



**Programa de Doctorado en
FARMACIA**

**DESARROLLO DE FORMULACIONES
GALÉNICAS DE AZITROMICINA Y
LOPERAMIDA**

Tesis Doctoral presentada por

ALEJANDRO BLASCO BARBERO

Directores:

DR. GUILLERMO TORRADO DURÁN

DRA. M. ÁNGELES PEÑA FERNÁNDEZ

Alcalá de Henares, 2021

AGRADECIMIENTOS

Me siento afortunado por estar rodeado de buenas personas y por tener mucho que agradecer.

A los Dres. Don Guillermo Torrado Durán y Doña M^a Ángeles Peña Fernández por canalizar mi sed de nuevos retos y por representar un modelo de profesionalidad al cual aspiro.

Al Dr. Don Ángel Abarca Pascual por su dedicación y tiempo.

A la Dra. Doña Norma Sofía Torres Pabón por su bondad, entusiasmo y predisposición.

A Don Martín Alonso Martos por su excelencia, ayuda técnica y eficacia.

Por extensión al Departamento de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá por su trato tan amable y cercano en todos estos años.

A mis compañeros de Milicia porque con su abnegación y entrega me han apoyado en todo momento a lo largo del camino para hacer realidad cualquier proyecto.

A mis amigos de siempre, desde mi infancia a madurez, por no fallarme nunca.

A mi familia por darme las herramientas necesarias para afrontar esta vida con libertad y optimismo.

RESUMEN

Este trabajo propone el diseño, desarrollo, elaboración y evaluación de un nuevo comprimido bucodispersable de Loperamida hidrocloreto (CBD-LH), con especial énfasis en los estudios de disgregación y disolución. El objetivo principal es facilitar la adherencia al tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica que puede sufrir el combatiente en diversos entornos hostiles, en combinación con un antibiótico, la Azitromicina (AZM). Para ello se prepararon CBD-LH mediante el método de compresión directa, desde el desarrollo galénico hasta su escalado industrial, gracias a acciones estratégicas y de soporte entre el Laboratorio Farmacéutico de las Fuerzas Armadas Españolas y el Departamento de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá, con la propuesta última de un sistema de gestión basado en «Lean manufacturing» para mantener y mejorar la línea de fabricación industrial.

Los CBD-LH seleccionados, «fórmula propuesta nº14 y nº15», cumplieron con las pautas exigidas en la Farmacopea en cuanto a dureza, variación de peso, espesor, friabilidad, contenido de fármaco, tiempo de humectación, porcentaje de absorción de agua, tiempo de desintegración y perfil de disolución in vitro, con la garantía de estudios de estabilidad de más de 20 meses. Destacó la «fórmula propuesta nº15» como la opción más idónea, al obtener mejores resultados en su caracterización físico-química. Por su parte, la compatibilidad del fármaco con los excipientes seleccionados se comprobó mediante estudios por calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y microscopía electrónica de barrido (SEM), lo que consigue garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento obtenido.

Así mismo, se desarrollaron y validaron dos métodos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), siendo en ambos casos aplicados a medicamentos civiles. El primero de ellos para los CBD-LH desarrollados representando una herramienta para el aseguramiento de su calidad y seguridad en las distintas etapas de su desarrollo, y en el producto intermedio, incluido el estudio de estabilidad del producto terminado. El segundo de ellos

para comprimidos de AZM militares como herramienta para el control en producto terminado.

ABSTRACT

This work proposes the design, development, manufacturing and evaluation of novel oral disintegrating tablets (ODTs) of loperamide HCl (CBD-LH), with special emphasis on disintegration and dissolution studies. The main goal was augmenting the adherence to symptomatic treatment of acute nonspecific diarrhea in soldiers who are exposed to diverse kinds of hostile environments, in combination with an antibiotic, Azithromycin (AZM).

ODTs were prepared by the direct compression method from galenic development to the industrial scale technique, thanks to strategic and support actions between the Spanish Army Force Lab and the Department of Biomedical Sciences. A «Lean manufacturing» management system due to an industrial manufacturing line was also proposed to maintain and improve the industrial manufacturing line.

Selected CBD-LH, «proposed formula nº14 and nº15», complied with the guidelines required in the Pharmacopoeia in terms of hardness regarding hardness, weight variation, thickness, friability, drug content, wetting time, percentage of water absorption, disintegration time, and in vitro dissolution profile with the guarantee of stability studies of more than 20 months. ODT «proposed formula nº15», was the most suitable option, as it obtained better results in its physical-chemical characterization. For its part, the compatibility of the drugs with the selected excipients was verified by differential scanning calorimetry (DSC), Fourier transform infrared spectrophotometry (FT-IR) and scanning electron microscopy (SEM) studies, which ensures the quality, safety and efficacy of the drug obtained.

Likewise, two methods were developed and validated using high performance liquid chromatography (HPLC), in both cases applied also to civil drugs. The first one for the CBD-LH developed representing a tool for the assurance of its quality and safety in the different stages of its development, and in the intermediate product, including the stability study of the finished product. The second one for military AZM tablets as a tool to control the finished product.

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	2
I.1.1. Estructura química y clasificación de macrólidos: Azitromicina.	2
I.1.2. Propiedades farmacodinámicas de la Azitromicina.	6
I.1.2.1. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana.....	6
I.1.3. Propiedades farmacocinéticas de la Azitromicina de administración oral.....	10
I.1.3.1. Absorción.....	10
I.1.3.2. Distribución.	11
I.1.3.3. Eliminación.....	12
I.1.4. Reacciones adversas.....	13
I.1.5. Interacciones.	14
I.1.6. Sobredosis.....	15
I.1.7. Usos clínicos.	16
I.1.8. Características analíticas del principio activo Azitromicina.....	18
I.1.8.1. Características.....	18
I.1.8.2. Identificación.....	18
I.1.8.2.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (2.2.24).	18
I.1.8.3. Ensayos.....	18
I.1.8.3.1. Disolución S.....	18
I.1.8.3.2. Aspecto de la disolución.....	18
I.1.8.3.3. pH (2.2.3).....	18
I.1.8.3.4. Rotación óptica específica (2.2.7).....	19
I.1.8.3.5. Sustancias relacionadas. Cromatografía de líquidos (2.2.29).....	19
I.1.8.3.6. Metales pesados (2.4.8).....	21
I.1.8.3.7. Agua (2.5.12).....	22

I.1.8.3.8. Cenizas sulfúricas (2.4.14).....	22
I.1.8.4. Valoración.	22
I.1.8.5. Conservación.....	23
I.1.8.6. Impurezas.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	25
I.2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	28
I.2.1. Estructura química y clasificación de antidiarreicos: Loperamida.	28
I.2.2. Propiedades farmacodinámicas de la Loperamida.	32
I.2.2.1. Mecanismo de acción.....	32
I.2.3. Propiedades farmacocinéticas de la Loperamida.	33
I.2.3.1. Absorción.....	33
I.2.3.2. Distribución.	33
I.2.3.3. Eliminación.....	34
I.2.4. Reacciones adversas.....	34
I.2.5. Interacciones.	35
I.2.6. Sobredosis.....	37
I.2.7. Usos clínicos.	38
I.2.8. Características analíticas del principio activo (LHCl).....	39
I.2.8.1. Características.....	40
I.2.8.2. Identificación.....	40
I.2.8.2.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (2.2.24).....	40
I.2.8.3. Ensayos.....	40
I.2.8.3.1. Sustancias relacionadas. Cromatografía de líquidos (2.2.29).....	40
I.2.8.3.2. Pérdidas por desecación (2.2.32).....	42
I.2.8.3.3. Cenizas sulfúricas (2.4.14).....	42

I.2.8.4. Valoración.....	42
I.2.8.5. Conservación.....	43
I.2.8.6. Impurezas.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44
I.3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DIARREA AGUDA INESPECÍFICA EN ZONA DE OPERACIONES: LOPERAMIDA Y AZITROMICINA.....	48
I.3.1. Introducción.....	48
I.3.2. Diarrea aguda inespecífica.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	64
I.4. APLICACIÓN METODOLOGÍA LEAN MANUFACTURING EN UNA LÍNEA DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE LOPERAMIDA HIDROCLORURO.....	70
I.4.1. Introducción.....	70
I.4.2. Sistema de calidad farmacéutico (SCF).....	73
I.4.3. Lean manufacturing aplicado en proceso industrial de fabricación de comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreuro un sistema de calidad farmacéutico basado en integración de sistemas.....	85
BIBLIOGRAFÍA.....	116
II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	123
II.1 OBJETIVOS.....	124
II.2. PLAN DE TRABAJO.....	129
BIBLIOGRAFÍA.....	133
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	135
III.1. MATERIALES, EQUIPOS E INSTRUMENTOS.....	136
III.1.1. Reactivos.....	136
III.1.1.1. Reactivos empleados en el desarrollo de método analítico para determinación de Azitromicina dihidrato por método HPLC.....	136
III.1.1.2. Reactivos empleados en el desarrollo de método analítico para determinación de Loperamida hidrocloreuro por método HPLC.....	136

III.1.1.3. Reactivos empleados para la preparación de saliva artificial.	136
III.1.2. Soluciones.	137
III.1.2.1. Soluciones empleadas en el desarrollo de método analítico para determinación tanto de Azitromicina dihidrato como Loperamida hidrocloreuro por método HPLC.	137
III.1.3. Materias primas.	137
III.1.3.1. Materias primas empleadas en el desarrollo de método analítico para determinación de Azitromicina dihidrato mediante la técnica HPLC.	137
III.1.3.2. Materias primas empleadas en el desarrollo galénico de Loperamida hidrocloreuro.	138
III.1.3.3. Características principales de la materia prima.	139
III.1.3.3.1. Aerosil® o dióxido de sílice coloidal.	139
III.1.3.3.2. Almidón glicolato sódico tipo A.	140
III. 1.3.3.3. Almidón de maíz y almidón de maíz pregelatinizado.	142
III. 1.3.3.4. Carmín de índigo.	142
III. 1.3.3.5. Celulosa microcristalina.	143
III.1.3.3.6. Ciclamato sódico.	144
III.1.3.3.7. Croscarmelosa sódica.	145
III.1.3.3.8. Crospovidona.	147
III.1.3.3.9. Dióxido de titanio.	148
III.1.3.3.10. Estearato magnésico.	150
III.1.3.3.11. Estearil fumarato sódico de sodio.	151
III.1.3.3.12. Extracto de anís.	152
III.1.3.3.13. Hidrogenofosfato de calcio anhidro.	152
III.1.3.3.14. Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato.	154
III.1.3.3.15. Hidroxipropil celulosa.	155
III.1.3.3.16. Hidroxipropil metil celulosa.	156

III.1.3.3.17. Lauril sulfato de sodio.....	158
III.1.3.3.18. Manitol.....	159
III.1.3.3.19. Mentol.....	161
III.1.3.3.20. Polisorbato 80.	162
III.1.3.3.21. Sacarina sódica.	163
III.1.3.3.22. Talco.....	165
III.1.3.3.23. Xilitol.	166
III.1.4. Equipos e instrumentos.....	168
III.1.4.1. Etapas comprendidas desde el desarrollo galénico al escalado industrial del comprimido bucodispersable de Loperamida hidrocloreuro.	168
III.2. MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN.....	177
III.2.1. Métodos de caracterización física de materias primas y producto terminado en comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreuro.	177
III.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	177
III.2.1.2. Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).....	179
III.2.1.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	180
III.2.2. Métodos de elaboración y ensayos de comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreuro y su comparación con comprimidos bucodispersables de Loperamida comercial.	181
III.2.2.1. Fases del proceso.....	181
III.2.2.1.1. Proceso de pesada.	181
III.2.2.1.2. Proceso de tamizado.	182
III.2.2.1.3. Proceso de mezclado.	182
III.2.2.1.4. Proceso de compresión.....	184
III.2.2.2. Caracteres organolépticos.....	185
III.2.2.2.1. Palatabilidad.....	185
III.2.2.3. Caracteres geométricos.....	187

