerida para garantizar la elaboración de productos de calidad (Reyes & Rueda, 2004). Finalmente, se ha propuesto comprobar la importancia de implementar esta nueva metodología, con la formulación y elaboración de comprimidos por medio de la compresión directa, para su posterior control de dureza, comprobando así la calidad de los comprimidos elaborados utilizando el sistema SeDeM, y a partir de esto crear una base de información necesaria de los estudios de preformulación asegurando productos farmacéuticos confiables de futuros proyectos propuestos en el laboratorio de tecnología farmacéutica de la Universidad Técnica Particular de Loja.

CAPÍTULO I. MARCO TEORICO

1.1 Preformulación.

La preformulación, se la puede definir como una investigación de las propiedades físicas al igual que químicas de los principios activos, solos o combinados con excipientes durante el desarrollo temprano de una nueva forma farmacéutica (Agrawala, 1990a), con el propósito de desarrollar un portafolio de información específica acerca del fármaco y los posibles excipientes seleccionados en la formulación planteada (Manzano & Morales, 2009). Se tiene claro que en una formulación medicamentosa el principio activo es el único responsable de efectuar la acción terapéutica, sin embargo en muchos casos este necesita estar acompañado de otras materias primas o químicas a las cuales se las designa como excipientes, que tienen como finalidad mejorar la cohesividad, condiciones de flujo, entre otros parámetros del principio activo, de tal manera que se pueda obtener una forma farmacéutica adecuada que cumpla con los criterios de aceptación establecidos y ser capaz de ser producida como reproducida a escala industrial (Lieberman, Lachman, & Schwartz, 1989).

La preformulación se basa en la aplicación de los principios biofarmacéuticos y los parámetros fisicoquímicos de los principios activos, donde son caracterizados a partir de un objetivo, diseñado como óptimo para su función en el organismo de cada ser vivo (Graffner C M., 1985). Además de las propiedades físicas y químicas se debe considerar las mecánicas las cuales permiten diseñar formas farmacéuticas que le confieren mayor estabilidad, seguridad y eficacia (Gennaro & Remington, 2003).

Una de las especificaciones de gran importancia que se debe considerar, es la presencia de impurezas ya que estas pueden afectar de manera significativa la estabilidad de la formulación con el paso del tiempo (Grekas, 2004).

Los estudios de preformulación deberían aportar la información necesaria para desarrollar medicamentos seguros y para ello deben cubrir los siguientes estudios (Lozano, Còrdoba, & Còrdoba, 2012):

- Características del principio activo (Lozano et al., 2012).
- Características en la forma de dosificación.
- Ensayos de compatibilidad.
- Ensayos de estabilidad.
- Parámetros de formulación.
- Datos biofarmacéuticos y farmacocinéticos.
- Condiciones de acondicionamiento y conservación.

1.1.1 Condiciones que se debe tomar en cuenta durante una preformulación.

El diseño de una forma farmacéutica involucra una serie de pasos por parte del formulador, en los cuales se pretende elaborar fórmulas con propiedades de resistencia a la friabilidad, ruptura, desintegración rápida y una buena selección de excipientes (Schmidt & Swaffin, 1992). En primera instancia en toda preformulación se debería evaluar sus propiedades químicas, biológicas, físicas y por lo general al finalizar cada ensayo requerido se analiza su: textura, olor, apariencia, color e inclusive si conserva su forma inicial (Gennaro & Remington, 2003). Una de las condiciones de gran importancia al momento de elaborar un fármaco es la porosidad, ya que condiciona la dispersión de los gránulos en el medio acuoso e influye en la disolución, la misma que se la obtiene cuando se realiza la comparación entre densidad aparente con la apisonada o compactada (Schmidt & Swaffin, 1992).

Otra condición importante es el impacto de la temperatura en las sales, debido la temperatura puede causar la fusión de las mismas, perdiendo así la función para la cual fue agregada a la formulación (Gennaro & Remington, 2003).

Otro factor de gran relevancia es la forma de las partículas: cúbica, acircular, plana, esférica, rugosa, etc., ya que algunas formas promueven la segregación de partículas influyendo en la uniformidad del contenido (Gennaro & Remington, 2003). Además, es de vital importancia verificar que las sustancias empleadas en la formulación sean resistentes a la humedad, calor o luz, ya que estos factores influyen en su estabilidad a largo a plazo (Gennaro & Remington, 2003).

En general a las sustancias que se vayan a emplear en una formulación se les deben estudiar cuidadosamente una serie de parámetros necesarios como (Lieberman et al., 1989):

- Solubilidad.
- Punto de fusión.
- Tamaño de partículas y morfología.
- Propiedades organolépticas.
- Estabilidad con las diferentes sustancias, entre otras.

1.1.2 Propiedades organolépticas.

Las propiedades organolépticas se las puede definir como el conjunto de especificaciones de características físicas que posee en general la materia y que son percibidas por nuestros sentidos, como ejemplo: el sabor, color, textura y olor (Vila & Lastres, 2001). Estas propiedades son de gran importancia, pues nos proporcionan valiosa información acerca del estado del compuesto o incluso de posibles futuras aplicaciones, como es el caso de una forma farmacéutica de administración oral que contenga un principio activo con un sabor agradable, la cual indica que puede ser suministrado sin la necesidad de excipientes que enmascaren o disimulen el sabor (Lozano et al., 2012).

1.1.3 Consideraciones en un estudio de preformulación.

En una preformulación se debe tener en cuenta el estudio de las características fisicoquímicas, farmacodinámicas y biofarmacéuticas además, de una descripción del fármaco activo de acuerdo a su bibliografía, esto es con el fin de determinar las características adecuadas para la correcta selección de materias primas (Gennaro & Remington, 2003).

Una gran variedad de principios activos, que presentan gran valor terapéutico por su elevada actividad intrínseca, contienen considerables limitaciones para su utilización clínica debido a sus características biofarmacéuticas, farmacocinéticas y de manera especial por su baja biodisponibilidad, debido a esto se encuentran afectados parámetros muy importantes los cuales son los que definen la respuesta terapéutica, entre ellos encontramos: probabilidad de conseguir una significativa respuesta clínica, la magnitud del efecto terapéutico con el paso del tiempo, el tiempo de inicio de la acción desde su administración y el tiempo de duración del efecto (Lippmann & Ginsburg, 1995).

1.1.3.1 Consideraciones farmacodinámicas.

Previo a desarrollar una formulación, se debe tomar en cuenta siempre los aspectos terapéuticos, de manera que podamos optimizar la eficacia y calidad de los medicamentos teniendo presente los pacientes a los cuales está dirigida dicha formulación, de esta manera desarrollar medicamentos que sean de fácil administración, siempre y cuando nos proporcionen el efecto terapéutico necesario (Lozano et al., 2012).

El conocimiento de los efectos tóxicos y posibles complicaciones o reacciones adversas del principio activo son puntos de gran importancia en el desarrollo de un futuro medicamento, de igual manera la dosis en la cual es administrado, ya que influirá directamente en la posología (Lozano et al., 2012). De manera general, estas características son muy relevantes ya que

ciertas peculiaridades como la absorción y eliminación son puntos clave cuando se vaya a plantear una preformulación y futura formulación (Lozano et al., 2012).

1.1.3.2 Consideraciones biofarmacéuticas.

La biodisponibilidad, se la conoce como una medida en la cantidad y velocidad en la cual el principio activo llega al torrente sanguíneo, dicho esto hay dos parámetros importantes: cantidad del principio activo y el intervalo de tiempo en el cual se encuentra presente el compuesto en el organismo (Lozano et al., 2012). De igual manera cada vía de administración presenta sus ventajas y desventajas, las cuales es preciso considerar y evaluar de manera conjunta, junto con otras características que pueden afectar a la formulación final del nuevo fármaco.

Estos estudios son seguidos de acuerdo a un intervalo de tiempo requerido después de la administración con el fin de obtener los parámetros de absorción y eliminación de un fármaco (Lozano et al., 2012).

Los estudios de biodisponibilidad realizados en la preformulación son importantes por los siguientes aspectos: (Lozano et al., 2012).

- Establecer bioequivalencias entre el juicio clínico y futuras formulaciones, cuando se haya realizado cambios en la formulación.
- Obtener y comprobar una disolución con propiedades de liberación correctas que se hayan planteado, entre otros.

En ocasiones las modificaciones químicas no son factibles y requiere de cambios en las propiedades físico-químicas del principio activo o en la formulación para incrementar la biodisponibilidad en fármacos que sean de administración por vial oral. Una de las alternativas más interesantes para solucionar este problema es, mejorar la solubilidad de un fármaco que es muy poco soluble en agua mediante la formación de sales solubles, optando por la selección del polimorfismo más adecuado o empleando otras estrategias de base físico-química seleccionadas y aprobadas por la tecnología farmacéutica (Byrn, Pfeiffer, Ganey, Hoiberg, & Pochikian, 1995).

1.1.3.3 Consideraciones fisicoquímicas.

El estudio consiste en llevar un perfil de estabilidad con los diferentes aspectos como: la evaluación de polimorfismos, dilución, tamaño y formación de cristales, al igual que la compatibilidad de materias primas a utilizar en la formulación (Gibson, 2004) teniendo en

cuenta que la forma principal de administración es la vía oral, por lo cual se debe recalcar que una de las características de mayor relevancia de un compuesto es la solubilidad, de la cual depende en gran medida su eficacia farmacéutica (Lozano et al., 2012).

1.2 Caracterización físico-química de un fármaco.

1.2.1 Polimorfismo y cristalografía.

En el caso de los principios activos, estos se encuentran en más de una forma polimórfica (Swarbrick, 2002), las cuales se originan a partir de ciertas condiciones durante el proceso de síntesis de las sustancias o principios activos, estas formas polimórficas involucran diferentes propiedades físicas, que van a intervenir directamente en la formulación, las cuales pueden presentar diferencias en diferentes factores como: la solubilidad (afectando en la biodisponibilidad y la velocidad de disolución), características en la deformación (influye en la compactabilidad), estabilidad cuando se encuentra en estado sólido (influye en el contenido), en la forma y tamaño de partícula (influyendo directamente en la fluidez y densidad del polvo) (Grekas, 2004).

Para el estudio de las formas polimórficas se puede optar por diversas técnicas tales como: microscopía electrónica de barrido, microscopía óptica, difracción de rayos X y técnicas de análisis térmicos. Estas últimas actualmente son las más utilizadas en la industria farmacéutica ya que proporcionan mayor información (Aulton, 2004).

Por otro lado, a los materiales cristalinos se los puede definir como materiales sólidos, cuyos elementos primarios se presentan de forma repetitiva y paralela, ya que presentan propiedades como la anisotropía, homogeneidad y pueden presentar cambios en su estructura por variaciones en la temperatura de enfriamiento y disolventes lo cual provocaría la aparición de polimorfos (Lozano et al., 2012).

1.2.2 Solubilidad.

La absorción de un medicamento habitualmente se encuentra relacionada con su velocidad de disolución en el organismo, al igual que la relación con su dosificación estableciendo que un medicamento poco soluble administrado a menor dosis, puede ser absorbido en el tracto gastrointestinal (Grekas, 2004). La solubilidad de un medicamento es un parámetro de gran importancia ya que influye en la biodisponibilidad.

Existen algunos factores que afectan a la solubilidad del medicamento, tales como: cristalinidad y polimorfismo, la temperatura, el disolvente, pH, entre otros. (Lozano et al., 2012). La temperatura es un factor de gran relevancia ya que afecta la solubilidad del soluto fuertemente, de manera que si aumenta la temperatura se reduce el efecto de la estructura cristalina en relación a la solubilidad (Prausnitz, Lichtenthaler, & Azevedo, 2000).

1.2.3 Pureza.

Se la puede describir como, la ausencia de mezcla con alguna otra sustancia, la pureza se mide en porcentaje peso y se utiliza habitualmente para determinar los límites máximos de impurezas permitidos que presentan los componentes. En la industria farmacéutica se trabaja con un porcentaje de impurezas menor al 2% habitualmente, teniendo en cuenta que esto influye sobre la estabilidad llegando a afectar la salud en algunos casos.

Para determinar la impureza se realizan algunos ensayos, el principal es la cromatografía líquida de alta resolución (Lozano et al., 2012).

La primera indicación de pureza abarca la determinación del punto de fusión, en la cual la aparición de pequeñas cantidades de impurezas suelen ser detectadas por un alto o bajo rango del punto de fusión esto puede indicar cambios relativamente significativos como: oxidación, transición polimórfica o descarboxilación (Avis, Lieberman, & Lachman, 1992).

