



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

ESCUELA DE POSGRADO

MAESTRÍA EN INGENIERÍA INDUSTRIAL CON MENCIÓN EN
PLANEAMIENTO Y GESTIÓN EMPRESARIAL

**Efectos del método de producción de compresión directa sobre los
procesos de fabricación de tabletas de dimenhidrato de 50 mg. En un
laboratorio privado de Lima Metropolitana, 2021**

TESIS

Para optar el grado académico de Maestro en Ingeniería Industrial con
mención en Planeamiento y Gestión Empresarial

AUTOR

Bachiller Guerrero Zela, Cesar Placido

(ORCID: 0000.0002.1801.0448)

ASESOR

Magister Huertas Mantilla, Leonardo Percy

(ORCID: 0000.0002.4423.1105)

Lima, Perú

2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Guerrero Zela, Cesar Placido

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 40646460

Datos de asesor

Magister Huertas Mantilla, Leonardo Percy

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 47355739

Datos del jurado

JURADO 1: Doctora Alemán Carmona, Ana María, DNI N°40422486,
ORCID 0000-0002-9294-5620

JURADO 2: Doctor Altamirano Herrera, Aníbal, DNI N°10426902, ORCID
0000-0003-2940-0078

JURADO 3: Magister Nario Dulanto, Carlos Fernando, DNI N°16007568,
ORCID 0000-0002-3518-0641

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 413907

Código del Programa: 2.11.04

PAGINA DEL JURADO

Dra. Ana María Alemán Carmona
Presidente

Dr. Aníbal Altamirano Herrera
Miembro 1

Mg. Carlos Nario Dulanto
Miembro 2

Mg. Leonardo Percy Huertas Mantilla
Asesor

DEDICATORIA

Dedico la presente tesis a Dios que ilumina mi camino y a mi familia que me brinda su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, a quien le agradezco todo su esfuerzo y su comprensión, quienes han sabido formarme con valores, los cuales me ha ayudado a salir adelante buscando siempre un mejor futuro. A mis profesores de la Universidad Ricardo Palma, gracias por sus enseñanzas, que me transmitieron en el desarrollo de la maestría.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PAGINA DEL JURADO	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1. Descripción del problema.....	3
1.2. Formulación del problema.....	9
1.2.1. Problema general	9
1.2.2. Problemas específicos	9
1.3. Importancia y justificación del estudio.....	10
1.3.1. Importancia.....	10
1.3.2. Justificación.....	10
1.4. Delimitación del estudio.....	12
1.5. Objetivos de la investigación.....	12
1.5.1. Objetivo general.....	12
1.5.2. Objetivos específicos.....	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	13
2.1. Marco histórico.....	13
2.2. Investigaciones relacionadas con el tema	19
2.2.1. Investigaciones internacionales.....	19
2.2.2. Investigaciones nacionales.....	21
2.3. Estructura teórica y científica que sustenta el estudio y esquema iconográfico	23
2.3.1. Tipos de comprimidos.....	23

2.3.2.	Otros comprimidos.....	25
2.3.3.	Formulación.....	31
2.3.4.	Método	34
2.3.5.	Material	35
2.3.6.	Problemas del recubrimiento pelicular	36
2.3.7.	Características de los comprimidos	36
2.4.	Definición de términos básicos	49
2.5.	Fundamentos teóricos que sustentan la hipótesis	51
2.6.	Hipótesis	52
2.6.1.	Hipótesis general.....	52
2.6.2.	Hipótesis específicas	53
2.7.	Matriz de operacionalización de las variables de estudio	53
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO		55
3.1.	Tipo, método y diseño de la investigación.....	55
3.1.1.	Tipo de investigación	55
3.1.2.	Método de investigación.....	55
3.1.3.	Diseño de investigación.....	56
3.2.	Población y muestra	56
3.2.1.	Población.....	57
3.2.2.	Criterios de inclusión	57
3.2.3.	Criterios de exclusión.....	57
3.2.4.	Muestra	57
3.2.5.	Criterios de separación	57
3.3.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	57
3.4.	Descripción de procedimientos de análisis	58
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS		60
4.1.	Resultados	60
4.1.1.	Análisis intragrupos	60
4.2.	Análisis y discusión de resultados.....	62
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		68
CONCLUSIONES		68

RECOMENDACIONES.....	69
REFERENCIAS	70
ANEXOS	76
Anexo 1: Declaración de Autenticidad	76
Anexo 2: Autorización de consentimiento para realizar la investigación.....	77
Anexo 3: Matriz de consistencia	78
Anexo 4: Formato o protocolo de los instrumentos que utilizará	80
Anexo 5: Ficha de datos de seguridad de Dimenhidrinato	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Diferencias entre grageado y recubrimiento pelicular.....	26
Tabla 2	Problemas en el grageado	30
Tabla 3	Diferencias de máquinas de comprimir excéntrica y rotatoria	44
Tabla 4	Condiciones de estabilidad a tiempo natural y acelerado	48
Tabla 5	Matriz de Operacionalización: Variable independiente.....	53
Tabla 6	Matriz de Operacionalización: Variable dependiente.....	54
Tabla 7	Técnicas e instrumentos	58
Tabla 8	Matriz de Análisis de datos	59
Tabla 9	Estadístico de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk en el grupo experimental en la fase pre y post tratamiento	61
Tabla 10	Análisis descriptivo e inferencial de los componentes del condicionamiento operante en el grupo experimental en la fase pre y post tratamiento	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Dificultades para encontrar personal calificado en porcentaje	3
Figura 2.	Competencias básicas y genéricas de las ocupaciones que serán requeridas por las empresas del sector farmacia.	4
Figura 3.	Tablas de arcilla.....	14
Figura 4.	Papiro.....	15
Figura 5.	Hojas y flores del árbol de la quina	16
Figura 6.	Hojas y flores del árbol de la quina	17
Figura 7.	Máquina de comprimir excéntrica.....	43
Figura 8.	Máquina de comprimir rotatoria	43
Figura 9.	Capping.....	44
Figura 10.	Tap Density Tester.....	46
Figura 11.	Equiparación entre los tres importantes métodos de producción de tabletas	49
Figura 12.	Mapa conceptual de las hipótesis	52

RESUMEN

El actual estudio de tesis está vinculado a una mejora del proceso de manufactura de un granulado de dimenhidrinato de 50 mg, planteando el método de la compresión directa como metodología alterna frente al uso de la granulación vía húmeda, metodología usada en el presente para su fabricación. Con esta alternativa, el desafío era sistematizar una formulación que permitiera dar una tableta con un desempeño, cuantificado en términos de velocidad de disolución, ya sea equivalente o incluso mayor que el del granulado elaborado mediante granulación vía húmeda.

Se realizó la compresión directa para la producción de tabletas como forma farmacéutica para cada uno de los lotes pilotos. Posteriormente, éstos fueron expuestos a un análisis fisicoquímico que incluyó la determinación, contenido y la velocidad de disolución. Seguidamente luego de procesar los datos de los análisis, los resultados demostraron propiedades de contenido y liberación semejantes por parte de la tableta. Por último, la equiparación del desempeño de dicha tableta, frente al granulado comercial, otorgo concluir que cuenta con un desempeño equivalente y que, en consecuencia, la compresión directa corresponde a una metodología alternativa y efectiva de producción.

Palabras clave: Compresión directa, granulación vía húmeda, forma farmacéutica, proceso.

ABSTRACT

The current thesis study is linked to an improvement in the manufacturing process of a 50 mg dimenhydrinate granulate, proposing the method of direct compression as an alternative methodology compared to the use of wet granulation, a methodology currently used for its manufacture. With this alternative, the challenge was to systematize a formulation that would allow giving a tablet with a performance, quantified in terms of dissolution rate, that is equivalent to or even greater than that of the granulate made by wet granulation.

Direct compression for the production of tablets as a pharmaceutical form was carried out for each of the pilot batches. Subsequently, these were exposed to a physicochemical analysis that included the determination, content and dissolution rate. Following processing of the test data, the results showed similar content and release properties of the tablet. Finally, the comparison of the performance of said tablet, compared to the commercial granules, led to the conclusion that it has an equivalent performance and that, consequently, direct compression corresponds to an alternative and effective production methodology.

Keywords: Direct compression, wet granulation, pharmaceutical form, process.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el estudio de los efectos del método de producción de compresión directa sobre los procesos de fabricación de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg, debido que en la empresa se fabrica con un método diferente y se pretende realizar el presente trabajo en el área de investigación y desarrollo y producción fabricar lotes pilotos con el método de compresión directa, el cual no tiene limitación alguna pues es más fácil que el método tradicional utilizado hasta el momento.

En la actualidad la industria farmacéutica ha crecido más que años anteriores y la capacidad que deben tener para solventar el mercado debe estar asegurada para que puedan seguir creciendo y generar más beneficios para sí misma y de sus colaboradores. Para ello se necesita personal altamente capacitado y comprometido en los procesos productivos de innumerables formas farmacéuticas para uso humanos para las principales patologías que aqueja a la mayoría de las personas.

Así las empresas farmacéuticas tienen que adoptar nuevas formas de trabajo más ágiles y bajo costo para competir en el mercado, en ese sentido la compresión directa de productos farmacéuticos en tabletas cumple esas expectativas. Al poder ser rediseñadas los procesos de fabricación de tabletas da la oportunidad de mejorar las ventas debido a que se presenta al cliente un producto casi al momento pues la compresión directa es un proceso ágil y rápido.

Al hacer el diagnóstico de capacidad de producción de las tabletas de dimenhidrinato 50 mg con el método de granulación humedad, respecto a la compresión directa se detectó que era mejor migrar a la compresión directa pues da las tabletas con la misma calidad, pero en menor tiempo y costo. Todo proceso que tiende a la simplificación es viable para la empresa pues así genera mayor rentabilidad y menos costos y la producción se mueve más rápido, rota mayor número de veces pues no es un proceso largo y tedioso como el método de granulación húmeda.

El desarrollo de un producto por compresión directa, es pues también usar menos materiales en su formulación y producción que conlleva a bajar los costos, cualquier

empresa busca reducir sus costos y aumentar su rentabilidad y que más que un producto más simple que la compresión directa de tabletas de dimenhidrinato 50 mg.

Por esos motivos la presente investigación tuvo como objetivo implementar el método de compresión directa de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg para mejorar la fabricación en planta.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

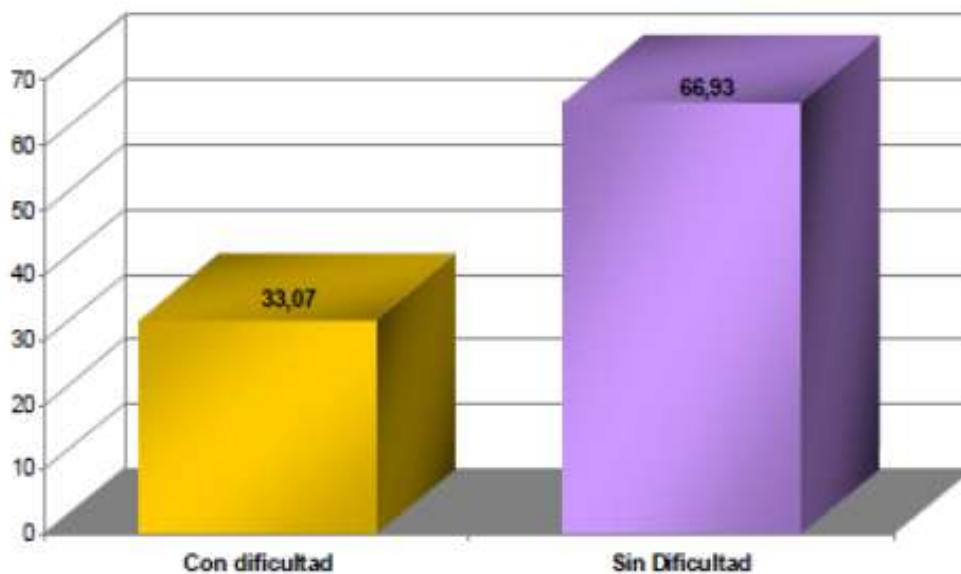
1.1. Descripción del problema

La empresa ejecuta procesos relacionados con la Industria Farmacéutica para el giro privado, el cual cumple todos los estándares de calidad, con el fin supremo de aportar al crecimiento socioeconómico y tecnológico del Perú; y su envergadura de producción está estrechamente vinculada con su mano de obra calificada que se pueda encontrar en el mercado sin dificultad (Figura 1), por tanto, se divide entre las actividades de elaboración del producto.

La compañía tiene a su medida un número de personal calificado, pero puede capacitarlos para adecuar los reprocesos.

Figura 1.

Dificultades para encontrar personal calificado en porcentaje



Fuente: MTPE – DNPEFP. Encuesta de Calificaciones de Trabajadores y sus Competencias (2005).

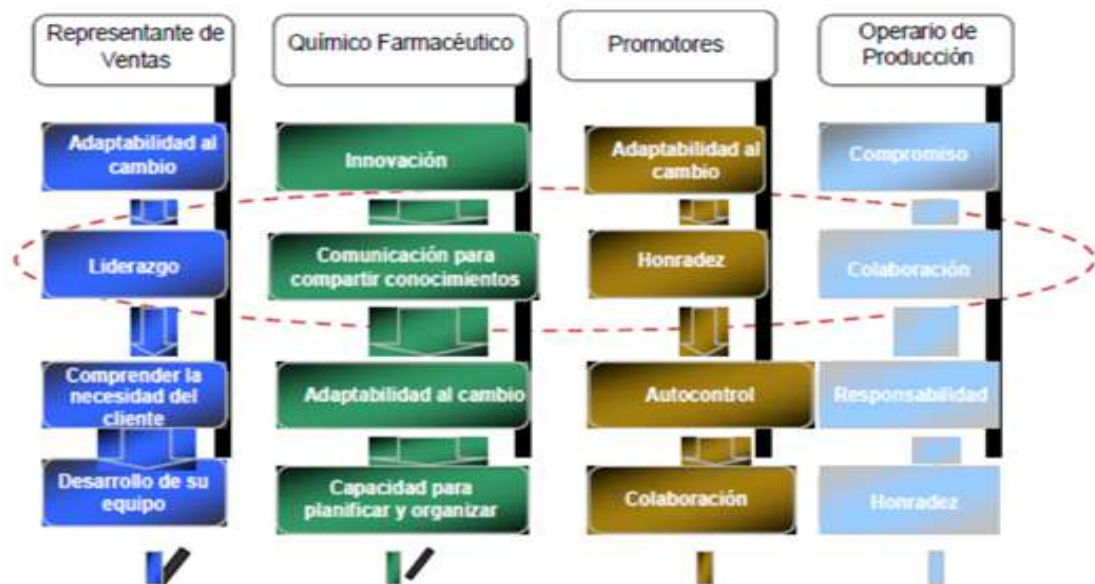
La capacitación es una es una opción primordial para el crecimiento de las empresas, más aún cuando se hacen trabajos programados y guiados en principio a

situaciones prácticas o concretas, por tanto necesario que la compañía haga una revisión, en cuanto a sus políticas, visión, misión, metas laborales, recursos humanos, técnicos, materiales y financieros, y demás, así como la plena identificación de dificultades reveladas en cada puesto de trabajo, con el propósito de tener los medios consultivos prácticos o concretos para la adecuada toma de decisiones y así asegurar el éxito en la preparación total de los empleados. Todas las empresas deben hacer frente el adiestramiento y enseñanza de sus empleados, así mismo de los bienes materiales, financieros y/o administrativos, es la riqueza más activa que toda la compañía necesita para realizar sus procesos (Guglielmetti, 1998).

En la actualidad, la empresa, lidera proyectos enfocados a desarrollar competencias (Figura 2) del personal empleado en asuntos vinculados con el sistema de calidad y con la estandarización de sus procesos, con la meta de formar instructores internos que ayuden en los procesos de capacitación que han de hacerse en la empresa (Werther & Davis, 2008).

Figura 2

Competencias básicas y genéricas de las ocupaciones que serán requeridas por las empresas del sector farmacia.



Fuente: MTPE. Encuesta de Calificaciones de Trabajadores y sus Competencias (2005).

Netamente dentro del área de investigación y desarrollo de la empresa se está realizando un proceso de capacitación interna a sus empleados, en la cual se desea obtener

es que se adiestren al interior de la empresa tutores que desarrollen un proceso normalizado e integral en tema de capacitación para acrecentar el rendimiento, capacidades, aptitudes y actitudes de los empleados que trabaja en la compañía. Es así como vemos que los procesos de capacitación en las compañías se vienen desarrollando en años recientes a actividades de capacitación interna a sus trabajadores, bajo la propia obligación del trabajador que trabaja en la compañía, previa preparación de éstos para llevar a cabo esta labor entrenadora-formativa. Estos colaboradores son denominados tutores internos, o instructores de enseñanza. Aun después de haber recibido todas las capacitaciones generales, el cual aplica el primero día del trabajador en una nueva compañía o en un nuevo puesto dentro de ésta, en pocas oportunidades, los trabajadores están en posición de rendir favorablemente. A menudo se hace preciso instruirlos, capacitarlos en varias ocasiones en las tareas para las que fueron aceptados.

Es así que también algunos trabajadores con experiencia o sénior que son reubicados en nuevos puestos de trabajo dentro de la misma empresa suelen requerir capacitación interna para realizar en forma eficaz su nueva obligación contractual. No obstante, es probable que los aspirantes trabajadores internos no tengan todas las pericias y destrezas necesarias o que quizás muestren conductas negativas que sea necesario cambiar, los cuales se pueden apoyar para su mejora, en la capacitación interna de los trabajadores (Werther & Davis, 2008).

La capacitación es un proceso constante y planificado en las empresas pues constituye una forma de disminuir costos por errores que se cometen por falta de capacitación. En la empresa, la capacitación interna de su personal está focalizada a formar instructores internos que posean los instrumentos y destreza necesaria dentro de la compañía para formar a otros en otras áreas. Esto tiene una finalidad: valuar y explotar el conocimiento de su personal, especialmente de aquellos que por su experiencia y formación conocen a cabalidad cada uno de los procesos de la compañía. La capacitación no es un proceso que genera gastos, sino una inversión que agrega muchos beneficios. Además, indica que el desarrollo y aplicación de competencias es el corazón vital que origina innumerables aportes de valor tanto para la compañía como para los colaboradores.

Hoy en día, a nivel global se está pasando por una calamidad o situación de crisis monetaria, la cual ha forzado a las compañías hacer reducciones sustanciales en las

inversiones en casi todas sus áreas laborales, entre ellas se ven afectadas los de la mano de obra, netamente en lo que se refiere a las áreas de capacitación y entrenamiento de personal, ya que equivocadamente se asume que aquellos asuntos no son importantes o son adicionales y no principales dentro de la marcha día a día de toda compañía respecto a sus trabajadores. La capacitación a todos los niveles y jerarquías, forman una de las principales inversiones en el personal y una de los mayores motivos de satisfacción para el personal de toda empresa. El costo de la capacitación y el desarrollo o entrenamiento es alto cuando se considera en términos globales y cuando se considera su efecto sobre los presupuestos de los diferentes niveles de una organización. Para obtener un desarrollo alto de esta inversión, los esfuerzos y atenciones deben enfocarse en el empleado y en los campos de máximo atractivo y rendimiento potencial (Torres, 2005).

Al invertir en capacitación del personal esto repercutirá en la mayor predisposición de aumentar su productividad, y al estar motivado pues la capacitación facilita la promoción de los trabajadores. Teniendo los procesos de capacitación interna en la organización se quiere además de garantizar la estandarización de procesos la mejora en la productividad de la organización. Con asunto a la productividad, esta puede decirse como la capacidad para producir más y mejores productos con iguales o menores bienes, o, dicho de otra manera, la de obtener más producción de cada unidad de capital y trabajo que se aporta al sistema económico. Entre los elementos que más suman a la productividad se tiene la investigación y el desarrollo tecnológico, la mejor organización de los procesos productivos y el desarrollo de las capacidades físicas y cognitivas de la mano de obra por medio de la capacitación y el entrenamiento.

La productividad en la compañía, requiere ser perfeccionada al mantener los niveles altos de calidad en todos los procesos y productos que allí se fabriquen, de los mismos que se han de asegurar a partir de la estandarización de procesos, la cual se puede apoyar para ser conocida y aplicada por todas las personas de la compañía a partir de la planificación y realización de actividades de capacitación que planifiquen los tutores internos formados para tal fin. En toda empresa los procesos de capacitación interna de los trabajadores, están fundados en la normalización de todos los procesos que se realizan en la empresa, los cuales están siendo renovados y adaptados hoy en día de acuerdo a los requerimientos de las normas de calidad ISO 9001 vigente. A partir de la estandarización se busca en la compañía eliminar, reducir la inestabilidad de los procesos y fomentar la

enseñanza para la mejora continua, así también aumentar la calidad, disminuir costos, cumplir con los procesos y con la seguridad en la compañía. Es así que el problema planteado es sobre el impacto de la capacitación interna en la productividad de los trabajadores de la compañía para la normalización (de procesos y mejora continua) (Diez & Abreau, 2009).