III.2.2.3.1. Altura.....	187
III.2.2.3.2. Diámetro.....	187
III.2.2.4. Características farmacotécnicas.....	187
III.2.2.4.1. Uniformidad de contenido.....	187
III.2.2.4.2. Uniformidad de masa.....	188
III.2.2.4.3. Friabilidad.....	188
III.2.2.4.4. Dureza.....	189
III.2.2.4.5. Ensayo de disgregación.....	189
III.2.2.4.6. Ensayo de disgregación en saliva artificial.....	189
III.2.2.4.7. Contenido en humedad.....	190
III.2.2.4.8. Ensayo de disolución.....	190
III.2.2.4.9. Estudio de divisibilidad.....	190
III.2.2.5. Identificación.....	191
III.2.2.5.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	191
III.2.3. Métodos de caracterización fármaco-técnica y ensayo de producto terminado en comprimidos de Azitromicina DEF y Azitromicina comercial.....	191
III.2.3.1. Características geométricas.....	191
III.2.3.1.1. Altura.....	192
III.2.3.1.2. Longitud y anchura.....	192
III.2.3.2. Características farmacotécnicas.....	192
III.2.3.2.1. Uniformidad de contenido.....	192
III.2.3.2.2. Uniformidad de masa.....	192
III.2.3.2.3. Friabilidad.....	192
III.2.3.2.4. Dureza.....	193
III.2.3.2.5. Ensayo de disgregación.....	193

III.2.3.2.6. Ensayo de disolución.	193
III.2.3.2.7. Contenido en humedad.	193
III.2.3.2.8. Estudio de divisibilidad.	193
III.2.3.3. Identificación.....	194
III.2.3.3.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	194
BIBLIOGRAFÍA.....	195
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	203
IV.1. INTRODUCCIÓN.	204
IV.2. COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE DE LOPERAMIDA HIDROCLORURO (CBD-LH).....	208
IV.2.1. CBD-LH: Desde etapa de preformulación hasta el escalado industrial.	208
IV.2.1.1. Preformulación.....	208
V.2.1.2. Formulación.....	213
IV.2.1.3. Escala piloto.	248
IV.2.1.4. Escala Industrial.	256
IV.2.2. Métodos de caracterización y cuantificación.....	263
IV.2.2.1. Métodos de caracterización física de materias primas y producto terminado en comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreuro.	263
IV.2.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).	263
IV.2.2.1.2. Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).	269
IV.2.2.1.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM).	274
IV.2.3. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH.....	279
IV.2.3.1. Preparación muestra API Loperamida.....	280
IV.2.3.2. Preparación muestras a partir de producto terminado CBD-LH.	280
IV.2.3.4. Validación método analítico.....	281
IV.2.3.5. Método HPLC aplicado en etapa de formulación.....	293

IV.2.3.6. Método HPLC aplicado en etapa de escalado piloto.....	294
IV.2.3.7. Método HPLC aplicado en etapa de escalado industrial.	295
IV.2.3.8. Método HPLC aplicado en estudio de estabilidad.	297
IV.2.4. Métodos de elaboración y ensayos de CBD-LH y su comparación con CBD-LH comercial.....	299
IV.2.4.1. Estudio caracteres geométricos.....	300
IV.2.4.2. Estudio caracteres organolépticos.....	302
IV.2.4.3. Ensayos farmacotécnicos.	303
IV.2.4.3.1. Uniformidad de masa.	303
IV.2.4.3.2. Uniformidad de contenido.....	306
IV.2.4.3.3. Friabilidad.....	307
IV.2.4.3.4. Dureza.	308
IV.2.4.3.5. Disolución.....	309
IV.2.4.3.6. Disolución en saliva artificial.	310
IV.2.4.3.7. Disgregación.....	312
IV.2.4.3.8. Contenido en humedad.....	313
IV.2.4.3.9. Divisibilidad.	313
IV.3. COMPRIMIDO DE AZITROMICINA DEF (CAZMDEF).....	316
IV.3.1. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CAZMDEF.	316
IV.3.1.1. Preparación Disolución Patrón AZM 500 ppm y Disolución CAZMCIV.....	318
IV.3.1.2. Preparación del tampón fosfato a pH 6,8.	322
IV.3.1.3. Preparación de disolución madre 10000 ppm AZITROMICINA API.	323
IV.3.1.4. Preparación de concentraciones a partir de la disolución madre.....	323
IV.3.1.5. Primera preparación de viales de las muestras de CAZMCIV y CAZMDEF.	324
IV.3.1.6. Segunda preparación de viales de las muestras de CAZMCIV y CAZMDEF y lecturas.....	326

IV.3.1.7. Preparación las tres líneas de disolución para la obtención de muestras. ...	330
IV.3.1.8. Validación del método HPLC.....	334
IV.3.2. Métodos de caracterización fármaco-técnica y ensayo de producto terminado en CAZMDEF y CAZMCIV.....	344
IV.3.2.1. Estudio caracteres geométricos.....	344
IV.3.2.2. Uniformidad de masa.....	346
IV.3.2.3. Uniformidad de contenido.	347
IV.3.2.4. Friabilidad.	348
IV.3.2.5. Dureza.....	349
IV.3.2.6. Disolución.	351
IV.3.2.7. Disgregación.	352
IV.3.2.8. Contenido en humedad.	354
IV.3.2.9. Divisibilidad.....	355
BIBLIOGRAFÍA.....	358
V. CONCLUSIONES.....	367

I. INTRODUCCIÓN

I.1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

I.1.1. Estructura química y clasificación de macrólidos: Azitromicina.

La **Azitromicina (AZM)** es un antibiótico que forma parte de la familia J01F de los «macrólidos, lincosaminas y estreptograminas» de acuerdo a la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Concretamente a los J01FA «macrólidos». En el contexto de una administración oftálmica, este fármaco forma parte de la familia S01AA de los antibióticos antiinfecciosos oftálmicos y recibe la codificación S01AA26 (1). El primer fármaco macrólido descubierto fue la **eritromicina**, formada por dos moléculas de azúcar unidas al anillo de 14 átomos de lactona y se obtuvo por primera vez en los años cincuenta a partir de una cepa de *Saccharopolyspora erythreus* (2, 3). Posteriormente, en 1980 se sintetizó el antibiótico AZM, un fármaco semisintético macrólido que se ha llegado a convertir en uno de los antibióticos más relevantes en el mercado farmacéutico internacional (4), especialmente por su interés terapéutico. Este fármaco continúa formando parte de la lista de medicamentos esenciales según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tanto en población adulta (5) como en niños (6). En el caso de España la AZM forma parte del arsenal terapéutico considerado esencial en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 (7-10).

En el mercado farmacéutico nacional e internacional el fármaco AZM se presenta fundamentalmente en su **forma dihidrato**, existe la molécula monohidratada y anhidra, ésta última en el ámbito internacional (1, 11-12). Emergen diversas formas farmacéuticas que contienen AZM, comprimido recubierto con película, comprimido dispersable, cápsula dura, polvo para suspensión oral, suspensión oral en sobre, suspensión oral en frasco, granulado para suspensión oral, colirio en solución en envase unidosis y solución para perfusión (1, 11-12). Desde un prisma estructural la AZM está constituida por un anillo de lactona de 15 átomos, que se deriva de la

eritromicina por la adición de un nitrógeno metilado en el anillo de lactona (13-17) (Figuras I.1a, y I.1b).

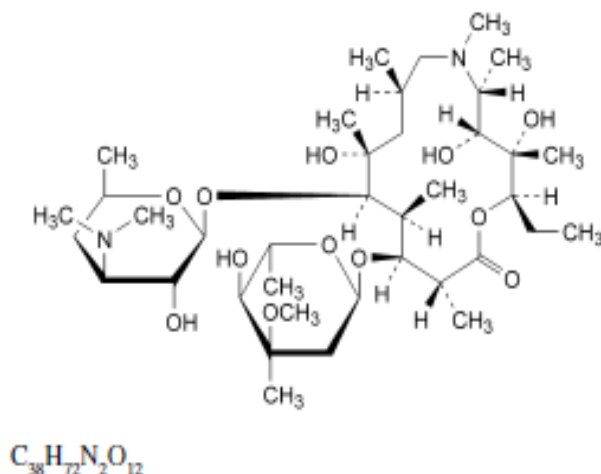


Figura I.1a. Estructura molecular Azitromicina

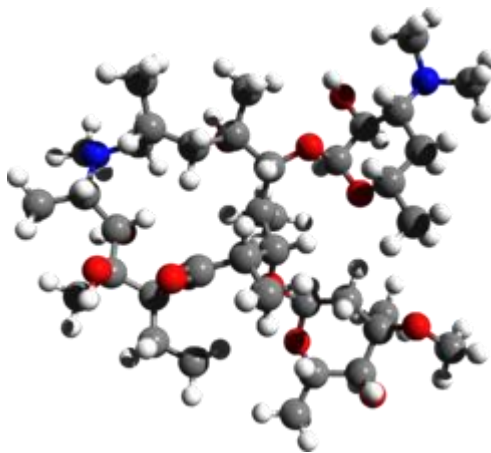


Figura I.1b. Estructura molecular 3D Azitromicina

Los **macrólidos** son compuestos de naturaleza lipídica producidos por bacterias del género *Streptomyces* o *Micromonospora*. El término «macrólido» se acuña por el gran anillo o macroanillo del que están constituidos y del término «lactónido», ya que se trata de un grupo de compuestos muy relacionados, caracterizados por un anillo macrocíclico de lactona (casi siempre constituido entre 14 - 16 átomos, si bien en algunos casos alcanza hasta 22,

como la virginiamicina) al que se unen desoxiazúcares (13, 15). Químicamente, los macrólidos se caracterizan por presentar una estructura de éster cíclico (lactona) que forma un anillo con un número elevado de eslabones pudiéndose clasificar por el número de miembros del anillo lactónico y su procedencia, tal como se aprecia en la **Figura I.2** (3, 13).

Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades que presentan dichos compuestos desde un punto de vista farmacológico y bacteriológico. La fórmula molecular de la AZM es $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ y su nomenclatura IUPAC (16, 17) es [2R-(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)]-13-[2,6,Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6,trideoxi-3-(dimetilamino)- β -D-xilo-hexopiranosiloxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona. Presenta un peso molecular de 748,98 g/mol (16) y el número de CAS de su forma dihidratada es el 117772-70-0 (17).