1.2.4 Propiedades del polvo.

Es un factor de gran importancia que conlleva a la realización de los ensayos adecuados para la obtención de una fórmula de calidad, la cual debe presentar diversos aspectos tales como:

1.2.4.1 Densidad del polvo.

Este factor nos ayuda a predecir el tamaño y características del medicamento, en este caso nos referimos a formas farmacéuticas de administración oral, como cápsulas y comprimidos, donde este parámetro facilitará a establecer los pasos o equipos adecuados para su técnica de elaboración (Swarbrick, 2002).

1.2.4.2 Compactibilidad.

Este parámetro determina la capacidad de las materias primas para ser compactadas al aplicarles una fuerza mecánica formando un producto estable. La compactibilidad se ha cuantificado de diversas formas y se la menciona como la pendiente de una curva, que

presenta resistencia a la ruptura contra la presión ejercida o la resistencia a la tensión (Santl, Ilic, Vreecer, & Baumgartner, 2011).

En el caso de requerir el desarrollo de formas farmacéutica sólida como las tabletas, cuyos principios activos manifiesten baja compactibilidad, se puede compensar esta deficiencia agregando excipientes que exhiban buenas propiedades para su compresión.

1.2.4.3 Fluidéz.

Para obtener comprimidos con pesos uniformes su mezcla previa debe presentar una buena fluidez, debido a que esto asegura que el llenado de las matrices sea de forma constante (Genaro, 1998). Por lo general a la fluidez se la evalúa por medio de parámetros como: velocidad de deslizamiento, ángulo de reposo, mínimo diámetro de orificio, celdas de flujo, y observando durante el proceso de tableteado como fluye la mezcla realizada (Swarbrick, 2002).

1.2.5 Estudios de compatibilidad.

El principal objetivo de los excipientes es ayudar en la administración del medicamento y brindarle protección en la degradación, promoviendo una adecuada biodisponibilidad y liberación. Para obtener una correcta selección de excipientes se debe tomar en cuenta sus compatibilidades fisicoquímicas (Lozano et al., 2012).

Los estudios de compatibilidad se basan en evaluar las mezclas principio activo-excipiente, al igual de la degradación que éstas puedan presentar bajo condiciones aceleradas.

El fin de estos estudios es detectar durante un periodo corto, algunas interacciones físicas o químicas entre la mezcla principio activo- excipiente, que van a ser utilizados en la formulación de la futura forma farmacéutica que se vaya a elaborar (Lozano et al., 2012).

Para proporcionar una fórmula estable y rápida los excipientes que presenten una correcta compatibilidad tanto física como química con el principio activo, son recomendados para el desarrollo de la formulación (Avis et al., 1992).

1.3 Caracterización reológica.

La reología estudia las propiedades de los fluidos, al igual que la deformación de la materia, cuando se le aplica fuerzas externas. Podríamos definir al fluido como cualquier sustancia que

aplicando una tensión tangencial le provoca una velocidad de deformación, la cual es dependiente de la tensión ejercida, al igual que las características intrínsecas del fluido (Lozano et al., 2012).

La reología tiene un interés muy particular en el análisis y formulación de varios productos de uso farmacéutico, como es el caso del revestimiento de comprimidos, elaboración de pastas y elaboración de emulsiones, por medio de métodos analíticos reológicos, los cuales presentaran valiosa información para una formulación. Un estudio reológico, nos sirve para cuantificar fenómenos relacionados con la sedimentación y estabilidad física de formulaciones futuras (Collet & Aulton, 1990).

Para efectuar una correcta caracterización reológica, a continuación se describen algunos ensayos que proporcionan importante información para la obtención de una forma farmacéutica de calidad:

1.3.1 Velocidad de flujo.

La determinación de la velocidad de flujo establece la fluidez de un polvo, la cual se va modificando a medida que el recipiente se vacía, la misma que se mide como la masa que fluye a través del orificio de una probeta, embudo o tolvas. (USP 32, 2009). La velocidad de flujo de un material se encuentra afectada por diversos factores, relacionados con el proceso, tipo de partícula (USP33/NF28, 2009), forma de la partícula, tamaño, humedad, e inclusive densidad (Nagel & Peck, 2003). Este parámetro es de gran importancia para un rápido y homogéneo llenado de matrices en las máquinas de comprimir durante la elaboración de productos farmacéuticos (SMEWING, 2002).

1.3.2 Ángulo de reposo.

Para la determinación del ángulo de reposo se emplea un método muy utilizado en diversas ramas de la ciencia, mediante el cual se determina las propiedades de fluidez de los sólidos. Este parámetro está relacionado con la fricción que se produce entre las partículas o con la resistencia al movimiento que presentan las partículas entre sí (USP 32, 2009). Inclusive se puede predecir posibles adherencias entre sus partículas o con las paredes de la tolva de la máquina que se vaya a emplear para la compresión (Lachman & Lieberman, 1986).

1.3.3 Índice de compresibilidad o índice de Carr.

Mediante este parámetro, se puede evaluar la fluidez que posee un polvo comparando su densidad aparente y compactada expresada en porcentaje. Carr sugirió su utilización como una medida indirecta de la densidad aparente, tamaño, forma, área de superficie, porcentaje de humedad entre otros parámetros que puedan tener relevancia en el índice de compresibilidad observado (Carr, 1965).

1.3.4 Índice de hausner.

Este parámetro no posee unidades, pero nos refleja las propiedades de flujo que pueda presentar una muestra y se la obtiene de la densidad compactada junto con la densidad aparente (Quiñonez, 1998). Como referencia se tiene que un índice de hausner con valor desde 1.0 hasta 1.25 indica un flujo del polvo aceptable, mientras que valores superiores a 1.35 indican un flujo pobre (USP33/NF28, 2009).

1.3.5 Densidad aparente.

Se la describe como la relación entre una cantidad específica de polvo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad (USP33/NF28, 2009). Este parámetro viene establecido principalmente por la forma, tamaño, e inclusive textura de las partículas, incluyendo gases que se encuentran alrededor y la aparición de cargas electrostáticas (Voigt, 1982). La determinación de este parámetro presenta en varias ocasiones dificultades, ya que la más pequeña distorsión del lecho da como resultado una nueva densidad aparente. Por lo tanto, cuando se determina la densidad aparente, es muy importante detallar como se realizó su determinación (USP32/NF28, 2009).

1.3.6 Densidad compactada.

La determinación de la densidad apisonada o compactada se la emplea para determinar la densidad real que contiene una sustancia (USP32/NF28, 2009), dicha densidad es obtenida después de que se ha disminuido los espacios vacíos y se haya producido el apisonamiento de la sustancia que presenta una masa conocida, de igual manera no debe presentar variación tras la acción de alguna fuerza externa (USP33/NF28, 2009).

1.3.7 Humedad relativa.

Este procedimiento determina la cantidad de materia volátil de cualquier tipo, que se elimina en las condiciones especificadas (USP32/NF28, 2009). Es de vital importancia controlar el contenido de humedad, ya que para posteriores elaboraciones de formas farmacéuticas afectan notablemente la calidad y seguridad (Cruz, 2001), de igual manera presenta una influencia negativa sobre la mayoría de las sustancias activas o principios activos empleados en la rama terapéutica (Walt, 1974). Una elevada humedad que se encuentre muy por encima de los límites establecidos en la formulación, con el tiempo producirá un incremento notable en la disgregación (Miseta, Pintye-Hodi, Szabo-Revesz, Szalay, & Saghi, 1993).

1.3.8 Higroscopicidad.

La higroscopicidad hace referencia a la capacidad de ciertas sustancias para retener y liberar agua, en función de la humedad relativa del ambiente (USP, 2005). Se dice que una sustancia es higroscópica porque posee la capacidad de captar humedad del medio ambiente, este parámetro posee un impacto directo en el flujo y estabilidad (Llabot, Palma, & Allemandi, 2007).

1.3.9 Tamaño de partícula.

Este parámetro se encuentra destinado a estimar la distribución del tamaño de partícula de un material o de una mezcla. Esta determinación posee gran importancia ya que tanto los polvos como gránulos son clasificados en función de su tamaño (USP32/NF28, 2009), ya que esto nos da información relevante del material con el cual se está trabajando, puesto que la velocidad de flujo aumenta cuando el tamaño de partícula disminuye, en el caso que la velocidad de flujo disminuya en partículas de menor tamaño, se debe al aumento de las fuerzas de Van der Waals y electrostáticas (Jones & Pilpel, 1966). En última instancia la distribución del tamaño de partícula determinará el comportamiento de liberación de la futura forma farmacéutica (Rosca, Watari, & Uo, 2004).

1.4 Formas farmacéuticas por vía oral.

Las formas farmacéuticas de administración oral son tradicionalmente las más utilizadas para el tratamiento de distintas afecciones, sobre todo aquellos fármacos que son caracterizados, por presentar niveles aceptables de absorción intestinal. Este tipo de productos presentan una serie de ventajas las cuales son: comodidad, fácil autoadministración, mayor grado de independencia del paciente, entre otros, que favorecen su elección (Díaz, Zaragoza, Lopez, Muñoz, & Alamo, 2004).

1.4.1 Jarabes.

En los cuales el principio activo está disuelto en una solución azucarada, la cual presenta consistencia viscosa y especialmente es usada en pediatría (Goodman & Gilman, 2001).

1.4.2 Soluciones.

Las soluciones pueden contener uno o más sustancias terapéuticas disueltas en un líquido y se dosifican por volumen. Estas formas farmacéuticas pueden presentarse como soluciones límpidas y transparentes con olor y sabor agradable o como sólidos para ser disueltos extemporáneamente con el vehículo adecuado (Goodman & Gilman, 2001).

1.4.3 Polvos.

Principalmente es una mezcla de varias sustancias, aunque también puede tratarse de un único compuesto, los cuales se encuentran molidos para una aplicación interna o externa (Goodman & Gilman, 2001).

1.4.4 Cápsulas.

Son formas farmacéuticas sólidas, en las cuales el principio activo y demás componentes se encuentran dentro de un receptáculo presentando cubiertas solubles, ya sean blandas o duras que por lo general son de gelatina (Goodman & Gilman, 2001), las cuales son administradas por deglución (USP32/NF28, 2009).

1.4.5 Tabletas o comprimidos.

La Real Farmacopea Española define a las tabletas como, preparaciones sólidas las cuales no presentan cubiertas especiales y emplean materiales sólidos pulverulentos, granulares, solos o combinados con aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y en varios casos colorantes, saborizantes, etc. (USP32/NF28, 2009). Estas son obtenidas por medio de una compresión del material que presenta un volumen uniforme de partículas, los cuales resultan en ocasiones de una granulación húmeda o seca (Salazar, 2001).

1.5 Métodos de fabricación.

Existen diversos procesos de fabricación de tabletas o comprimidos: compresión directa, granulación por vía seca y granulación por vía húmeda.

1.5.1 Compresión directa.

Consiste en la compresión de un polvo, que no haya sido modificado físicamente. El material debe fluir uniformemente en la matriz formando un compacto firme, sin necesitar un pretratamiento por granulación seca ni húmeda, para ello el material debe cumplir con dos propiedades esenciales: poseer propiedades de flujo y deslizamiento, al igual que sean aptos para su compresibilidad (Kohli & Shad, 2000). Se puede realizar una compresión directa si las partículas del agente gelificante, poseen propiedades de cohesión que sean suficientes (Salazar, 2001). Esta técnica de fabricación nos ayuda a reducir el tiempo de producción, reducir costos, inclusive como no necesita agua ni calor, puede mejorar la estabilidad del producto final, tomando en cuenta que su disolución puede ser más rápida, debido a la veloz disgregación del comprimido o tableta en sus partículas primarias del fármaco (Aulton, 2004).

1.5.2 Granulación por vía seca.

Se utiliza este método continuo cuando los constituyentes presentes en la formulación son sensibles a la humedad y no soporten las temperaturas que se utilizan en el proceso de secado (Gupta & Robinson, 1992). El proceso consiste en la compactación de una mezcla de polvos que posteriormente pasan por un proceso de triturado y tamizaje el cual nos va a dar el tamaño de granulo, sin excluir la adición de lubricante y del desintegrante (Manzano & Morales, 2009).