La Organización no estaba considerando procesos de innovación para el dimenhidrinato de 50 mg. El Diseño del Proceso define la manera en el que se realizaran las tareas que la función de operaciones debe fomentar, orientando la elección y selección de las tecnologías de la organización e indicando el momento adecuado y las cantidades de recursos productivos a obtener, así como la disponibilidad de estos. En el transcurso de la fase de diseño de un bien o servicio se obtiene información sobre cómo debe ser éste, pero no sobre cómo organizar el proceso de conversión para producirlo, esto es, qué equipos se deben usar, tipo de trabajador a asignar, entre otros. El procedimiento generalmente continuado en el Diseño del Proceso productivo empieza con la consideración total de todas las posibles formas de organización, para continuar, seguidamente, a seleccionar la mejor estrategia a seguir en la obtención de las salidas u outputs deseados. Al precisar el alcance seleccionado de la variedad de productos a ofrecer, la estrategia de producto está influyendo sobre los tipos de capacidad productiva que serán necesarios, influencia que se ejerce en sentido de arriba hacia abajo. Lo contrario, los tipos de habilidad existentes, definidos por la estrategia de proceso, pueden predominar sobre los productos a fabricar, en cuyo caso la predominancia se ejerce en sentido de abajo hacia arriba. La importancia que se dé a cada dirección o sentido dependerá del negocio en concreto (García J. P., 2015).

La capacidad de producción es importante conocer para ver con que se cuenta y así tener una ventaja competitiva. Previamente antes de tomar una decisión sobre el proceso productivo, se debe conocer volumen de producción planificado, esto es se necesita partir de una estimación de la demanda y de información sobre la capacidad de planta. El tipo de proceso productivo que se escoja deberá seguir las reglas definidas por la estrategia de operaciones; así, si el posicionamiento para un definido producto consiste en la fabricación de lotes pequeños de artículos a la medida, que se proporcionaran seguidamente después de su fabricación, el proceso productivo debe reunir la dos condiciones ser económico y entregados en un tiempo competitivo. El diseño o rediseño

del proceso está sumamente interconectado con el del producto, relación que es asumida por el concepto de Ingeniería Concurrente o Simultánea. El periodo vital de los procesos productivos y productos empezó a llamar la atención de los expertos de la Dirección de Operaciones hace casi 3 décadas.

De igual forma que los productos en un mercado atraviesan una serie de etapas destacadas, los procesos pasan por diferentes fases durante la fabricación de los mismos. La conversión generalmente empieza con una fase fluida, esto es altamente flexible pero poco eficiente en términos de coste, para irse normalizando, mecanizando y automatizando paulatinamente; esta conversión termina en un proceso generalizado global, muy eficiente pero mucho más intensivo en bienes de capital, interrelacionado y por tanto mucho menos flexible que el proceso fluido original. En mención con lo anterior existen dos fundamentos básicos. El primero se refiere a la interrelación entre los periodos vitales de los productos y los procesos; estos últimos impactan a los costes de producción, a la calidad y al volumen producido, lo cual tiene implicancia sobre el volumen de ventas. De igual forma, éste influye sobre la clase de proceso productivo que se puede acreditar monetariamente. El segundo se refiere que es poco común que los procesos productivos se desarrollen en forma continua a lo largo del periodo vital, siendo lo usual que lo haga gradualmente (García J. P., 2015).

Además, desea desarrollar procesos simplificados de producción para tener como una opción para tratar posibles retrasos en la entrega del producto. En los años cincuenta la gran mayoría de tabletas se fabricaban mayoritariamente, por granulación, pero luego en los años sesenta se desarrolla de una manera clara la tecnología de compresión directa, como resultado de las indudables ventajas que da respecto a la granulación. Es decir, la compresión directa permite una gran disminución de la cantidad de operaciones necesitadas por el proceso, en conclusión, baja la cantidad de equipos, el área y la mano de obra requeridos, lo que se traduce en una disminución de tiempos, de la energía y, en conclusión, de los costes totales de fabricación. Para la fábrica es muy importante simplificar la producción de dimenhidrinato de 50 mg pues cuando diseñe una hoja de costos para concursar por una nueva licitación, presentara un medicamento menos costoso que el de sus competidores, pues en la fabricación del medicamento usa menos materiales que el método tradicional. En los recientes años la industria farmacéutica se ha dado a la búsqueda de técnicas, métodos, procedimientos que mejoren la velocidad de respuesta,

reduciendo los tiempos de fabricación y los costos asociados a la fabricación de un producto sin que necesariamente esto afecte su calidad.

El campo farmacéutico no es ajeno, a la inclinación de simplificar sus procesos en áreas críticas como la fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Las tabletas, los preparados farmacéuticos más frecuentemente usados, puestos en mercado en varias formas y administración por vía oral, han llegado a ser la elección usual tanto de la industria farmacéutica como de los pacientes, gracias a grandes y múltiples ventajas como su bajo costo de fabricación, la facilidad en su almacenamiento, dispensación y administración; además, su gran versatilidad en la liberación del ingrediente farmacéutico activo, que puede ser controlada al cambiar el diseño y el contenido de la formulación farmacéutica. Excipientes o insumos inertes, usualmente son necesarios en la formulación para facilitar el proceso de fabricación y dar propiedades reológicas o mecánicas adecuadas en el comprimido o tableta (Pinillos & Lopera, 2009).

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Qué efectos tiene la implementación del método de producción de compresión directa sobre el proceso de fabricación de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿De qué manera la capacitación al personal en el método de compresión directa afectará la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrinato de 50 mg?
- ¿De qué manera el rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial afectará las ventas de dimenhidrinato de 50 mg?
- ¿De qué manera el método de compresión directa de producción, afectará la producción de dimenhidrinato de 50 mg?
- ¿De qué manera el desarrollo de un producto con menos materiales, afectará el costo de dimenhidrinato de 50 mg?

1.3. Importancia y justificación del estudio

1.3.1. Importancia

En la actualidad la industria farmacéutica ha crecido más que años anteriores y la capacidad que deben tener para solventar el mercado debe estar asegurada para que puedan seguir creciendo y generar más beneficios para sí misma y de sus colaboradores.

Así las empresas farmacéuticas tienen que adoptar nuevas formas de trabajo más ágiles y bajo costo para competir en el mercado, en ese sentido la compresión directa de productos farmacéuticos en tabletas cumple esas expectativas.

Al hacer el diagnóstico de capacidad de producción de las tabletas de dimenhidrinato 50 mg con el método de granulación humedad, respecto a la compresión directa se detectó que era mejor migrar a la compresión directa pues da las tabletas con la misma calidad, pero en menor tiempo y costo.

Por ese motivo la presente investigación tuvo como objetivo implementar el método de compresión directa de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg para mejorar la fabricación en planta.

1.3.2. Justificación

A) *Teórica*: Para comprobar los conceptos teóricos de Método Compresión Directa y los resultados que pueden obtener su implementación en una planta de giro farmacéutico.

El presente estudio beneficiara a la empresa directamente e indirectamente a empresas que tengan área de sólidos con fabricación de tabletas por método de compresión directa, el beneficio consiste en producir un producto con eficiencia y eficacia en todo su sentido, es importante alcanzar el beneficio pues es razón de ser de una empresa ser eficientes y eficaces en todos sus procesos para generar mayor rentabilidad, el resultado de la investigación tiene una aplicación concreta de producir un producto por compresión directa de manera eficaz y eficiente y los resultados serán evidenciados al desarrollar las 4 variables del tema de investigación, el producto de la investigación ayudara a mejorar el proceso y procedimiento de fabricación de sólidos por compresión directa, la utilidad que tendrá es disminuir costos por el método de compresión directa, el

porqué de la investigación es debido a un problema latente y el para qué es para resolver el problema, es por eso que el estudio es necesario e importante, también es conveniente por lo aportes que tendrá la presente investigación pues toda empresa su objetivo es rentabilidad y eso se logra con eficacia y eficiencia de sus procesos.

B) Metodológica: La aplicación de la investigación que se desarrollo pudo resolver problemas prácticos y se buscaron nuevas aplicaciones en las teorías existentes, y también proporciono una herramienta de solución y lo valido en un trabajo de campo, así también realizo una intervención en la realidad determinada para mejorarla y podrá ser usados en futuros trabajos de investigación de diferentes laboratorios farmacéuticos.

C) Práctica: Para conseguir los resultados de la implementación de la metodología, confirmar con los resultados teóricos y aportar conocimiento con los nuevos resultados.

La presente investigación pretende proporcionar información sobre la implementación de la metodología de compresión directa, produciendo así un modelo o matriz para cualquier persona que trabaje en el campo de laboratorio farmacéutico, lo cual les permitirá practicar y realizar los métodos adecuados para el incremento de la productividad, lo cual se podrá corroborar de los resultados que logremos después del presente estudio, ya que el desarrollo y ejecución de este estudio se utilizaría como fundamento para otros estudios o investigaciones donde los investigadores o expertos quieran ahondar más las investigaciones de la presente tesis.

D) Económica: Se lograrán ahorros en el área de producción en la cual se traduce en menores costos de fabricación y mayor margen de ganancia para la fábrica, haciéndola más competitiva en su rubro. Tal como menciona Chiavenato (2004) en la administración, un objetivo de toda organización es incluir la categoría económica para así usar todos los recursos disponibles para generar mayor rentabilidad, es así que se contrasta con lo dicho por dicho por el autor que, administración es el proceso de planear, organizar, dirigir y controlar las actividades de los integrantes o colaboradores de la empresa y usar todos los recursos organizacionales que se tenga a la mano para alcanzar los objetivos planteados, que incluyen no sólo categorías económicas como infraestructura, capital o dinero, y trabajo, sino también información y tecnología.

1.4. Delimitación del estudio

- **Delimitación Espacial**

La investigación se realizará en el área de producción de una empresa privada dedicada a la fabricación de productos farmacéuticos, ubicada en la ciudad de Lima, Perú. Se obtendrá información de los procesos productivos para evaluar e implementar las mejoras propuestas.

- **Delimitación Temporal**

Se conseguirá y analizará los datos del proceso de fabricación en el periodo correspondiente del 2021-2022.

- **Delimitación Teórica**

Abarca los conceptos y todo lo que incluye de Método compresión Directa

La compresión directa abarca mezclado y compresión, pero no debe comprenderse como un uso textual de estas dos actividades unitarias, es decir que implica una serie de detalles de las características fisicoquímicas, físicas, químicas del medicamento y los excipientes o sustancias inertes para un posterior desarrollo de la formulación.

1.5. Objetivos de la investigación

1.5.1. Objetivo general

Implementar el método de producción de compresión directa para comprobar sus efectos en el proceso de fabricación de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.

1.5.2. Objetivos específicos

- Determinar el efecto de la capacitación del personal en el método de producción de compresión directa sobre la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrato de 50 mg
- Determinar el efecto del rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial sobre las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.
- Determinar el efecto de simplificar el método de compresión directa de producción sobre la producción de dimenhidrinato de 50 mg.
- Determinar el efecto de desarrollar un producto con menos materiales sobre el costo de dimenhidrinato de 50 mg.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Marco histórico

La comprensión directa para llegar a conocerla en la actualidad ha tenido que pasar por diferentes etapas de la historia como a continuación se presenta.

Entre las varias habilidades únicas del *Homo Sapiens* esta la inclinación a tratar dolencias, tanto físicas como mentales, con medicamentos. Los estudios y datos arqueológicos indican que esta inclinación de aliviar la opresión de una enfermedad es tan antigua como la búsqueda por la humanidad de otras herramientas. En primer lugar, los principios activos de los medicamentos deben ser recogidos, procesados y preparados para su incorporación en los medicamentos. Esta labor que se viene haciendo desde los inicios de la humanidad. Sigue siendo el centro de atención de la práctica de la farmacia. En decir la farmacia es y ha sido el arte (y más tarde la ciencia) de desarrollar una de nuestras herramientas más importantes: los medicamentos. Hoy en día es inevitable que los farmacéuticos comprendan este papel de los medicamentos profundamente arraigado en la historia humana.

Como en el caso de otras herramientas se han empleado medicamentos para alcanzar un mayor cuidado sobre nuestra vida para hacerla óptima y más extensa. A lo extenso de la línea de la historia los medicamentos o fármacos han despertado una fascinación especial. Sin embargo, más allá de las historias fascinantes del rol que han cumplido los medicamentos o fármacos en la exploración, el comercio o negocio, las arduas políticas, los descubrimientos científicos y las artes han influido de manera directa en la vida de millones de personas. Fármacos como insulina mantienen vivas a millares de individuos, mientras que los antibióticos y los agentes quimioterápicos siguen salvando millares de vidas más.

Se sigue repitiendo el simple hecho de que todos los fármacos se vuelven útiles a través de la farmacia y para esta relativamente joven profesión de la farmacia constituye actualmente una preocupación fundamental el uso seguro y eficaz de estos medicamentos. Mientras que la farmacia como habilidad o destreza tal vez sea tan antigua como la

fabricación de utensilios de piedra. La práctica de este arte singular por parte de un experto reconocido tiene solo aproximadamente 10 centenas de años. Para que se produjera esta cualificación debía surgir una necesidad (Higby, 2003).

Cuando aparecieron los hábitats organizados en los grandes valles fértiles de los ríos Nilo, Tigris y Éufrates se produjeron cambios que avalaron en forma gradual en los conceptos o ideas de enfermedad y curación. A medida que los hombres y las mujeres aprendían como controlar los diversos aspectos de la naturaleza a través de la agricultura, el refugio permanente y los proyectos de edificación a gran escala. Los poderes de los dioses comenzaron a disminuir en la vida cotidiana. Estos cambios son visibles entre los restos de las grandes culturas o civilizaciones de la Mesopotamia y Egipto del segundo milenio A.C. y tanto las tablas de barro o arcilla (Figura 3) como los pergaminos o papiros (Figura 4) documentaban los inicios del uso racional de los fármacos en Occidente (Sigerist, 1961).

Figura 3.

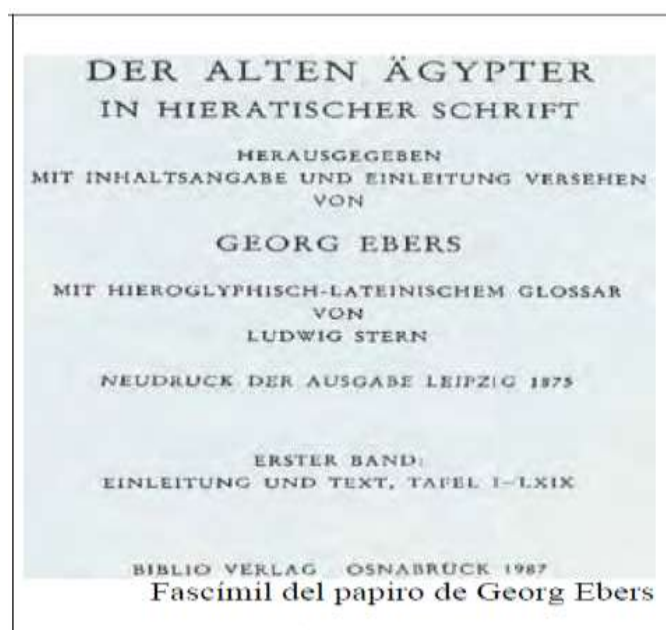
Tablas de arcilla



Fuente: Jácome (2008).

Figura 4.

Papiro



Fuente: Jácome (2008).

La investigación de estos documentos antiguos revela una separación gradual de la curación o sanación empírica (basada en la experiencia) de la netamente espiritual. Para los babilonios, la atención médica era proporcionada por dos tipos de expertos o profesionales: el Asipu (curandero mágico) y el Asu (curandero empírico). Los extensos documentos que perduraron acerca de la práctica médica en Egipto demuestran una mayor sofisticación farmacéutica, con más preparados compuestos a partir de fórmulas más detalladas. Los textos médicos egipcios al igual que los de babilonia evidencian un vínculo estrecho entre la curación o sanación sobrenatural y la empírica. Las prescripciones o recetas sugeridas empezaban en general con una oración o un conjuro. Los fármacos vegetales eran el primordial vehículo de poder curativo y los laxantes y los enemas eran los más comunes o corrientes. Como en el caso de las prácticas curativas de la Mesopotamia, había individuos que se especializaban en la preparación y la venta de fármacos (Gennaro, 2003).

Durante el periodo de aproximadamente tres centenas de años una pequeña minoría de farmacéuticos practicantes hicieron notables investigaciones respecto a la química de las fármacos o drogas y al hacerlo aislaron y tamizaron muchos fármacos que todavía se empleaban y contribuyeron en gran medida a los con conocimientos químicos

generales, durante el mismo periodo cuando los hombres y sus naves surcaban los mares en busca de nuevas tierras y retornaban con nuevos fármacos los profesionales de la farmacia exploraron un mundo mucho más pequeño pero igualmente excitante en sus laboratorios. Gran parte del incentivo de estas investigaciones tempranas provino del descubrimiento de drogas en las tierras recientemente exploradas. De igual forma que Galeno no conocían todas las enfermedades del mundo. Dioscórides y sus seguidores árabes no conocían todas las drogas de mundo. El tabaco, el guayaco, la cascara sagrada, la ipecacuana y la corteza de la quina estaban entre la multitud de nuevas drogas vegetales del nuevo mundo. La corteza de la quina (Figura 5) de la cual se extrajo la quinina en 1830 llegó a Europa aproximadamente en 1640 y creó una crisis en la medicina académica. El detallado sistema de Galeno de equilibrar los humores por medio del empleo de fármacos de cualidades opuestas no podía explicar la eficacia de la corteza de la quina contra el paludismo. La quina no solo curaba el paludismo sino tenía poco efecto sobre otras enfermedades febriles (Jácome, 2008).

Figura 5

Hojas y flores del árbol de la quina



Fuente: Jácome (2008).

La búsqueda de los principios activos no fue una tarea fácil y fascinó a los investigadores farmacéuticos durante casi trescientos años. La búsqueda o hallazgo, la separación o segregación, la caracterización y la identificación de la inmensa cantidad de sustancias químicas contenidas en los preparados vegetales más simples ha sido un desafío tan grande como cualquier exploración. Los descubrimientos se lograron gradualmente mediante la búsqueda por ensayo y error hasta fines del siglo XVIII.

Cuando Scheele por ejemplo extrajo diversos ácidos vegetales entre ellos el ácido cítrico (1784). El adelanto singular más importante se produjo durante la primera década del siglo XIX cuando el farmacéutico Friedrich Sertuner extrajo la morfina (Figura 6) del opio crudo. El anuncio de sus métodos dio paso a la era de la química de los alcaloides lo cual produjo como resultado el aislamiento de diversas drogas puras a partir de preparados crudos (Levey, 1959).

Figura 6

Hojas y flores del árbol de la quina



Fuente: Jácome (2008).

Los farmacéuticos Franceses Joseph Pelletier y Joseph Caventou aislaron diversos alcaloides sobre todo la quinina en 1820 estas nuevas drogas puras no solo fueron rápidamente adoptados por los médicos porque su potencia estaba asegurada, sino que su existencia permitió a los filósofos administrar drogas en forma exacta durante sus investigaciones lo cual se convirtió en la fuente de la farmacología moderna. Más tarde después de 1850 la doctrina o disciplina científica de la farmacia empezó a tomarse más experta o profesionalizada tanto en los centros o colegios universitarios como en lo referente a la manufactura de fármacos con la consiguiente declinación de la ciencia de los boticarios. Los farmacéuticos atraídos en la investigación dejaron el negocio por el laboratorio institucional (Riddle, 1985).

Dos alternativas de índole tecnológico competirían en el último cuarto siglo 19 con el tornillo-prensa alemán, en un fin por alcanzar un predominio que tal y como puede

apreciarse, únicamente estaba fundamentada en criterios o parámetros de origen mecánico. La competencia germano-norteamericana en este terreno no debe entenderse cimentada en razones y postulados de índole estrictamente farmacéuticos. Encaminados a conseguir un producto final de formulación, disgregación, solubilidad, y estabilidad óptimas, más bien se trata de una lucha argumentada sobre bases tecnológicas, más cercanas a la ingeniería que a la farmacología (Gennaro, 2003)

La fabricación de comprimidos es un proceso que ocupa el mayor porcentaje de actividades en las empresas farmacéuticas, es la forma farmacéutica de más demanda en el mercado. Generalmente, puede confirmarse que el giro farmacéutico se vale de tres metodologías para producir tabletas: la granulación por vía húmeda (*wet granulation*), la granulación por vía seca (*dry granulation*) y la compresión directa (*direct compresión*). Compresión (*compression*) Es ésta la fase final, en la que se obtienen las tabletas no recubiertas (*non-coated tablets*). Si se procede a su recubrimiento, el resultado de la compresión son los núcleos de las tabletas (*kernel, tablet core*) (Goodman, 1996).

La fabricación de comprimidos, son pequeños cuerpos, generados generalmente lenticulares o discoideos, formados por una serie de sustancias medicamentosas que adquieren su forma final al someterse a un proceso de compresión mecánica, operación que caracteriza a esta forma farmacéutica y que le permite convertirse en el preparado más adaptable a los requerimientos ya la tecnología de la nueva industria del medicamento, la fabricación de comprimidos es esencialmente industrial si en algún momento se llevaron a cabo elaboraciones oficinales principalmente en los países de la Europa mediterránea estas pudieron desarrollarse gracias a la adaptación de la tecnología de fabricación a las necesidades de la botica. La fuerte apuesta de la industria anglosajona por hacer del tabloide la representación más evidente de la especialidad farmacéutica trajo consigo un cambio conceptual en su elaboración, prácticamente el único de importancia en la historia de estos preparados la incorporación a la fórmula de los humectantes, aglutinantes, disgregantes, adsorbentes, de la humedad, incrementadores de volumen y lubricantes obligaría a desarrollar procesos de preparación de la muestra a comprimir en líneas generales muy similares a los llevados a cabo hasta nuestros días.