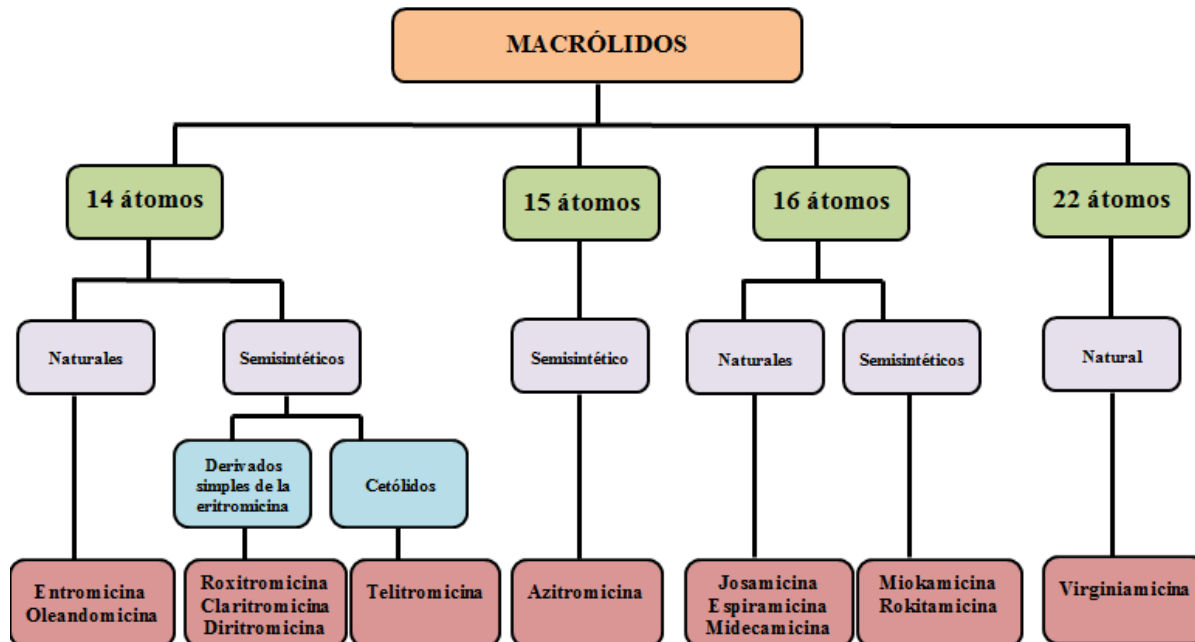


Figura I.2. Clasificación de los macrólidos

Por otro lado, otra posible clasificación, representada en la **Figura I.3**, se establece de acuerdo al grupo ATC (1), como se ha expuesto en el inicio del

presente capítulo. En este sentido, la AZM se presenta como un antibacteriano de uso sistémico (ya sea como único fármaco en la forma farmacéutica o en combinación con fluconazol y secnidazol), así como, un antibiótico oftalmológico (18-20).

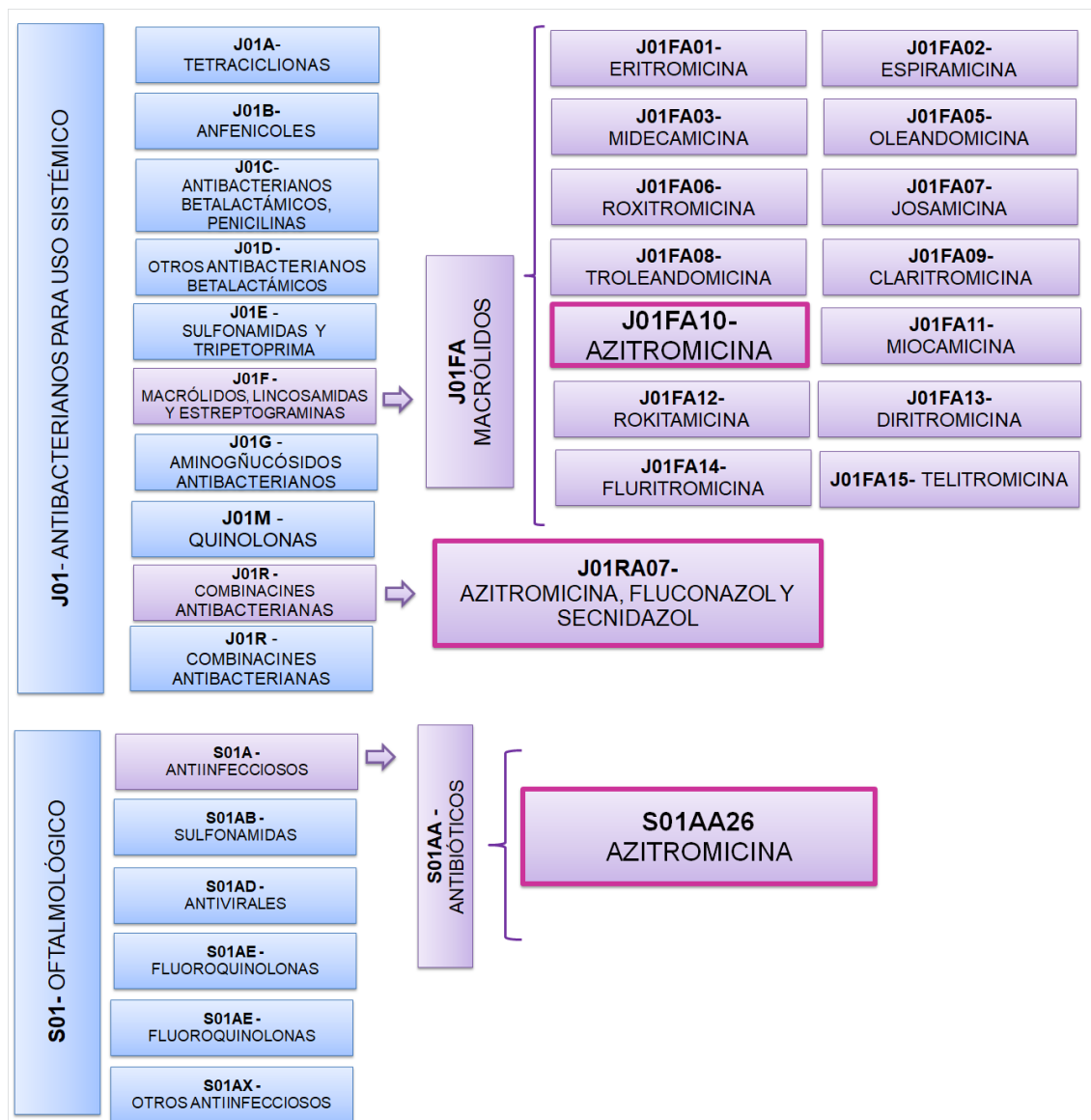


Figura I.3. Clasificación ATC de Azitromicina

I.1.2. Propiedades farmacodinámicas de la Azitromicina.

I.1.2.1. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana.

Los **macrólidos** son **agentes bacteriostáticos** que inhiben la síntesis proteica tras unirse reversiblemente a las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles, lo que provoca un bloqueo de la transpeptidación y probablemente de la translocación impidiendo la elongación de la cadena peptídica durante la síntesis de proteínas (13). En la **Figura I.4** queda detallado este proceso (21). En ocasiones, los macrólidos pueden tener un **efecto bactericida** dependiendo del tipo de microorganismo, tamaño del inóculo, concentraciones alcanzadas en el lugar de la infección o el tiempo de exposición (3).

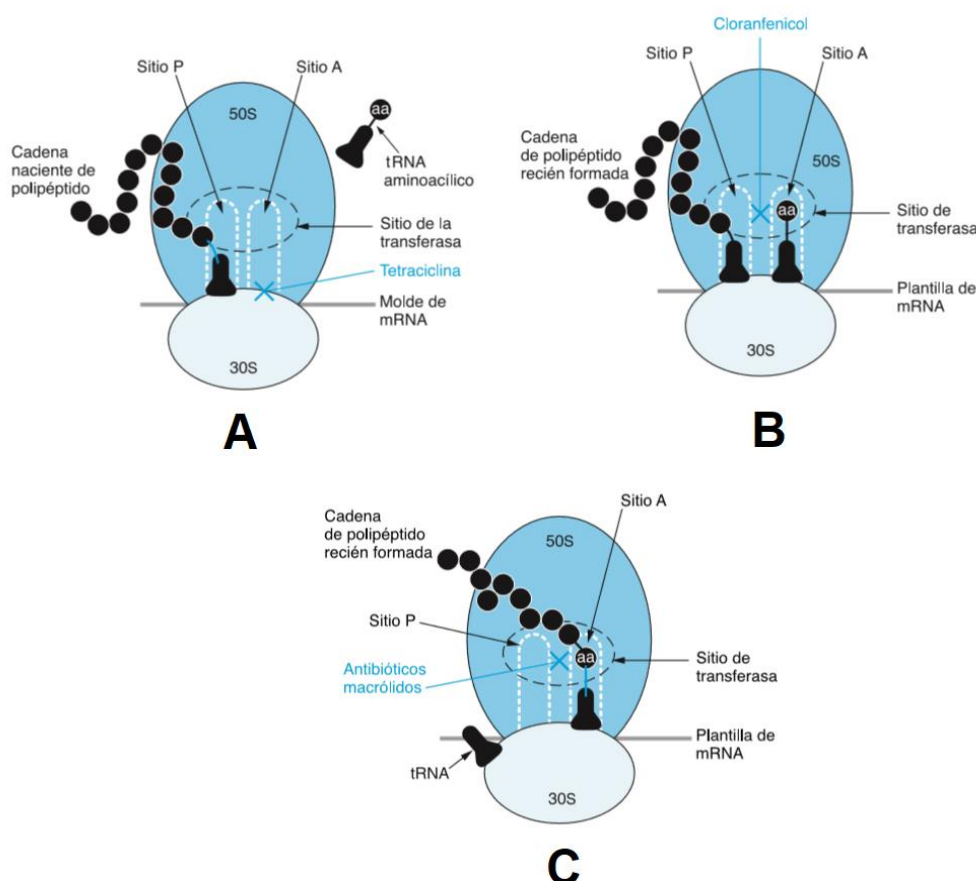


Figura I.4. Inhibidores bacteriostáticos de la síntesis proteínica dirigidos a los ribosomas como A) tetraciclinas; B) cloranfenicol y C) macrólido (21)

Por tanto, la **actividad bactericida** de los macrólidos es tiempo-dependiente y requiere de 2 a 4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida durante el tiempo suficiente. A concentraciones subinhibitorias se mantiene el efecto antibacteriano durante un espacio de tiempo variable, en función del macrólido (22). En términos generales, la AZM suele ser menos activa que la eritromicina contra los microorganismos grampositivos (GRAM+) y es ligeramente más activa que eritromicina y claritromicina contra *H. influenzae* y especies de *Campylobacter* (22). En este aspecto, la eritromicina no presenta actividad contra la mayor parte de bacilos gramnegativos (GRAM-) entéricos aerobios. Sin embargo, posee acción in vitro de carácter moderado contra otros GRAM-, como el ya mencionado *H. influenzae* (CMI, 1 a 32 µg/mL) y *N. meningitidis* (CMI, 0,4 a 1,6 µg/mL) (21).