1.5.3 Granulación por vía húmeda.

Representa un método clásico el cual tiene por objetivo aumentar el tamaño de partícula, a partir de partículas de tamaño variado, irregulares e inclusive pequeñas, al igual que mejorar las propiedades de flujo (Gupta & Robinson, 1992). Este método consiste en humedecer, amasar, granular y secar el granulado formado, por ello esta técnica es utilizada cuando las sustancias son estables a la humedad y la temperatura (Montalvo, 1990). Este método requiere de un líquido de granulación no tóxico para garantizar la adhesión de las partículas (Aulton, 2004).

1.6 Metodología SeDeM.

La metodología SeDeM aporta a los estudios de preformulación de comprimidos, la cual trata de obtener el perfil de las materias primas, ya sean sustancias activas o excipientes, con relación a su técnica de fabricación, lo cual facilitará una correcta formulación del producto final (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005). La aplicación de este sistema

presenta, como prioridad informar acerca de la forma farmacéutica que requiere un principio activo para su posterior administración por vía oral (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005). La metodología SeDeM determina el perfil de la materia prima, ya sea sustancia activa o excipiente e inclusive una mezcla de ambos, tomando en cuenta las características físicas inherentes de cada materia, las cuales están conectadas con su comportamiento reológico y su predisposición para ser utilizadas por compresión directa (Pérez et al., 2006). Esta metodología se encuentra basada en el cálculo de cinco factores, dichos cálculos se los obtiene a partir de diferentes parámetros y mientras mayor sea el número de parámetros analizados, más eficaz sería el método (Suñe et al., 2008).

Los parámetros que se van a emplear en el diagrama SeDeM, deben cumplir dos criterios importantes (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005):

- Ser de fácil determinación, ya sea por los cálculos utilizados, como por la metodología a utilizarse.
- Presentar significancia, impacto y relevancia en la tecnología de compresión.

1.6.1 Parámetros empleados en la metodología SeDeM.

Los parámetros seleccionados son básicos e infaltables en una correcta caracterización galénica (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005), como se muestran en la **Tabla 1**:

1.6.1.1 Parámetros dimensionales.

Densidad aparente y densidad compactada, seleccionados por su influencia en las dimensiones del comprimido, al igual que su capacidad de compresión.

1.6.1.2 Parámetros de deslizamiento/fluidez.

Índice de hausner, ángulo de reposo y velocidad de flujo, por su influencia para determinar la fluidez y el tiempo en el cual se desliza un polvo.

1.6.1.3 Parámetros de lubricación/estabilidad.

Humedad relativa e higroscopicidad expresada en porcentaje, para obtener información acerca de la estabilidad del medicamento, por su incidencia en la lubricación.

1.6.1.4 Parámetros de lubricación/dosificación.

Porcentaje de Partículas < 50 μm , índice de homogeneidad, medidos por su incidencia en la dosificación en relación a la lubricación.

Tabla 1. Parámetros empleados en el diagrama SeDeM.

INCIDENCIA	Parámetro	símbolo	unidad
Dimensionales	Densidad aparente	Da	g/ml
	Densidad compactada	Dc	g/ml
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-
	Ángulo de reposo	(α)	$^{\circ}$
	Velocidad de flujo	t"	S
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%
	Higroscopicidad	%H	%
Lubricación / Dosificación	Partículas <50 μm)	% Pf	%

Fuente: Suñe, N., et al, (2005).

Elaboración: Suñe, N., et al, (2005).

1.6.2 La sustancia ideal según el sistema SeDeM.

Con los resultados obtenidos en diferentes estudios, se puede extraer conclusiones acerca de las características y propiedades que debe tener una sustancia, catalogada como óptima para el uso de formulaciones solidas orales fabricadas por compresión directa (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005):

- Es de gran relevancia que el Índice de buena compresión (ICG), debe mostrar un valor mínimo de 5, para ser catalogada una sustancia como óptima para su compresión directa.
- Presentar densidades elevadas.
- Presentar una fluidez elevada, la cual se determina en el ángulo de reposo y el tiempo de deslizamiento cumpliendo con las especificaciones establecidas.
- Debe tener un porcentaje de humedad relativa entre el 2% al 3%, lo cual nos facilitará su compresión.

- Presentar un porcentaje de higroscopicidad bajo, ya que esto incide en la estabilidad del comprimido y en los futuros procesos de degradación de la sustancia activa.

CAPÍTULO II.
MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Planteamiento metodológico.

De forma general, las fases desarrolladas en este trabajo incluyeron:

- Identificación de los parámetros a evaluar en la caracterización de las sustancias pulverulentas.
- Elaboración de POEs de las principales técnicas utilizadas en la caracterización de sustancias pulverulentas de uso farmacéutico.
- Caracterización de 50 sustancias pulverulentas, mediante los ensayos correspondientes.
- Elaboración de una plantilla bioinformática que permita el cálculo de los diferentes ensayos, mediante la aplicación de la metodología SeDeM.
- Interpretación de resultados y evaluación de la eficacia del método aplicado.

2.1.1 Identificación de los parámetros a evaluar.

En el presente proyecto se llevó a cabo la correspondiente investigación bibliográfica, para la determinación de los parámetros de caracterización de sustancias pulverulentas, que mayor información proporcionan, acerca de las aptitudes y características que dichas sustancias tienen para su aplicación en el desarrollo de formas farmacéuticas de administración oral, utilizando la tecnología de compresión directa. Para lo cual se consideraron los siguientes parámetros (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhí, et al., 2005):

- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- Ángulo de reposo.
- Capacidad de flujo o tiempo de deslizamiento.
- Humedad relativa.
- Higroscopicidad.
- Porcentaje de partículas finas.
- Índice de hausner.
- Índice de homogeneidad.

2.1.2 Elaboración de procedimientos operativos estándar (POEs).

Se elaboró POEs de los procedimientos a seguir para determinar cada uno de los parámetros seleccionados en la obtención del diagrama SeDeM, los cuales fueron elegidos por presentar

información adecuada, para una correcta caracterización de las sustancias a utilizar para formulaciones futuras del laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL.

2.1.3 Caracterización de las sustancias pulverulentas.

Para realizar la caracterización de las sustancias pulverulentas se seleccionaron los siguientes parámetros:

✓ Ángulo de reposo (α)

Para la determinación del ángulo de reposo se siguió el método descrito en la USP32/NF28, que consiste en colocar un embudo a una altura de 20 cm de la mesa, tapando previamente su boca estrecha. Una vez depositado el polvo a evaluar sobre el embudo se enrasa y se deja caer para formar cuidadosamente un cono de polvo simétrico (**Figura 2**). Finalmente se procede a medir la altura y el radio del cono formado. Este ensayo se realizó por triplicado y según la siguiente ecuación se calcula el ángulo de reposo (α).

(Ecuación 1)

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{altura}}{\text{radio}}$$

Para analizar las propiedades de flujo del polvo evaluado, según el resultado del ángulo de reposo obtenido se utilizó los valores de referencia señalados en la **Tabla 2**.

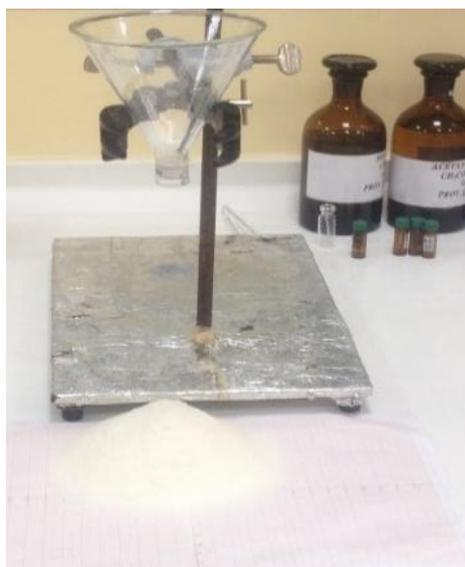


Figura 1. Determinación del ángulo de reposo.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Tabla 2. Propiedades de flujo según el ángulo de reposo.

PROPIEDADES DE FLUJO	ÁNGULO DE REPOSO (EN GRADOS)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado- no se necesita ayuda	36-40
Aceptable- puede demorarse	41-45
Pobre- es necesario agitar o someter a vibración	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente Pobre	>66

Fuente: (USP32/NF28, 2009).

Elaboración: La autora.

✓ ***Tiempo de deslizamiento.***

Para la determinación del tiempo de deslizamiento se siguió el método descrito en la USP32/NF28, para lo cual se procedió a introducir 100 gramos de la muestra sin compactar en el embudo, tapando previamente su boca estrecha y regulando que su altura se encuentre a 20 cm de la mesa, después de ello se procedió a destapar su boca estrecha dejando caer el contenido a la vez que se midió el tiempo (t) necesario en segundos (seg), hasta que se vacíe todo el contenido como se muestra en la **Figura 2**. Se calculó el tiempo de deslizamiento, con la siguiente ecuación, y se realizó por triplicado este ensayo.

(Ecuación 2)

$$\text{Media } t(\text{seg}) = \frac{(t_1+t_2+t_3)}{3}$$



Figura 2. Determinación del tiempo de deslizamiento.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

✓ **Densidad Aparente.**

La densidad aparente (D_a), se determinó midiendo el volumen que ocupa una muestra de polvo de masa conocida (50 gramos) en una probeta de 100 ml, en algunos casos se niveló cuidadosamente el polvo sin compactar, tal como se muestra en la **Figura 3**. Este ensayo se realizó por duplicado y se calculó la densidad aparente mediante la siguiente fórmula, en gramos por mililitro (USP32/NF28, 2009).

(Ecuación 3)

$$D_a = \frac{m}{v}$$

Donde:

m= masa (gramos).

v= volumen (mililitro).

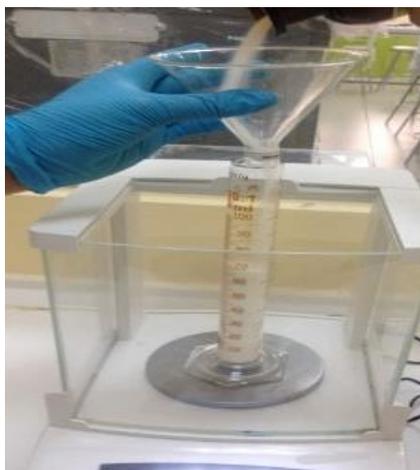


Figura 3. Determinación de la densidad aparente.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

✓ **Densidad Compactada.**

La probeta con la muestra utilizada en la determinación de la densidad aparente fue sometida a un golpeteo mecánico generado por el equipo “tap density tester” modelo PT-DT200, el cual fue programado previamente según los valores establecidos en la USP. Se procedió a la lectura del volumen a 10, 500 y 1250 golpes, considerando el siguiente principio: si la diferencia de volúmenes es menor de 2% equivale al volumen asentado final, caso contrario se efectuaron otros 1250 golpes, en algunos casos.

Se calculó la densidad compactada (D_c) (**Figura 4**), utilizando la siguiente ecuación (USP32/NF28, 2009):

(Ecuación 4)

$$D_c = \frac{m}{v_f}$$

Donde:

m = masa (gramos).

V_f = volumen final (mililitro).



Figura 4. Determinación de la densidad compactada por medio del equipo “tap density tester” modelo PT-DT200
Fuente: La autora.
Elaboración: La autora.

✓ **Índice de compresibilidad o Carr.**

Este parámetro se lo calculó a partir de los valores obtenidos del cálculo de densidad aparente y densidad compactada, utilizando la siguiente ecuación (Steffe, 1996), y valores de referencia que se muestran en la **Tabla 3**.

(Ecuación 5)

$$IC = \frac{(Dc - Da)}{Dc} \times 100$$

Tabla 3. Propiedades de flujo establecidos con el índice de Carr.

FLUJO	% De Carr
Excelente	5-15
Bueno	12-16
Aceptable	18-21
Pobre	23-35
Muy pobre	33-38
Extremadamente Pobre	>40

Fuente: (Steffe, 1996).
Elaboración: La autora.

✓ **Índice de hausner.**

Este parámetro se lo calculó a partir de los valores obtenidos del cálculo de densidad aparente y densidad compactada, utilizando la siguiente ecuación:

(Ecuación 6)

$$IH = \frac{Dc}{Da}$$

✓ ***Determinación de la humedad relativa (HR).***

Para la determinación de la HR se utilizaron pesa sustancias previamente secadas por 30 minutos a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, éstas fueron pesadas vacías junto con sus tapas m_1 , después se colocó 1 gramo de muestra se lo tapó y se procedió al pesaje m_2 ; tras haber realizado esto se distribuyó la muestra a analizar tan uniformemente cómo fue posible, agitando suavemente a cada lado. Después se colocó el pesa sustancias cargado en la estufa, cerrado parcialmente durante el tiempo establecido en la Farmacopea Real de los Estados Unidos (USP33/28NF), para producir la desecación de la muestra hasta que se obtuvo un peso constante, o bien durante el tiempo prescrito, el último peso equivale a m_3 . Esta determinación se la realizó por duplicado (**Figura 5**).