Pero no siempre se consigue óptimos resultados con la compresión del polvo seco, en ocasiones las diferentes granulometrías de los excipientes y principios activos pueden

dificultar la cohesión de la mezcla en este caso se recurre a una granulación por vía húmeda utilizando agentes aglutinantes como soluciones azucaradas o sustancias gomosas de origen vegetal. Para cantidades pequeñas, esta mezcla puede ser mezcla a mano, aunque dado el carácter industrial del comprimido, lo habitual es la utilización de máquinas que sustituyan y emulen al tradicional mortero o de ingenios que mejoran ostensiblemente el homogeneizado gracias al empleo conjunto de una serie de paletas y cuchillos (Harley, 1986)

2.2. Investigaciones relacionadas con el tema

2.2.1. Investigaciones internacionales

Según Guerra (2013), en un estudio titulado “*Diseño y evaluación in vitro de comprimidos de liberación sostenida de ibuprofeno usando matrices hidrofílicas e hidrofóbicas*” realizado en la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, cuyo objetivo general es desarrollar in vitro una matriz de liberación asegurada de ibuprofeno en tabletas matriciales hidrofílicas, hidrofóbicas y/o en combinación con una muestra de 11 formulaciones arrojó como resultados, se normalizó la técnica de compresión directa y granulación húmeda para la fabricación de tabletas matriciales de ibuprofeno y recomendó que la elaboración de tableta matriciales de liberación asegurada con carbomer o Carbopol® 971P, como polímero hidrofílico, en cantidades por arriba del 6.5% dentro de la formulación, fabricados por el método de compresión directa, podrían ser altamente capaces de mantener constante la concentración plasmática de ibuprofeno por encima de 12 horas, bajando así la frecuencia de toma del fármaco y el surgimiento de reacciones adversas asociados con la frecuente toma de las tabletas tradicionales.

Según Puebla (2013), en un estudio titulado “*Estudio de la influencia de los parámetros tecnológicos y de formulación sobre la liberación de teofilina en comprimidos matriciales lipídicos*” realizado en la Universidad de Granada, España, cuyo objetivo general es diseñar una forma farmacéutica de liberación modificada para un ingrediente farmacéutico activo que se sigue considerando en la actualidad como un agente de primera línea para el control de signos y síntomas del asma aguda y crónica, la teofilina con una muestra de 08 formulaciones arrojó como resultados que son conformes todos los parámetros tecnológicos bajo estudio y recomendó que dos formulaciones investigadas son mejores a las ya existentes.

Según Viscasillas (2008), en un estudio titulado “*Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo coproced product para compresión directa*” realizado en la Universidad de Barcelona España, cuyo objetivo general es diseño de un excipiente tecnoprocesado para compresión directa sin de lactosa con una muestra de 27 prototipos arrojo como resultados que dos prototipos estudiados con excipiente tecnoprocesado pueden ser usados en formulaciones de ingredientes farmacéuticos activos de baja dosificación y de disgregación rápida y recomendó que excipientes tecnoprocesados pueden ser utilizados como vehículos para la formulación de tabletas o comprimidos que añadan sustancias activas poco hidrosolubles y dosificados en pequeña cantidad.

Según Aragón (2009), en un estudio titulado “*Relación entre la cesión de fármacos formulados en matrices poliméricas y los parámetros de solubilidad*” realizado en la Universidad de Alcalá, España, cuya finalidad principal es demostrar la relación de cesión de fármacos en matriz polimérica y la solubilidad con una muestra de 14 fármacos arrojo como resultados que si afecta las matrices poliméricas en la solubilidad de fármacos y recomendó hacer fármacos por compresión directa utilizando varios polímeros.

Según Rocha et al. (2013), en un estudio titulado “*Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea*” realizado en la Universidad de Colombia, cuyo objetivo general es aplicar los conceptos o ideas del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) al rediseño de tabletas masticables de efecto local bucofaríngea con una muestra de 08 ensayos arrojo como resultado que permitió la implementación de los principios de la metodología de calidad basada en el diseño a la reformulación de un producto farmacéutico tipo tableta, comercializado en el país de Colombia desde hace más de 5 décadas y recomendó su formulación y un proceso productivo que satisface las expectativas de la compañía y facilita el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto.

Según Molina (2014), en su estudio titulado “*Modelo de mejora en los procesos de fabricación, empresa farmacéutica mexicana*” realizado en el Instituto Politécnico Nacional, México, cuyo objetivo general monitorear y asegurar que estos procesos de manufactura sean eficientes con una muestra de área fabricación de sólidos de empresa

mexicana arrojó como resultado reducción del porcentaje de fuera de especificaciones en peso y recomendó la aplicación del modelo propuesto de mejora.

Según Steiger (2012), en su estudio titulado “*Elaboración de un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca*” realizado en la Universidad de San Carlos de Guatemala, cuyo objetivo general Elaborar un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica guatemalteca con una muestra de área fabricación de sólidos Guatemala arrojó como resultado elaboración del manual con éxito y recomendó usarla para toda empresa de fabricación de sólidos y recomendó usar el manual indicado.

Según Cueva (2012), en su estudio titulado “*Aplicación de la espectroscopia NIR para la determinación de parámetros críticos en la fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica*” realizado en la Universidad Autónoma de Barcelona, España, cuyo motivo fundamental es crear nuevos métodos analíticos basados en la espectroscopia del infrarrojo cercano *NIR* en múltiples aplicaciones y la espectroscopia Raman en estudios de homogeneización, capaces de ser usados en el control y monitorización de parámetros o especificaciones notables para el control del proceso y establecimiento de la calidad de los productos finales tanto químicos como físicos y de esta manera mejorar el conocimiento y la comprensión de los procesos, la calidad del producto final y actuar sobre el mismo en el caso que sea necesario con una muestra de 03 especialidades farmacéuticas arrojó como resultado que demuestra las bondades de la metodología *NIR* y recomendó el uso de la mencionada metodología.

2.2.2. Investigaciones nacionales

Según Cornejo y Cordero (2012), en su estudio titulado “*Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa*” realizado en la Universidad de San Marcos de Perú, cuyo objetivo general Diseñar una formulación para la obtención de tabletas de clorfenamina que cumpla con los parámetros establecidos en la USP 28 para el control de calidad del producto terminado con una muestra de 08 formulaciones arrojó como resultado que la fórmula A es conforme y recomendó usarla para toda empresa de fabricación de sólidos por compresión directa.

Según Verau (2019), en su estudio titulado “Influencia de crospovidona en el desarrollo de comprimidos de atorvastatina cálcica 20 mg” realizado en la Universidad de Trujillo de Perú, cuyo objetivo general, Desarrollar y caracterizar tabletas de atorvastatina cálcica 20 mg utilizando como desintegrante la crospovidona con una muestra de 08 formulaciones arrojó como resultado que la fórmula F2 es conforme y recomendó usarla para toda empresa de fabricación de sólidos por compresión directa de atorvastatina cálcica.

Según Molina y Ramírez (2007), en su estudio titulado “Diseño y desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de diltiazem 60 mg” realizado en la Universidad de San Marcos de Perú, cuyo fin supremo, Obtener una formulación para una forma farmacéutica correspondiente a tabletas de Diltiazem 60 mg por compresión directa, que cumpla especificaciones de acuerdo a USP 29 con una muestra de 02 formulaciones arrojó como resultado que la fórmula A y B es conforme y recomendó usarla para toda empresa de fabricación de sólidos por compresión directa de Diltiazem 60 mg.

Según Jota (2016), en su estudio titulado “*Estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol 200 mg*” realizado en la Universidad de Huamanga de Perú, cuyo objetivo general es Determinar la estabilidad acelerada de tabletas de Albendazol de 200 mg con una muestra de 03 lotes pilotos arrojó como resultado que las fórmulas son conformes y recomendó usarla para toda empresa de fabricación de sólidos de Albendazol de 200 mg.

Según Rodríguez (2017), en su estudio titulado “Control de proceso en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg tableta con recubierta entérica” realizado en la Universidad de Norbert Wiener de Perú, cuyo objetivo general es determinar los controles de procesos de formas sólidas que se realizan durante el proceso de fabricación de Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubierta entérica con una muestra de 03 pilotos arrojó como resultado que los pilotos son conformes y recomendó que para garantizar la calidad de las tabletas de diclofenaco sódico 50 mg con recubierta entérica, todas las fases o etapas del proceso de fabricación deben cumplir con los parámetros y especificaciones establecidas en el reporte técnico de calidad y deben usarla para toda empresa de fabricación de sólidos.

2.3. Estructura teórica y científica que sustenta el estudio y esquema iconográfico

El compilador de estos párrafos es el autor en mención, Alva que en sus textos se consigue organizar toda la información de manera cronológica de la siguiente manera:

El principio activo por sí solo no se puede ingerir como un agente terapéutico, para ello la ciencia farmacéutica da una alternativa al mezclar el principio activo con los llamados excipientes para dar forma a lo que llamamos hoy en día tabletas o comprimidos (Martins, 2000).

Asimismo, siguiendo a Martins (2000), los comprimidos tienen características por lo que son atractivos para su fabricación a continuación se describe: las ventajas que ofrecen las tabletas son numerosas: (a) Pueden llevar una gran dosis de medicamento en un pequeño volumen. (b) Permite enmascarar el mal sabor de los medicamentos. (c) Precisión en la dosificación. (d) El ingrediente farmacéutico activo es más estable bajo esta forma de tableta que en solución oral. (e) Bajo costo de fabricación a escala industrial. (f) Se puede recubrir fácilmente el ingrediente farmacéutico activo para facilitar la administración o con un fin terapéutico local (recubrimiento entérico). (g) Facilidad de administrar y mejor manejo durante las actividades de envase, empaque y embalaje. (h) Se puede administrar fármacos insolubles en agua (Alva, 2002)

2.3.1. Tipos de comprimidos

Existen las tabletas que tienen cubierta, lo no tienen cubierta, los efervescentes, los solubles, los dispersables, los orodispersables, gastrorresistentes (con cubierta), los de liberación modificada (con cubierta), para usarse en la boca, liofilizados orales. (a) Las tabletas sin cubierta: Incluyen las tabletas de una sola capa, resultantes de una compresión única, y tabletas de varias capas, que se obtienen por compresiones sucesivas. Los excipientes no tienen únicamente el fin de modificar la liberación. Serán formas farmacéuticas de liberación inmediata (no hay influencia en controlar la liberación). (b) Tabletadas especiales: Son aquellos que presentan características farmacotécnicas diferentes de las descritas para los comprimidos convencionales. Entre ellos se abarcan los comprimidos efervescentes, bucales, multicapa (*sándwich*), gastrorresistentes, de liberación modificada, y otros como los solubles/dispersables y los no destinados a la vía oral como los vaginales y los de implantación. (c) Comprimidos o tabletas para usar en la cavidad oral: En general van a ser comprimidos no recubiertos, y

su fórmula se establece para una liberación lenta, para que exista una acción local, o bien para una liberación y absorción del Principio Activo en una zona determinada de la boca.

(d) Comprimidos o tabletas orales: Son preparaciones sólidas que se presentan en dosis únicas para ser aplicadas en la boca para obtener un efecto general o bucal. Deben disgregarse en la boca y disolverse lentamente, no de forma súbita. Para ello se emplean en la formulación: diluyentes (sabor agradable), evitar la presencia de disgregantes, muchos aglutinantes (gomas, gelatina, PVP), lubricantes hidrófobos, aromatizantes y edulcorantes. La preparación debe tener un tamaño pequeño y ser de forma plana. Además, deben ser comprimidos duros, con una elevada fuerza de compresión (para conseguir una disgregación en unos 10-15 minutos). Existen ejemplos como comprimidos antisépticos, antifúngicos y corticoides para úlceras. Se debe recordar que la absorción bucal evita el efecto de primer paso. Los aromatizantes y edulcorantes juegan un papel fundamental en la aceptación del paciente y por tanto en el éxito terapéutico. Al tener que permanecer estos comprimidos en la boca durante 10-15 minutos se deben emplear edulcorantes muy potentes y en pequeñas cantidades para hacer agradable la toma.

(e) Comprimidos sublinguales: Son preparaciones sólidas que se presentan en dosis únicas para ser usadas bajo la lengua para obtener un efecto general, sistémico. Se emplean con fármacos que se destruyen en el tracto gastrointestinal, los cuales se formulan para que la velocidad de liberación sea igual a la de absorción y por tanto aprovechar al máximo la dosis, y también para casos de urgencias (nitroglicerina) en los cuales el fármaco se libera rápidamente (Fauli, 1993).

En este último caso, la velocidad de disgregación del comprimido es elevada y la fuerza de compresión es baja. Se emplean diluyentes como los azúcares y aglutinantes como las gommas y el PVP. Estos comprimidos presentan forma lenticular ya que presentan una mayor superficie de absorción, y no se deben acompañar con líquidos.

(f) Preparaciones mucoadhesivas: Son comprimidos que se adhieren, se fijan sobre la mucosa bucal o gingival (no sublingual). Contienen Principios Activos destinados a ser absorbidos a través de la mucosa durante un período prolongado de tiempo, con acción sistémica. Pueden suministrarse como comprimidos bucales mucoadhesivos o como otras preparaciones sólidas o semisólidas mucoadhesivas. Fueron diseñados inicialmente en Japón por la mayor frecuencia de aftas bucales respecto de los occidentales. Son comprimidos laminados con dos capas: una parte adhesiva y otra no adhesiva para poder colocar el comprimido, y eso además permite que el fármaco vaya en un solo sentido

(hacia la mucosa). Como ejemplos existen antisépticos, anestésicos, etc. (g) Comprimidos masticables: Cuyo fin es a ser fragmentados con los dientes y, posteriormente, tragados. Son una opción para la administración de medicamentos en pacientes con problemas para ingerir comprimidos o tabletas enteras (niños, adultos mayores). En la formulación se emplean diluyentes o sustancias de relleno (manitol, sorbitol y xilitol - estos dos últimos se emplean mucho porque su disolución es endotérmica y da sensación de frescura), aglutinantes, aromatizantes, y edulcorantes, colorantes y lubricantes (hidrosolubles - PEG). No se emplean disgregantes ya que el comprimido se disgrega por masticación. Se preparan mediante granulación por vía húmeda y compresión directa. Algunos ejemplos son los antiácidos (Bismutol) y los antihelmínticos (Mebendazol). (h) Comprimidos multicapa: Están constituidos por distintos polvos de granulación, arreglados uno sobre otro en muchas capas paralelas que se obtienen por pre-compresión. El grupo es expuesto a una compresión final para dar cabida a una tableta estratificada. Sirve para incorporar sustancias incompatibles, para preparar formas de liberación prolongada, formas mucoadhesivas y comprimidos recubiertos por compresión. Existen varias etapas de compresión, la final es la que va a dar consistencia al comprimido. Existe la posibilidad de fabricar comprimidos con uno, dos o tres estratos, incluyendo más de tres principios activos. La cinética de liberación es de orden cero (constante a lo largo del tiempo, lineal), y es posible proteger los principios activos de la acidez del estómago (García & Santos, 1993).

2.3.2. Otros comprimidos

Comprimidos solubles: Son tabletas que no tiene cubierta o con cubierta pelicular que tienen la finalidad de disolverse en agua antes de su toma por el usuario. La solución que se obtiene puede ser ligeramente opalescente debido a las sustancias incorporadas mientras se fabrica las tabletas. El control que se realiza es el ensayo de disgregación (3 minutos en agua regia a 15-25°C). (a) Comprimidos dispersables - (Dispersión = suspensión): Son tabletas que no tienen cubierta o de cubierta pelicular que tienen la finalidad a dispersarse en agua antes de su uso, obteniendo una dispersión homogénea. Se deben realizar el ensayo de disgregación y el control de la finura de la dispersión (dos tabletas en 100 mL de agua y agitar hasta dispersión completa). (b) Comprimidos destinados a otras vías: Comprimidos vaginales: destinados a disolverse y liberar lentamente el principio activo en la vagina. (c) Comprimidos de implantación: son formas parenterales diseñadas para ser depositadas bajo la piel. Por tanto, deben cumplir los

siguientes requisitos: envasado estéril, acción prolongada (1-12 meses), velocidad lenta de desintegración, elevada fuerza de compresión, fusión conjunta de Principio Activo + excipientes, tamaño pequeño (2-3 mm). Se implantan con cirugía o inyector Kern (parecido a una pistola). Se emplean, por ejemplo, para administrar hormonas de estimulación del crecimiento en animales o en el tratamiento crónico del alcoholismo (disulfiram). (d) Comprimidos recubiertos: son comprimidos que tienen su superficie recubierta con una o varias capas de mezclas de sustancias variadas, como azúcares, plastificantes, polioles, ceras, resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatina, sustancias de carga inactivas e insolubles, colorantes autorizados por la autoridad regulatoria competente, y, en algún caso, aromatizantes e ingredientes farmacéuticos activos. Los cuatro tipos de recubrimientos son: Recubrimiento con azúcar o grageado, recubrimiento pelicular (estos dos son los más empleados en farmacia), los hot melts (fusión en caliente, tipo almendras garrapiñadas), y otros (*GELCAPS*, por compresión, etc.) ¿Qué razones existen para el recubrimiento de los comprimidos? Existen muchas razones, pero la primera de ellas es la de enmascarar un sabor, color u olor desagradables. Así, también, se le da una apariencia más elegante y se aumenta la estabilidad mecánica a lo largo de la fabricación, acondicionado y almacenamiento. El recubrimiento también proporciona defensa química y física contra degradaciones por humedad, la luz, aire (sobre todo). Se facilita, además, la administración al tener una superficie más suave y deslizante, y evita algunas incompatibilidades. Al recubrir un comprimido o tableta se puede proteger el medicamento a la actuación de los ácidos del tracto digestivo, se garantiza una liberación controlada del fármaco o medicamento y se aumenta la facilidad de identificarlos (mejor aspecto, como estrategia de marketing). Qué diferencias existen entre un grageado y un recubrimiento pelicular (Tabla 1) (Gennaro, 2003)

Tabla 1

Diferencias entre grageado y recubrimiento pelicular

	Material de recubrimiento	Espesor	Dureza	Cantidad	Forma	Superficie
Grageado	Sacarosa	Grande	Baja	Mucha	Redondeada biconvexa	Irregular
Pelicular		Fino	Elevada	Poca	Variada	Regular

Fuente: Gennaro (1998).

En el grageado, el elemento que da estructura al recubrimiento es la sacarosa. El espesor del grageado se basa en incorporar un recubrimiento espeso y grande, se incorporan cantidades importantes de recubrimiento y se va a redondear. En el pelicular, el recubrimiento es muy fino (10 veces menos). La dureza del recubrimiento pelicular debe ser elevada (7kg/m²) mientras que el grageado es blando. La forma va a influir en el mayor o menor consumo de material. Se busca que los comprimidos grageados tengan forma biconvexa, mientras que para los peliculares existe mayor variedad. La superficie en los grageados no importa, es irregular, mientras que para el recubrimiento pelicular se debe cuidar que sea regular y con la superficie libre de polvo.

En cuanto al tamaño, se recubren comprimidos con un tamaño menor a 1 cm; se debe tener en cuenta la sensibilidad al calor y la posible interacción entre núcleo y recubrimiento. (a) Recubrimiento con sacarosa o grageado: es la aplicación continua de varias capas de jarabe, utilizando los bombos de grageado o pailas. Con este método la cubierta puede incrementar el peso del comprimido o tableta inicial entre un 30 a 70%. Se utiliza mucho en ensayos clínicos y es tecnología antigua. (b) Formulación del grageado: Partimos de unos comprimidos que ya han sido formulados (vienen con unas características particulares y no los podemos pulverizar o adaptar a lo que queramos) y por este motivo el proceso de grageado está condicionado. Lo primero que hay que hacer es calcular el material de recubrimiento que tenemos que usar. Para gragear, la forma ideal de comprimido es una forma biconvexa. Para calcular cuánto material tenemos que utilizar hay una serie de fórmulas (en función de la forma del comprimido), si el comprimido es biconvexo (un cilindro y dos segmentos semiesféricos) usamos $S=2p \cdot (rs + r^2 + h^2)$. Con esta ecuación obtenemos la cantidad necesaria de material para un núcleo. El peso de recubrimiento sería $= (s \cdot k / w) \cdot MT$. Ejemplo: recubrir 1 kilo de comprimidos o tabletas de peso promedio de 305 mg, con una superficie o área de 280 milímetros cuadrados y un requerimiento de masa de 40 mg por centímetro cuadrado (puede estar entre 30 y 100). $\text{Peso} = (2.8 \cdot 40 / 305) \cdot 1 = 0.37 \text{ Kg} = 370 \text{ g o } 37\%$. (c) Los excipientes que tenemos que usar son: Sacarosa (tradicional), que se va a aplicar como solución (jarabes que prepararemos en frío o en caliente -nos da igual que esté caramelizado porque lo utilizamos para recubrir y luego le quitamos el agua-. También nos dará igual si la solución está sobresaturada. La concentración de sacarosa va variando a lo largo del proceso y se va a poder adicionar en seco (no como solución, sino como polvo). Necesitamos uno o más aglutinantes, para que crezca el tamaño y no sea demasiado frágil,

en soluciones podemos usar hasta un 20% de gelatina; también muy usada la goma acacia. Los diluyentes se usan si queremos ir más deprisa (porque la sacarosa ya es diluyente de por sí y tampoco son muy necesarios). (d) Otros: colorantes (fundamentalmente orgánicos y por tanto solubles en agua), lubricantes (talco) para reducir la fricción y prevenir la formación de polvos. Agentes de pulido (jarabe + goma acacia), abrillantadores (aumentar la reflexión e intensidad de color).