Tabla I.1. Actividad antibacteriana in vitro de algunos macrólidos. CMI₉₀ (µg/mL) sobre bacterias seleccionadas

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Miocamicina (diacetilfidecamicina)	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Diritromicina
<i>Staphylococcus aureus</i> (metilicilín-sensible)	0,12-0,5 ^a	0,5	0,5-4	0,12	0,06-0,25 ^a	0,12-1 ^a	0,12
<i>S. pneumoniae</i>	0,015-1,0	0,03-0,12	0,12	0,03	0,015-0,5	0,12-2,0	0,06
<i>S. pyogenes</i>	0,03-4	0,06	0,25	0,03	0,012-2,0	0,12-4,0	0,03
<i>S. agalactiae</i>	0,03-0,25	—	—	—	0,03-0,25	0,12-0,5	—
<i>L. monocytogenes</i>	0,5-4,0	—	—	—	0,12-2,0	2,0-4,0	—
<i>H. influenzae</i>	2-32	4-32	16- > 16	2	2-16	0,25-4,0	2
<i>M. catarrhalis</i>	0,25-2,0	0,25	1,0-4,0	0,25	0,12-1,0	0,03-0,5	0,12
<i>B. pertussis</i>	0,03	0,03	0,06	0,03-0,25	0,03	0,06-0,12	0,06
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,25-2,0	0,25-2,0	0,5- > 4,0	0,25-	0,25-2,0	0,03-0,25	0,5-4,0
<i>N. meningitidis</i>	1,6	—	—	—	—	0,12	—
<i>C. jejuni</i>	1,0-4,0	—	0,5- > 4,0	0,25-8,0	1-8	0,12-0,5	—
<i>H. pylori</i>	0,25	—	—	—	0,03	0,25	—
<i>M. pneumoniae</i>	0,004-0,02	—	—	—	0,03-0,5	0,01-0,12	—
<i>C. trachomatis</i>	0,06-2,0	—	—	—	0,008-0,125	0,12-0,25	—
<i>C. pneumoniae</i>	0,06-0,12	—	—	—	0,01-0,03	0,1-0,5	—
<i>L. pneumophila</i>	0,5-2,0	0,5-2,0	—	0,5	0,25	0,5-2,0	1-16
<i>B. fragilis</i>	4-32	—	—	—	2-8	2-8	—
<i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i>	2- > 32	—	—	—	4- > 32	2-4	—
<i>C. perfringens</i>	1,0	—	—	—	0,5-2,0	0,25-0,78	—
<i>P. acnes</i>	< 0,03-0,03	—	—	—	0,03-0,25	0,03-0,15	—
<i>B. burgdorferi</i>	0,06	—	—	—	0,015	0,015	—
<i>M. avium complex</i>	64,0	—	—	—	4,0	32,0	—
<i>M. chelonae</i>	—	—	—	—	0,25-0,5	—	—

^a CMI₅₀

Por otra parte, la AZM es muy activa contra *M. catarrhalis*, *P. multocida*, especies de *Chlamydia*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*,

especies de *Fusobacterium* y *N. gonorrhoeae* (CMI, 0,12 a 2 µg/mL) (21). Se considera que los microorganismos son sensibles a AZM y claritromicina en CMI ≤ 2 µg/mL. A excepción de *H. influenzae*, con CMI en límites ≤ 8 y ≤ 4 µg/mL, en relación con claritromicina y AZM, respectivamente (21). En la anterior **Tabla I.1** (22) aparecen recogidas las actividades bacterianas in vitro de algunos macrólidos, entre ellos la AZM, frente a determinadas bacterias. La AZM y la claritromicina poseen mayor actividad contra *Mycobacterium avium-intracellulare* y también contra algunos protozoarios como, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y especies de *Plasmodium* (21). En general, todos los macrólidos son más activos a pH alcalino que a pH neutro y muestran un efecto postantibiótico prolongado (13).

En cuanto a la **resistencia** a macrólidos puede deberse a distintos mecanismos como la dificultad de atravesar la membrana externa de la pared bacteriana en el caso de muchas bacterias GRAM- (enterobacterias) que las hacen intrínsecamente resistentes a la eritromicina. De hecho, la mayoría de bacterias GRAM- son intrínsecamente resistentes a los macrólidos, lincosamidas, a la hidrofobicidad de estos antimicrobianos y a la excesiva voluminosidad para poder atravesar la membrana externa lipófila de las especies GRAM- (13). A pesar de ello, la administración oral de eritromicina permite una concentración elevada de éste en la luz intestinal, reduciendo la microbiota aerobia GRAM- (22). Globalmente, los mecanismos de resistencia que presentan los macrólidos se pueden clasificar en tres grupos (13).

Grupo 1: Alteraciones en la diana o lugar de actuación del antibiótico. Esta causa de resistencia puede deberse a distintos mecanismos. Uno de ellos es la metilación del ácido ribonucleico ribosómico (rRNA, por sus siglas en inglés «*Ribosomal ribonucleic acid*») que es el más prevalente para macrólidos y lincosamidas. En este caso, la resistencia se debe a la adquisición de genes *erm* que codifican la síntesis de una *metilasa* o *metiltransferasa* que metila la subunidad 23S

del rRNA. Se dan más de 30 tipos de genes *erm* distribuidos en numerosas especies de GRAM+ (estafilococos, estreptococos, enterococos, lactobacilos) y en algunos GRAM- (género *Bacteroides*). En el estado inducible, la resistencia afecta a la mayoría de macrólidos de 14 átomos (excepto a telitromicina) y de 15 átomos (AZM). Dentro de este grupo se pueden dar otros mecanismos de resistencia provocados por las mutaciones en el 23S del rRNA puesto que modifica la secuencia de las subunidades ribosomales. Afecta a macrólidos y lincosamidas (no a cetólidos). Pueden tener lugar en *H. pylori*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium* y rara vez en *S. pyogenes*.

Otro de los mecanismos es a causa de las mutaciones en las secuencias correspondientes a las proteínas ribosomales. Por ello, si dichas mutaciones afectan a la proteína L4 se da una resistencia de bajo nivel en macrólidos, pero no en lincosamidas ni cetólidos. Por otro lado, si la proteína L22 es la que sufre la mutación se da una resistencia de bajo nivel en macrólidos, lincosamidas y cetólidos. Este tipo de resistencias se ha demostrado en estreptococos y *H. influenzae*.

Grupo 2: Incremento de los procesos de salida del antibiótico (bombas de expulsión o eflujo). La exposición de bacterias GRAM+ al antibiótico induce la expresión de las bombas de expulsión que confieren resistencia a los macrólidos. En *Staphylococcus aureus* las bombas codificadas por los genes *msr* (A) y *msr* (B) son inducibles por macrólidos de 14 y 15 átomos produciendo resistencia de bajo nivel a dichos antibióticos, pero no a las lincosamidas ni a los cetólidos (fenotipo MSB). Por otra parte, en estreptococos y enterococos sistemas de eflujo Mef(A) y Mef(E) son también inducibles y confieren resistencia de bajo nivel a los macrólidos de 14 y 15 átomos, siendo sensibles a la telitromicina y clindamicina.

Grupo 3: Inactivación del antibiótico por enzimas modificantes. Este tipo de resistencia se ha identificado en lactobacilos, enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa* y estafilococos. No obstante, la trascendencia clínica de este mecanismo de resistencia es muy escasa. El anillo de lactona de los macrólidos de 14 átomos puede ser inactivado por esterases, glicosilasas o por fosfotransferasas que se encuentran en el espacio periplasmático de la bacteria. Por otra parte, la clindamicina o lincomicina se modifica por nucleotidiltransferasas y con frecuencia sus determinantes genéticos se localizan en plásmidos.

I.1.3. Propiedades farmacocinéticas de la Azitromicina de administración oral.

I.1.3.1. *Absorción.*

La **absorción oral** de la claritromicina y AZM frente a la de la eritromicina es de más del doble y de 1,5 veces mayor, respectivamente (22). La AZM administrada por vía oral se absorbe con rapidez y se distribuye de manera amplia en todo el cuerpo, excepto en el líquido cefalorraquídeo (21). La presencia de alimentos en el estómago influye de manera variable en la absorción de macrólidos. A modo de ejemplo, la absorción de claritromicina tras administración oral mejora con la presencia de alimentos ya que se relaciona con una mayor estabilidad de dicho fármaco en medio ácido. Por otra parte, y en relación al fármaco estudiado, su absorción se ve reducida tras su administración en formas farmacéuticas tipo cápsula, suceso que no ocurre en comprimidos ni en suspensiones (17). Después de una dosis inicial de 500 mg la concentración plasmática máxima aproximada es de 0,4 µg/mL. Tras la dosis inicial de AZM, la administración de 250 mg de dicho fármaco una vez al día, durante cuatro días, se alcanza una concentración máxima de equilibrio estable de 0,24 µg/mL (21). Por otra parte, la administración concomitante de antiácidos de hidróxido de aluminio y magnesio reducen las cifras máximas del fármaco sérico sin afectar a su biodisponibilidad global (21). Igualmente existe

la posibilidad de administrar la AZM por vía iv donde se alcanzan concentraciones plasmáticas de 3 a 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ al final de una administración de 500 mg por vía iv lenta durante una hora (21).

1.1.3.2. Distribución.

Los macrólidos presentan una **buena distribución** en todo el organismo y es que debido a su alta liposolubilidad alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos (22). Una dosis de 500 mg de AZM produce concentraciones séricas relativamente bajas de casi 0,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en 2-3 h después de la administración (15, 23). No obstante, las propiedades farmacocinéticas características de la AZM incluyen distribución hística amplia y grandes concentraciones de dicho fármaco en el interior de las células, incluidos fagocitos. Los fibroblastos de los tejidos actúan como depósito natural del fármaco in vivo.

Tras la administración por vía oral, la biodisponibilidad de AZM es aproximadamente del 37-40% (13, 17). El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 h siendo, en general, para los macrólidos un tiempo de 1,5-3 h (22, 23). Por otra parte, su fijación proteínica es de 50% a una concentración plasmática reducida y es inversamente proporcional a una mayor concentración (21) y presenta un volumen de distribución de 23-31 L/kg (13). Las concentraciones de AZM en próstata, riñón, pulmón, amígdalas y mucosa gástrica son de diez a cien veces superiores a las concentraciones plasmáticas, alcanzando concentraciones superiores a las plasmáticas en macrófagos alveolares, mucosa bronquial y esputo. En referencia a ello, la concentración de AZM es capaz de permanecer durante días, con un tiempo de vida media de 2 a 4 días, en próstata, amígdalas y tejido pulmonar. Empleando la dosificación recomendada no se produce acumulación plasmática/sérica. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1,3-4,8

$\mu\text{g/g}$, 0,6-2,3 $\mu\text{g/g}$, 2,0-2,8 $\mu\text{g/g}$ y 0-0,3 $\mu\text{g/mL}$ en el pulmón, próstata, amígdalas y plasma, respectivamente (23).

1.1.3.3. Eliminación.

Generalmente, la **eliminación de los macrólidos** se lleva a cabo mediante metabolismo hepático microsomal (CYP3A4) exceptuando la AZM, que se elimina fundamentalmente por vía biliar (3). La AZM pasa por una fase de metabolismo hepático moderado hasta generar metabolitos inactivos pero la excreción por la bilis, como ya se ha mencionado, constituye el mecanismo principal de eliminación. Debido a la excreción transintestinal la AZM se elimina fundamentalmente en heces y una pequeña proporción en orina (22). En la **Tabla I.2** (13) se exhiben los principales **parámetros farmacocinéticos** de algunos macrólidos, entre ellos, la AZM.

Tabla I.2. Parámetros farmacocinéticos de algunos macrólidos

FÁRMACO	Dosis oral (mg)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	Vd (L/Kg)	Biodisponibilidad oral (%)	% unión a proteínas	Cociente tejido/suero
Eritromicina	500	2,5	1,5-3,4	2	0,64	30-60	65-90	0,5
Roxitromicina	150	6,8	2	8-13	-	72-85	73-96	1-2
Claritromicina	250	6,8	2,7	4,4	3-4	55	40-70	3-8
Diritromicina	500	0,2-0,6	3-5	42	11	6-14	15-30	20-30
Azitromicina	500	0,4	2,5	20-40	23-31	37	12-40	50-1150
Josamicina	500	1,2	1	2	-	35	10	2-20
Telitromicina	500	2,9	1-3	7,2	2,9	57	60-70	2-613

La AZM se libera con lentitud desde los tejidos presentando una semivida hística de 2 a 4 días para dar lugar a una semivida de eliminación de casi 3 días. Estas propiedades exclusivas permiten la dosificación una vez al día y por consecuencia la disminución en la duración del tratamiento en muchos casos (15). A modo de ejemplo en relación con lo anterior, para el tratamiento de la

cervicitis y la uretritis por especies de *Chlamydia* una sola dosis de 1 g de AZM es tan eficaz como un ciclo de 7 días de doxiciclina. La neumonía extrahospitalaria se puede tratar con AZM, administrando una dosis de carga de 500 mg seguida por una sola dosis diaria de 250 mg en los siguientes 4 días (15).