La pérdida de masa por desecación se expresa en porcentaje m/m, mediante la siguiente ecuación.

(Ecuación 7)

$$\%HR = \frac{(m_3 - m_2)}{m_2 - m_1} \times 100$$

Donde:

m_1 = Peso de pesa sustancias + tapa de vidrio.

m_2 = Peso de pesa sustancias + tapa de vidrio + 1 g de muestra (Antes de desecar).

m_3 = Peso de pesa sustancias + tapa de vidrio + 1 g de muestra (Luego de desecar).



Figura 5. Determinación de % de humedad relativa.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

✓ **Determinación de la higroscopicidad (%H).**

Para la determinación de la higroscopicidad primero se pesó el pesa sustancias + tapa m_1 , luego se colocó 1 gramo de muestra en el pesa sustancia y se lo distribuyó tan uniformemente cómo fue posible m_2 . Después se colocó el pesa sustancias parcialmente cerrado en un desecador el cual presentaba una solución saturada de cloruro de amonio, la cual sirvió para obtener una humedad relativa del $80 \pm 2 \%$, para luego ser colocada en la estufa a una temperatura de $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Se lo dejó en reposo durante 24 horas y por último tras haber transcurrido este tiempo se pesó el pesa sustancias m_3 . Este procedimiento se realizó por duplicado (**Figura 6**). Para determinar el aumento de masa en porcentaje se utilizó la siguiente ecuación (USP, 2005) y se comparó con sus intervalos de referencia que se indican en la **Tabla 4**.

(Ecuación 8)

$$\%H = \frac{(m_3 - m_2)}{m_2 - m_1} \times 100$$

Donde:

m_1 = Peso de pesa sustancias + tapa de vidrio.

m_2 = Peso de pesa sustancias + tapa de vidrio + 1 g de muestra (Antes de desecar).

m_3 = Peso de pesa sustancias + tapa de vidrio + 1 g de muestra (Luego de desecar).



Figura 6. Determinación del % de higroscopicidad.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Tabla 4. Intervalos de referencia de la higroscopicidad.

INTERVALOS DE REFERENCIA DE LA HIGROSCOPICIDAD	
Delicuescente	Absorbe suficiente agua para que se forme un líquido
Muy Higroscópica	El aumento de masa es igual o superior al 15%
Higroscópica	El aumento de masa es inferior al 1% e igual o superior al 2%
Ligeramente Higroscópica	El aumento de masa es inferior al 2% e igual o superior al 0,2%

Fuente: (USP32/NF28, 2009).

Elaboración: La autora.

✓ **Determinación del Índice de homogeneidad.**

Este ensayo se lo obtuvo a partir de haber realizado un ensayo granulométrico aplicando el método general del apartado 2.9.12 de Real Farmacopea Española para la determinación del tamaño de partículas por tamización mediante un sistema, el cual está constituido por 5 tamices de acero inoxidable, con diferentes luz de malla y alturas. Se pesaron los tamices vacíos, luego se colocó 100 gramos de muestra y se procedió al tamizado correspondiente durante 10 minutos, al finalizar este procedimiento se pesó cada tamiz y por diferencia de pesos se conoció la fracción de polvo que quedó retenida, como se muestra en la **Figura 7**. El porcentaje de partículas retenidas en cada tamiz se lo calculó por la siguiente ecuación:

(Ecuación 9)

Peso retenido (gramos) = (Peso tamiz + muestra) – tamiz tarado

$$\% \text{Retenido} = \frac{(\text{Peso retenido})}{\text{Peso total}} \times 100$$

A partir de los datos experimentales obtenidos, se aplicó la siguiente ecuación (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005) :

(Ecuación 10)

Siendo:

$I\theta$: Índice de homogeneidad relativa. Homogeneidad del tamaño de partículas en el

$$*I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m-2} + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$

intervalo de las fracciones consideradas.

F_m : Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo mayoritario.

F_{m-1} : Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato inferior al mayoritario.

F_{m+1} : Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato superior al mayoritario.

n : Nº de orden de la fracción considerada dentro de una serie con respecto a la mayoritaria.

d_m : Diámetro medio de las partículas de la fracción mayoritaria.

d_{m-1} : Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato inferior al mayoritario.

d_{m+1} : Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato superior al mayoritario.

✓ ***Determinación del porcentaje de partículas finas (%).***

Para este ensayo se siguió el procedimiento descrito previamente en la determinación del índice de homogeneidad (**Figura 7**). El porcentaje de partículas finas se lo calculó por la siguiente ecuación:

(Ecuación 11)

$$\%Pf = \frac{(\text{Peso retenido } F < 0,050\text{mm})}{\text{Peso total}} \times 100$$



Figura 7. Determinación del porcentaje de partículas finas.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

2.1.4 Elaboración de una plantilla bioinformática que permita el cálculo de los diferentes ensayos, mediante la aplicación de la metodología SeDeM.

Siguiendo el modelo facilitado por Suñé et al 2005, se elaboró una plantilla bioinformática adaptándola a las condiciones del laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL, para ello se utilizó el programa Microsoft excel, en el cual se ingresarán los datos obtenidos de la caracterización, aplicando la metodología SeDeM. La misma consta de 6 hojas, la primera hoja contiene una tabla referencial de la conversión de los valores obtenidos a radios para poder formar el diagrama SeDeM a partir de éstos; la segunda hoja presenta una tabla de referencia necesaria para realizar los cálculos de los cuales se obtendrá el índice de homogeneidad; la tercera hoja con los valores experimentales transformados a radios, así como los índices de aceptación y el polígono formado por la unión de cada radio respectivamente, según las características que presente cada sustancia se llenara el polígono; la cuarta hoja contiene los cálculos de cada ensayo empleado para esta caracterización; en la quinta hoja se encuentran las fórmulas empleadas para la determinación de cada ensayo y por último la sexta presenta el funcionamiento de la plantilla para realizar cada cálculo ingresando los datos obtenidos experimentalmente (Ver Anexos).

2.1.4.1 Determinación de los valores límite aceptables de los parámetros seleccionados para la construcción del diagrama SeDeM.

Se determinó los valores numéricos aceptables de cada parámetro empleados en la metodología SeDeM. Estos valores provienen principalmente de las monografías descritas en el handbook of pharmaceutical excipients (Rowe, Sheskey, &Owen, 2003), en algunos casos se determinan por medio de ensayos experimentales. Existen estudios (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhí, et al., 2005) en los que se describe el fundamento utilizado para establecer los valores numéricos límites para cada uno de los parámetros seleccionados, tal como se detalla en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Valores límite aceptados para los parámetros del método SeDeM.

INCIDENCIA	PARÁMETRO	VALORES LÍMITE
Dimensiones	Densidad aparente	0-1 g/ml
	Densidad compactada	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de hausner	3-0
	Ángulo de reposo	50- 0 (°)
	Tiempo deslizamiento	20- 0 (s)
Lubrificación / Estabilidad	Humedad relativa	0-1-2-3...10 (%)
	Higroscopicidad	20 – 0 (%)
Lubrificación / Dosificación	Partículas <50 mcm	50 – 0 (%)
	Índice homogeneidad	0 – 2x10 ⁻²

Fuente: (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005).

Elaboración: (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005).

2.1.4.2 Conversión de los valores límites en radios, para ser interpretados en el diagrama SeDeM.

La **Tabla 6** indica los parámetros utilizados, con sus valores límites y factores de conversión empleados para obtener los radios de los parámetros que han sido seleccionados para este proyecto según el diagrama SeDeM.

Tabla 6. Conversión a radios empleados en el diagrama SeDeM.

INCIDENCIA	Parámetro	Siglas	unidades	valores límite	correspondencia a radio (r)	factor aplicado al valor experimental (v)
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0 - 1	0 - 10	10 v
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0 - 1	0 - 10	10 v
Deslizamiento /	Indice de hausner	IH	-	3 - 1	0 - 10	5(3-v)
Fluidez	Angulo de reposo	(α)	$^{\circ}$	50 - 0	0 - 10	10 - (v / 5)
	Tiempo de deslizamiento	t"	seg	20 - 0	0 - 10	10 - (v / 2)
Humedad/	Humedad relativa	%HR	%	0 - 10	10 - 0	10 - v
Estabilidad	Higroscopicidad	%H	%	20 - 0	0 - 10	10 - (v / 2)
Tamaño/ Homogeneidad	Partículas finas (<50 μ m)	% Pf	μ m	50 - 0	0 - 10	10 - (v / 5)
	Indice de homogeneidad	(I θ)	-	0 - 2x10 ⁻²	0 - 10	500 v

Fuente: (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005).

Elaboración: La autora.

2.1.4.3 Representación gráfica del diagrama SeDeM.

El diagrama SeDeM es representado mediante la elaboración de un polígono regular circunscrito formado mediante la unión de los radios de la circunferencia correspondiente, en donde el número de radios será igual al número de parámetros estudiados; en este proyecto se seleccionaron 9 parámetros para su representación gráfica (Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005). El objetivo de este diagrama es determinar la aceptabilidad de una sustancia para ser utilizada en formulaciones de comprimidos realizados por compresión directa, en base al área sombreada del diagrama, ya que a medida que se ingresan los datos, se va sombreando en el polígono el resultado de cada parámetro, por lo tanto cada sustancia poseerá una figura característica de acuerdo a sus propiedades (**Figura 8**).

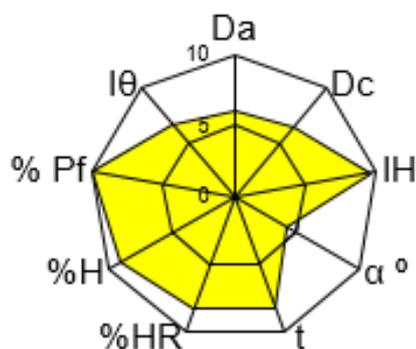


Figura 8. Representación gráfica del diagrama SeDeM.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

2.1.4.4 Índices de aceptación de las sustancias pulverulentas.

Se determinó numéricamente la aceptabilidad de cada sustancia pulverulenta para su posterior compresión directa, (Suñe et al., 2008)(Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhi, et al., 2005) en base al índice paramétrico, perfil paramétrico e índice de buena compresión utilizando las siguientes ecuaciones:

➤ **Índice paramétrico**

(Ecuación 12)

$$IP = \frac{n^{\circ} P \geq 5}{n^{\circ} Pt}$$

$n^{\circ} P \geq 5$: Demuestra el número de parámetros cuyo valor es igual o mayor a 5.

$n^{\circ} Pt$: Demuestra el número total de parámetros seleccionados.

➤ **Índice de perfil paramétrico**

(Ecuación 13)

IPP = Media de (r) de todos los parámetros calculados.

➤ **Índice de buena compresión**

(Ecuación 14)

$$\text{IGC} = \text{IPP} \times f$$

$$f \text{ (factor de fiabilidad)} = \frac{\text{Área del polígono}}{\text{Área del círculo}}$$

El límite de aceptabilidad será:

$$\text{ICG} = \text{IPP} \times f$$

El factor de fiabilidad indicó, que mientras mayor sea el número de parámetros seleccionados mayor será la fiabilidad (f) del método.

En este caso al realizar las determinaciones para los 9 parámetros seleccionados en el sistema SeDeM, el valor de f es 0,921.

2.1.5 Evaluación de la eficacia del método, mediante la elaboración de comprimidos en base a los resultados obtenidos individualmente de cada sustancia con el diagrama SeDeM.

Se realizaron dos formulaciones con los resultados obtenidos del diagrama SeDeM, empleado individualmente a cada una de las sustancias seleccionadas para la posterior elaboración de comprimidos, por medio de la compresión directa. Los lotes fueron elaborados para 200g y los comprimidos se realizaron para un peso de 700mg cada uno.

La primera formulación detallada en la Tabla 7, se realizó con sustancias pulverulentas que presentan un buen perfil según los resultados obtenidos con la aplicación del diagrama SeDeM, evidenciándose en sus valores de IGC.