No hay una formulación sistemática ya que depende mucho de las características del comprimido. Hay que quedarse con que tendremos que usar sacarosa, gelatina, goma acacia, talco y algunos colorantes y abrillantadores. El material es un bombo o una cazuela que va a girar. En cada aplicación, requiere secar y pulverizar. ¿Hasta cuánto hay que llenar la cazuela? Cuando recubrimos buscamos que el recubrimiento sea igual para todos los comprimidos. La cazuela tiene que facilitar que los comprimidos estén de un lado y en la próxima vuelta de la cazuela, los comprimidos se hayan dado la vuelta para que se recubra la otra cara. Por tanto, sólo podemos llenar 1/3 de la cazuela. ¿Qué velocidad le ponemos? No le podemos poner muy fuerte porque se pueden romper. No se puede superar las 10-20 rpm (muy despacio, sobre todo al principio). Una vez que tengamos consolidado esos comprimidos, podemos darle más velocidad (30-40rpm máximo). Una cazuela lisa no favorece que el comprimido se dé la vuelta. Para forzar que los comprimidos se den la vuelta, se colocan unas pantallas deflectoras (alitas curvas metálicas) que lo que hacen es cambiar la dirección de giro de los comprimidos. La eficacia del secado del grageado (aire caliente) no es muy elevada. En los bombos modernos se utilizan bombos perforados para que el aire caliente no choque, sino que atraviese el lecho del comprimido, llevándose la humedad de forma más eficiente.

Hay 3 etapas principales en el recubrimiento: (i) primer recubrimiento o aislamiento de núcleos (se diferencia: el barnizado -dependiente de las características del comprimido- y el engomado). (ii) el montaje o crecimiento (aplicar jarabe, que se puede complementar aplicando sólidos desde el exterior, llamados cargas). (iii) la finalización o lustrado (que incluye el coloreado, abrillatado y pulido). Entre cada etapa de pulverización hay que parar y secar. (e) Aislamiento de núcleos: En el aislamiento de núcleos hay que formar una película de aislamiento impermeable que proteja al núcleo de los líquidos de recubrimiento y de la abrasión del proceso. El barnizado nos permite proteger núcleos contra la humedad, enmascarar olores, prevenir interacciones entre

núcleos e ingredientes de recubrimiento. El barnizado no es siempre obligatorio. La aplicación del barniz puede presentar problemas de biodisponibilidad. Los barnices suelen ser insolubles en agua (antiguamente no había compuestos solubles). Normalmente los barnices son soluciones orgánicas de agentes impermeabilizantes (goma laca, zeína -proteína del maíz-, Poli etilenglicol 20000 -soluble en agua-, acetoftalato de celulosa- insoluble a pH ácido-). Como agentes plastificantes se han usado el aceite de ricino (impermeabiliza al comprimido de los jarabes que vamos a añadir después, que podrían producir disgregación). El engomado consiste en fijar una solución adhesiva que permite el posterior crecimiento de sucesivas capas. Las soluciones adhesivas pueden ser jarabes (aglutinantes + sacarosa) o bien un polvo engomado (talco + goma arábiga). La función es conseguir una superficie rugosa, para facilitar que las sucesivas capas de azúcar queden ancladas mucho mejor. Paradójicamente, la solución de engomado es una suspensión (tiene aerosil que da rugosidad). (f) Crecimiento: La etapa de crecimiento va encaminada a aumentar el espesor de recubrimiento, redondear los comprimidos y darles forma definitiva y aumentar el volumen. El secado entre cada capa ha de realizarse entre 60° y 80° C., pero no debe ser ni muy rápido (da lugar a cristales grandes de sacarosa y la superficie se vuelve rugosa y desigual) ni muy lento (adhesión entre núcleos). Si pulverizamos mucho también se pueden pegar entre ellos. En el grageado tradicional se utilizan soluciones de sacarosa (jarabes) a diferentes concentraciones (de más a menos concentrado). Se utiliza un concentrado a alta temperatura al principio y un jarabe más diluido al final y secado frío. Podemos acortar el tiempo añadiendo sólidos desde el exterior. Pulverizamos el jarabe y cuando vemos que hay un exceso de humedad, añadimos desde el exterior sólidos (carbonato cálcico, caolín, talco, aerosil, almidón, sacarosa), éstos se depositan sobre la superficie y chupan la humedad (mejoran la eficiencia del secado). La parte más crítica es el alisado (si nos equivocamos aquí tenemos que tirar el producto), consiste en aplicaciones de 5 a 10 “jarabes” diluidos. Realmente el jarabe que se utiliza no es técnicamente un jarabe porque tiene muchos compuestos que son insolubles (por tanto, es una suspensión). (g) Lustrado: El coloreado es una etapa difícil y requiere mucho tiempo (secado a < de 40° C) y al final hay que secarlo en estufa (tendremos la gragea lisa, coloreada y prácticamente terminada porque aún falta el abrillantado o pulido). El abrillantado sirve para conseguir una buena apariencia y se realiza en pailas lustradoras (puede ser un tapón o un bombo, que tiene una boca por donde entran las grageas y el bombo está recubierto por un lienzo o tela. El bombo se pone en movimiento a baja velocidad (20 rpm) y por la boca se añaden ceras.

El rozamiento de las grageas con las ceras y con el lienzo hace que tengan un color brillante (al igual que cuando se limpian los zapatos). A veces se utiliza un sistema de impresión como marca de identificación (marketing). (h) Variantes del grageado tradicional: Se necesitan porque de forma industrial es muy complicado realizar el grageado tradicional. Hay dos posibilidades: Usar un recubrimiento mixto o usar una solución de recubrimiento único (contiene sacarosa, gelatina, PEG como dispersante, aerosil como estabilizante de sedimentación y desecante, dióxido de titanio como opacificante).

El recubrimiento mixto disminuye mucho el tiempo de fabricación. La solución de recubrimiento única lo que nos permite es automatizar el proceso. Se puede realizar recubrimiento con otros azúcares (con glucosa, sorbitol, maltitol). Sorbitol al 70% tiene la ventaja de que requiere baja temperatura del proceso (20° C). Sin embargo vamos a tener problemas (Tabla 02): núcleos erosionados durante las primeras fases (faltan trozos, por un aumento de los rpm, porque no se ha barnizado bien, etc.), pegado de comprimidos a las paredes del bombo (porque estamos pulverizado mucho, o el secado no es eficaz, etc.), presencia de partículas en la superficie (por haber metido mucho producto o porque se están rompiendo), recubrimiento roto (por un secado demasiado rápido -no da tiempo a que se consolide el recubrimiento-), estrías en el recubrimiento (por mal engomado - usar goma acacia-), recubrimiento áspero y desigual (por un secado demasiado rápido) y moteado (zonas donde el color es diferente, se debe a que el colorante ha cogido humedad -habría que modificar el acondicionamiento primario para que no coja humedad-). También podríamos cambiar de colorante: a otro insoluble en agua) (King & Schwart, 1987).

Tabla 02

Problemas en el grageado

	Núcleos erosionados	Pegado de comprimidos	Presencia de partículas	Recubrimiento roto	Estrías	Recubrimiento áspero y desigual	Moteado
Causa	↑ rpm ↓ barnizado	↑ pulverización ↓ secado	↑ producto	↑ secado	↓ engomado	↑ secado	colorante + humedad

Fuente: Gennaro (1998).

Conclusiones: El grageado requiere un personal cualificado ya que es una operación larga y delicada, requiere un elevado gasto de energía, no existe posibilidad de acción prolongada, la sacarosa es el componente fundamental y nos permite enmascarar grabados y/o defectos. (a) Recubrimiento pelicular: Depositamos una cantidad muy pequeña de recubrimiento, que será un polímero disuelto en disolventes orgánicos o bien dispersados en agua. Tiene dis-similitudes con el grageado: mantiene la forma original del núcleo (al ser un recubrimiento muy fino, no modifica la forma y el contorno del núcleo. Si el núcleo tiene un defecto o un grabado aquí se va a ver), el número de exigencias del núcleo es mucho menor, la película es delgada (entre 50 y 200 micras y por tanto el incremento de peso es muy pequeño: entre 2-3%), tiene un menor número de etapas (preparar y pulverizar), tiene mayor posibilidad de automatización, hay una gran gama de materiales disponibles (lo que nos permite que haya posibilidades para modificar perfiles de liberación). Dentro del recubrimiento pelicular existen dos tipos de recubrimientos: el específico y el no específico. (i) Recubrimiento no específico es el que va encaminado a enmascarar un sabor desagradable, a mejorar la apariencia visual (marketing). En estos casos no hay una razón relacionada con modificación de la liberación o retraso de la liberación. (ii) El recubrimiento específico es aquel que va destinado a conseguir una forma gastrorresistente (para evitar el pH y dar protección) o retard. Existe una razón relacionada con la modificación de la liberación (Alva, 2002).

2.3.3. Formulación

2.3.3.1. Polímeros

Aquí utilizamos polímeros (macromolécula), que se obtienen por repetición de unidades individuales (monómeros) hasta conseguir una macromolécula. La mayoría de los compuestos son polímeros (proteínas, celulosa), se utilizan polímeros preformados (proteínas, polisacárido como celulosa. Lo extraemos y lo purificamos) o sintéticos (se sintetizan mediante una reacción de polimerización, como el polietileno). Se presentan en polvo, que habrá que disolver o dispersar en forma de líquido disuelto o, últimamente, en forma de microdispersión como suspensión acuosa (nanopartículas poliméricas sin fármaco que están dispersas en agua e iremos adicionando componentes). Los polímeros se clasifican en razón de su capacidad de disolverse en: se disuelven a todo pH, se disuelve a pH fisiológico e insoluble a todo pH. (a) Los solubles a todo pH: se utilizarán para recubrimiento no específico: mal sabor, marketing, protección, etc. Se utilizan los derivados de celulosa -metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa-, derivados acrílicos -

eudragit E o copolímero dimetil amino etil metacrilato y ésteres neutros del ácido metacrílico, derivados vinílicos -como la PVP, *Kollidon*, *Plasdone*-, y mezclas de carragenato + celulosa microcristalina + PEG -también llamado *LustreClear*, en el que el agente de recubrimiento es el carragenato. Las celulosas formas espumas (principalmente la hidroxipropil metil celulosa). Los derivados acrílicos son solubles por debajo de pH 5 (importante a la hora de limpieza, donde hay que recurrir a disolventes orgánicos que tienen bajo pH). (b) Los solubles a pH fisiológico (neutralidad): utilizados para formas gastrorresistentes o enterosolubles (se protege al principio activo del pH del estómago). El compuesto no se ve atacado hasta llegar al intestino delgado, lugar en el que el polímero se disuelve completamente. Ejemplo: derivados de celulosa (pseudolatex), acetiltrimelitato de celulosa (CAT), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato. Derivados vinílicos: acetoftalato de polivinilo. Derivados acrílicos: *eudragit L* (soluble entre pH 5.5-6) y *eudragit FS* (soluble a partir de 7), *eudragit S* (soluble a pH 7). Derivados naturales: ceras, proteínas de reserva del maíz (zeína, gliadina), goma laca. Los insolubles a todo pH, no se disuelven (siguen estando íntegros). Son suspensiones complicadas de preparar y nos permiten desarrollar formas farmacéuticas que nos controlen la velocidad de liberación del fármaco. Dentro de los polímeros insolubles, hay tres tipos: permeables, semipermeables e impermeables (que no se utilizan). (i) El polímero permeable deja pasar líquido del interior al exterior y viceversa (entra líquido desde el lumen, disuelve al fármaco y éste sale). La membrana es el factor que controla la liberación del fármaco (espesor, material, cantidad de excipientes, etc.). (ii) El semipermeable deja entrar al líquido, pero “no” deja que salga (forma de liberación OROS, tiene un agujero para dejar que salga. También podemos hacer muchos agujeros añadiendo un compuesto hidrosoluble sobre la capa externa). Se utilizan derivados celulósicos (etilcelulosa y acetato secundario de celulosa), derivados acrílicos (*eudragit NE* -se hincha y las cadenas poliméricas dejan más huecos, por donde pasará el fármaco-mezclas de *eudragit RL* y *RS*), derivados de polidimetilsiloxano (siliconas -*silastic*) (Aulton, 1988).

2.3.3.2. Plastificantes

Además de polímeros, muchas veces habrá que usar plastificantes. Los plásticos, dentro del estado sólido, se pueden encontrar en forma frágil, dura y quebradiza o en una forma elástica. Hay plásticos que parecen muy duros y al caerse al suelo se rompen. Ese mismo plástico, a una temperatura mayor, sigue siendo sólido, pero tiene una cierta flexibilidad. La temperatura que determina el paso de estado sólido, frágil y quebradizo,

a otra forma caucho-elástica es la T_g . En el T_g , las cadenas poliméricas no tienen movilidad. En el estado caucho, las cadenas tienen movilidad y de ahí viene la estabilidad. Hay dos factores que hacen que pase del estado vítreo al elástico: la temperatura y la adición de plastificantes (disminuyen la temperatura de transición). El plastificante induce un desorden en el orden de las cadenas poliméricas, es decir, aumenta su movilidad. El plastificante hace que las cadenas poliméricas tengan elasticidad y se adhieran a la superficie del núcleo bien (porque la superficie no es lisa). La mayoría de ellos son externos (lo adicionamos al polímero a la hora de preparar la solución/suspensión de recubrimiento), estos son: los PEG (solubles), citratos (generalmente insolubles o poco solubles), derivados del ácido sebácico, ftalatos (durante mucho tiempo utilizados en juguetes de niños), glicerina, aceite de ricino (insoluble), triacetato glicerol (soluble). Tenemos tanto hidrófilos como lipófilos, lo que nos permite seleccionar aquel que sea más adecuado para lo que queramos: (a) Si el recubrimiento es no específico, tendrá que ser hidrosoluble (tipo glicoles), independientemente de si el fármaco es lipófilo o hidrófilo. (b) Si queremos un sistema de liberación controlada (recubrimiento específico), habrá que utilizar un plastificante hidrófilo en una cantidad no muy elevada, o bien usar un plastificante con una solubilidad acuosa no muy alta (tipo ácido sebasico), incluso insoluble (tipo citratos, ftalatos y aceite de ricino), dependiendo de las propiedades o características del fármaco o medicamento: si el fármaco tiene baja solubilidad acuosa, a lo mejor la elección más adecuada es un plastificante soluble). Hay reglas que nos permiten calcular qué cantidad de plastificante hay que usar: cuando el vehículo es orgánico, lo normal es usar un polímero disuelto (disolución de polímero al 6-10%) y un 10-20% de plastificante en relación al polímero seco (si usamos 6g de polímero, habrá que usar 0.6 de plastificante). Si el medio es acuoso (microdispersión), lo normal es que la cantidad de polímero sea del 15-30% y 20-25% de plastificante (más cantidad que en el caso anterior) en relación al polímero seco (Aulton, 1988).

2.3.3.3. Colorantes

Todas las formas recubiertas llevan colorantes, que le dan un aspecto más llamativo. Existen 3 tipos: (a) Orgánicos. Solubles en agua: eritrosina, amarillo de quinoleína, tartrazina, etc. Son utilizados normalmente en grageas. Se pueden conseguir colorantes insolubles mediante fijación a partículas de aluminio, llamados laca, usados para colorear formas sólidas. (b) Naturales: carmina, antocianos, riboflavina. Son más usados en alimentación que en farmacia. (c) Inorgánicos o pigmentos: son insolubles en

medio acuoso como las lacas y son muy estables frente a la luz. Son de gran aceptación por las diferentes regulaciones. Si no queremos tener problemas con los colorantes, usaremos estos el problema es que son muy limitados (en cuanto a color): dióxido de titanio, óxidos de hierro -hidróxido de hierro hidratado → amarillo, hidróxido de hierro → rojo, trióxido de hierro → negro, mezclas de ferroso y férrico: marrón). Recapitulando: las formulaciones que obtenemos son suspensiones, que si no lo son por el polímero (insoluble), lo serán por el colorante (insoluble también) (Rudnic & Schawrtz, 2003).

2.3.3.4. Otros

El vehículo puede ser agua purificada o disolventes orgánicos. Ha habido una transición (en cuanto a vehículo de recubrimiento) desde disolventes orgánicos (acetona, etc.) a otros de síntesis, ya que los disolventes orgánicos requieren de un sistema que recoja los vapores, los destile y almacene (costoso). Las temperaturas usuales de trabajo son 40-45 para disolventes orgánicos y menor de 60°C para soluciones acuosas. Otros componentes utilizados son: antiadherentes (para evitar la adhesión entre núcleos, como el aerosil) y tensioactivos (PEG, PVP) (Alva, 2002).

2.3.4. Método

Primero tenemos que calcular la cantidad de polímero que vamos a necesitar. Para ello aplicamos la fórmula adecuada para el tipo de partícula que queremos recubrir: minigránulos, cilíndricos, cápsulas, etc. Después se aplica la fórmula: % peso seco = superficie·recubrimiento / peso. En general el requerimiento recubrimiento (en masa) suele ser 1 mg/cm² si el recubrimiento es no específico (soluble en agua a cualquier pH o en el estómago), estará entre 3-5 si buscamos un recubrimiento gastrorresistente. Si el principio activo es hidrófobo y queremos que sea gastrorresistente, tendremos que usar niveles más bajos (3) y si el principio activo es hidrófilo, nos iremos a 6. En cualquier caso, el requerimiento es siempre inferior a 12. Cuando la liberación es sostenida, hay que hacer pruebas y no usamos la k (requerimiento recubrimiento).

El espesor de la película condiciona la liberación, entre otras cosas, como la adición de plastificante (modifican la disolución de la película y la liberación del fármaco). Ejemplos: (a) Recubrimiento específico (gastrorresistente). El *pharmacoat* es una suspensión de hidroxipropilmetil celulosa. El PEG 6000 (plastificante), talco y pigmentos son sólidos. (b) Recubrimiento específico: Acetofalato celulosa (CAP),

triacetato de glicerol, acetona, etanol. Es una solución. (c) Recubrimiento no específico: *Eudragit L* (soluble a pH 5-5.5), PEG 6000 (plastificante), trietilcitrate (plastificante), talco (estabilizante), pigmentos (colorantes), agua e hidróxido sódico (para disolver el *Eudragit*, da un pH superior). Todo es una suspensión. En general son suspensiones con elevada viscosidad. Preparación (del primer tipo de recubrimiento, que lleva *pharmacoat*): añadir *pharmacoat*, añadir PEG 6000 y mezclar poco a poco, añadir talco y pigmentos (pigmentos lo último porque nos impiden ver si algo ha salido mal). Hay que agitar con un agitador de paletas a alta velocidad por la fuerza de cizalladura (HPMC es una celulosa y es sensible a la ruptura de las cadenas por fuerzas de cizalla). Si rompemos la celulosa, será soluble en agua y ya no será gastrorresistente. Siempre hay que seguir agitando (porque es una suspensión), sino el talco y los pigmentos se van al fondo. Preparación (del tercer tipo de recubrimiento, que lleva *eudragit L*): añadimos agua purificada a un vaso de precipitados, añadir PEG 6000 y disolver con agitador, añadir hidróxido de sodio para basificar el pH, añadir y mezclar *eudragit L*, añadir talco poco a poco y pigmentos. A la hora de dispersar o disolver el *eudragit*, el agitador debe ser un *ultraturrax* (Rudnic & Schawrtz, 2003).

2.3.5. Material

El material para recubrir es el mismo que en el grageado, pero aquí necesitamos que el pulverizado y el secado sean simultáneos (paila perforada). Se pueden recubrir comprimidos pequeños (usar bottom spray). El sistema de pulverización puede tener dos salidas (por una sale el aire y por la otra la suspensión → abarca mucho y puede haber problemas en cuanto a eficiencia).

El recubrimiento en bombo requiere de: llenar la turbina no más de 1/3 de la capacidad máxima, velocidad de rotación entre 20-40 rpm, grado de inclinación adecuado (de tal manera que sea lo más homogéneo posible: entre 20-45°), comenzar despacio si los comprimidos son friables, se recomienda que los núcleos estén calientes antes de la pulverización (con el fin de que se evapore la mayor cantidad posible). Evitar lecho fluido (golpe entre núcleos son más bruscos que en bombo). Los aparatos para recubrimiento pelicular se diferencian en el diseño del bombo o en el sistema de soplo de aire caliente. Ejemplo: *acela-cota*, *hi-coater*, *dry coater*, *pelligrini* (llevan el nombre de la casa que lo fabrica). Todos llevan bombo perforado con el fin de pulverizar y secar simultáneamente. El sistema tangencial spray nunca se usa para comprimidos (de forma tangencial

pulveriza), se usará para minigránulos. La parrilla tiene movimiento, a diferencia del *bottom spray*, que tiene la parrilla fija. El problema es que al girar tan deprisa los núcleos se dan golpes y, si no son muy duros, pueden romperse. Recientemente ha salido otro sistema (*Innojet ventilus*) parecido al tangencial, se pulveriza desde abajo y el soporte es giratorio (a velocidad pequeña). Hay corriente de aire caliente, no para mover los núcleos, sino para secar (Hernández, 1964).