I.1.4. Reacciones adversas.

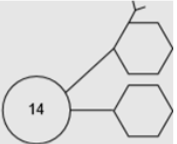
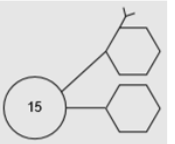
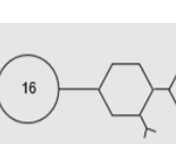
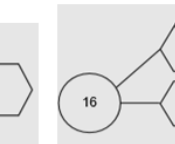
Los macrólidos son uno de los grupos de antibióticos **más seguros** en terapéutica ya que no presentan problemas importantes de toxicidad. Pese a lo cual, las reacciones adversas más frecuentes se producen a nivel del aparato digestivo (17) y su intensidad es dosis-dependiente con mayor frecuencia en niños y en adultos jóvenes. Dicha reacción adversa se debe a un aumento del peristaltismo en el intestino delgado por un efecto agonista sobre los receptores de la motilina y debido a esta propiedad, la eritromicina se puede indicar en el posoperatorio para fomentar el peristaltismo. En este sentido, dicha reacción adversa se da con mayor frecuencia en macrólidos que poseen anillos de 14 átomos, siendo la eritromicina el fármaco más susceptible en producir dichas alteraciones digestivas inespecíficas (3, 21-22). En raras ocasiones surgen efectos adversos graves por la eritromicina, que desaparecen poco después de interrumpir el tratamiento y entre las reacciones alérgicas observadas destacan fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas, solas o combinadas. Del mismo modo puede darse una deficiencia auditiva transitoria o hipoacusia como posible complicación del tratamiento con eritromicina y se ha observado después de administrar por vía iv grandes dosis del gluceptato o del lactobionato (4 g/día) o de ingerir altas dosis del estolato (21). La hepatitis colestásica es el efecto adverso más notable y es causada generalmente por el estolato de eritromicina y sólo en menores ocasiones, por el etilsuccinato o el estearato. La enfermedad comienza entre el décimo y el vigésimo día del tratamiento y se caracteriza al principio por náusea, vómito y cólicos abdominales (21). En el caso de la AZM presenta una mejor tolerancia digestiva y entre sus efectos adversos más

frecuentes destacan diarrea (3,6%), náuseas (2,9%) y dolor abdominal (2,5%), cefalea y vértigo (1,3%) y aumento de transaminasas (1,5%) (22).

I.1.5. Interacciones.

En los antibióticos macrólidos existe una variabilidad en cuanto a su capacidad potencial para producir **interacciones farmacológicas**, tal como se aprecia en la **Tabla I.3** (22).

Tabla I.3. Capacidad interactuante de los grupos de macrólidos (22)

Capacidad interactuante				
Elevada	Oleandomicina Eritromicina			
Baja	Fluritromicina Claritromicina Roxitromicina		Josamicina Midecamicina Diacetilmidecamicina	
Sin capacidad interactuante	Diritromicina	Azitromicina	Roquitamicina	Espiramicina

Las **interacciones** se deben fundamentalmente a su metabolismo hepático por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, siendo ésta una vía común para el metabolismo de numerosos fármacos. En este aspecto, destacan interacciones clínicas como consecuencia de la reducción del metabolismo de otros fármacos como bromocriptina, carbamazepina, ciclosporina, cimetidina, clozapina, felodipino, fluoxetina, lovastatina, midazolam-triazolam, fenitoína, pimozida, tacrolimus, alcaloides de tipo ergotamina, metilprednisolona, teofilina y warfarina. En el caso de fármacos como terfenadina, astemizol y cisaprida pueden producirse aumentos del espacio QT y arritmias cardíacas (13).

Paralelamente, puede producirse en interacción con los macrólidos, un aumento en la absorción de digoxina/digitoxina, mientras que con fármacos como rifampicina y ritonavir puede darse una disminución de las concentraciones de macrólidos. En el caso de la zidovudina, las concentraciones de dicho fármaco pueden reducirse al interaccionar con los macrólidos. Sin embargo, con saquinavir, las concentraciones del antiviral y de macrólidos aumentan. En cuanto a la interacción con anticonceptivos hormonales debe considerarse la disminución de la eficacia de éstos últimos (13). Se debe tener en cuenta que los macrólidos emplean el mismo punto de unión al ribosoma que la lincosamida y el cloranfenicol, por lo que, teóricamente estos antibióticos pueden interferir en su acción y no deben ser administrados conjuntamente.

En relación con lo mencionado en este apartado, fármacos como la eritromicina y la claritromicina poseen interacciones farmacológicas considerables al inhibir a CYP3A4. La eritromicina potencia los efectos de la carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, digoxina, alcaloides de ergotamina, teofilina, triazolam, valproato y warfarina, quizá al interferir con el metabolismo de estos fármacos gobernado por la CYP. La claritromicina es muy similar desde el punto de vista estructural a la eritromicina y tiene un perfil parecido de interacciones farmacológicas (13). En el caso de la AZM, al estar constituida por un anillo de lactona de 15 miembros y no de 14, no inactiva a las enzimas del citocromo P450 y, por tanto, carece de las interacciones farmacológicas que ocurren con la eritromicina y la claritromicina. A este respecto, la AZM se considera el macrólido con menor potencial de interacciones (13,15).

I.1.6. Sobredosis.

Las reacciones adversas generadas por dosis más altas a las recomendadas son similares a los efectos adversos a dosis normales (23). En general, en una

sobredosis con los fármacos macrólidos se incluyen pérdida reversible de audición, náuseas severas, vómitos y diarrea. En estos casos, en el tratamiento por sobredosis está indicada la administración de carbón activo, un tratamiento sintomático general y medidas para mantener las funciones vitales de acuerdo a la idiosincrasia del cuadro clínico (23).

I.1.7. Usos clínicos.

A día de hoy se sigue investigando el empleo de la AZM en tratamientos de diversas enfermedades pese a que su molécula se sintetizó recién entrada la década de 1980, lo que ha conllevado a generar nuevas formas farmacéuticas, de calidad, seguridad y eficacia evidenciadas, como es el caso de la comercialización desde 2007 de la solución oftálmica 1,0% para tratar la conjuntivitis bacteriana (24). En los últimos años, ha recibido una atención creciente debido a sus efectos suplementarios en las reacciones de defensa del huésped y enfermedades crónicas en humanos. Sus efectos inmunomoduladores están bajo investigación y se consideran de importancia clínica significativa (24). Los **macrólidos se caracterizan por ser antibióticos de primera elección** en un escaso número de infecciones, pese a que están indicados como alternativa a la penicilina G, especialmente en pacientes alérgicos a los β -lactámicos (3, 22). En base a lo anterior, los macrólidos están indicados en neumonías atípicas producidas por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*, tos ferina, difteria, y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni* (3). Los macrólidos se emplean también como alternativa a las tetraciclinas en infecciones por *Chlamydia trachomatis*, en especial cuando las tetraciclinas están contraindicadas, como en el caso de embarazadas o en menores de 8 años. También pueden estar indicadas en el tratamiento de infecciones por *Moraxella catarrhalis*, *Eikenella corrodens* y *Listeria monocytogenes*, toxoplasmosis (*espiramicina*, *josamicina*), uretritis no gonocócica (AZM), erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera

o gastritis (claritromicina, AZM), profilaxis y tratamiento de la infección por *Mycobacterium abium complex* (AZM y claritromicina) (3).

Por otra parte, como alternativa a la rifampicina en la profilaxis de la meningitis meningocócica puede ser útil la claritromicina y AZM. La AZM puede emplearse como tratamiento de segunda elección en la primera fase de la enfermedad de Lyme (3), sinusitis bacteriana aguda, otitis bacteriana media aguda, faringitis, amigdalitis, exacerbación aguda de bronquitis, neumonía, infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada (foliculitis, celulitis, erisipelas), o uretritis y cervicitis no complicadas por *Chlamydia trachomatis* (23).

En cuanto a su **posología**, en el caso de comprimidos de AZM varía según la población (17, 23). Para una población pediátrica de más de 45 kg de peso y adultos la dosis total de AZM es de 1.500 mg y es administrada en 500 mg al día durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la dosis total se puede administrar durante un periodo de 5 días, siendo 500 mg la dosis única el primer día, seguidos de 250 mg una vez al día (17, 23). En uretritis y cervicitis no complicadas producidas por *Chlamydia trachomatis* la dosis única oral es 1.000 mg mientras que, para sinusitis, el tratamiento está indicado para adultos y adolescentes mayores de 16 años (23). En el caso de población pediátrica de menos de 45 kg de peso no están indicados la administración de comprimidos de AZM, en lugar de dicha forma farmacéutica se puede emplear otras presentaciones como, por ejemplo, suspensiones. Para personas de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. No obstante, pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una precaución particular debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (23). En enfermos con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 mL/min) o con insuficiencia hepática de leve a moderada («*Child-Pugh*» clase A o B) no es necesario un reajuste posológico (23).

I.1.8. Características analíticas del principio activo Azitromicina.

En base a la Real Farmacopea Española (RFE) (25) se describen las características, identificación, ensayos, valoración, conservación e impurezas correspondientes a la monografía de AZM (25-26).

I.1.8.1. Características.

La AZM es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua y fácilmente soluble en etanol anhidro y en cloruro de metileno.

I.1.8.2. Identificación.

I.1.8.2.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (2.2.24).

El análisis se realiza comparando con AZM SQR, si los espectros obtenidos en estado sólido presentan diferencias, registrar nuevos espectros con disoluciones de 90 g/L en cloruro de metileno R (25). Se examinan los cromatogramas obtenidos en la valoración. Resultados: El pico principal del cromatograma con la disolución problema (b) es similar en tiempo de retención y tamaño al pico principal del cromatograma con la disolución de referencia (a).

I.1.8.3. Ensayos.

I.1.8.3.1. Disolución S.

Disolver 0,500 g de la sustancia a examinar en etanol anhidro R y diluir hasta 50,0 mL con el mismo disolvente.

I.1.8.3.2. Aspecto de la disolución.

La disolución S debe ser límpida (2.2.1) e incolora (2.2.2. Método II).

I.1.8.3.3. pH (2.2.3).

De 9,0 a 11,0.

I.1.8.3.4. Rotación óptica específica (2.2.7).

De -45 a -49 (sustancia anhidra), determinada en la disolución S.

I.1.8.3.5. Sustancias relacionadas. Cromatografía de líquidos (2.2.29).

Por un lado se lleva a cabo la mezcla de disolventes mediante la preparación de una disolución de 1,73 g/L de dihidrogenofosfato de amonio R ajustada a pH 10,0 con amoníaco R. Posteriormente se transfiere 350 mL de esta disolución a un recipiente adecuado y se añade 300 mL de acetonitrilo R1 y 350 mL de metanol R1. Finalmente se ha de mezclar. Para la obtención de la disolución problema se debe disolver 0,200 g de la sustancia a examinar en la mezcla de disolventes y posteriormente diluir hasta 25,0 mL con la mezcla de disolventes. La disolución de referencia (a) se obtiene diluyendo 1,0 mL de la disolución problema hasta 100,0 mL con la mezcla de disolventes. La disolución de referencia (b) se obtiene disolviendo el contenido de un vial de AZM para idoneidad del sistema SQR (que contiene las impurezas F, H y J) en 1,0 mL de la mezcla de disolventes y debe tratarse con ultrasonidos durante 5 min. Finalmente, la disolución de referencia (c) se obtiene disolviendo 8,0 mg de AZM para identificación de los picos SQR (que contiene las impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O y K) en 1,0 mL de la mezcla de disolventes.