Tabla 7. Formulación a base de acetaminofén, representa un buen perfil según diagrama SeDeM.

Componente	IGC	%	700mg	200g
Acetaminofèn-2	7.03	35.7	250	71.4
Avicel	5.86	5	35	10
Celulosa microcristalina	3.75	5	35	10
Lactosa-1	5.18	54.3	380	108.6

Fuente: la autora.

Elaboración: La autora.

La segunda formulación presenta componentes con un perfil poco recomendables para realizar comprimidos por la compresión directa como se detalla en la **Tabla 8** de acuerdo a sus resultados de IGC obtenidos individualmente, a excepción del principio activo.

Tabla 8. Formulación a base de Cafeína, representa un perfil poco recomendable según diagrama SeDeM.

Componente	IGC	%	700mg	200g
Cafeína	6.17	35.7	250	71.4
pvp-1	3.78	4	28	8
Celulosa microcristalina	3.75	5	35	10
Carboxi metil celulosa-1	2.9	55.3	387	110.6

Fuente: la autora.

Elaboración: La autora.

Para la elaboración de los comprimidos se siguieron iguales procedimientos en las dos formulaciones, siendo su base ser fabricados por medio de la compresión directa, la cual indica que se debe inicialmente empezar con el pesaje de cada sustancia a emplearse respectivamente, luego proceder a un tamizaje seguido por el mezclado utilizando la maquina UAM, con el accesorio mezclador en V para realizar una correcta mezcla de cada sustancia, para este proceso se introdujo primero el principio activo junto con el diluyente a 50 rpm durante 5 minutos, pasado este tiempo se incorporó el desintegrante y el lubricante, en este paso se mezcló todo durante 10 minutos, luego se vació la mezcla en un recipiente para proceder finalmente a la compresión utilizando la tableteadora Natoli modelo NP-RD10.y posterior obtención del comprimido. Cabe recalcar que en esta mezcla final igualmente se empleó el método SeDeM, para corroborar si la mezcla final tiene resultados iguales, que al ser analizadas individualmente cada sustancia.

CAPITULO III.
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Procedimientos Operativos Estándar (POEs).

Se realizaron los respectivos POEs de cada uno de los parámetros seleccionados siguiendo lo establecido en las principales farmacopeas (USP, Farmacopea Europea, Farmacopea Española), los mismos fueron utilizados durante toda la parte experimental de caracterización de las 50 sustancias escogidas para el presente proyecto, garantizando así la repetitividad y uniformidad de los procedimientos efectuados.

En lo que respecta a la calidad, la industria farmacéutica está regulada por un estricto sistema de gestión de calidad, siendo la documentación su base fundamental. Una de las actividades llevadas a ces la elaboración de los POEs, los cuales se definen como documentos que indican clara e inconfundiblemente los pasos consecutivos para iniciar, desarrollar y concluir una actividad u operación relacionada con el proceso (Hernández., León, 2008) (Lema, 2013).

Llevar una correcta documentación en la industria farmacéutica es un objetivo clave en el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura. Los POEs garantizan no solo la calidad, sino también la reproductibilidad, consistencia y uniformidad de los distintos procesos en el laboratorio (Hernández., León, 2008) (Nieto, 2003).

Se realizó la documentación para este proyecto, con el fin de realizar una adecuada caracterización de las sustancias pulverulentas seleccionadas, contribuyendo así con los estudios de preformulación de las sustancias pulverulentas y de esta manera evitar errores que puedan causar daños o afectar la estabilidad del futuro producto, realizado a partir de estos estudios preliminares. Varias razones indican la importancia de documentar cada actividad o ensayo, en lo que respecta al control de calidad en la industria farmacéutica, ya que asegura que un proceso no cambie cada vez que se requiera realizar el ensayo para el cual fue diseñado, a la vez que ayuda a evitar contaminaciones, ya que nos permite trabajar en un ambiente organizado con materiales, reactivos y equipos necesarios; por otro parte nos asegura la reproductibilidad e igualdad de los resultados obtenidos, además que permite visualizar los errores y corregirlos para futuros ensayos (Tucuman, 2011). Dicho en otras palabras, nos asegura la calidad, ya que nos permite el control durante el proceso productivo, lo cual es parte de las buenas prácticas de manufactura y aplica para todas las etapas que requiere la obtención de un nuevo medicamento, desde su investigación, descubrimiento y desarrollo a nivel de laboratorio, piloto o industrial si se requiere.

La documentación de los 9 ensayos realizados para la caracterización de las 50 sustancias pulverulentas siguiendo la metodología SeDeM, representa un aporte al sistema de gestión de calidad del laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL, ya que asegura la reproducibilidad, eficacia, precisión y exactitud de los resultados obtenidos en cada ocasión que se requiera realizar los ensayos propuestos, lo cual será de utilidad para futuros productos generados en el laboratorio, cumpliéndose así con uno de los objetivos planteados al inicio de este trabajo.

3.2 Base de datos obtenida a partir de los resultados, aplicando la metodología SeDeM.

Los resultados de los diferentes ensayos, obtenidos experimentalmente mediante el método SeDeM se exponen en la **Tabla 9**.

Las sustancias pulverulentas estudiadas, fueron escogidas al azar y son provenientes del inventario que actualmente posee el laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL.

Tabla 9. Valores obtenidos de los ensayos realizados a las 50 de las sustancias utilizando la metodología SeDeM.

No .	MATERIAL	ÁNGULO DE REPOSO (°)	VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO (seg.)	HUMEDAD RELATIVA %	HIGROSCOPICIDAD	TAMAÑO DE PARTÍCULA	ÍNDICE DE HOMOGENEIDAD	ÍNDICE DE HAUSNER	DENSIDAD APARENTE	DENSIDAD COMPACTADA	ÍNDICE DE CARR	ÍNDICE PARAMÉTRICO (IP)	PERFIL PARAMÉTRICO (PP)
1	Ácido Ascórbico-2	24.068	5	0.546	0.297	0.17	0.0103	1.248	0.91	1.136	19.8943662	1	8.33
2	Citrato de Sodio	28.782	1.88	0.338	0.699	1.312	0.0031	1.146	0.991	1.136	12.76408451	0.78	8.12
3	Ácido Cítrico	24.968	1.76	1.577	18.424	0.04	0.0202	1.136	0.855	0.971	11.94644696	0.89	7.88
4	Ácido Acetil Salicílico	31.468	3.36	4.123	2.894	0.177	0.0274	1.111	0.629	0.699	10.01430615	0.89	7.68
5	Ácido Bórico	26.774	2.69	2.491	0.299	4.027	0.0029	1.106	0.87	0.962	9.563409563	0.78	7.68
6	Acetaminofén-2	28.613	3.33	1.636	1.798	0.061	0.0133	1.084	0.596	0.646	7.73993808	0.89	7.63
7	Propil Parabeno-2	28.51	2.1	0.783	0.4	0.503	0.004	1.251	0.681	0.852	20.07042254	0.78	7.58
8	Ácido Ascórbico-1	34.527	3.36	0.292	1.001	1.778	0.0021	1.248	0.910	1.136	19.8943662	0.78	7.51
9	Ácido Ascórbico-3	34.052	9.6	0.395	0.499	7.339	0.0042	1.237	0.87	1.076	19.14498141	0.78	7.32
10	Claritromicina	27.374	2.54	8.856	4.98	0.068	0.0371	1.081	0.642	0.694	7.492795389	0.78	7.21
11	Ibuprofeno	32.743	12.99	3.749	0.997	0.127	0.2343	1.221	0.56	0.684	18.12865497	0.78	7.11
12	Metil Parabeno-1	30.86	7.67	1.345	0.200	8.69	0.0037	1.251	0.720	0.901	20.08879023	0.78	7.07
13	Glucosa	24.853	2.61	1.44	6.081	3.713	0.0022	1.119	0.67	0.75	10.66666667	0.89	7.02
14	Acetaminofén-1	27.321	2.45	0.099	0.695	80	0.017	1.135	0.565	0.641	11.85647426	0.78	6.97
15	Monoesterato Glicerilo	28.8	4.88	1.346	9.82	0.058	0.0127	1.063	0.538	0.572	5.944055944	0.89	6.96

16	Cafeína	43.789	50	1.49	0.10	0.011	0.033	1.266	0.527	0.667	20.07	0.78	6.7
17	AVICEL	31.321	1.26	7.984	2.697	23.166	0.0112	1.302	0.61	0.794	23.1738035 3	0.78	6.36
18	Lactosa-2	46.965	25.33	2.14	4.69	0.012	0.0755	1.63	0.486	0.792	38.6363636 4	0.67	6.19
19	Metronidazol Benzoato	36.837	19	1.348	11.688	0.713	0.0101	1.26	0.709	0.893	20.6047032 5	0.67	6.17
20	Ciclamato de Sodio	49.485	50	0.099	2.298	0.084	0.0088	1.353	0.532	0.72	26.1111111 1	0.67	6
21	Aluminio Hidróxido	46.82	2.28	20.11	16.7	0.026	0.1172	1.291	0.592	0.764	22.5130890 1	0.67	5.92
22	Metil Parabeno-2	26.682	3	2.87	22.02	0.722	0.0049	1.579	0.513	0.810	36.6666666 7	0.67	5.88
23	Lactosa-1	43.792	40	17.93	0.59	0.011	0.0233	1.576	0.488	0.769	36.5409622 9	0.56	5.63
24	Goma Xanthan Fina	32.075	38.67	16.535	6.733	9.22	0.0449	1.517	0.449	0.681	34.0675477 2	0.56	5.23
25	Hidroxi Propil Metil Celulosa-2	35.067	32	6.914	1.3	70.805	0.0213	1.38	0.545	0.752	27.5265957 4	0.33	5.17
26	Clindamicina	25.198	4.43	9.05	3.082	94.022	0.0078	1.122	0.51	0.572	10.8391608 4	0.56	5.14
27	Goma Xanthan-5	28.526	16, 670	15.579	10.29	26.829	0.0184	1.301	0.541	0.704	23.1534090 9	0.44	5.07
28	Simeticona	48.161	41.33	7.336	16	0.02	0.0275	1.581	0.458	0.724	36.7403314 9	0.44	4.88
29	Goma Xanthan-9	35.801	50	17.033	7.4	3.44	0.0083	1.341	0.519	0.696	25.4310344 8	0.56	4.78
30	Hidroxi Etil Celulosa	32.071	5.34	9.8	150.00	3.167	0.0102	1.198	0.353	0.423	16.5484633 6	0.44	4.71
31	Carbopol Ultre 21	43.07	50	9.591	10.967	0.081	0.0116	1.319	0.385	0.508	24.2125984 3	0.44	4.38
32	PVP-2	26.813	4.85	13.787	17.784	27.273	0.0079	1.217	0.383	0.466	17.8111588	0.22	4.36
33	CMC	35.519	11.83	11.328	23.2	98.246	0.0175	1.262	0.629	0.794	20.7808564 2	0.44	4.29
34	PVP-3	26.24	3.52	12.209	17.18	59.375	0.007	1.168	0.529	0.618	14.4012945	0.44	4.28
35	Goma Xanthan-7	30.532	21.67	16.292	9.681	46.019	0.015	1.434	0.541	0.776	30.2835051 5	0.56	4.26
36	Goma Xanthan-8	34.798	17.33	17.121	6.567	98.005	0.0101	1.302	0.553	0.72	23.1944444 4	0.56	4.15
37	Goma Xanthan-4	25.355	17.33	17.911	10.778	97.54	0.0106	1.325	0.535	0.709	24.5416079	0.44	4.11
38	PVP-1	27.993	10.55	15.695	13.759	93.981	0.0143	1.251	0.39	0.488	20.0819672 1	0.22	4.1
39	PVP Cordindón CLN	25.971	3.66	12.164	20.879	63.889	0.0124	1.188	0.398	0.473	15.8562367 9	0.33	4.11

40	Celulosa Microcristalina	37.346	33	6.733	2.991	93.424	0.0123	1.283	0.332	0.426	22.0657277	0.33	4.07
41	Goma Xanthan-1	32.152	21.67	17.911	5.589	95.794	0.0101	1.371	0.529	0.725	27.03448276	0.56	4.06
42	Goma Xanthan-6	34.03	20.67	17.735	6.494	98.163	0.0115	1.345	0.536	0.721	25.65880721	0.56	4.06
43	Homogel	35.314	22	17.242	8.366	67.464	0.0124	1.307	0.521	0.681	23.4948605	0.56	3.94
44	Hidroxi Propil Metil Celulosa-1	31.948	50	8.525	1.286	99.289	0.0108	1.542	0.249	0.384	35.15625	0.33	3.84
45	Hidroxi Propil Metil Celulosa-4	37.302	45	8.129	1.798	98.444	0.0119	1.583	0.247	0.391	36.8286445	0.33	3.66
46	Hidroxi Propil Metil Celulosa-3	41.477	24	8.669	0.599	99.362	0.0118	1.535	0.258	0.396	34.84848485	0.33	3.61
47	Goma Xanthan-2	33.327	30.67	17.84	6.58	92.929	0.0103	1.645	0.372	0.612	39.21568627	0.44	3.53
48	Goma Xanthan-3	36.33	34	17.5	7.577	94.434	0.0107	1.515	0.396	0.6	34	0.44	3.52
49	Hidroxi Propil Metil Celulosa-5	38.598	29.67	9.566	3.37	98.883	0.0123	1.602	0.251	0.402	37.56218905	0.33	3.41
50	Carboxi Metil Celulosa-1	36	19.33	11.558	17.183	99.592	0.005	1.295	0.556	0.72	22.77777778	0.33	3.15

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Los resultados primarios obtenidos de los ensayos de caracterización de sustancias pulverulentas son de gran importancia para conocer las cualidades que presentan una sustancia o una mezcla de sustancias.