2.3.6. Problemas del recubrimiento pelicular

La formación de la película o capa depende de la naturaleza o característica o propiedad del polímero, del plastificante usado y de la presentación (no es lo mismo solución, polvo, microdispersión, etc.). Los problemas más frecuentes son el cambio de color (varía la intensidad de color en un mismo comprimido), el moteado, piel de naranja (por secado demasiado rápido: podemos bajar la temperatura o pulverizar más), la rotura, picaduras (debido a los choques entre comprimidos, que dejan partículas en el comprimido y cuando vuelven a chocar, el comprimido se pica por donde está la partícula. Para que esto no pase no tiene que haber polvo. También puede ser que el grado de inclinación de la paila no sea el adecuado y queden zonas muertas en las que los comprimidos no se recubren y al chocar los comprimidos, se pican). Son parecidos a los del grageado. Controles: uniformidad de masa (grageas) y ensayo de desintegración (pH ácido y alcalino) (Alva, 2002).

2.3.7. Características de los comprimidos

En las características tenemos (a) Ventajas: La precisión de la posología (cantidad exacta de ingrediente farmacéutico activo), de fácil administración y aceptabilidad por el usuario, se puede moderar la liberación (tableta + recubrimiento deja liberar el ingrediente farmacéutico activo en un abanico enorme de tiempo), estabilidad (son secos, nada diferente de granulados y polvos) y es económico. (b) Inconvenientes: Se puede equivocar con un dulce (peligro inminente a los niños, sobre todo con las tabletas recubiertas), tiene contrariedad para comprimir enormes cantidades de unidades posológicas (porque el ingrediente farmacéutico activo tiene baja biodisponibilidad y hay que colocar mucha cantidad en la tableta), no se puede suministrar en individuos con vómitos o inconscientes, algunos usuarios tienen dificultad para engullir (niños y adultos mayores sobre todo), problemas para obtener uniformidad de contenido (meter 10 mg de ingrediente

farmacéutico activo en una tableta que admite 200 mg), puede afectar a la biodisponibilidad in vivo (Hernández, 1964).

2.3.7.1. Formulación de los comprimidos

El casi 100% de los ingredientes farmacéuticos activos no pueden compactarse solos (porque no tienen buena fluidez). El único que puede compactarse tal cual es el ácido bórico. Pero, la mayor parte de los ingredientes farmacéuticos activos tienen una fluidez no esperada y hay que perfeccionarla, incorporando en la formulación lubricantes y deslizantes (aunque esto irá en contra de la disolución del fármaco). El ingrediente farmacéutico activo puede sufrir conversión polimórfica al aplicarle presión. A veces, algunos tienen bajo punto de fusión y al aplicarle presión se vuelven líquidos. Técnicas para fabricar tabletas: granulación por vía húmeda y compresión, granulación por vía seca y compresión, y compresión directa (se mezcla medicamento con excipientes y los compactamos, para esto necesitamos diluyentes especiales o diluyentes de compresión directa, que no surgieron hasta hace veinte años). Escoger la técnica depende: del tamaño de dosis y de la cantidad de medicamento. Si la cantidad de medicamento que tenemos en la tableta es baja (por debajo del 39% y siempre que tengamos diluyentes de compresión directa), lo ideal es compresión directa. Si la mayoría de la tableta es medicamento: granular vía seca/húmeda y luego comprimir. El problema de las bajas dosis es la uniformidad de contenido. Si comprimimos a altas dosis de medicamento, tendremos problemas en la compactabilidad y fluidez. Si tenemos problemas de compactación o no fluyen adecuadamente y estamos en bajas dosis o el contenido de medicamento es inferior al 39%, entonces utilizamos diluyentes de compresión directa. Si tenemos que lubricar para evitar que se adhiera el producto a la tolva, a los punzones, o a la matriz: utilizamos lubricantes. Si tenemos que perfeccionar la fluidez del producto, usamos deslizantes. Si tenemos que afianzar una disgregación rápida: disgregantes. Si le queremos dar mayor dureza o fuerza a la tableta usaremos aglutinantes (Lieberman y otros, 1989).

2.3.7.2. Composición de los comprimidos

En un comprimido o tableta siempre hay: diluyente, lubricante e ingrediente farmacéutico activo. En muchas ocasiones habrá también deslizantes, algunas veces (si necesario) disgregante y aglutinante. Algunos excipientes pueden tener varias actividades a la vez. Cuando agregamos excipientes de compresión directa, nunca se añade

aglutinantes. Excipientes: Los excipientes o sustancias de relleno utilizados en tabletas también son los más utilizados para granular, como son los siguientes. (a) La lactosa monohidrato: es el más usado, pero tiene ciertos inconvenientes: es un excipiente de declaración obligatoria en los rotulados. (b) Celulosa en polvo: tiene pocas incompatibilidades. Es diluyente, deslizante y disgregante, y se usa más en cápsulas. (c) Fosfato de calcio: tiene muchas incompatibilidades, aunque es muy económico. No es soluble en agua. (d) Almidón: no se le conocen incompatibilidades y sirve para todo (pero no es bueno en nada): como diluyente, aglutinante, disgregante. (e) Excipientes clásicos: Diluyentes clásicos: se usan para diluir granulados (no se usan en compresión directa). Su papel es aumentar el volumen, diluir el medicamento, etc. Estos deben ser inertes, solubles, económicos. También baja la probabilidad de contacto entre partículas y, por tanto, las incompatibilidades entre componentes de la formulación. (i) Deslizante. (ii) Otros: sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, carbonato cálcico. (f) Aglutinantes: podemos definir una cantidad (entre el 2 y el 10%) que vamos a utilizar. La función es asegurar la fuerza mecánica de comprimidos y granulados. Cuando granulábamos queríamos darle consistencia a una unión de partículas de fármaco, para eso utilizábamos un aglutinante, es decir, sirve para adherir partículas y darles consistencia mecánica. En algunos casos también facilita el flujo. Si utilizamos un aglutinante estamos dificultando la disgregación. Para que un fármaco se absorba primero tiene que disgregarse. Con lo cual hay que tener cuidado con los aglutinantes porque pueden condicionar negativamente la disgregación y por tanto la biodisponibilidad. (g) Derivados hidrofílicos de celulosa: algunos son solubles en agua y otros en alcohol. Carboximetilcelulosa sódica (ojo con las cargas), metilcelulosa, etilcelulosa (insoluble en agua), hidroxipropilcelulosa. (h) Almidón: almidones que hemos visto anteriormente o almidones modificados (almidón 1500, este se disuelve en agua rápidamente porque no es muy viscoso). (i) Polivinilpirrolidona: plasdona (soluble en agua/alcohol) (j) Sacarosa: jarabe (soluble en agua) (k) Otros: gelatina, gomas acacia y tragacanto, derivados de propilenglicol, glucosa, sorbitol (disuelto o en polvo), excipientes para compresión directa. Preparación de un comprimido: tenemos un fármaco hidrófilo y hay que usar un aglutinante. Nos interesa que no se libere muy rápido. Usaremos Etilcelulosa porque no es soluble en agua y retrasará la disolución del fármaco. Si preparamos una cápsula no necesitamos un aglutinante. Disgregantes: aseguran que cuando los comprimidos entren en contacto con los fluidos digestivos o con el agua, éstos se rompan rápidamente, facilitando su disolución. Se usan cuando el fármaco sea lipófilo para romperlo lo más rápidamente y

favorecer una rápida disolución. Los disgregantes funcionan bien añadiéndolos dentro y fuera del comprimido (la mitad dentro y la mitad fuera, después de hacer el comprimido).

(I) Almidón y derivados (5-15%), derivados de celulosa (en polvo, avicel, mezclas de celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica -porque es iónica-), polisacáridos (alginatos y gomas), caseína metilada, dióxido de silicio coloidal, silicato aluminio de magnesio. Superdisgregantes: en tabletas no supera el 2% y en cápsulas de gelatina dura se puede usar hasta el 8%. Estos son: almidón glicolato sódico (*explotab*), carboximetilcelulosa sódica o croscarmelosa sódica, PVP reticular (*polyplasdone*). Si ponemos mucha cantidad podemos tener el efecto contrario al esperado. Si está todo lleno de superdisgregante, se forma una capa protectora (efecto contrario). Lubricantes: evitan que el polvo a compactar se pegue durante el proceso de compresión. También facilita que el molde de comprimido se llene adecuadamente. 3 papeles: reduce fricción, antiadherencia (que no se pegue a la superficie) y deslizante (para aumentar el flujo). Sistema lubricante: añadimos al menos 2 sustancias para conseguir los 3 papeles. Las combinaciones más usadas son: (i) Dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio (ii) Estearato de magnesio y talco. Un buen lubricante será un producto lipófilo (hidrofóbico). Inconvenientes del estearato: incompatible con aspirina, ácido ascórbico, y también presenta deslaminado (son láminas muy frágiles que aparecen y al mezclar los componentes se van separando las láminas, produciendo un deslaminado. Aunque tengamos una muy pequeña cantidad, si mezclamos y agitamos durante mucho tiempo, las láminas se desmontan y dan una característica hidrofóbica al comprimido: y por tanto dificulta la disgregación). Otro problema es que los productos hidrofóbicos no se compactan bien y no da lugar a una estructura fija a una determinada presión (como cuando aprietas una cera, no consigues una consistencia buena). Por eso siempre que hay que añadir los lubricantes, hay que hacerlo al final (cuando tenemos el resto de producto mezclado). También existen lubricantes hidrófilos, pero son menos efectivos (hay que usar 10%). Se usan en comprimidos efervescentes y dispersables. Estos son: benzoato sódico, PEG 20000, levilita, glicina, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico (es el mejor pero muy caro). En general son más caros que los lipófilos. Otros deslizantes son: el talco, almidón 1500 (5-10%), dióxido de silicio coloidal (aerosil, es el mejor). El estearato de magnesio es buen lubricante, el talco es buen antiadherente y el dióxido de silicio coloidal es buen deslizante. Otros: absorbentes, colorantes, edulcorantes, agentes protectores. Excipientes de compresión directa: Son diluyentes-aglutinantes (el excipiente tiene esas dos funciones), que han sido modificados para que tengan esas dos

propiedades. Cuando hacemos comprimidos por compresión directa no utilizaremos aglutinantes (en general, aunque en algunos casos puede ser necesario) porque los excipientes de compresión directa son de por sí aglutinantes. También tienen ciertas propiedades deslizantes (aunque no muy buenas). Hoy en día existen máquinas que permiten hacer 10.000 comprimidos por minuto, para ello se necesitan este tipo de excipientes que dan homogeneidad al producto y permiten que se deslice (mejoran el flujo). 4 Tipos: derivados de celulosa, derivados de almidón, azúcares y productos minerales. Los derivados de celulosa son: celulosa microcristalina (es de los mejores para compresión directa porque con poca presión conseguimos comprimidos muy duros, la compactación es muy buena) como el avicel, emcocel (tiene fosfato cálcico) y el *prosolv* (tiene celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal). Celulosas en polvo (son menos utilizadas, como elcema). El almidón, que sirve para todo, pero no es bueno en nada. Es aglutinante, deslizante, lubricante y disgregante. Si utilizamos únicamente el almidón tendremos comprimidos poco duros, se recomienda siempre añadir *silartex o compressil*. Ejemplo: almidón 1500. Azúcares: lactosa (únicamente cabe destacar el microcelac 100, que tiene 74% de lactosa y 24% de celulosa microcristalina. Otros son: *ludipress*, *starlac*), sacarosa compresible (sacarosa 98%, sacarosa con maltodextrinas, etc.), glucosa (mezclas de glucosa y polisacáridos o mezclas de glucosa y almidón), fructosa, sorbitol (es el más utilizado. Está en comprimidos masticables, efervescentes, etc. Se usa mucho el *neosorb 60W*), manitol, maltosa, maltitol (utilizado directamente como diluyentes para poderlos dosificar después en sobres). Productos minerales: son baratos y dan lugar a comprimidos duros y poco porosos (ventaja). Se utilizan el fosfato de calcio dihidratado (*Emcompress*), fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio (*compactrol*), silicato de magnesio hidratado (*silartex y compressil*). Otros excipientes usados en compresión directa. Lactosa: es utilizada como diluyente o relleno en las formulaciones y se presentan en dos formas isométricas: alfa lactosa y beta lactosa. (i) Celulosa microcristalina: es un insumo de color blanquecino, inodoro e insípido muy usado en los comprimidos como deslizante, aglutinante, diluyente, desintegrante, en compresión directa. Seguidamente se tiene los distintos tipos de celulosa microcristalina: pH 101, pH 102, pH 103, pH 105, pH 112, pH 113, pH 200, pH 301, pH 302. (ii) Croscarmelosa sódica: es una goma de celulosa modificada que ayuda a la desintegración y disolución de tabletas, el cual es eficaz en baja dosis de uso y con altos niveles de dureza. (ii) Sodio almidón glicolato: es usado como desintegrante en la formulación de tabletas este es una sal de sodio de una carboximetil éter de almidón, que con la adición

de grupos carboximetil aumenta la hidrofiliidad, pero no hace que el material sea totalmente soluble. Este es un desintegrante muy rápido, el cual no es afectado por la dureza de la tableta. (iii) Silicio dióxido coloidal: El silicio dióxido coloidal es usado para mejorar el flujo a una pequeña concentración debido al pequeño tamaño y gran área superficial de sus partículas. Este debe ser mezclado al final del proceso en una concentración de 0.1 a 0.5 %. (iv) Magnesio estearato: El magnesio estearato es un polvo fino y blanco, de baja densidad, de olor y color característico; el polvo es grasoso y se adhiere a la piel. (v) Ludipress: Existe una gama de mezclas de productos creados para usarse directamente en compresión directa, como son los coprocesados como el *ludipress*, que está constituido por el 93.4% de alfa lactosa monohidrato como diluyente; 3% de povidona como aglutinante y 3.4% de crospovidona como desintegrante. (Lieberman y otros, 1989).

2.3.7.3. Métodos de fabricación de comprimidos

Los métodos de fabricación son: (i) Granulación por vía húmeda: Mejora la compresibilidad, flujo y uniformidad de contenido. Se pulveriza, tamiza y pesa. Se añade el diluyente y aglutinante (a veces también disgregante). Se mezcla, se añade disgregante (parte externa) y por último el lubricante. Después podemos comprimir. Etapa crítica: pulverización. Y ventajas: mejora el flujo y la cohesión, reduce el polvo fino (contaminación), permite adhesión de líquidos a polvos, hace superficies hidrofóbicas más hidrofílicas. Así tiene inconveniente: distribución no uniforme o homogénea de agentes aglutinantes o desintegrantes, exposición del ingrediente farmacéutico activo a altas temperaturas y humedad, posibilidad de segregación. La granulación húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos o tabletas que tiene por objeto aumentar el tamaño de partícula y mejorar las propiedades de flujo. En la forma más complicada esta consiste de 7 pasos: (a) Mezcla (b) Amasado (c) Granulado (d) Secado (e) Rectificado (f) Mezcla final (g) Compactación. (i) Compresión Directa: Se pulveriza, tamiza, pesa. Se añaden diluyentes de compresión directa (+ aglutinantes), se añade disgregante (si necesario) y por último lubricante. Mezclar todo y llevar a comprimir. Ventajas: barato, no hay granulación, ↑ estabilidad, facilita desintegración del comprimido, ↑ homogeneidad del tamaño de partícula. Desventajas: no se pueden hacer con todos, distribución no homogénea del ingrediente farmacéutico activo. Es el proceso por el cual las tabletas son obtenidos de manera directa por compactación de mezclas de

polvos de los principios activos farmacológicos y excipientes apropiados los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz de la tableteadora produciendo un compacto firme no siendo necesario el pre tratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca.

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones o actividades y costos está comprendido de 3 pasos: (a) Tamizado o molienda (b) Mezcla final (c) Compresión. Evidentemente los beneficios de este proceso son obvios desde una perspectiva monetaria ya que la compresión directa sobre otros medios de producción de tabletas resulta tener una menor cantidad de operaciones unitarias o actividades que está relacionado a un menor costo. Métodos de compresión / máquinas: Se pretende aglomerar y dar consistencia al comprimido. Esto facilita que se produzcan uniones débiles (pero numerosas) que le dan al producto una resistencia y dureza necesaria para su manipulación. La composición y la presión van a ser decisivas a la hora de compactar. La pendiente (entre presión y dureza) indica la presión que hay que aplicar para incrementar la dureza, a mayor pendiente mejor (pequeños incrementos de presión consiguen mayor dureza, es el caso de la celulosa microcristalina).

Hay dos tipos de máquinas de comprimir: las alternativas o excéntricas (la de prácticas) y las rotatorias. La excéntrica (Figura 7) un eje vertical, una rueda y un motor asociado, con un cabezal (punzón, que puede ser de dos tipos: superior e inferior) que entra en un orificio (donde se ejerce la presión, llamado matriz). Todo esto está fijo mediante una placa distribuidora y sobre la que se deposita la tolva (reservorio de materia / es un sistema de alimentación donde metemos el polvo que vamos a comprimir). A la hora de comprimir podemos jugar con el peso (dependiente del punzón inferior, si el punzón está bajo, entrará más volumen de producto y tendrá más peso) y con la dureza (dependiente del punzón superior, cuanto más cerca de la placa, más presión y por tanto más dureza) (Gennaro A. , 1998).

Figura 7

Máquina de comprimir excéntrica

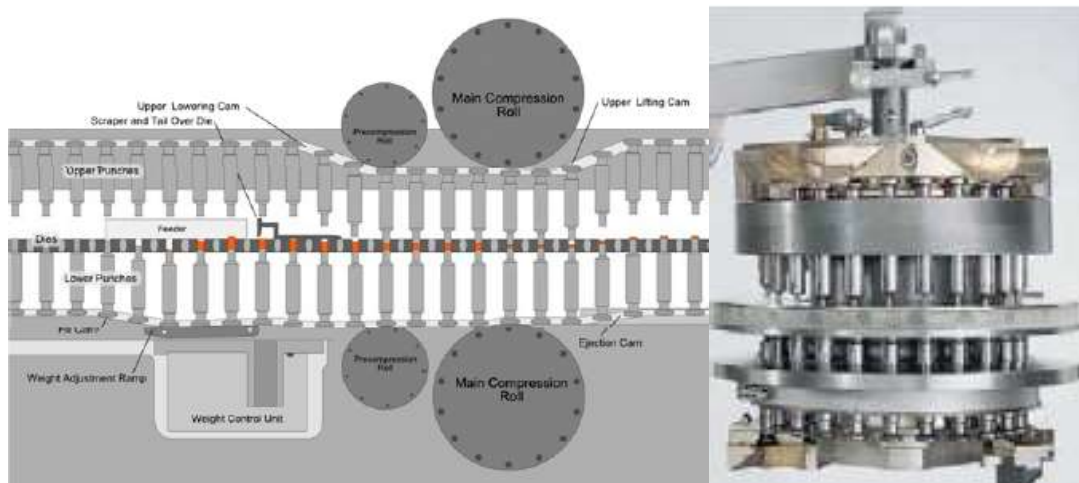


Fuente: Gennaro (1998).

En las rotatorias (Figura 8) tenemos una placa metálica circular que va girando, tenemos múltiples punzones alrededor de la placa. Aquí la tolva está fija y hay una zona de descarga de producto. Estas máquinas se usan a nivel industrial (hasta 1.000.000 comprimidos/hora). Se calibran para realizar una única formulación (se tarda mucho en calibrar la máquina). Los rodillos de precompresión permiten seleccionar cuánto avanzan los punzones (Gennaro A. , 1998).

Figura 8

Máquina de comprimir rotatoria



Fuente: Gennaro (1998).

Tabla 3

Diferencias de máquinas de comprimir excéntrica y rotatoria

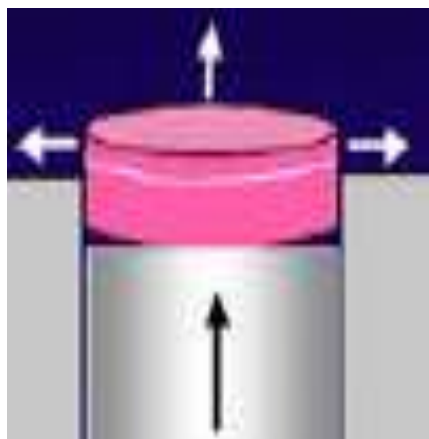
-
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Punzón (juego de punzones) se mueve en un solo sentido. Una o más cámaras de compresión e insertada en una pieza llamada platina o placa distribuidora. La matriz no se mueve, pero la tolva sí lo hace.▪ Punzón superior realiza la compresión, punzón inferior expulsa el comprimido. Punzón superior controla dureza y punzón inferior controla el peso.▪ La tolva de alimentación es única.▪ Tiene baja productividad (200 cp/min).▪ Fuentes de variación relacionada con el granulado.▪ Se utiliza a pequeña escala y en investigación. | <ul style="list-style-type: none">▪ 16-32 punzones (más) que se mueven en 2 sentidos: ambos realizan la compresión. La tolva permanece fija, pero las matrices se mueven dentro de una platina móvil circular de acero. El trabajo de los punzones está controlado por los rodillos de una rueda de oruga metálica.▪ La dureza de los comprimidos o tabletas se regula ajustando la separación entre los dos rodillos con un tornillo. Punzón inferior expulsa el comprimido, punzón inferior controla el peso.▪ Hay una doble tolva de alimentación.▪ Alta productividad. |
|---|---|
-

Fuente: Gennaro (1998).