Las condiciones se describen a continuación:

- *Columna:*
 - o *tamaño:* $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm.
 - o *fase estacionaria:* polímero de organosílice amorfa octadecilsililada, con recubrimiento, para espectrometría de masas R (5 μ m).
 - o *temperatura:* 60°C.
- *Fase móvil:*
 - o *fase móvil A:* disolución de 1,80 g/L de *hidrogenofosfato de sodio anhidro R* ajustada a pH 8,9 con *ácido fosfórico diluido R* o con *disolución diluida de hidróxido de sodio R*.

- *fase móvil B: metanol R1, acetonitrilo R1 (250:750 V/V).*
- *Caudal:* 1,0 mL/min.
- *Detección:* espectrofotómetro a 210 nm.
- *Inyección:* 50 µL.
- *Identificación de las impurezas:* utilizar el cromatograma suministrado con AZM para identificación de los picos SQR y el cromatograma obtenido con la disolución de referencia (c) para identificar los picos correspondientes a las impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O y K; utilizar el cromatograma suministrado con AZM para idoneidad del sistema SQR y el cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) para identificar el pico correspondiente a la impureza H.
- *Retención relativa con referencia a la AZM (tiempo de retención = 45-50 min):*

impureza L = aproximadamente 0,29;	impureza M = aproximadamente 0,37;
impureza E = aproximadamente 0,43;	impureza F = aproximadamente 0,51;
impureza D = aproximadamente 0,54;	impureza J = aproximadamente 0,54;
impureza I = aproximadamente 0,61;	impureza C = aproximadamente 0,73;
impureza N = aproximadamente 0,76;	impureza H = aproximadamente 0,79;
impureza A = aproximadamente 0,83;	impureza K = aproximadamente 0,92;
impureza O = aproximadamente 1,23;	impureza G = aproximadamente 1,26;
impureza B = aproximadamente 1,31.	
- *Idoneidad del sistema:* disolución de referencia (b):
 - *relación pico a valle:* como mínimo 1,4, donde H_p = altura por encima de la línea base del pico correspondiente a la impureza J y H_v = altura por encima de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico correspondiente a la impureza F.
- *Límites:*
 - *factores de corrección:* para el cálculo de los contenidos, multiplicar las áreas de los picos de las siguientes impurezas por el factor de corrección correspondiente: impureza F = 0,3;

- impureza G = 0,2; impureza H = 0,1; impureza L = 2,3;
impureza M = 0,6; impureza N = 0,7;
- *impureza B*: como máximo 2 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (2,0%);
 - *impurezas A, C, E, F, H, I, K, L, M, N, O*: para cada impureza, como máximo 0,5 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,5%);
 - *suma de las impurezas D y J*: como máximo 0,5 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,5%);
 - *impureza G*: como máximo 0,2 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,2%);
 - *cualquier otra impureza*: para cada impureza, como máximo 0,2 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,2%);
 - *totales*: como máximo 3 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (3,0%);
 - *límite de exclusión*: 0,1 vez el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,1%);
ignorar los picos que eluyen antes de la impureza L y después de la impureza B.

I.1.8.3.6. Metales pesados (2.4.8).

En cuanto a metales pesados debe indicar como máximo 25 ppm. Para ello se debe disolver 2,0 g de la sustancia a examinar en una mezcla de 15 volúmenes de agua R y 85 volúmenes de etanol anhidro R y diluir hasta 20 mL con la misma mezcla de disolventes. Satisfacen el ensayo B 12 mL de esta disolución. La disolución de referencia se prepara utilizando disolución patrón de plomo (2,5 ppm Pb) obtenida por dilución de la disolución patrón de plomo (100 ppm Pb) R con una mezcla de 15 volúmenes de agua R y 85 volúmenes de etanol anhidro R.

I.1.8.3.7. Agua (2.5.12).

Debe estar del 1,8% al 6,5%, determinada en 0,20 g de la sustancia a examinar.

I.1.8.3.8. Cenizas sulfúricas (2.4.14).

Como máximo 0,2%, determinadas en 1,0 g de la sustancia a examinar.

I.1.8.4. Valoración.

Se efectúa empleando la cromatografía de líquidos (2.2.29). Para la obtención de la disolución A se debe mezclar 60 volúmenes de acetonitrilo R1 y 40 volúmenes de una disolución de 6,7 g/L de hidrogenofosfato de potasio R ajustada a pH 8,0 con ácido fosfórico R. La disolución problema se obtiene disolviendo 53,0 mg de la sustancia a examinar en 2 mL de acetonitrilo R1 y se diluye hasta 100,0 mL con la disolución A. La disolución de referencia (a) se obtiene disolviendo 53,0 mg de AZM SQR en 2 mL de acetonitrilo R1 y se diluye hasta 100,0 mL con la disolución A. Por otro lado la disolución de referencia (b) se obtiene disolviendo 5 mg de la sustancia a examinar y 5 mg de impureza A de AZM SQR en 0,5 mL de acetonitrilo R1 diluyendo hasta 10 mL con la disolución A.

Las condiciones se describen a continuación:

- *Columna:*

- *tamaño:* $l = 0,25$, $\varnothing = 4,6$ mm.
- *fase estacionaria:* polímero vinílico octadecilsililado para cromatografía R (5 μm).
- *temperatura:* 40 °C.
- *Fase móvil:* mezclar 60 volúmenes de acetonitrilo R1 y 40 volúmenes de una disolución de 6,7 g/L de hidrogenofosfato de potasio R ajustada a pH 11,0 con una disolución de 560 g/L de hidróxido de potasio R.
- *Caudal:* 1,0 mL/min.

- *Detección*: espectrofotómetro a 210 nm.
- *Inyección*: 10 µL.
- *Tiempo de registro*: 1,5 veces el tiempo de retención de la AZM.
- *Tiempo de retención*: AZM = aproximadamente 10 min.
- *Idoneidad del sistema*: disolución de referencia (b):
 - *resolución*: como mínimo 3,0 entre los picos correspondientes a la impureza A y a la AZM.

Se calcula el contenido en porcentaje de $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ a partir del contenido declarado de AZM SQR.

1.1.8.5. Conservación.

Se debe conservar en envase hermético.

1.1.8.6. Impurezas.

Las impurezas especificadas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, se reflejan en la **Figura I.5**.

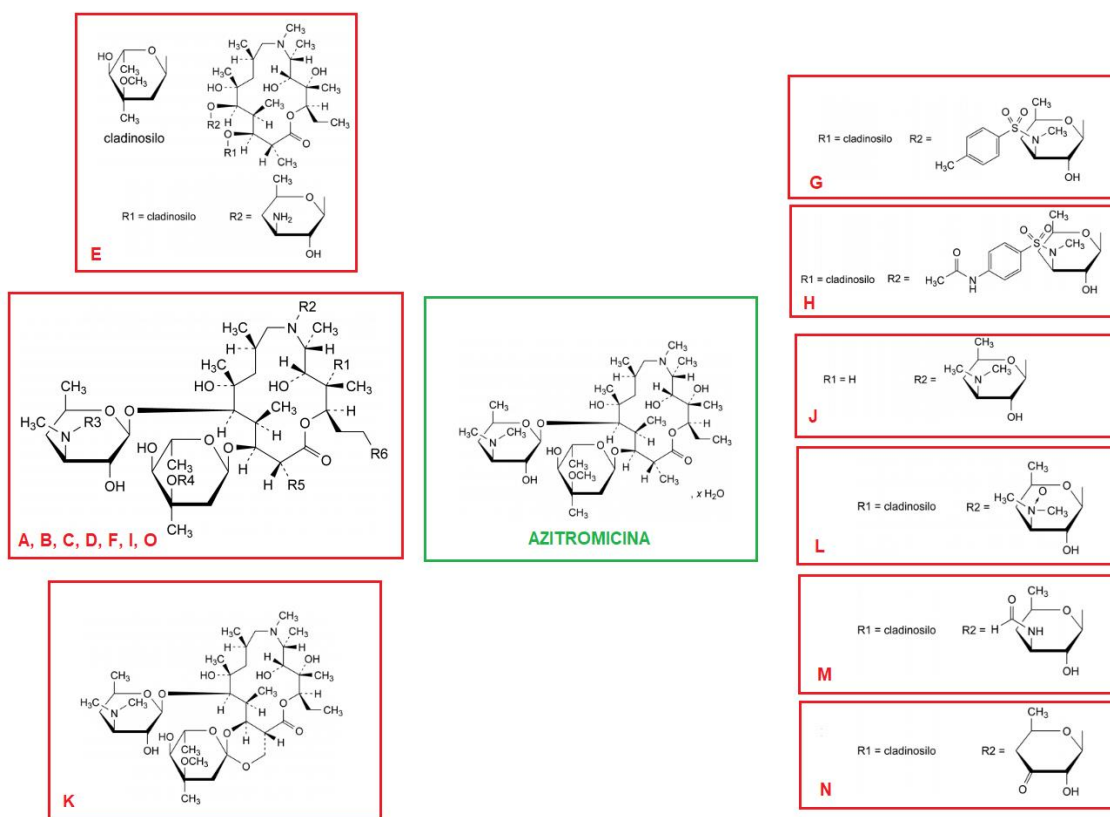


Figura I.5. Representación de la molécula de AZM frente a las impurezas especificadas: **(A)** R1 = OH, R2 = R6 = H, R3 = R4 = R5 = CH₃: 6-desmetilazitromicina; **(B)** R1 = R6 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH₃: 3-desoxiazitromicina (AZM B). **(C)** R1 = OH, R2 = R3 = R5 = CH₃, R4 = R6 = H: 3''-O-desmetilazitromicina (AZM C); **(D)** R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH₃, R5 = CH₂OH, R6 = H: 14-desmetil-14-(hidroximetil)azitromicina (AZM F); **(F)** R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = CHO, R6 = H: 3'-N-desmetil-3'-N-formilazitromicina, **(I)** R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = R6 = H: 3'-N-desmetilazitromicina; **(O)** R1 = OH, R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = CH₃: 2-desetil-2-propilazitromicina; **(E)** 3'-(N,N-didesmetil)azitromicina (aminoazitromicina); **(G)** 3'-N-desmetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]azitromicina; **(H)** 3'-N-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonyl]-3'-N-desmetilazitromicina; **(J)** 13-O-descladinossilazitromicina; **(L)** 3'-N-óxido de azitromicina; **(M)** 3'-(N,N-didesmetil)-3'-N-formilazitromicina; **(N)** 3'-des(dimetilamino)-3'-oxoazitromicina; **(K)** estructura desconocida