A partir de los ensayos seleccionados y aplicando experimentalmente la metodología SeDeM, los resultados obtenidos fueron transformados a radios siguiendo como referencia una escala del 0 al 10, donde el valor 5 equivale al valor mínimo aceptable para realizar una compresión directa, sin necesidad de añadir ningún excipiente adicional a la fórmula establecida, como recomienda la metodología SeDeM afirma Suñe, Roig, Fuster, Hernández, Ruhí, et al.,(2005). Los resultados fueron expresados por medio de la representación gráfica, denominada diagrama SeDeM. Con ello se obtuvo una figura característica de cada una de las sustancias pulverulentas puestas en prueba, que conjuntamente con el valor de cada uno de los 9 parámetros establecidos permitió determinar el índice de buena compresibilidad (ICG) y con ello la aceptabilidad de las sustancias para determinar la fórmula farmacéutica y el proceso de fabricación más adecuado se detalla a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Valores de aceptabilidad para su técnica de fabricación.

SUSTANCIA	INDICE DE BUENA COMPRESIÓN (ICG)	TÉCNICA DE FABRICACIÓN
Ácido Ascórbico-2	7.67	COMPRESION DIRECTA MAYOR A 5
Citrato de Sodio	7.48	
Ácido Cítrico	7.26	
Ácido Acetil Salicílico	7.08	
Ácido Bórico	7.07	
Acetaminofén-2	7.03	
Propil Parabeno-2	6.98	
Ácido Ascórbico-1	6.92	
Ácido Ascórbico-3	6.74	
Claritromicina	6.64	
Ibuprofeno	6.55	
Metil Parabeno-1	6.51	
Glucosa	6.47	
Acetaminofén-1	6.42	
Monoesterato Glicerilo	6.41	
Cafeína	6.17	
AVICEL 103	5.86	
Lactosa-2	5.7	
Metronidazol Benzoato	5.69	
Ciclamato de Sodio	5.53	
Aluminio Hidróxido	5.45	
Metil Parabeno-2	5.42	
Lactosa-1	5.18	
Goma Xanthan-5	4.67	COMPRESIÓN DIRECTA 3 HASTA MENOR A 5
Simeticona	4.5	
Goma Xanthan-9	4.41	
Hidroxi Etil Celulosa	4.34	
Carbopol Ultra 21	4.04	
PVP-2	4.01	
CMC	3.96	
PVP-3	3.94	

Goma Xanthan-7	3.92	
Goma Xanthan-8	3.92	
Goma Xanthan-4	3.79	
PVP-1	3.78	
PVP Cordindón CLN	3.78	
Celulosa Microcristalina	3.75	
Goma Xanthan-1	3.74	
Goma Xanthan-6	3.74	
Homogel	3.63	
Hidroxi Propil Metil Celulosa-1	3.54	
Hidroxi Propil Metil Celulosa-4	3.37	
Hidroxi Propil Metil Celulosa-3	3.33	
Goma Xanthan-2	3.26	
Goma Xanthan-3	3.24	
Hidroxi Propil Metil Celulosa-5	3.14	
Carboxi Metil Celulosa-1	2.9	COMPRESIÓN POR VÍA HUMEDA O SECA INFERIOR A 3

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Los resultados obtenidos tras la aplicación experimental de la metodología SeDeM en las 50 sustancias pulverulentas, demuestra que se puede realizar tanto con principios activos como excipientes, y de esta manera contar con información útil al momento de establecer una fórmula de composición de un medicamento y seleccionar su metodología de fabricación. Según las cualidades que presente la materia prima, puede ser seleccionada para la elaboración de comprimidos, utilizando la tecnología de fabricación por compresión directa que representa una técnica de fabricación, más rápida y de bajo costo. De acuerdo a los resultados obtenidos en la **Tabla 10**, se detalla el método de fabricación para cada materia prima analizada. Según afirman Suñe., et al, (2005) el método SeDeM es apto, válido y eficaz para el conocimiento de las características de las sustancias pulverulentas, en relación a su posible técnica de fabricación, así mismo la metodología SeDeM ayuda a guiar y facilitar el diseño de una formulación básica o compleja de comprimidos que puedan utilizarse para valorar su posterior técnica de fabricación (Josep, et al, 2008).

El fin de realizar la caracterización empleando la metodología SeDeM es asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los resultados obtenidos, orientándonos sobre cuál es la mejor técnica de fabricación que precisa un principio activo, como lo manifiestan Suñe, et al, (2007), en otro estudio realizado, actualmente el diagrama se lo estudia para la aplicación en otras formas farmacéuticas orales, tales como cápsulas, soluciones, suspensiones. Ya que algunas sustancias al no poseer un índice de buena compresión, como lo han manifestado algunas de las sustancias estudiadas, se debe optar por otra forma farmacéutica que no sea comprimido

y así de esta manera obtener al máximo la acción terapéutica deseada según la forma farmacéutica que se vaya a elaborar.

3.3 Aplicación del método a través de dos formulaciones seleccionadas.

Se aplicó el método SeDeM al estudio de dos formulaciones, con el fin de ser caracterizadas galénicamente y comprobar si su perfil es adecuado para la compresión directa, aplicando los resultados obtenidos del diagrama SeDeM, y así de esta manera se verificó la eficacia del método. De estas dos formulaciones, una contiene las sustancias que mejor ICG presentan, superiores al valor mínimo aceptable que equivale a 5, a excepción del lubricante (celulosa microcristalina), debido a que de las sustancias seleccionadas no se encontró otro lubricante con mejores características, en esta primera formulación se optó como principio activo el acetaminofén (**Tabla 11**).

Tabla 11. Formulación con buen perfil para compresión directa.

Función	Componente	IGC
P. Activo	Acetaminofén-2	7.03
Desintegrante	Avicel	5.86
Lubricante	Celulosa microcristalina	3.75
Diluyente	Lactosa-1	5.18

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

La segunda formulación se realizó a base de cafeína, utilizando materias primas con un perfil no tan adecuado, presentando un ICG inferior al valor mínimo aceptable para ser utilizados para la fabricación de comprimidos por compresión directa (**Tabla 12**) según los resultados obtenidos en la caracterización de materias primas desarrollado en este proyecto, a excepción del principio activo que si presenta un buen ICG, sin embargo, se tuvo que optar por éste, debido a que todos los principios activos seleccionados al azar presentaron un buen ICG.

Tabla 12. Formulación con un perfil poco recomendable para compresión directa.

Función	Componente	IGC
P. activo	Cafeína	6.17
Desintegrante	pvp-1	3.78
Lubricante	Celulosa microcristalina	3.75
Diluyente	carboxi metil celulosa-1	2.9

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Antes de realizar la compresión correspondiente a cada formulación, se realizó la caracterización de cada fórmula utilizando la metodología SeDeM, la cual presentó los resultados esperados. La **Figura 9** corresponde al diagrama SeDeM perteneciente a la formulación realizada con materias primas de perfil adecuado para una compresión directa, a pesar de que en su fórmula se encuentra una sustancia con un ICG inferior a 5 (celulosa microcristalina), igual se lo puede emplear adicionando un diluyente o desintegrante a la fórmula. Según estudios realizados por Guillard, Toure, & Roland, (1976) menciona que la celulosa micro cristalina presenta mejor compresibilidad debido a las características de las partículas microcristalinas, ya que éstas durante la compresión se disponen en capas horizontales que confieren mayor cohesividad y resistencia a la rotura del comprimido obtenido. Cabe mencionar que en estudios realizados por R. C. Rowe, Sheskey, & Owen, (2006), la celulosa micro cristalina se la utiliza para la elaboración de medicamentos por granulación por vía húmeda, lo cual concuerda que en los estudios realizados. Ésta sustancia presentó un ICG menor a 3, el cual es indicativo que se lo debe realizar por vía húmeda. Sin embargo, como se puede apreciar en el diagrama, gracias a que los otros componentes de la fórmula presentan un buen perfil para su compresión directa se logra compensar y corregir la deficiencia presentada por la celulosa microcristalina.

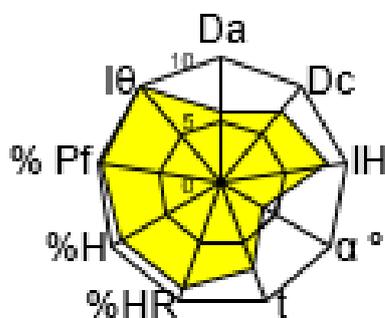


Figura 9. Diagrama de la formulación con acetaminofén correspondiente a un buen perfil de compresión directa.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Para la segunda formulación se utilizaron sustancias que presentaron un perfil no tan adecuado para la compresión directa, por lo tanto para utilizarse por este método de fabricación deben ir acompañadas de un diluyente o lubricante que facilite su compresión, a excepción de la carboxi metil celulosa que presenta un ICG muy bajo, por lo que resulta recomendable utilizarse para la compresión por vía húmeda o seca. Los resultados fueron los esperados al aplicar la metodología, obteniendo valores inferiores a su valor mínimo aceptable

como se muestra en la **Figura 10**, lo que por ende dificultaría la estabilidad del comprimido resultante posteriormente.

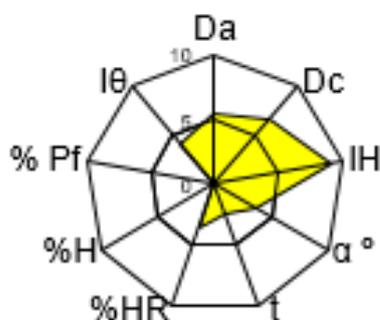


Figura 10. Diagrama de la formulación con Cafeína correspondiente a un perfil poco recomendable para la compresión directa.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

Los dos prototipos estudiados presentan parámetros con valores tanto aptos, como insuficientes, dadas por el conjunto de categorías establecidas por el método SeDeM. La eficacia del método se probó realizando los comprimidos como se muestra en la **Figura 11** del cual se obtuvieron 5 comprimidos, por cada fuerza ejercida, en ambos casos se emplearon iguales fuerzas como 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5 y 2 toneladas. En estudios realizados por Puñal, (2014) afirma que se deben realizar lotes de determinadas cantidades de producto a fin de verificar experimentalmente si los resultados y conclusiones obtenidas acerca de la viabilidad de cada formulación diseñada a partir de los resultados del sistema SeDeM, permiten la obtención de comprimidos validos mediante un proceso de compresión directa.