El mayor problema que se presenta a la hora de comprimir es el *capping* (Figura 9) (ausencia de adecuada lubricación) y el laminado (debido a segregación de producto o si el comprimido no sube hasta arriba del todo, porque llega la tolva y lo lamina).

Figura 9

Capping



Fuente: Gennaro (1998).

Ventajas de la compresión directa: Es barato y nos permite el ahorro de: (a) equipos y personal (b) Energía operacional (c) Espacio operativo necesario que el día de

hoy representa un costo en continuo aumento (d) trabajo, (e) el tiempo requerido para cada ciclo o etapa de elaboración. Otra ventaja que se ha señalado por la compresión directa está ligada con la mayor biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico activo, ya que, si se requiere un menor tiempo de disolución, es previsible también una mayor biodisponibilidad. Así también tiene desventajas de la compresión directa: La crítica naturaleza o característica de las materias primas crea la necesidad de un específico control de calidad que debe garantizar la uniformidad de lote a lote. Es difícil conseguir una dureza apropiada en las tabletas cuando el dosaje de estas es muy alta. Cuando el ingrediente farmacéutico activo está presente en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, generándose una segregación después de la mezcla y la tableta no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido (Lieberman y otros, 1989).

2.3.7.4. Controles fisicoquímicos

Los controles fisicoquímicos se hacen para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro o criterio que no se esté dentro de las especificaciones establecidas. Dentro de los controles o análisis fisicoquímicos tenemos: (a) Desintegración: La prueba de desintegración es solo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones para que un grupo de comprimidos o tabletas se desintegre en partículas. (b) Dureza: Esta prueba examina la fuerza requerida para romper una tableta, al aplicar sobre esta una fuerza diametral. La unidad frecuente para expresar este parámetro es: Kilogramos fuerza. La resistencia del comprimido o tableta al rompimiento o partidura, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización depende de su dureza. (c) Peso: Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz de la tableteadora, el cual se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso. (d) Dimensión: Las dimensiones en el caso de comprimidos o tabletas no solo son primordiales para reproducir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrá emplear determinados componentes de envasado. (e) Friabilidad: Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento durante el envase en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso. (f) Disgregación: Obligatorio, el comprimido para que sea efectivo tiene que disgregarse, lo ideal es que disgregue rápidamente en el estómago

rápidamente para que las partículas puedan disolverse. La farmacopea dice que, para comprimidos no recubiertos, tienen que disgregarse en agua en menos de 15 minutos. Si están recubiertos, hay otros requisitos: 60 minutos. Si es gastroresistente no se usa agua sino HCL 0.1 molar y no tienen que disgregarse). (g) Compactación: Hay aparatos que usamos en el producto intermedio (antes de comprimir). (h) Disolución: Es una prueba in vitro que evalúa el porcentaje del fármaco o medicamento que se demora en entrar en solución a una temperatura adecuada en un medio pre establecido bajo condiciones controladas. (i) Uniformidad de contenido: Esta prueba se realiza con el objeto de garantizar que cada unidad posea la cantidad de droga o fármaco determinada con poca variación dentro de un lote. Cuando hacemos una mezcla, tenemos que ver si se va a compactar bien y si va a fluir bien o no. Para ello se utiliza el *tap density tester* (Figura 10) (permite ver compactación). La máquina le da golpes y el volumen debería disminuir (cuanto más disminuya el volumen, mejor se compacta). Con otra máquina se mide el ángulo de contacto, que nos determinará el flujo (Larsen, 1977).

Figura 10

Tap Density Tester



Fuente: Gennaro (1998).

En los productos terminados se realiza el ensayo de uniformidad de contenido, densidad del comprimido y diámetro, dureza (se monitoriza en el proceso de fabricación. Cuanta más dureza tiene un comprimido, más tiempo tarda en disgregarse, pero más duro es. La dureza ideal de un comprimido convencional tipo aspirina, que no va a ser recubierto, lo ideal es entre 3-5 Kg. Si va a ser recubierto, se recomienda que sea un poco más resistente 7-8 Kg. Si es un comprimido grande, efervescente, o para chupar, hay que

ir a 12-15 Kg. Si son comprimidos pequeños, de 25-100 mg, con 0.5-1 Kg es más que suficiente), uniformidad de masa, friabilidad (medimos la pérdida de peso a los golpes: se meten en un molino y los comprimidos van cayendo. Tiene que ver con la dureza. Intenta reflejar lo que les pasará a los comprimidos durante su almacenamiento o transporte. Mejor cuanto menor friabilidad porque menos peso pierde y más resistentes son. Tiene que ver con la forma y con el tamaño), disgregación (baño con agua caliente con un brazo que sube y baja. Intenta imitar el peristaltismo. Afectan a la disgregación: la presencia de disgregantes, la dureza, el método de fabricación -granulado o compresión directa, etc. y disolución (no es obligatorio si son comprimidos de liberación inmediata). Si son de liberación modificada hay que realizar una cinética de liberación. Tienen un baño de agua y pueden tener agitadores, cestillos o celdas -de diferentes tipos). Los comprimidos masticables no requieren satisfacer la disgregación (Larsen, 1977).

2.3.7.5. Estabilidad

La estabilidad de los productos farmacéuticos terminados depende por una parte de condiciones ambientales, como la temperatura, la humedad y la luz solar y por otra parte de factores vinculados con el producto. Los objetivos de la estabilidad son: (a) Corroborar el tiempo de vida media declarado en el rotulado (b) Examinar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan dañar la estabilidad del producto (c) Elegir formulaciones óptimas y sistemas de envase cierre del recipiente adecuado (d) Hallar el tiempo de vida media y las condiciones ambientales de almacenamiento.

Para los propósitos de las pruebas o estudios de estabilidad en todo el planeta se aprecian las 4 zonas o áreas climáticas siguientes (a) Zona I templada- 21 grados centígrados y 45% de humedad relativa (b) Zona II subtropical- 25 grados centígrados y 60% de humedad relativa (c) Zona III cálida/seca- 30 grados centígrados y 35% de humedad relativa (d) Zona IV cálida/húmeda- 30 grados centígrados y 70% de humedad relativa.

Los estudios de estabilidad pueden ser realizados de dos formas. (i) Estudios de estabilidad acelerada: Estudios pensados para elevar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometiéndolo a condiciones ambientales de almacenamiento extremas como parte del programa estructurado de exámenes de

estabilidad. Las condiciones de prueba de los estudios acelerados en la Tabla 4 (ii). Estudios de estabilidad en tiempo natural: Pruebas relacionados con las características biofarmaceuticas, microbiológicas, físicas, químicas, y biológicas, de un medicamento, durante y más allá del tiempo de vida media y el periodo de almacenamiento previstos. Las condiciones de prueba de los estudios a tiempo natural en la Tabla 4.

Las condiciones de prueba de almacenamiento serían lo más iguales a las condiciones naturales de almacenamiento previstas en el sistema de distribución como sea posible. Los estudios de tiempo natural tendrán que seguir hasta el final del tiempo de su vida media. Para ingredientes farmacéuticos activos estables se recomienda para la zona o área II una temperatura de 40 grados centígrados +/- 2 grados y una humedad relativa de 75% +/- 5 % durante 3 meses y para la zona o área IV una temperatura de 40 grados centígrados +/- 2 grados y una humedad relativa de 75% +/-5% de humedad relativa durante 6 meses para la zona IV. Los estudios acelerados son menos idóneos o aptos para las formulaciones semisólidas y heterogéneas como las emulsiones y lociones (Connors y otros, 1986)

Tabla 4

Condiciones de estabilidad a tiempo natural y acelerado

Tipo de Estudio	Condiciones	Periodo Mínimo de Tiempo
Prueba largo plazo	25 °C +/- 2 / 60% +/- 5 HR	12 meses
Prueba acelerada	40 °C +/- 2 / 75% +/- 5 HR	6 meses

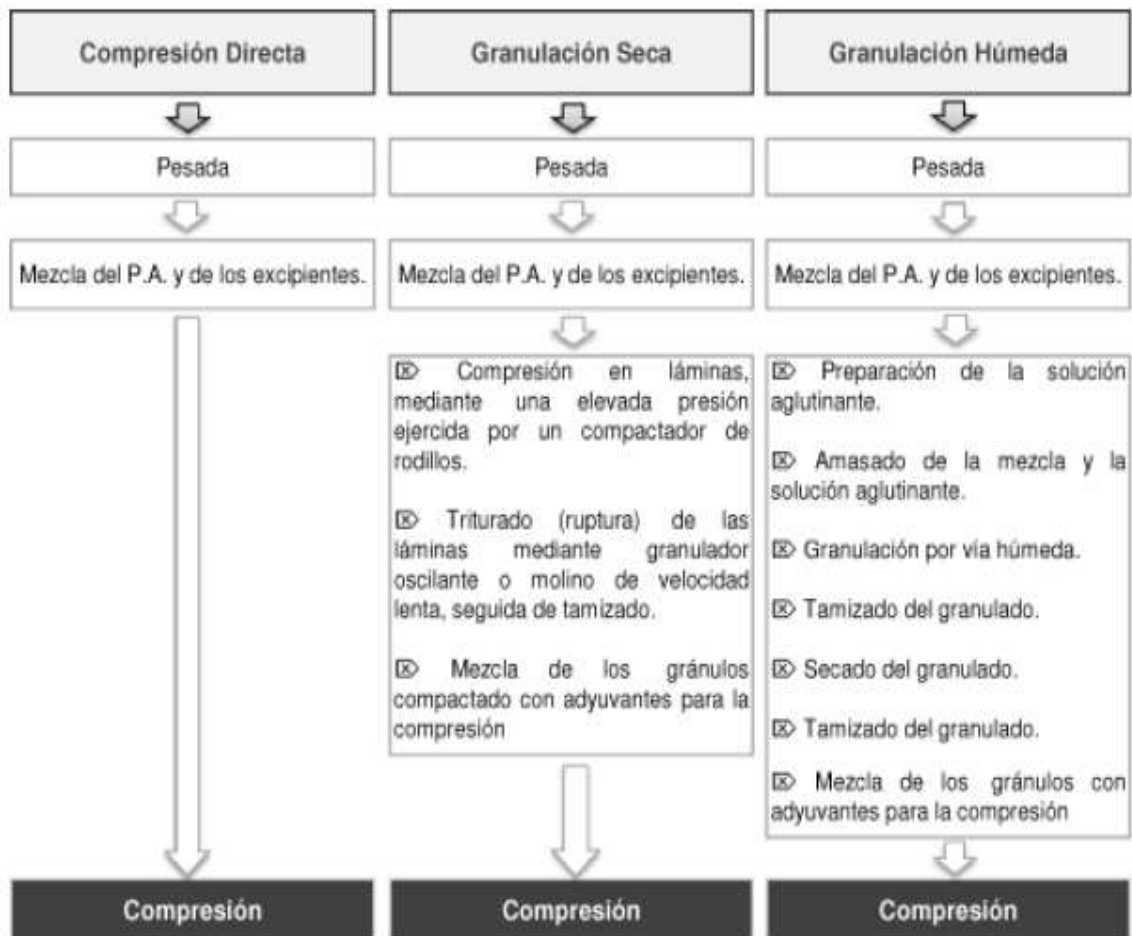
Fuente: United States Pharmacopeial Convention, INC (1995).

2.3.7.6. Esquema iconográfico

Se muestra los 3 principales métodos de fabricación de una tableta en la industria farmacéutica, cada uno con sus ventajas y desventajas, pero si es notable el método sencillo, eficaz y eficiente del método de compresión directa.

Figura 11

Equiparación entre los tres importantes métodos de producción de tabletas



Fuente: Bolhuis (2006).

2.4. Definición de términos básicos

Compresión

“Fuerza o presión que se ejerce sobre algo con el fin de reducir su volumen” (Rowe & Sheske, 2005).

Compresión directa

“Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiadamente, las cuales fluyen apropiadamente en la cabeza de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pre tratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca” (Gennaro A. , 1998)

Diluyentes

“Son sustancias inertes que se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño practico para la compresión” (Ferrerros et al., 1997)

Desintegrantes

“Son sustancias o mezcla de ellas, que promueven en un comprimido su desintegración en medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa” (Ferrerros et al., 1997)

Deslizantes

“Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto” (Fauli, 1993).

Excipiente

“Son aditivos que se utilizan para transformar una sustancia farmacológicamente activa en una forma farmacéutica, por lo tanto, pueden influir en las características químicas y/o físicas del principio activo” (Rowe & Sheske, 2005).

Granulación vía húmeda

“Es el método clásico de compresión de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partículas y mejorar las propiedades de flujo” (Gennaro A. , 1998)

Lubricantes

“Los lubricantes cumplen varias funciones, donde la principal es evitar el pegado de las tabletas en la superficie de los punzones y reducir la fricción entre las partículas; donde el método de agregado es muy importante para que un lubricante cumpla su función” (Artalejo et al., 1998)

Principio activo

“Sustancia o mezcla de sustancias afines, dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo, la adquiere” (Rowe & Sheske, 2005).

Proceso

“Conjunto lógico y sistemático de macro actividades requeridas para la elaboración de cualquier producto en el área de producción” (Hernán, 2007).

Producción

“Conjunto de actividades que reciben uno o más insumos y utiliza ciertos recursos formando una cadena orientada a obtener un producto de valor para otro usuario” (Hernán, 2007).

Productividad

“Es el conjunto de actividades relativas a la producción, obtención, fabricación preparación, manipulación, ensamblado, transporte y almacenamiento de productos y/o servicios en cuanto a su funcionalidad, durabilidad y costo” (Hernández J. , 2007)

Producto terminado

“Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento (llenado, empacamiento y rotulación) El producto terminado constituye un medicamento que se pone a la venta” (Duran, 2011).

“Se denomina forma farmacéutica a los productos elaborados a partir de los fármacos para poder ser administrados al organismo. Las formas farmacéuticas pueden contener más de un fármaco” (Fomentini, 2007).

2.5. Fundamentos teóricos que sustentan la hipótesis

Se muestra el mapa conceptual que sustenta la hipótesis general del presente trabajo de investigación.

Figura 12

Mapa conceptual de las hipótesis

Efectos del método de producción de compresión directa sobre los procesos de fabricación de tabletas de dimenhidrato de 50 mg. en un laboratorio privado de Lima metropolitana, 2021



Fuente: Elaboración propia

2.6. Hipótesis

2.6.1. Hipótesis general

La implementación del método de producción de compresión directa sí afecta el proceso de fabricación de tabletas de dimenhidrato de 50 mg.

2.6.2. Hipótesis específicas

- H1. La capacitación del personal en el método de producción de compresión directa sí afecta la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrato de 50 mg.
- H2. El rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial, si afecta las ventas de dimenhidrato de 50 mg.
- H3. La simplificación del método compresión directa, si afecta la producción de dimenhidrato de 50 mg.
- H4. El desarrollo de un producto con menos materiales, si afecta el costo de dimenhidrato de 50 mg.

2.7. Matriz de operacionalización de las variables de estudio

Tabla 5

Matriz de Operacionalización: Variable independiente

Variable Independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Instrumentos
Capacitación al personal en el método de compresión directa.	Proceso para enseñar a los empleados nuevas habilidades que necesitan saber para desempeñar su trabajo. (Dessler, 2001)	La capacitación del personal medido a través de número de horas de formación laboral y numero de procesos estandarizados.	Si/no	Registro de contenido del documento.
Método de producción de compresión directa.	Es el complejo proceso que lleva las ideas al mercado en forma de nuevos o mejorados productos o servicios. (Martínez, Fernández, 2001).	Esto se llevará a cabo con la puesta en prueba de nuevas actividades en forma secuencial para obtener un producto.	Si/no	Registro de contenido del documento.
Proceso de fabricación de tabletas del área comercial.	Se refiere a la forma de organizar a la gente y los equipos para que la producción pueda llevarse a cabo de manera eficiente. (Groover,1997)	Investigación de nuevas actividades interrelacionadas y en forma secuencial para obtener un producto mediante el proceso de compresión directa fabricando lotes pilotos.	Si/no	Registro de contenido del documento.
Producto con menos materiales.	Es hacer uso de la menor la cantidad de materiales para producir el producto. (Horngren,2007)	Esto se llevará cabo mediante una factibilidad del producto con el menor número posible de materiales.	Si/no	Registro de contenido del documento.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 6*Matriz de Operacionalización: Variable dependiente*

Variable Dependiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Instrumentos
Proceso de fabricación de tabletas.	La estandarización es el desarrollo sistemático, aplicativo y actualización de patrones, medidas uniformes y especificaciones para materiales, productos o marcas. No es un proceso nuevo, ha existido desde hace largo tiempo y constituye un método excelente para controlar los costos de materiales de procesos. (Tafolla, 2000)	Se medirá con el número de estandarizaciones de procesos mensuales que se obtendrá del registro de manufactura del producto.	Cantidad de procesos estandarizados por mes.	Registro de contenido del documento.
Ventas de dimenhidrinato 50 mg.	Proceso de comunicación entre un vendedor y un comprador por medio del cual se transfiere ya sea de forma personal o impersonal un producto o servicio a cambio de una contraprestación económica o precio. (Sastre, 2009)	Es la estimación del monto de dinero por la venta del total pedidos del producto que se obtendrá del estado de resultados de la empresa.	Numero de lotes vendidos de dimenhidrinato por mes.	Registro de contenido del documento.
Producción de dimenhidrinato 50 mg.	Acción y resultado de crear bienes o realizar servicios con valor económico. (Biaggini,1994)	Es hacer las cosas correctas con gran exactitud y de manera secuencial, sin ningún desperdicio de tiempo o dinero que se obtendrá del registro de manufactura del producto.	Número de lotes fabricados por mes.	Registro de contenido del documento.
Costos de dimenhidrinato 50 mg.	Es la suma de todos los costos asignados a un producto para un objetivo específico. (Homgren, 2007)	Estimación del valor monetario del producto que se obtendrá del registro factibilidad del producto.	Costos de fabricación por lote.	Registro de contenido del documento.

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo, método y diseño de la investigación

El enfoque de la investigación es cuantitativo, ya que utiliza como base el uso de la estadística para la comprobación de las hipótesis planteadas.

3.1.1. Tipo de investigación

La investigación que se desarrolló es de tipo Aplicada puesto que se resolvieron problemas prácticos y se buscaron nuevas aplicaciones en las teorías existentes, también es de tipo tecnológica porque proporciona una herramienta de solución y lo valida en un trabajo de campo, y de tipo experimental porque se realizó una intervención en la realidad determinada para mejorarla. Los diseños que se ponen de manifiesto en este apartado toman el nombre de pre-experimentales debido a que no tienen la habilidad de dominar eficazmente los factores que influyen contra la validez externa, así como también de la validez interna (Sánchez et al., 2018).

La investigación aplicada: Está relacionada con la investigación básica, pues depende de los nuevos descubrimientos y avances de la investigación básica y se nutre con ellos, pero se destaca por su gran interés en el uso, aplicación y consecuencias prácticas de los conocimientos. La investigación aplicada examina el conocer para hacer, para actuar, para construir, para modificar (Alfaro, 2012).

3.1.2. Método de investigación

Método experimental: se sustenta en organizar a adrede condiciones, de acuerdo con un plan previo, con la finalidad de estudiar las posibles relaciones causa efecto colocando a uno o más grupos experimentales a la acción de una variable experimental y comprobando sus resultados con grupos de comparación. Utilizan de la metodología experimental, los diseños de investigación pre-experimental, cuasi-experimental y experimental propiamente dicho. Los dos diseños pre-experimentales y particularmente los cuasi-experimentales, se basa en llegar a las condiciones de un verdadero estudio en un área que no permite el control directo o el tratamiento de las variables de estudio (Sánchez et al., 2018).

3.1.3. Diseño de investigación

El diseño utilizado en este trabajo, es el diseño pre-experimental utilizando Pre-test Post-test con un sólo grupo experimental.

Diseño Preexperimental	Esquema
Pre-test Post-test con un sólo grupo	O1 X O2

Donde:

O: Observación o resultado de la variable dependiente

X: Aplicación de la variable independiente

Diseño: No probabilístico, intencional, de 20 lotes de producción, este tipo de muestreo se distingue por un afán fuerte de tener muestras “representativas” por medio de la incorporación en la muestra de grupos tácitamente típicos. Para el diseño de la muestra según Sampieri, se considerará la “no probabilística” a causa de que la selección de los elementos o datos no depende de la probabilidad, sino de causas relacionadas con las propiedades del estudio o de quien hace la muestra. Es así que el procedimiento no es mecánico ni con sustento en fórmulas de probabilidad, sino que está supeditado al procedimiento de toma de decisiones de un experto o de un grupo de expertos y desde luego, las muestras elegidas obedecen a otras características de estudio (Hernández et al., 2014).

3.2. Población y muestra

La población son todas las líneas de producción de productos farmacéuticos las cuales comprende 2 líneas.

La muestra es una línea de fabricación, sobre la cual se realizará la investigación en la planta.

3.2.1. Población

La población de la presente investigación, que sirvió para hacer el estudio, está compuesta por todo laboratorio que se dedica a la manufactura de las tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.

3.2.2. Criterios de inclusión

Todo laboratorio que se dedica a la manufactura de las tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.