BIBLIOGRAFÍA

1. Índice de principios activos. Azitromicina. Vademecum. 2020. Disponible en URL: <https://www.vademecum.es/principios-activos-azitromicina-j01fa10>
2. Lode H., Borner K., Koeppe P., Schaberg T. Azithromycin—review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. J Antimicrob Chemother. 1996, 37, 1-8.
3. Sábada B., Azanza J. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Farmacología Básica y Clínica. Lorenzo P., et al. Velázquez. 18ª ed. Ed. Médica Panamericana. 2008.
4. Jelic´D, Antolovic´R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. Antibiotics. 2016, 5, 29.
5. The selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series, No. 1021. World Health Organization. 2019. Disponible en URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330668/9789241210300-eng.pdf?ua=1>
6. World Health Organization Model List of Essential Medicines 7th List 2019 for Children. World Health Organization. Disponible en URL: <https://medbox.org/doc/5e148832db60a2044c2d5b30#GO>
7. Orden SND/276/2020, de 23 de marzo, por la que se establecen obligaciones de suministro de información, abastecimiento y fabricación de determinados medicamentos en la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado. 2020. Disponible en URL: <https://www.boe.es/boe/dias/2020/03/24/pdfs/BOE-A-2020-4011.pdf>
8. Nota Informativa AEMPS. ICM 03/2020. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020. Disponible en URL: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/NI-ICM_3_2020-rebrotes.pdf?x18026
9. Resolución de 19 de junio de 2020, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se establece el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el

artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado. 2020. Disponible en URL:

<https://www.boe.es/boe/dias/2020/06/20/pdfs/BOE-A-2020-6474.pdf>

10. Documentos técnicos para profesionales. Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. Ministerio de sanidad. 2020. Disponible en URL: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
11. Centro de información online de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. 2020. Disponible en URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
12. Azithromycin. Drugs. 2020. Disponible en URL: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=azithromycin&a=1>
13. Cuellar S. Aspectos farmacológicos de los antibacterianos. En: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Programa de actualización en Farmacología y Farmacoterapia: Terapéutica Farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos. BGA Asesores. 2011.
14. Lucas MF., Mestorino N., Errecalde JO. Macrólidos: novedades de un clásico grupo de antimicrobianos. *Analecta Vet.* 2007, 27 (1), 36-45.
15. Deck D., Winston L. Tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas y oxazolidinonas. En: *Farmacología básica y clínica.* Katzung B. 12ª Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. 2012.
16. Monografía número 917. Azitromicina. The Merck Index.
17. Azithromycin. Antibacterials. En: *The Complete Drug Reference.* Martindale. 38ª Ed. Pharmaceutical Press. 2014.
18. Vademecum PR. 2020. Disponible en URL: <https://prvademecum.es/app/atcs/view/S01AA26/azitromicina>
19. World Health Organization collaborating centre for drug statistics methodology. Azithromycin. World Health Organization. Disponible en URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

20. World Health Organization collaborating centre for drug statistics methodology. List of DDDs combined products. 2021. Disponible en URL: https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/
21. Chambers H. Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Brunton L. Goodman & Gilman 11^a Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. 2007.
22. Medavilla, A. Antibióticos macrólidos. En: Farmacología humana. Florez, J. 3^a Ed. MASSON S.A. 1997.
23. FICHA TÉCNICA Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
24. Kagkellaris K., Makri O., Georgakopoulos C., Panayiotakopoulos G. An eye for azithromycin: review of the literature. Ther Adv Ophthalmol. 2018,10, 1–14.
25. Monografía Azitromicina. Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 15 de septiembre de 2018].
26. Chang Y., Wang LX., Li YP., Hu CQ. Factors Influencing the HPLC Determination for Related Substances of Azithromycin. J Chromatogr Sci. 2015, 54, 187-194.

I.2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

I.2.1. Estructura química y clasificación de antidiarreicos: Loperamida.

La **Loperamida es un derivado opiáceo** que forma parte de la familia A07 de los «antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales» de acuerdo a la clasificación ATC. Concretamente a los A07DA «antipropulsivos» siendo, por tanto, un principio activo perteneciente al grupo farmacoterapéutico antidiarreico antipropulsivo (1-3). Fue sintetizado por primera vez en 1969 en EEUU recibiendo su aprobación por la «*Food and Drugs Administration*» (FDA) siete años más tarde (4-5). Actualmente, en las distintas formas farmacéuticas presentes tanto en el mercado farmacéutico nacional como internacional la Loperamida se encuentra fundamentalmente en su forma clorhidrato bajo presentaciones como comprimidos, comprimidos bucodispersables, liofilizados, cápsulas duras, cápsulas de gelatina, solución oral y, en el ámbito internacional, también en forma de suspensión oral. Existen, además, comprimidos en los que se combinan Loperamida y simeticona en la misma formulación (6-7).

Desde el punto de vista estructural, la Loperamida hidrocloreto (LHCl) se puede identificar como un derivado butiramídico de piperidina (8) con fórmula molecular $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$ y nomenclatura IUPAC Hidrocloreto de 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difenil-N,N-dimetilbutanamida. Presenta un peso molecular de 513,5 g/mol y número de CAS 34552-83-5 (8-12). La estructura química de LHCl presenta similitudes con la propia del difenoxilato, haloperidol o meperidina (4). Si se observa detenidamente se puede apreciar como una molécula híbrida que involucra una 4-fenilpiperidina y una estructura similar a la metadona. Véanse **Figuras I.6a y I.6b** (4-5, 11).

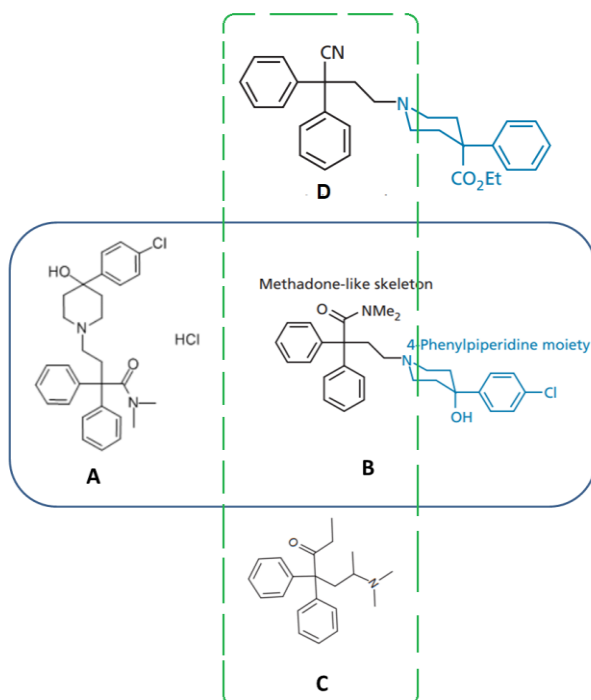


Figura I.6a. Estructura molecular LHCl y comparación con estructura molecular de metadona y difenoxilato. A) Molécula LHCl. B) comparativa molécula LHCl con molécula de metadona (C) y molécula de difenoxilato (D)

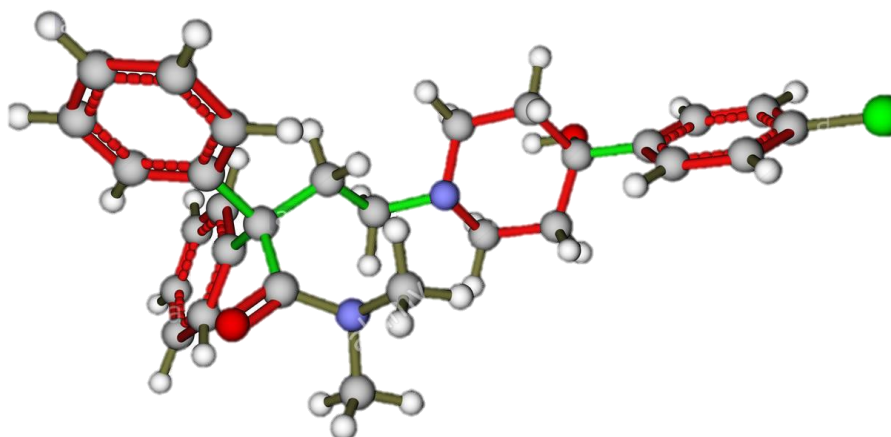


Figura I.6b. Estructura molecular 3D Loperamida

Estas semejanzas estructurales se deben a que la Loperamida fue diseñada para mantener la **actividad antidiarreica** de morfina y difenoxilato minimizando los aspectos negativos asociados con los efectos de tales fármacos.

Tabla I.4. Clasificación fármacos opioides según estructura química

ESTRUCTURA QUÍMICA	GRUPOS	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO
ESTRUCTURA HEXACÍCLICA	ORIPAVINAS	AGONISTA PURO	ETORFINA, CIPRENORFINA
		AGONISTA PARCIAL	BUPRENORFINA
		ANTAGONISTA PURO	DIPRENORFINA
ESTRUCTURA PENTACÍCLICA	PRODUCTOS NATURALES DEL OPIO	AGONISTA PURO	MORFINA, CODEÍNA
		AGONISTA PARCIAL	TEBAÍNA
	DERIVADOS SEMISINTÉTICOS	AGONISTA PURO	ETILMORFINA, HEROÍNA (DIACETILMORFINA)
		AGONISTA/ ANTAGONISTA MIXTO	NALORFINA (N-ALILMORFINA)
	DERIVADOS MORFINÓNICOS	AGONISTA PURO	OXIMORFONA, OXICODONA
		AGONISTA/ ANTAGONISTA MIXTO	NALBUFINA
		ANTAGONISTA PURO	NALOXONA (N-ALILNOROXIMORFONA)
			NALTREXONA
		ESTRUCTURA TETRACÍCLICA	MORFINANOS
AGONISTA/ ANTAGONISTA MIXTO	BUTORFANOL		
ANTAGONISTA	LEVALORFÁN (N-ALIL-LEVORFÁN)		
ESTRUCTURA TRICÍCLICA	BENZOMORFANOS	AGONISTA/ ANTAONISTA MIXTO	PENTAZOCINA, KETOCICLAZOCINA, CICLAZOCINA
ESTRUCTURA BICÍCLICA	4-FENILPIPERIDINAS	AGONISTA PURO	PETIDINA, FENOPIRIDINA PROFADOL, LOPERAMIDA DIFENOXILATO, TILIDINA
	1,2- y 1,3-DIAMINAS	AGONISTA PURO	FENTANILO, SULFENTANILO ALFENTANILO, REMIFENTANILO
DERIVADOS DE 3,3-DIFENILPROPILAMINA.	-	AGONISTA PURO	METADONA, L- α -ACETILMETADOL. DEXTROPROPOXIFENO
AMINOTETRALINAS	-	AGONISTA/ ANTAGONISTA MIXTO	DEZOCINA
OTROS	CICLOHEXANO	AGONISTA PURO	TRAMADOL
	HEXAHIDROAZEPINA	AGONISTA PARCIAL	MEPTAZINOL

Por ello, la molécula de Loperamida se plantea como reemplazo de la morfina y del difenoxilato, combinando las características estructurales de haloperidol, neurolépticos y anticolinérgicos de isopropamida y dando lugar a un compuesto antidiarreico eficaz con una cantidad mínima de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC) (4). Resulta conveniente distinguir entre los términos opioide y opiáceo. El vocablo «opiáceo» hace alusión a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio (y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina), el vocablo «opioide» abarca al «conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona» (13). La Loperamida tiene distintas clasificaciones y siguiendo con la línea estructural se podría desglosar en familias de opioides de acuerdo a la **Tabla I.4** (13-15).