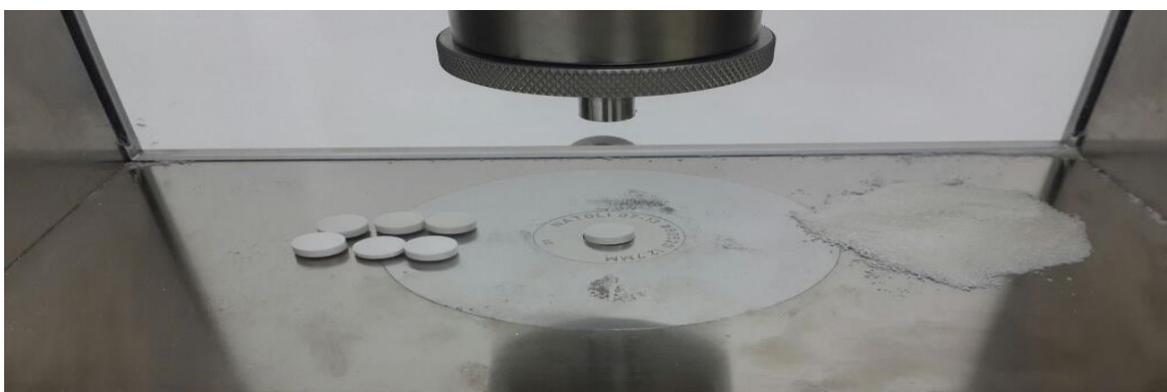


Figura 11. Obtención de comprimidos por medio de la compresión directa.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

3.4 Eficacia de la metodología SeDeM, mediante la resistencia a la ruptura.

Para determinar la eficacia de la metodología SeDeM se compararon los comprimidos obtenidos con ambas formulaciones descritas previamente con respecto a la dureza. Los comprimidos fueron elaborados utilizando la tableteadora Natoli modelo NP-RD10. a diferentes presiones y se sometieron a una tensión de fuerza necesaria para fracturar una tableta expresada en Newton, para lo cual se utilizó un durómetro de marca Erweka, como expresa Farhat, Bedmar, & (Cerezo, 2003). Las tabletas precisan una cierta cantidad de dureza para resistir el choque mecánico, que puede producirse durante la manipulación en su proceso de fabricación, empaque y posterior distribución, sin embargo este parámetro no debe causar inconvenientes en la desintegración o disolución después de ser ingeridas; debido a esto la dureza tiene gran importancia en el control de calidad de un comprimido. Los resultados obtenidos de los comprimidos de ambas formulaciones se muestran en la **Figura 12**, la cual muestra una comparación de las dos formulaciones utilizadas, la que presenta mejores propiedades equivale a la que se utilizó acetaminofén como principio activo, en la cual muestra claramente como presenta mejores resultados de dureza aplicando bajas presiones, en comparación con la que no presenta muy buenas propiedades en la cual, se utilizó cafeína como principio activo, y requiere de mayor presión para obtener una dureza similar que la formulación anterior.

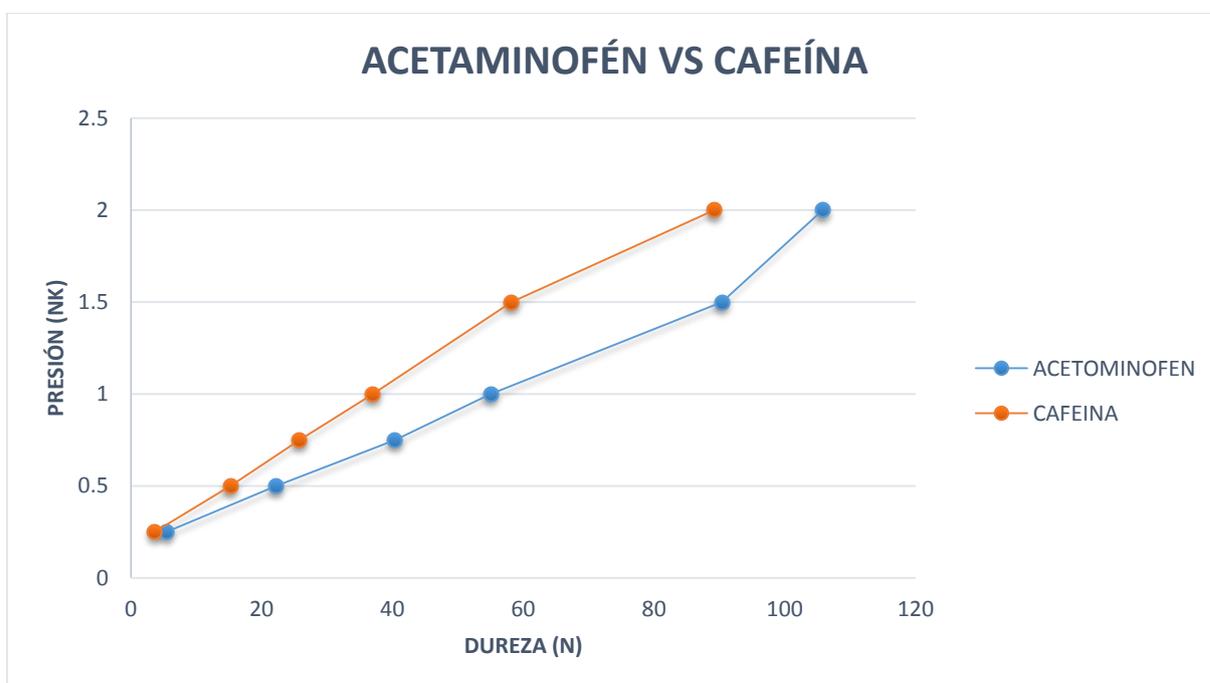


Figura 12. Resultados resistencia a la ruptura de las formulaciones con acetaminofén vs cafeína.

Fuente: La autora.

Elaboración: La autora.

DISCUSIÓN INTEGRAL

De los resultados obtenidos, se puede evidenciar que ambas formulaciones son aptas para realizarse por compresión directa, tal como indica la metodología SeDeM. Sin embargo, es notoria la diferencia de cuál es la formulación con mejores características para su compresión, lo cual se va a reflejar en la estabilidad a futuro del producto realizado, debido a los excipientes empleados. Según los resultados previamente obtenidos, la formulación con un mejor ICG, presenta una mayor dureza alcanzando 105.2 Newton cuando se aplica una fuerza de 2 toneladas en relación con la formulación que presente un menor ICG, con una dureza máxima de 89.8 Newton al aplicarse la misma fuerza. Por otro lado, cuando se aplicó la menor fuerza equivalente a 0.5 toneladas, los comprimidos de acetaminofén presentaron una dureza promedio de 5.4 Newton, en comparación a los comprimidos de cafeína que aplicándoles la misma fuerza obtuvieron una dureza promedio de 3.6 Newton.

El objetivo de este ensayo tal como indica Artalejo, Bamio, Del Pozon Carrascosa, & Fauli Trillo, (1992) consiste en evaluar la calidad de los comprimidos con respecto a la dureza adquirida después de aplicarles una determinada presión, ya que lo que se desea es obtener comprimidos estables utilizando la mínima presión y que al aplicarles fuerzas mayores resistan sin provocar la fractura del comprimido, de esta manera se logra obtener comprimidos que puedan resistir grandes presiones sin comprometer su estabilidad. Villafuerte-Robles,(2011), menciona un beneficio de elaborar tabletas empleando presiones bajas durante su proceso de compresión, siendo este minimizar el tiempo de producción, con lo cual se puede obtener comprimidos con costos de fabricación relativamente más bajos de lo normal, aumentando la velocidad de producción, y por ende sean más fáciles de obtener, siempre y cuando esto no comprometa con su calidad y estabilidad. Este hecho es de gran importancia a nivel industrial, ya que el objetivo de las industrias farmacéuticas es obtener comprimidos de calidad economizando costos de maquinaria, ya que al aplicar fuerzas pequeñas, los equipos trabajan menos y evitan el desgaste temprano, prolongando su tiempo de vida útil y además se ahorra tiempo durante la fabricación de cada producto.

León, Osorio, & Matiz, (2015) indica que dureza elevada de los comprimidos se debe a la fuerza de compresión de la maquina tableteadora y a la cantidad de aglutinante, puesto que mientras más compactos se encuentren los gránulos que conforman las tabletas más difícil será que estas pierdan peso; por lo tanto aquellas tabletas son más resistentes al desgaste y a la abrasión durante los procesos de fabricación, distribución y uso.

Según el ensayo realizado para comprobar la eficacia de la metodología SeDeM utilizada en este proyecto, se comprobó que efectivamente el método es una herramienta de gran ayuda durante la etapa de preformulación de formas farmacéuticas por vía oral, ya que su sistema proporciona datos necesario para seleccionar los excipientes más idóneos que necesita una formulación o como lo menciona Puñal D, (2014) en estudios realizados, la metodología selecciona los excipientes más adecuados, para corregir parámetros en los cuales muestra una deficiencia para una posterior formulación, sin que afecte los demás factores, hasta incluso mejorarlos si es posible.

Ahora bien, se puede concluir que los resultados fueron los esperados de acuerdo a la metodología SeDeM, por lo tanto, la primera formulación de acetaminofén es mejor para una compresión directa dado que su perfil de ICG es mayor al valor máximo establecido, en comparación con la segunda formulación de cafeína, que presenta valores por debajo del máximo aceptable especialmente en su lubricación/estabilidad, tal como expresa Suñe N, (2005) en un estudio realizado.

En consecuencia, la metodología SeDeM facilita la formulación del producto en forma de comprimidos y es muy útil para definir la tecnología de fabricación que requiere cada principio activo y excipiente. Joseph M, *et al.*, (2014) manifiesta que el diagrama SeDeM es útil para obtener valores óptimos para un buen perfil paramétrico en la obtención de comprimidos, con ello se logran formulaciones apropiadas para comprimir empleando presiones bajas en a tableteadora y con ello reducir costos y tiempo en el proceso de elaboración.

En el caso que se precise comprimidos, este método permite corregir alguna carencia del principio activo o excipiente para volverlo apto y se pueda realizar por la compresión directa. La metodología SeDeM, también indica que si alguna de estas sustancias no cumple con los requisitos establecidos para su técnica de fabricación se debe optar por otras formas farmacéuticas orales tales como: soluciones, cápsulas, emulsiones, jarabes, etc., ya que como se puede evidenciar algunas de las sustancias estudiadas no pueden ser comprimidas o necesitan de alguna sustancia que les ayude para este fin, en estos caso el diagrama SeDeM se muestra como un polígono poco sombreado, lo cual refleja escaso flujo, propiedades cohesivas deficientes para aplicarles una fuerza determinada y propiedades lubricantes inadecuadas que pueden causar adherencia con elementos mecánicos, los cuales afectarían con la estabilidad a largo plazo.

CONCLUSIONES

- En el presente proyecto por medio de la metodología SeDeM, se seleccionaron las materias primas más adecuadas para realizar una correcta formulación de formas farmacéuticas fabricadas mediante compresión directa.
- Se logró la caracterización de las 50 sustancias pulverulentas por medio del diagrama SeDeM y se comprobó la eficacia del método realizando la comparación de las dos formulaciones, con lo cual se verificó que este método es eficaz, útil y de gran ayuda para reducir el tiempo de producción, con lo cual se puede obtener comprimidos con costos de fabricación bajos, aumentando la velocidad de producción, siendo más fácil su obtención sin comprometer con su calidad o estabilidad.
- El sistema SeDeM es de gran ayuda en la preformulación de formas farmacéuticas por vía oral, ya que proporciona la información farmacotécnica requerida para facilitar la formulación del producto siendo como base un comprimido y seleccionar la tecnología de fabricación a utilizar, caso contrario optar por otra forma farmacéutica por vía oral, que no sea comprimido.
- Se elaboró una plantilla para cálculos de uso exclusivo para el laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL y se creó una base de datos con los resultados obtenidos de las sustancias estudiadas, aportando con la primera etapa de los estudios de preformulación en el desarrollo de formas farmacéuticas de administración oral, para futuros proyectos planteados.
- Se elaboró los POEs correspondientes de las principales técnicas de caracterización durante una preformulación, los cuales son de gran importancia en lo concerniente a un laboratorio de tecnología farmacéutica, ya que orientan acerca de los protocolos a seguir para obtener productos de calidad y reproducibles por usuarios que desconozcan acerca del tema, además se encuentran elaborados con un lenguaje claro y entendible, tal como lo establecen las buenas prácticas de manufactura.
- El laboratorio de tecnología farmacéutica de la UTPL, posee una base de datos, necesarios al momento de fabricar un medicamento, ahorrando tiempo en realizar cada estudio de preformulación necesario, y asegurando la eficacia del mismo.

RECOMENDACIONES

- Para obtener una fórmula correcta se debe analizar las características tecnológicas durante la fase de preformulación ya que la compresión directa presenta una desventaja, la cual es la separación de mezclas de los polvos que podría causar problemas en la estabilidad del comprimido.
- Se debe evaluar los polvos mediante la metodología SeDeM, cada cierto tiempo, dependiendo el tiempo de vida útil de cada sustancia, así como también en cada ocasión que ingresen polvos nuevos al laboratorio de tecnología farmacéutica.
- Seguir los protocolos establecidos para asegurar la reproductibilidad de cada medicamento, teniendo en cuenta que los protocolos deben ser actualizados cada cierto tiempo, a medida que las fuentes bibliográficas van cambiando y así se asegura la eficacia del procedimiento seguido.