3.2.3. Criterios de exclusión

Todo laboratorio que no se dedica a la manufactura de las tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.

3.2.4. Muestra

La muestra seleccionada para realizar la investigación, fue de carácter no probabilística, ya que se tomaron de forma intencional veinte lotes de producción de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.

3.2.5. Criterios de separación

Se selecciona intencionalmente.

3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica utilizada para la recolección de datos es el análisis documentario de los registros y reportes de trabajo del área de producción que se encuentran en archivos de Excel.

Los instrumentos a utilizar son formatos de registro en Excel del área de producción.

El procedimiento de la recolección de datos fue mediante el registro de los resultados dentro de los reportes de producción en formatos ya establecidos e implementados en la planta, en el área de producción, los distintos grupos de trabajo de planta registran los resultados tales como Procesos estandarizados, Venta de dimenhidrinato 50 mg, Producción de dimenhidrinato 50 mg, Costos de dimenhidrinato

50 mg dentro de los reportes de producción, los cuales son validados por jefatura de planta, en cada turno. Todos estos reportes diarios se adjuntan en un solo archivo para su posterior análisis.

Tabla 7

Técnicas e instrumentos

<i>Variable</i>	<i>Indicador</i>	<i>Técnicas</i>	<i>Instrumentos</i>
Procesos estandarizados.	Cantidad de procesos estandarizados por mes.	Análisis documental.	Registro de contenido del documento.
Ventas de dimenhidrinato 50 mg.	Numero de lotes vendidos de dimenhidrinato por mes.	Análisis documental.	Registro de contenido del documento.
Producción de dimenhidrinato 50 mg.	Número de lotes fabricados por mes.	Análisis documental.	Registro de contenido del documento.
Costos de dimenhidrinato 50 mg.	Costos de fabricación por lote.	Análisis documental.	Registro de contenido del documento.

Fuente: Elaboración propia

Al tratarse de reportes en formatos de Excel, todos los datos son validados internamente en el área de producción, tanto por los grupos de trabajo y por jefatura de planta tal como se presentan en los anexos respectivos. Vale acotar que dichos instrumentos no presentan el formato oficial diseñado por la empresa, ya que esta se reserva su derecho de confidencialidad.

3.4. Descripción de procedimientos de análisis

Los datos recolectados del proceso de producción, serán analizados en el software estadístico SPSS, con el cual se podrá realizar la interpretación de los resultados.

Con las variables y sus indicadores ya establecidos anteriormente, permite medir, analizar y verificar los datos, y así obtener la información suficiente y necesaria para el análisis de los resultados de la investigación. Para ello se desarrolló la matriz de análisis de datos que se muestra a continuación (Ver Tabla 8).

Los procedimientos estadísticos según el diseño de investigación elegido fueron iniciar con la estadística descriptiva, como los de tendencia central y de variabilidad para la medición de la variable dependiente y sus componentes. Posteriormente, se ejecutaron los estadísticos inferenciales, empezando por la aplicación de la prueba de normalidad *Shapiro-Wilk* por presentar máximo 50 unidades muestrales.

Según el resultado de dicha prueba respecto a la distribución de los datos alrededor de la media, se optó por el estadístico paramétrico *t de Student* para muestras relacionadas. Luego de esta comparación intragrupos, se apostó por la prueba *de Cohen* para mensurar el tamaño del efecto en función a las diferencias del grupo experimental.

Tabla 8

Matriz de Análisis de datos

<i>Variable</i>	Indicador	Escala de medición	Estadísticos descriptivos	Análisis Inferencial
Procesos estandarizados.	Cantidad de procesos estandarizados por mes.	Escala la razón.	Tendencia central. (media)	T-Student.
Ventas de dimenhidrinato 50 mg.	Numero de lotes vendidos de dimenhidrinato por mes.	Escala la razón.	Tendencia central. (media)	T-Student.
Producción de dimenhidrinato 50 mg.	Número de lotes fabricados por mes.	Escala la razón.	Tendencia central. (media)	T-Student.
Costos de dimenhidrinato 50 mg.	Costos de fabricación por lote.	Escala la razón.	Tendencia central. (media)	T-Student.

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Resultados

Se presentan los hallazgos de las técnicas estadísticas de procesamiento de datos según análisis intragrupal.

4.1.1. Análisis intragrupos

4.1.1.1. Prueba de normalidad del grupo experimental

Se realizó el análisis de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk para el grupo experimental por contar con unidades muestrales menor o igual a 50 para la determinación del uso de pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas con medidas relacionadas.

Así, en la Tabla 9 se observa que en la fase pre tratamiento se encontraron evidencias suficientes que sugieren que las variables Proceso estandarizado ($W=.91$; $p>.05$) y Costos de dimenhidrinato ($W=.96$; $p>.05$) se distribuyen normalmente, mientras que Ventas de dimenhidrinato ($W=.89$; $p<.05$) y Producción de dimenhidrinato ($W=.89$ $p<.05$) no se distribuyen con normalidad. Para estos dos casos últimos se utilizaron estadísticos no paramétricos.

Luego, en la fase post tratamiento del grupo experimental se evidenció una distribución normal en las variables Venta de dimenhidrinato ($W=.97$; $p>.05$), Costos de dimenhidrinato ($W=.98$; $p>.05$) y Producción de dimenhidrinato ($W=.95$; $p>.05$), por otro lado, Proceso estandarizado ($W=.90$; $p<.05$) se evidencio una distribución no normal. Por esto, considerando ambas fases, se optó por el uso de una prueba estadística paramétrica solo para el caso de Costos de dimenhidrinato.

Tabla 9

Estadístico de normalidad con prueba de Shapiro-Wilk en el grupo experimental en la fase pre y post tratamiento

Variables	Pre tratamiento		Post tratamiento	
	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Proceso estandarizado	.91	.06	.90	.03
Ventas de dimenhidrinato	.89	.02	.97	.70
Producción de dimenhidrinato	.89	.03	.95	.41
Costos de dimenhidrinato	.96	.56	.98	.97

Fuente: Elaboración propia

4.1.1.2. Análisis descriptivo e inferencial del grupo experimental

En la Tabla 10 se aprecian los estadísticos descriptivos de los puntajes obtenidos del grupo experimental en el condicionamiento operante y sus componentes antes y después del tratamiento experimental. Así, el pre tratamiento del Proceso estandarizado obtuvo un promedio de 0.71 con una *DS* de 0.13, en contraparte, el post tratamiento obtuvo un promedio mayor de 1.63 y una *DS* de 0.13; el promedio del Ventas de dimenhidrinato fue de 20000.05 con una desviación estándar de 3006.96 en el pre tratamiento, frente a un promedio de 26000.15 con una *DS* de 41.82 en el post tratamiento; en Producción de dimenhidrinato obtuvieron un promedio de 5.03 con una *DS* de 0.28 en el pre tratamiento en contrapartida de un promedio de 1.49 con desviación estándar de 0.18 en el post tratamiento; finalmente evidenciaron un promedio de 10486.81 en Costo de dimenhidrinato con una desviación estándar de 127.32 en el pre tratamiento, mientras que en el post tratamiento se apreció un promedio de 9717.30 con una desviación estándar de 55.90.

Asimismo, se consignan los hallazgos de la estadística inferencial paramétrica y no paramétrica en el grupo experimental para determinar si existen diferencias significativas en las medidas del condicionamiento operante y sus componentes antes y después del tratamiento experimental. De esta forma, se observa que existen diferencias

significativas en el Proceso estandarizado ($W=3.94$; $p<.00$) con un tamaño del efecto grande ($g=4.69$), en Ventas de dimenhidrinato ($W=-3.92$; $p<.00$) con un tamaño del efecto grande ($g=-1.92$), en el de Producción de dimenhidrinato ($W=3.93$; $p<.00$) con un tamaño del efecto grande ($g=9.12$) y en el Costos de dimenhidrinato ($t=29.56$; $p<.00$) con un tamaño del efecto grande ($d=6.61$).

Tabla 10

Análisis descriptivo e inferencial de los componentes del condicionamiento operante en el grupo experimental en la fase pre y post tratamiento

Variables	Pre tratamiento		Post tratamiento		t/W	gl	p	d/g
	M	SD	M	SD				
Proceso estandarizado	0.71	.13	1.63	.13	-3.94**	19	.00	-4.69****
Ventas de dimenhidrinato	20000.05	3006.96	26000.15	41.82	-3.92**	19	.00	-1.92****
Producción de dimenhidrinato	5.03	.28	1.49	.18	3.93**	19	.00	9.12****
Costos de dimenhidrinato	10486.81	127.32	9717.30	55.90	29.56*	19	.00	6.61****

*t de Student

**W de Wilcoxon

***d de Cohen

****g de Hedges

Fuente: Elaboración propia.

4.2. Análisis y discusión de resultados

Primera variable

Hipótesis Específica 01: La capacitación del personal en el método de producción de compresión directa Si afecta la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrato de 50 mg.

En la primera hipótesis se tiene que la capacitación del personal en el método de producción de compresión directa NO afecta la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrato de 50 mg.

H1: Las medianas son diferentes o Si existe diferencia significativa entre las unidades producidas Pre-Test y las unidades producidas Post Test

La capacitación del personal en el método de producción de compresión directa SI afecta la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrato de 50 mg.

Pancardo et al. (2011) reflexionan sobre la capacitación en los métodos de trabajo y la productividad de la siguiente manera: Se hace muy complicado asegurar la productividad de los colaboradores cuando no se les da de las herramientas necesarias para conseguir la satisfacción en sus empleos. En la actualidad las compañías, debido a la situación económica en general, no pueden dar a sus colaboradores todos los cursos, capacitaciones, entrenamiento, etc., suficientes para alcanzarles todos aquellos instrumentos que les permitan ejecutar sus actividades laborales de la mejor manera posible. Así también Jamaica, (2015) indica que, desde el punto de vista de los individuos, la capacitación deja que el colaborador potencie sus capacidades y destrezas, lo cual se reflejara en su rendimiento laboral, y por consiguiente en el cambio organizacional como plataforma para la puesta en marcha de procesos más sólidos con potenciación de las ganancias y disminución de costos e infraestructura o equipo.

También Rodríguez (2006) nos dice que para normalizar con éxito los procesos de una compañía, Mauricio Rodríguez Martínez propone cuatro aspectos claves: • Que el estándar evidencia la forma más sencilla, segura y mejor de hacer un trabajo. • Antes de realizar un estándar debe conversarse con los colaboradores que realizan las actividades. • Que los todos los colaboradores del proceso participen en la estandarización. • Que el colaborador que participa reciba capacitación en el estándar. Entonces según los autores afirman que sin capacitación no hay forma de que hagan su trabajo de la mejor forma posible, también que sin capacitación no haya procesos solidos-proceso no estandarizado y que para estandarizar con éxito se necesita capacitación, esto refuerza que la hipótesis que presente sea ACEPTADA pues la capacitación si hace que hagan su trabajo de mejor manera posible pues se está estandarizando el trabajo y como consecuencia aumenta la cantidad de procesos estandarizados.

Segunda variable

Hipótesis Específica 01: El rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial, SI afecta las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.

En la segunda hipótesis se tiene que el rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial, NO afecta las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.

H1: Las medianas son diferentes o Si existe diferencia significativa entre las unidades producidas Pre-Test y las unidades producidas Post Test

El rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial, SI afecta las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.

Rojas y Bances (2017), nos menciona que, Como bien dijo Heráclito, “lo único constante es el cambio”. En esta perspectiva, es lógico suponer que todo cuanto hace el hombre está en proceso a variar con el correr de los años. La compañía y sus procesos no son ajenos. Ese cambio puede darse por razones internas o por causas externas. El entorno de la compañía, los clientes, las innovaciones tecnológicas y la evolución de las formas de vida son cambios externos que deben ser atendidos; del mismo modo, el desarrollo y crecimiento mismo de la compañía, el cambio de la visión de los altos ejecutivos o una necesidad de mejorar el clima laboral son causas internas. El rediseño de procesos tiene como finalidad mejorar la competitividad y rentabilidad de la compañía, teniendo en cuenta los criterios, pautas y técnicas para desarrollar el rediseño de procesos, para así lograr saber y satisfacer las necesidades de los clientes. Así, también Rodríguez (2002)) indica que existen tres tipos de rediseño que una compañía puede implementar. El primero, dirigido a alcanzar ser el mejor en su tipo; El segundo es un rediseño con el fin de mejorar los costos; el tercero, con la finalidad de realizar una innovación radical. Todas las teorías de reingeniería se adecuarían a uno de estos tipos de rediseño. Según los autores reafirman que la hipótesis que presente sea ACEPTADA pues el rediseño de los procesos trae consigo muchos beneficios entre ellos la rentabilidad que se logra con el aumento de las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.

Tercera variable

Hipótesis Específica 01: La simplificación del método compresión directa, SI afecta la producción de dimenhidrinato de 50 mg

En la tercera hipótesis se tiene que la simplificación del método compresión directa, NO afecta la producción de dimenhidrinato de 50 mg

H1: Las medianas son diferentes o Si existe diferencia significativa entre las unidades producidas Pre-Test y las unidades producidas Post Test La simplificación del método compresión directa, SI afecta la producción de dimenhidrinato de 50 mg

En la revista la Voz, indica que los procesos de trabajos complejos enlentecen la productividad e aumentan la capacidad para realizar errores. Asimismo, que, al reducir los procedimientos de tu compañía, haces un uso más eficiente del tiempo, lo que a su vez ahorra dinero a la compañía. Y si bien los procesos de trabajo específicos son variables, el proceso de austeridad de cómo se hace el trabajo es adaptable para los distintos empresas y situaciones.

También tenemos a la revista Globalbit donde menciona que los procesos son una forma de mantener organizada y estructurada la información que se adquiere diariamente en las compañías. Sin embargo, muchas veces la poca productividad, la lentitud o la dificultad de realizar ciertas actividades pueden llevar a que las empresas ejecuten una menor cantidad de tareas de las que puede realmente realizar. Es por esto de gran importancia contar con herramientas que ayuden a mejorar y agilizar ciertos procedimientos, principalmente aquellos más demorados o que tiene muchos pasos a seguir. La tecnología es un gran aliado en este tipo de situaciones, pues como se sabe, sus avances han permitido que una gran cantidad de labores puedan ser ejecutadas por medio de dispositivos y sistemas como por ejemplo el software, el cual puede ayudar a reducir las cargas de trabajo y mejorar los procedimientos diarios. Globalbit muestra como el software (o también un método de producción menos complejo) puede ayudar a simplificar los procesos empresariales y de este modo poder mejorar la eficiencia general de las compañías. Indica que el software es una herramienta que permitirá ejecutar ciertas actividades de forma sistemática dentro de las empresas y en diferentes áreas de esta como el área administrativa, comercial, de mercadeo o logística, reduciendo los tiempos de ejecución, automatizando ciertas labores y disminuyendo su dificultad. Es esta la razón principal por la que se puede afirmar que son de gran ayuda para simplificar ciertos procesos. Después de implementar un software a la medida con el fin de reducir o simplificar algunos procesos, la empresa podrá notar una mayor productividad de los empleados, lo que se refleja en procesos realizados automáticamente, en menor tiempo y con menos recursos; brindando así la posibilidad de ejecutar una mayor cantidad de

actividades diariamente, lo que seguramente llevará a un crecimiento exponencial de la empresa.

En ambas revistas indican que procesos complejos ralentiza la productividad por lo tanto la producción y lo viable para tener procesos menos complejos es simplificar los procesos y también indican que reducir o simplificar procesos las empresas notara mayor productividad es decir también mayor producción, por todo lo mencionado en ambas revistas reafirman que la hipótesis que presente sea ACEPTADA, pues La simplificación del método compresión directa, si afecta la producción de dimenhidrinato de 50 mg.

Cuarta variable

Hipótesis Específica 01: El desarrollo de un producto con menos materiales, SI afecta el costo de dimenhidrinato de 50 mg.

En la cuarta hipótesis se tiene que el desarrollo de un producto con menos materiales, NO afecta el costo de dimenhidrinato de 50 mg.

H1: Las medianas son diferentes o Si existe diferencia significativa entre las unidades producidas Pre-Test y las unidades producidas Post Test

El desarrollo de un producto con menos materiales, SI afecta el costo de dimenhidrinato de 50 mg.

Barrera (2004) nos refiere que la disminución de costos implica ejecutar un sistema de mejora continua, no se trata de recortar los costos sino de gestionarlos. La gestión de costos implica controlar los procesos de desarrollo, producción y venta de productos o servicios de buena calidad, al tiempo que trata de disminuir los costos o mantenerlos a niveles objetivos. Así también Grace y Billatos (1992) nos dan a conocer un proceso de rediseño basado en la ingeniería simultánea. Sus enfoques enfatizan el impacto del trabajo en equipo, integrando a clientes y proveedores y diseño de fabricación para mejorar el rendimiento de un producto y disminuir costos. Asimismo, en la revista ESAN nos indica que la disminución de costos es uno de los asuntos más tocados en las compañías. Lo realizan todo el tiempo ya que es un proceso permanente. Esto se debe a que siempre se busca mejorar la rentabilidad de la compañía y en consecuencia la productividad. Es decir, tratar de "hacer más con menos", que es producir más con lo que

se tiene o producir lo mismo con menores gastos. En ambos casos la finalidad es disminuir costos. Una compañía puede disminuir costos por tantas razones: por no tener acceso al crédito, por una caída de las ventas, por falta de liquidez, etc. Y cuando esto pasa el recorte de gastos se da en las áreas de recursos humanos con el despido de los colaboradores, la reestructuración de los procesos de compra, cambios de proveedores, entre otras medidas.

Según los autores y el artículo de la revista la reducción de costos se logra revisando el proceso de desarrollo como un producto o el rediseño del proceso y también hacer más con menos con el objetivo de reducir los costos corrobora que la hipótesis que propuse sea ACEPTADA, pues al desarrollar un producto con menos materiales si afecta a disminuir los costos de dimenhidrinato 50 mg.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

El uso adecuado de la metodología de compresión directa puede alcanzar efectos significativos en todo tipo de procesos de fabricación de dimenhidrinato 50 mg, obteniendo una ventaja competitiva para los laboratorios farmacéuticos.

1. El Proceso estandarizado como parte del estudio, logró aumentar la media de la capacidad de proceso, pasando de 0.71 a 1.63 y tuvo una implicancia sobre esperada pues pasa de “Capacidad del proceso inadecuado. Debe hacerse mejoras” a “La capacidad del proceso satisface completamente las especificaciones”.
2. Las Ventas de dimenhidrinato con respecto a los números de lotes vendidos cambió la media de 20000.05 a 26000.15, y logro una implicancia sustancial al generar mayores ingresos por las ventas.
3. La Producción de dimenhidrinato logró reducir la media de los valores de aceptación, pasando de un promedio de 5.03 a 1.48, y se obtiene una implicancia de muy significativa pues cuanto más llegue el valor a cero (1.48) es un valor de aceptación ideal o perfecta.
4. Los Costos de dimenhidrinato para este caso de estudio, logró mejorar la media de 10486.81 a 9717.30, siendo evidente el ahorro en costos, y la implicancia de aquello se nota con ahorro en los gastos incurridos y aumenta el margen de ganancia por cada lote fabricado.

RECOMENDACIONES

Se recomienda catalogar los datos de los procesos de estudio, todas las variables de entrada y todas las variables de salida, ya que esos datos podrán utilizarse para llevar a cabo el análisis correspondiente y plantear mejoras.

1. Debido a los resultados obtenidos, se recomienda implementar la metodología de compresión directa en los demás procesos productivos de la empresa siguiendo los pasos desarrollados en este estudio.
2. Se recomienda que todo el personal involucrado en el proceso de ventas que se va a mejorar, participe en el proyecto, a través de un focus group con el área de investigación y desarrollo e producción ya que la metodología de compresión directa pone a disposición los productos de manera rápida y oportuna.
3. Se recomienda comenzar con proyectos pilotos, emplear la metodología en un proceso productivo, para un solo tipo de producto terminado o familia de productos terminados, y al lograr resultados, el equipo implementador o de transferencia tecnológica con esta experiencia, puede replicar la metodología de compresión directa en otros productos similares de la familia de tabletas sólidas farmacéuticas.
4. Se recomienda la implementación de la metodología compresión directa en los demás laboratorios farmacéuticos que cuenten con un área de fabricación de sólidos siguiendo los pasos de este estudio para la producción de la familia, tabletas sólidas farmacéuticas.

REFERENCIAS

- Alfaro, C. H. (2012). *Metodología de investigación científica aplicado a la ingeniería*. [Tesis de pregrado. Universidad Nacional del Callao], Callao. Obtenido de https://unac.edu.pe/images/documentos/organizacion/vri/cdcitra/Informes_Final_es_Investigacion/2012/ABRIL/CARLOS%20HUMBERTO%20ALFARO%20ODRIGUEZ%20-%20FIEE.pdf
- Alva, N. F. (2002). *Evaluacion del cambio de formulacion y mejora del procedimiento de fabricacion de tabletas de Hsiocina-N-Butil Bromuro de 10 mg*. Lima - Perú: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Obtenido de https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/2325/Alva_bn.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Aragón, I. (2009). *Relación entre la cesión de fármacos formulados en matrices poliméricas de solubilidad*. [Tesis de Doctorado. Universidad Alacalá], Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica, España. Obtenido de <https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/9741/Tesis%20ARAGON%20VALOR%20ISABEL%20NADIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Artalejo, B., Bamio, A., Fauli, C., & Del pozo, A. (1998). Comportamiento y evaluación de los lubricantes. *Ciencia Farmacéutica.*, 8(2), 59-68.
- Aulton, M. E. (1988). *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. (2da edición)*. Madrid: Elsevier. Obtenido de <https://es.scribd.com/document/413058350/Aulton-Farmacia-La-Ciencia-Del-Disenio-de-Formas-Farmaceuticas>
- Barrera, V. (2004). *Encontrando salidas para reducir los costos*. Ecuador: Graffier.
- Connors, K. A., Amidon, G. L., & Kennon, L. L. (1986). Stability Calculations. En Niley—Interscience, *Chemical stability of Pharmaceuticals* (págs. 08-33). Ed: Niley—Interscience.
- Cornejo, L., & Cordero, M. J. (2012). *Evaluacion de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa*. Lima-Perú: Facultad de Farmacia y Bio Química. Obtenido de https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/1061/Cornejo_tl.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- Cueva, V. (2012). *Aplicación de la espectroscopia NIR para la determinación de parámetros críticos en la fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica*. [Tesis de Doctorado. Universidad Autónoma de Barcelona], Departamento de Química, Barcelona-España. Obtenido de <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/107849/recm1de1.pdf>
- Diez, J., & Abreau, J. L. (2009). Impacto de la capacitación interna en la productividad y estandarización de procesos productivos: un estudio de caso. *Daena: International Journal of Good Conscience*, 4(2), 97-144. Obtenido de <http://www.spentamexico.org/v4-n2/4%282%29%2097-144.pdf>
- Duran, D. (2011). *Análisis físicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica*. [Tesis de pregrado. Universidad de Carabobo], Venezuela.
- Fauli, C. (1993). *Tratado de farmacia Galénica*. Madrid: Luzan 5: SA.
- Ferrero, M., Jiménez-Castelalnos, M., Muñoz, N., & Miño, A. J. (1997). Excipientes de Comprimidos: Disgregantes.ii. Efecto del Proceso de Elaboración y de los Distintos Excipientes en la Disgregación de Comprimidos. *Ciencia farmacéutica*, Vol. 7(Núm. 1), 3-11.
- Fomentini, E. A. (2007). *Determinación de estándares de producción por medio de tiempos con cronómetro y balanceo de línea en la empresa confejeans*. [Tesis de pregrado. Universidad Tecnológica de Pereira. Colombia.
- García, J. P. (2015). *Diseño de Sistemas Productivos y Logísticos*. Universidad Politécnica de Valencia.
- García, M., & Santos, M. J. (1993). *Formas orales sólidas (I, II, III)*. Monografías Galénicas. Laboratorio Glaxo.
- Gennaro, A. (1998). *Remington: Farmacia*. Editorial Médica Panamericana.
- Gennaro, A. R. (2003). *Remington Ciencia Farmacéutica. Vol 1. (20va Ed.)*. Estados Unidos: Médica Panamericana. Obtenido de <https://books.google.com.pe/books?id=Av4IIsyH-qcC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
- Goodman, G. (1996). *Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: Mac Graw Hill.
- Grace, D., & Billatos, S. (1992). *Application of Concurrent Engineering in the Redesign Process*, *Journal of Design for Manufacture*. USA: ASME.

- Guerra, W. (2013). *Diseño y evaluación in vitro de comprimidos de liberación sostenida de ibuprofeno usando matrices hidrofílicas e hidrofóbicas*. [Tesis de Maestría. Universidad Autónoma Nuevo León] , México. Obtenido de <http://eprints.uanl.mx/3496/1/1080256699.pdf>
- Guglielmetti, P. (1998). La gestión de la capacitación en las organizaciones. Pautas metodológicas. En M. D. SALUD., *La gestión de la capacitación en las organizaciones. Conceptos básicos* (págs. 7-18). Lima-Perú: MINSA. Obtenido de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1732.pdf>
- Harley, N. H. (1986). Comparing cadon dau;:i;er dosimetric and risk model. En: Gammage RB, Kaye SV, eds. Indoor air and human health: proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium. *Knoxville, Tennessee. Chelse: Chelse*, 69-78.
- Hernández, F. (1964). *Notas galénicas. Comprimidos*. (N. Ignacio, Trad.) Basilea - Suiza: Laboratorios Roche. Obtenido de https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n6_NotasGalenicas.pdf
- Hernández, J. (2007). *Determinación de estándares de producción por medio de tiempos con cronómetro y balanceo de línea en la empresa confejeans*. [Tesis de pregrado. Universidad Tecnológica de Pereira] , Colombia.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. Mc Graw Hill Education.
- Higby, G. (2003). *Historia de la farmacia*. . Maryland, USPC.
- Jácome, A. (2008). *La historia de los Medicamentos*. Kimpress.
- Jota, A. (2016). *Estabilidad acelerada de tabletas de albendazol 200 mg*. Huamanga - Perú: Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Obtenido de <https://1library.co/document/z3n669mq-estabilidad-acelerada-tabletas-albendazol-mg-lima.html>
- Larsen, H. (1977). *Physici - chemical and technological aspect of granulation techniques. Formulation and prenaration of dasece forms*. (E.—H. B. Press, Ed.) Nueva York, Oxford.: Ed.: Jones. Poldernan.
- Levey, M. (1959). *Chemistry and Chemical Technology in Ancient Mesopotamia. Amsterdam, Holland*. Elsevier.
- Lieberman, H. A., Lachman, L., & Schwartz, J. B. (1989). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Volume 1. second edition*. New York: Marcel Dekker.
- Martins, E. (2000). Propiedades reológicas aplicables a tecnología de formas farmacéuticas sólidas. *Fármacos & Medicamentos*.

- Molina, L. P., & Ramirez, J. M. (2007). *Diseño y desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de diltiazem 60 mg*. Lima - Perú: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Obtenido de https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/1107/Molina_rl.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Molina, N. (2014). *Modelo de mejora en los procesos de fabricación, empresa farmacéutica Mexicana*. Mexico: Sección De Estudios de Posgrado e Investigación. Obtenido de <https://docplayer.es/5576862-Instituto-politecnico-nacional.html>
- Pinillos, J. F., & Lopera, C. M. (2009). Elaboración de una formulación farmacéutica a través de un diseño experimental de mezclas. *Vitae*, 16(3), 338-353. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042009000300008
- Puebla, M. (2013). *Estudio de la influencia de parámetros tecnológicos y de formulación sobre la liberación de teofilina en comprimidos matriciales lipídicos*. España: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Obtenido de [<http://hdl.handle.net/10481/23783>
- Remington FARMACIA. (1998). Argentina: Medica panamericana.
- Riddle, J. (1985). *Dioscorides on Pharmacy and Medicine*. Austin: University of Texas Press.
- Rocha, H., Cuadro, J. E., & Mora, C. E. (2013). Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea. Universidad Colombia. Colombia. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, Vol. 42(Núm 2), 90-214. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a03.pdf>
- Rodríguez, I. (2017). *Control de proceso en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg tableta con recubierta entérica*. Lima - Perú: Escuela Academico Profesional de Farmacia y Bioquímica. Obtenido de <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2504/TESIS%20Rodriguez%20Ireny.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Rodriguez, J. (2002). *Estudios de sistemas y procedimientos administrativos (3ra ed.)*. Mexico: Cengage Learning Latinoamérica.
- Rodriguez, M. (2006). *El metodo*. Colombia: MR. NORMA.

- Rojas, E., & Bances, K. (2017). *Propuesta de rediseño de procesos para la mejora de la gestión en la empresa Llanqui Cine + Medios EIRL*. [Tesis de pregrado. Universidad Católica Santo Toribio Mogrovejo].
- Rowe, R., & Sheske, P. (2005). *The handbook of pharmaceutical excipients*. (5ta ed.) . Editorial APHA. USA.
- Rudnic, E. M., & Schawrtz, J. V. (2003). Formas Farmacéuticas Orales sólidas. En A. R. Gennaro, *Remington Farmacia*. (20ava ed.). Buenos Aires-Argentina: Editorial Medico Panamericana.
- Sánchez, H., Reyes, C., & Mejía, K. (2018). *Manual de términos en investigación científica, tecnológica y humanística*. Universidad Ricardo Palma. Vicerrectorado de Investigación.
- Sigerist, H. (1961). *Sigerist Beeson, N. ed. Henry E. Sigerist: autobiographical writings*. Mc Gill University.
- Steiger, W. (2012). *Elaboración de un manual para el estudio de factibilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas solidas en la industria farmacéutica guatemalteca*. [Tesis de Maestría. Universidad San Carlos de Guatemala] , Guatemala. Obtenido de <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/MAIES100.pdf>
- Torres, J. (18 de julio de 2005). Enfoques para la medición del impacto de la Gestión del Capital Humano en los resultados de negocio. *Pensamiento&gestión*(18), 151-176. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/646/64601807.pdf>
- Verau, F. J. (2019). *Influencia de cospovidona en el desarrollo de comprimidos de atorvastatina cálcica 20 mg*. Trujillo - Perú: Facultad de Farmacia y Bioquímica. Obtenido de <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/13420/Vereau%20Reyes%20Fanny%20Judhit.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Viscasillas, A. (2008). *Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo coproced product para compresión directa*. Barceloma. España.: Departament de Farmacia I Tecnologia Farmacéutica. Obtenido de https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1616/AVC_TESIS.pdf
- Werther, W. B., & Davis, K. (2008). *Administración de personal y de Recursos Humanos. El capital humano de las empresas*. Mac Graw Hill. Obtenido de <http://up-rid2.up.ac.pa:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1557/ADMINISTRACI>


%C3%93N%20DE%20RECURSOS%20HUMANOS-
WERTHER.pdf?sequence=1&isAllowed=y

ANEXOS

Anexo 1: Declaración de Autenticidad

	Universidad Ricardo Palma	Escuela de Posgrado
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO		
DECLARACIÓN DEL GRADUANDO		
Por el presente, el graduando: <i>(Apellidos y nombres)</i>		
GUERRERO ZELA CESAR PLACIDO		
en condición de egresado del Programa de Posgrado:		
INGENIERIA INDUSTRIAL		
deja constancia que ha elaborado la tesis intitulada:		
EFFECTOS DEL MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE COMPRESIÓN DIRECTA SOBRE LOS PROCESOS DE LA FABRICACIÓN DE TABLETAS DE DIMENHIDRINATO DE 50 MG EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LIMA METROPOLITANA		
<p>Declara que el presente trabajo de tesis ha sido elaborado por el mismo y no existe plagio/copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica, de investigación, profesional o similar.</p> <p>Deja constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no ha asumido como suyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de la Internet.</p> <p>Asimismo, ratifica que es plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asume la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento y es consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.</p> <p>En caso de incumplimiento de esta declaración, el graduando se somete a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y los dispositivos legales vigentes.</p>		
		01-09-2021
Firma del graduando		Fecha

Anexo 2: Autorización de consentimiento para realizar la investigación

	Universidad Ricardo Palma	Escuela de Posgrado				
AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR LA INVESTIGACIÓN						
DECLARACIÓN DEL RESPONSABLE DEL AREA O DEPENDENCIA DONDE SE REALIZARA LA INVESTIGACIÓN						
Dejo constancia que el área o dependencia que dirijo, ha tomado conocimiento del proyecto de tesis titulado:						
EFFECTOS DEL MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE COMPRESIÓN DIRECTA SOBRE LOS PROCESOS DE LA FABRICACIÓN DE TABLETAS DE DIMENHIDRINATO DE 50 MG EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LIMA METROPOLITANA						
el mismo que es realizado por el Sr./Srta. Estudiante (Apellidos y nombres):						
GUERRERO ZELA CESAR PLACIDO						
, en condición de estudiante - investigador del Programa de:						
INGENIERIA INDUSTRIAL						
Así mismo señalamos, que según nuestra normativa interna procederemos con el apoyo al desarrollo del proyecto de investigación, dando las facilidades del caso para aplicación de los instrumentos de recolección de datos.						
En razón de lo expresado doy mi consentimiento para el uso de la información y/o la aplicación de los instrumentos de recolección de datos:						
Nombre de la empresa:	BIOCHEMICAL	<table border="1"><tr><td>Autorización para uso del nombre de la Empresa en el Informe Final</td><td>SI</td></tr><tr><td></td><td><input checked="" type="checkbox"/></td></tr></table>	Autorización para uso del nombre de la Empresa en el Informe Final	SI		<input checked="" type="checkbox"/>
Autorización para uso del nombre de la Empresa en el Informe Final	SI					
	<input checked="" type="checkbox"/>					
Apellidos y Nombres del Jefe/Responsable del área:	Cargo del Jefe/Responsable del área:					
MALPARTIDA VEGA ALFREDO	JEFE PRODUCCION					
Teléfono fijo (incluyendo anexo) y/o celular:	Correo electrónico de la empresa:					
947316903	amalpartidav@gmail.com					
 Firma	01-09-2021 Fecha					

Anexo 3: Matriz de consistencia

Problema principal	Objetivo general	Hipótesis general	Variable independiente	Indicador V.I.	Variable dependiente	Indicador V.D.
¿Qué efectos tiene la implementación del método de producción de compresión directa sobre el proceso de fabricación de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg?	Implementar el método de producción de compresión directa para comprobar sus efectos en el proceso de fabricación de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.	La implementación del método de producción de compresión directa sí afecta el proceso de fabricación de tabletas de dimenhidrinato de 50 mg.	Método de producción de compresión directa	--	Proceso de fabricación de las tabletas	--
Problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis específicas				
¿De qué manera la capacitación al personal en el método de compresión directa afectará la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrinato de 50 mg?	Determinar el efecto de la capacitación del personal en el método de producción de compresión directa sobre la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrinato de 50 mg.	La capacitación del personal en el método de producción de compresión directa sí afecta la cantidad de procesos estandarizados de dimenhidrinato de 50 mg.	Capacitación al personal en el método de compresión directa.	Si/no	Procesos estandarizados.	Cantidad de procesos estandarizados por mes.
¿De qué manera el rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial afectará las ventas de dimenhidrinato de 50 mg?	Determinar el efecto del rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial sobre las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.	El rediseño del proceso de fabricación de tabletas del área comercial, si afecta las ventas de dimenhidrinato de 50 mg.	Proceso de fabricación de tabletas del área comercial.	Si/no	Ventas de dimenhidrinato mg.	Número de lotes vendidos de dimenhidrinato 50 mg por mes.
¿De qué manera el método de compresión directa de producción, afectará la producción de dimenhidrinato de 50 mg?	Determinar el efecto de simplificar el método de compresión directa de producción sobre la producción de dimenhidrinato de 50 mg.	La simplificación del método de compresión directa, si afecta la producción de dimenhidrinato de 50 mg.	Método de compresión directa.	Si/no	Producción de dimenhidrinato mg.	Número de lotes fabricados por mes.

¿De qué manera el desarrollo de un producto con menos materiales, afectará el costo de dimenhidrinato de 50 mg?	Determinar el efecto de desarrollar un producto con menos materiales sobre el costo de dimenhidrinato de 50 mg.	El desarrollo de un producto con menos materiales, si afecta el costo de dimenhidrinato de 50 mg.	Producto con menos materiales.	Si/no	Costos de dimenhidrinato mg.	Costos de fabricación por lote.
---	---	---	--------------------------------	-------	------------------------------	---------------------------------

Anexo 4: Formato o protocolo de los instrumentos que utilizará

FOMATO PRD				Versión: 01
Subvariable Dependiente	Indicador VD	Indicador Numérico	Categoría	Descripción
Procesos estandarizados	Cantidad de procesos estandarizados	$C_p < 1.0$	DEFICIENTE	-Ausencia de cantidad de procesos estandarizados.
		$1.33 > C_p \geq 1.0$	ACEPTABLE	-Cantidad mediana de procesos estandarizados.
		$C_p \geq 1.33$	EXCELENTE	-Cantidad esperada de procesos estandarizados.
Ventas de dimenhidrinato 50 mg	Numero de lotes vendidos de dimenhidrinato	S/. 50.000,00	ACEPTABLE	-Valor de venta adecuada de lotes de dimenhidrinato.
		Mayor a S/. 55.000,00	SOBRESALIENTE	-Valor de venta esperada de lotes de dimenhidrinato.
		Mayor a S/. 100.000,00	EXCELENTE	-Valor de venta sobre esperada de lotes de dimenhidrinato.
Producción de dimenhidrinato 50 mg	Número de lotes fabricados	12	ACEPTABLE	-Número de lotes adecuados fabricados.
		13-16	SOBRESALIENTE	-Número de lotes esperados fabricados.
		17-20	EXCELENTE	-Número de lotes sobre esperados fabricados.
Costos de dimenhidrinato 50 mg	Costos de fabricación por lote	HASTA S/. 10.650,00	ACEPTABLE	-Costos de fabricación adecuada por lote.
		DESDE S/. 8.700,00	EXCELENTE	-Costos de fabricación sobre esperado por lote.

Nota: según anexo 2.1 el logo de la empresa no se evidenciará nítidamente por confidencialidad

Anexo 5: Ficha de datos de seguridad de Dimenhidrinato

Ficha de datos de seguridad
según 1907/2006/CE, Artículo 31

página: 1/4
fecha de impresión 09.11.2015
Revisión: 25.07.2014

1 Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa

Identificador del producto

Nombre comercial: **Dimenhidrinato**

Número del artículo: J63718

Número CAS:

523-87-5

Número CE:

206-350-8

Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados.

Uso identificado: SU24 Investigación y desarrollo científicos

Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad

Fabricante/distribuidor:

Alfa Aesar

Thermo Fisher Scientific Chemicals, Inc.

30 Bond Street

Ward Hill, MA 01835-0099

Tel: 800-343-0660

Fax: 800-322-4757

Email: tech@alfa.com

www.alfa.com

Área de información: Departamento de seguridad del producto

Teléfono de emergencia:

Durante el horario normal (de lunes a viernes de 8 am a 7 pm, hora), llame al (800) 343-0660. Después de horas de oficina, llame Carechem 24 al (866) 928-0789.

2 Identificación de los peligros

Clasificación de la sustancia o de la mezcla

 GHS07

Tox. ag. 4 H302 Nocivo en caso de ingestión.

Clasificación con arreglo a la Directiva 67/548/CEE o Directiva 1999/45/CE

 Xn: Nocivo

Ficha de datos de seguridad
según 1907/2006/CE, Artículo 31

página: 2/4
fecha de impresión 09.11.2015
Revisión: 25.07.2014

Nombre comercial: **Dimenhidrinato**

(se continúa en página 1)

5 Medidas de lucha contra incendios

Medios de extinción

Sustancias extintoras adecuadas:

CO₂, polvo de extinción o chorro de agua chispeante. Combatir incendios mayores con chorro de agua chispeante o espuma resistente al alcohol.

Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla

Si este producto está involucrado en un incendio, el siguiente puede ser liberado:

Monóxido de carbono y dióxido de carbono

Oxidos azoico (NO_x)

Cloruro de hidrógeno (HCl)

Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios

Equipo especial de protección:

Llevar puesto aparato de protección de respiración independientemente del aire ambiental

Llevar puesto traje de protección completa

6 Medidas en caso de vertido accidental

Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

Llevar puesto equipo de protección. Mantener alejadas las personas sin protección.

Asegurarse de que haya suficiente ventilación.

Precauciones relativas al medio ambiente: No dejar introducirse al alcantarillado o las aguas.

Métodos y material de contención y de limpieza: Desechar el material contaminado como vertido según ítem 13.

Prevención de riesgos secundarios: No requiere medidas especiales.

Referencia a otras secciones

Las informaciones para una manipulación segura, véase capítulo 13.

Ver capítulo 8 para mayor información sobre el equipo personal de protección.

Para mayor información sobre cómo desechar el producto, ver capítulo 13.

7 Manipulación y almacenamiento

Manejo:

Precauciones para una manipulación segura

Mantener el depósito cerrado de forma estática.

Almacenar, en envases bien cerrados, en un ambiente seco y fresco.

Asegurar suficiente ventilación/aspiración en el puesto de trabajo.

Prevención de incendios y explosiones: No se dispone de información.

Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades

Ficha de datos de seguridad
según 1907/2006/CE, Artículo 31

página: 4/4
fecha de impresión 09.11.2015
Revisión: 25.07.2014

Nombre comercial: **Dimenhidrinato**

(se continúa en página 3)

Precauciones particulares para los usuarios

No aplicable.

Transporte a granel con arreglo al anexo II del Convenio Marpol 73/78 y del

Código IBC

No aplicable.

"Reglamentación Modelo" de la UNECE:

-

15 Información reglamentaria

Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla

Distinción según las directrices de la CEE:

Letra distintiva y denominación de peligro del producto:

 Xn Nocivo.

Frases-R:

22 Nocivo por ingestión.

Frases-S:

36 Úsese indumentaria protectora adecuada.

60 Elimínese el producto y su recipiente como residuos peligrosos.

Reglamento nacional:

Indicaciones sobre las limitaciones de trabajo:

Tener en cuenta las limitaciones de empleo para los jóvenes.

Uso restringido a personas técnicamente cualificadas.

Clase de peligro para el agua: CPA 1 (autoclaseificación): poco peligroso para el agua.

Demás disposiciones, limitaciones y decretos prohibitivos

Sustancias altamente preocupantes (SVHC) según REACH (CE) N.º 1907/2006. La sustancia no está en la lista

Evaluación de la seguridad química: Una evaluación de la seguridad química no se ha llevado a cabo.