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawala, P. (1990a). Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substances. By James I. Wells. Ellis Horwood: Chichester, U.K. 1988. 227 pages. 17 × 24.5 cm. ISBN 0-7458-0276-1. 59.95. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(6), 553. <https://doi.org/10.1002/jps.2600790622>
- Agrawala, P. (1990b). Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substances. By James I. Wells. Ellis Horwood: Chichester, U.K. 1988. 227 pages. 17 × 24.5 cm. ISBN 0-7458-0276-1. 59.95. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(6), 553. <https://doi.org/10.1002/jps.2600790622>
- Artalejo, B., Bamio, A., Del Pozon Carrascosa, A., & Fauli Trillo, C. (1992). Optimización de procesos de mezclado (II). Optimización de escala en la elaboración de comprimidos de nicardipina. *Industria Farmacéutica. Equipos, Procesos Y Tecnología*, 7(3), 77-81.
- Aulton, M. E. (2004). *Farmacía: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2da edición). Madrid-España: Elsevier España.
- Avis, K., Lieberman, H., & Lachman, L. (1992). *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*. (M. Dekker, Ed.) (2da Edición). USA.
- Byrn, S., Pfeiffer, R., Ganey, M., Hoiberg, C., & Poochikian, G. (1995). Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations. *Pharmaceutical Research*, 12(7), 945-954.
- Carr, R. (1965). Classifying flow properties of solids. *Chem Eng*, 72(2), 69-72.
- Collet, D. ., & Aulton, M. E. (1990). *Suspensions*. (A. M. Association, Ed.) (Pharmaceut). London: Churchill-Livingstone.
- Cruz, A. (2001). *Evaluación de la calidad en el sistema de almacenamiento de medicamentos que requieren cadena de frío en el Hospital del IESS Ambato*.
- Dias, C., & Camacha, A. (2005). *Elaboración de preparados farmacéuticos y parafarmacéuticos*. (M. G.- Hill/Interamericana, Ed.) (1ra Edición). España.
- Diaz, L., Zaragoza, A., Lopez, F., Muñoz, F., & Alamo, C. (2004). *Analgésicos opioides (I)*. (A. Medica, Ed.) (1era Edición). Madrid-España.
- Faoli, C., & Trillo. (1993). *Tratado de Farmacia Galénica* (Luzán 5. S). Madrid-España.
- Farhat, R., Bedmar, M., & Cerezo, A. (2003). *Elaboración y caracterización de comprimidos de diazepam y piridoxina*. España.

- Genaro, A. (1998). Problem solver and Reference Manual (pp. 4–18).
- Gennaro, & Remington. (2003). *The Science and Practice of Pharmacy*. (M. Panamericana, Ed.) (20 Edición). Mexico.
- Gibson, M. (2004). *Pharmaceutical Preformulation and Formulation A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. (Informa healthcare, Ed.) (Interpharm). USA.
- Goodman, & Gilman. (2001). *Las Bases Farmacológicas de la Teraapéutica*. (Interamericana, Ed.) (9na Edicio). Mexico.
- Grekas, N. (2004). Specifications of chemical substances for pharmaceutical use. *PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY EUROPE*, 16(12), 43–50.
- Guillard, X., Toure, P., & Roland, M. (1976). Determination of the binding energy of diluents during direct compression. *Pharm Acta Helv*, 51(78), 226–231.
- Gupta, P. ., & Robinson, J. . (1992). Oral Controlled Release delivery. In: Kyodenius A. In M. Dekker (Ed.), *Treatise on Controlled Drug Delivey* (Marcel Dek). New York, USA.
- Jones, T., & Pilpel, N. (1966). The flow properties of granular magnesia. *J Pharm Pharmacol*, 18, 81–93.
- Kohli, D., & Shad, D. (2000). *Manual de Formulaciones de Preparaciones farmacéuticas*. (E. Publishers, Ed.) (2era Edici). New Delhi, USA.
- Lachman, L., & Lieberman, H. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy*.
- Lema, B. (2011). CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS ELABORADOS CON EXTRACTOS DE ALCACHOFA (*Cynara scolymus*) y ROMERO (*Rosmarinus officinalis*) PARA NEO-FÁRMACO. *Escuela Superior Politécnica de Chimborazo*, 1(Control de calidad de comprimidos), 16–29. Retrieved from <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/1468/1/34T00246.pdf>
- León, G., Osorio, M., & Matiz, G. (2015). Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(4), 630–640.
- Lieberman, H., Lachman, L., & Schwartz, J. (1989). *Pharmaceuticas Dosage Forms:Tablets*. (E. M. Dekker, Ed.) (2º Edición). New York,USA. Retrieved from <http://www.gmpua.com/Process/Tablet/TabletsVol1.pdf>
- Lippmann, M., & Ginsburg, R. (1995). Onset time of analgesic agents revisited. *Clin Pharmacol Ther*, 57(3), 366.
- Llabot, J. ., Palma, S. ., & Allemandi, D. . (2007). Nuestra Farmacia No.51. In *Farmacotecnia*

(pp. 16–28).

- Lozano, M., Còrdoba, D., & Còrdoba, M. (2012). *manul de tecnologia farmacèutica*. (Elseiver, Ed.). Barcelona, España.
- Manzano, O., & Morales, M. T. (2009). Formas Farmacéuticas solidas. *Formas Farmacéuticas Sólidas*, pp. 1–30.
- Miseta, M., Pintye-Hodi, K., Szabo-Revesz, P., Szalay, L., & Saghi, P. (1993). Investigation of new commercial sodium starch glycolate products. *Pharmazeutische Industrie*, 55(5), 515–518.
- Montalvo, E. (1990). *Introducción a la Tecnología Farmacéutica*. (UCE, Ed.). Quito-Ecuador.
- Nagel, K., & Peck, E. (2003). Investigating the effects of the Power Flow Characteristics of Theophylline Anhydrous Power Formulations. *Drug Dev Ind Pharm*, 29(3), 277–87.
- Nieto, M. (2003). *Desarrollo de los procedimientos operativos estándar del laboratorio de preparacion de material (monitoria) en la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana*. Pontificia Universidad Javeriana.
- Pérez, P., Suñe, J., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., & García, E. (2006). A new expert systems(SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm Biopharm*, 64, 351–359.
- Prausnitz, J. ., Lichtenthaler, R. ., & Azevedo, E. . (2000). *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de fase*. (P. Hall, Ed.) (3a Edición). Madrid-España.
- Puñal, D. (2014). *Apliación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabrica de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10*. Universidad de Barcelona.
- Reyes, V. M. H., & Rueda, L. P. L. (2004). elaboracion y actualizacion de los procedimientos operativos estandar en la universidad JAVERIANA. *Chemistry & ...*, 1–69. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract>
- Rosca, I. ., Watari, F., & Uo, M. (2004). Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation. *Controlled Release*, 99, 271–280.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients, 5th edition*.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Owen, S. (Eds.). (2003). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (American P). London.
- Salazar, R. (2001). *Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos* (Romargraf). Barcelona, España.

- Santl, S., Ilic, I., Vrecer, F., & Baumgartner, S. (2011). A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *Int J Pharm*, (414), 131–139.
- Schmidt, S., & Swaffin, C. (1992). An Expert system for Drug Formulation in a Pharmaceutical Company. *Department of Human Resource Administration*, 22(2), 101–108.
- SMEWING, J. (2002). Powder flow analysis: the solution. *Manufacturing Chemist*, 73(12), 32–33.
- Steffe, J. (1996). *Rheological Methods in Food Process Engineering* (McGraw Hil). USA.
- Suñe-Negre, J., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., ... Tico, J. R. (2014). New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *International Journal of Pharmaceutics*, 470, 12–27.
- Suñe, J., Pérez, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., ... Tico, J. (2008). Application of the SeDeM Diagram and new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69, 1029–1039.
- Suñe, J., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhi, R., Garcia, E., ... Tico, J. (2005). An original methodology of galenic preformulation for characterization solid substances for compression: SDM Method. *Ciencia Y Tecnología Farmacéutica*, 15(3), 125–136.
- Suñe, J., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García, E., ... Tico, J. (2005). Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Ciencia Y Tecnología Farmacéutica*, 125–136.
- Swarbrick, J. (2002). *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*. (M. Dekker, Ed.) (2 edición). New York, USA.
- Tucuman. (2011). Manual de BPM.
- USP. (2005). *Real Farmacopea Española* (3ra Edicio). Madrid-España.
- USP33/NF28. (2009). *Farmacopea de los Estados Unidos de America* (Volumen 1). USA.
- Vargas, M. E. (2010). DESARROLLO DE UNA PREFORMULACION PARA UN MEDICAMENTO CON ACTIVIDAD ANALGESICA, ANTIPIRETICA Y ANTINFLAMATORIA. *UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO*.
- Vila, J., & Lastres, J. (2001). *No Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmaceuticas*. (Sintesis, Ed.). Mexico.
- Villafuerte-Robles, L. (2011). The excipients and their functionality in pharmaceutical solid

- productos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(1), 1–19.
- Voigt, R. (1982). *Tratado de Tecnología Farmacéutica* (Acribia).
- Walt, R. . (1974). *Crc Hanbook of Chemilty and phisies* (CRC P).

ANEXOS

ANEXO 1. Plantilla de cálculos de la metodología SeDeM

Granulometría SeDeM				
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz +muestra(g)	Peso retenido (g)	% Retenido
0.5	349.200	406.200	57.000	58.403
0.250	333.222	368.216	34.994	35.856
0.212	315.334	317.112	1.778	1.822
0.106	300.100	302.056	1.956	2.004
0.045	305.067	306.023	0.956	0.980
<0,050 (base)	370.110	371.023	0.913	0.935
TOTAL			97.597	100.000
Índice de homogeneidad			I _h = 0.022	

% de Partículas Finas (%Pf)				
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz +muestra(g)	Peso retenido (g)	% Retenido
0.050	349.200	406.200	57.000	98.423
<0,050 (base)	370.110	371.023	0.913	1.577
TOTAL			57.913	100.000
			%Pf= 1.577	

Ángulo de Reposo (α)		Es posible efectuar la prueba		
r ₁	r ₂	r' ₁	r' ₂	r'' ₁
6.5	6.5	6.5	6.5	
6.5	6.5	6.5	6.5	
8	8	7	7	
8	8	8	8	
h	4	h'	4.5	h''
media r	7.25	media r'	7.00	media r''
α	28.887	α'	32.735	α''
		Media α (*)= 30.811		

Cálculos SeDeM Granulados				
Densidad Aparente (Da), Densidad Compactada (Dc), Índice de Hausner (IH)				
Ensayo N° 1	Peso (g):	50.0300	V ₂₅₀₀ (ml):	61.000
	Volumen (ml):	88.00		
		Da (g/ml): 0.569	Dc V ₂₅₀₀ (g/ml):	0.820
Ensayo N° 2	Peso (g):	50.0300	V ₂₅₀₀ (ml):	79.000
	Volumen (ml):	89.00		
		Da (g/ml): 0.562	Dc V ₂₅₀₀ (g/ml):	0.633
Ensayo N° 3	Peso (g):		V ₂₅₀₀ (ml):	
	Volumen (ml):			
		Da (g/ml): -	Dc V ₂₅₀₀ (g/ml):	-
		media Da (g/ml): 0.566	media Dc (g/ml):	0.727
		IH: 1.284		

Velocidad de Deslizamiento (t)			
Es posible efectuar la prueba			
t ₁			5
t ₂			5
t ₃			6
Media t =			5.33

Higroscopicidad %H (24h, 76%HR)	
ps:	40.4430
ps + m i:	41.4445
ps + m 24h:	41.4610
p muestra:	1.0015
%H=	1.648

Humedad Relativa (HR%)			
	Ensayo N°1	Ensayo N°2	Ensayo N°3
ps	39.21	42.87	
ps+m i	40.22	43.87	
ps+m f	40.22	43.85	
p muestra	1.01	1	-
%HR	0.000	2.000	-
media HR%	1.000	r=	9.00

N° Muestra		13/68
Lote:		40
Fecha:		05/09/2013
N° Anal.:		

Fuente: El autor.