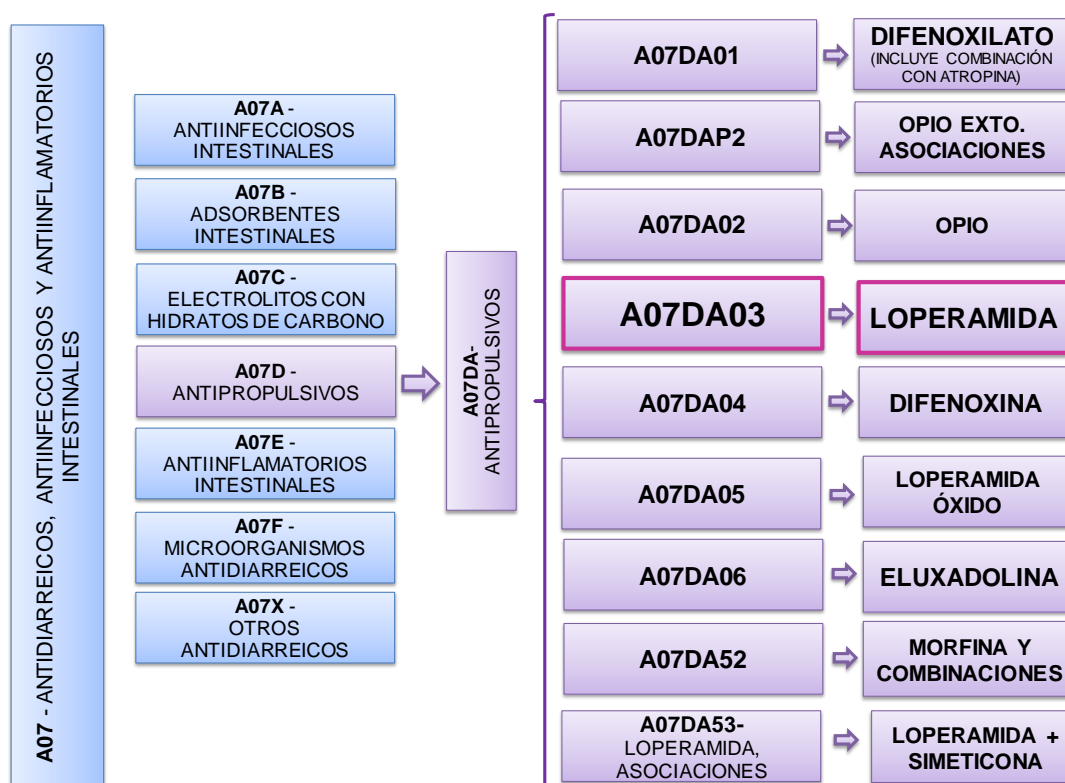


Figura I.7. Clasificación ATC de antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales con especial atención en los fármacos antipropulsivos

Retomando este hilo argumental, se puede establecer otra posible clasificación (16) en alusión al grupo terapéutico en torno a la farmacología del aparato digestivo puesto que existen diversos fármacos que se engloban dentro de los denominados antidiarreicos (**Figura I.7**). Llama la atención en la clasificación ATC la existencia del profármaco Loperamida óxido (A07DA05) fármaco que actualmente no está comercializado en el caso del mercado farmacéutico español pero si en países del marco europeo (Francia, Luxemburgo, Países Bajos e Italia) y asiático (República de Corea) en dosis de 1 mg bajo la forma farmacéutica de comprimido empleados para el tratamiento sintomático de la diarrea, así como la ralentización del vaciamiento gástrico y la mejora de la continencia anorrectal (17-22). Sin embargo, en la lista actual de medicamentos esenciales recogida por la OMS es la Loperamida (A07DA03) la representada dentro de los fármacos antipropulsivos en su forma sólida oral bajo la dosis de 2 mg. No indicándose para uso clínico en pediatría debido a la justificación expuesta en *1.2.4. Reacciones adversas* del presente capítulo. Dicha codificación, A07DA03, aparece recogida en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen como único principio activo la LHCl en el mercado farmacéutico español (6, 23-24).

I.2.2. Propiedades farmacodinámicas de la Loperamida.

I.2.2.1. Mecanismo de acción.

En cuanto a su **mecanismo de acción** la LHCl actúa como un agonista opioide de los receptores μ (μ) de manera preferente en los receptores MOR del tubo digestivo siendo de 40-50 veces más potente que la morfina como antidiarreico. (8). Gracias a estudios científicos como los llevados a cabo por Karim y Adaikan en 1977 (25) queda evidenciada que la acción antidiarreica está relacionada no solo con un efecto sobre la motilidad intestinal sino también sobre los procesos secretores (25) y es que, debido a la acción agonista sobre los receptores μ se genera una inhibición de la secreción de acetilcolina y prostaglandinas reduciendo con ello el peristaltismo propulsivo e

incrementando el tiempo de tránsito en el intestino. De igual forma inhibe la secreción de líquidos y electrolitos e incrementa el tono del esfínter anal reduciendo la incontinencia y urgencia (26-27). Por ello la Loperamida presenta distintos mecanismos de acción que conllevan la disminución del peristaltismo y secreción de fluidos, lo que resulta un mayor tiempo de tránsito gastrointestinal y un aumento de la absorción de líquidos y electrolitos del tracto gastrointestinal (4). Al igual que los otros opioides, la estimulación de Loperamida de los receptores de opiáceos en la periferia produce una disminución de la peristalsis. Sin embargo, existen diferencias en la afinidad de unión de estos receptores entre la Loperamida y los otros agonistas de los receptores de opiáceos utilizados para tratar la diarrea. Del mismo modo, la LHCl no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (4, 25-27). Por consiguiente, la Loperamida presenta un perfil tanto clínico como de reacciones adversas diferente a otros fármacos antipropulsivos dentro de este contexto como el difenoxilato y la morfina (4).

1.2.3. Propiedades farmacocinéticas de la Loperamida.

1.2.3.1. *Absorción.*

La Loperamida **se administra por vía oral** y presenta una absorción en el intestino de un 40%, se extrae y metaboliza en el hígado donde se conjuga y excreta por vía biliar (26-27).

1.2.3.2. *Distribución.*

Presenta un **tiempo máximo de 4 h** y se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado (28). En este sentido, debido a su alta afinidad por la pared intestinal y a su elevado metabolismo de primer paso, apenas alcanza la circulación sistémica (26) siendo su biodisponibilidad sistémica de aproximadamente 0,3% (4). En términos generales, las concentraciones plasmáticas se producen dentro de las 2,5 h tras administración oral en caso de formas farmacéuticas en solución y de 5 h en caso de cápsulas de gelatina (4).

Además, al ser un derivado de la petidina, atraviesa mal la barrera hematoencefálica como previamente se ha mencionado y por ello es capaz de actuar intensamente a nivel gastrointestinal sin producir efectos en el SNC (8).

1.2.3.3. Eliminación.

Bien es cierto que pequeñas cantidades de Loperamida se excretan sin cambios en las heces (30%-40%) y orina (2%-10%). Sin embargo, la eliminación se produce esencialmente mediante **N-desmetilación oxidativa**, su principal vía metabólica, a través de las isoenzimas del citocromo P450 siendo en mayor medida CYP2C8 y CYP3A4. También participan CYP2B6 y CYP2D6. En este marco, la Lopermida presenta una vida media de eliminación de 10,8 h (rango de 9 a 14 h) (4, 8, 26-27).

1.2.4. Reacciones adversas.

Es fundamental volver a recalcar que la Loperamida **no es capaz de penetrar a través de la barrea hematoencefálica**, no llegando a producir efectos en el SNC (28). Este hecho hace que la Loperamida carezca de los efectos centrales característicos de otros opiáceos (29). Sin embargo, a dosis terapéuticas en niños puede provocar efectos centrales por lo que es preferible no emplearla en este tipo de pacientes (27-28). En este sentido, todas las presentaciones en el mercado español establecen la indicación terapéutica para un abanico de pacientes adultos y niños mayores de doce años (5). Las reacciones adversas evidenciadas se representan en la **Tabla I.5**.

Se han detectado **reacciones adversas** a nivel del sistema inmunológico, renal ocular, piel y tejido subcutáneo, trastornos generales y lugar de administración. Cabe destacar las más frecuentes a nivel gastrointestinal (estreñimiento, náuseas y flatulencias) o del SNC (cefalea y mareos). La LHCl presenta efectos adversos autolimitados por factores como la baja concentración en sus distintas formulaciones (que cubren las necesidades terapéuticas), su administración a

corto plazo en la mayoría de las indicaciones, la baja absorción oral que presenta y su incapacidad de cruzar la barrera hematoencefálica (4).

Tabla I.5. Reacciones adversas del fármaco Loperamida

FRECUENCIAS	TRASTORNOS SIST. INMUNOLÓGICO	TRASTORNOS SIST. NERVIOSO	TRASTORNOS OCULARES	TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	TRASTORNOS PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN
FRECUENTE	-	- CEFALEA - MAREOS	-	- ESTREÑIMIENTOS - NAUSEAS. - FLATULENCIAS	-	-	-
POCO FRECUENTES	-	- SOMNOLENCIAS	-	- DOLOR ABDOMINAL - SEQUEDAD DE BOCA - DOLOR EN LA ZONA SUPERIOR DEL ABDOMEN - VÓMITOS - DISPEPSIA	- EXANTEMA	-	-
RARA	- REACCIONES: *HIPERSENSIBILIDAD *ANAFILÁCTICAS (INCLUYENDO SHOCK ANAFILÁCTICO) *ANAFILACTOIDES	- PÉRDIDA CONCIENCIA - NIVEL CONCIENCIA DISMINUIDO - ESTUPOR - HIPERTONÍA -COORDINACIÓN ANORMAL	- MIOSIS	- ÍLEO (INCLUYENDO ÍLEO PARALÍTICO) - MEGACOLON (INCLUYENDO MEGACOLON TÓXICO) - DISTENSIÓN ABDOMINAL.	- ERUPCIONES BULLOSAS (INCLUYENDO SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, ERITEMA MULTIFORME Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA) - ANGIOEDEMA - URTICARIA - PRURITO.	- RETENCIÓN URINARIA	- FATIGA

FRECUENCIAS: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida.

I.2.5. Interacciones.

En cuanto a **interacciones** se refiere el mecanismo de metabolización que sufre la Loperamida, resulta crucial para comprenderlas, cuando se administran concomitantemente con determinados fármacos (4).

Por un lado, la LHCl es un fármaco que no se absorbe por vía oral y, por otro, no penetra bien en el encéfalo a causa de exclusión por un transportador de P-glicoproteína, ampliamente expresado en el endotelio encefálico.

Tabla I.6. Interacciones del fármaco Loperamida

ADMINISTRACIÓN CONCOMINANTE CON LOPERAMIDA	INTERACCIÓN
QUINIDINA/ RITONAVIR	La administración de Loperamida (16 mg a dosis única) con quinidina, o ritonavir, puede dar lugar a un aumento de hasta 2-3 veces de los niveles plasmáticos de Loperamida. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción con inhibidores de la glicoproteína P cuando Loperamida se administra a la dosis recomendada (2 mg hasta un máximo de 16 mg al día). La quinidina aumenta la absorción de Loperamida a nivel de SNC lo que produce depresión respiratoria. En cambio, el ritonavir aumenta los niveles de Loperamida sin aumentar sus efectos adversos sobre el SNC.
GEMFIBROCILO	La administración de Loperamida y gemfibrozilo, puede incrementar la Loperamida aproximadamente hasta 2 veces las concentraciones plasmáticas de Loperamida La combinación de itraconazol y gemfibrozilo puede causar un incremento de hasta 4 veces los niveles plasmáticos máximos de Loperamida y un incremento de 13 veces la exposición plasmática total.
ITRACONAZOL	La administración de Loperamida (dosis única de 4 mg) e itraconazol puede provocar un incremento entre 3 y 4 veces las concentraciones plasmáticas de Loperamida. La combinación de itraconazol y gemfibrozilo puede causar un incremento de hasta 4 veces los niveles plasmáticos máximos de Loperamida y un incremento de 13 veces la exposición plasmática total.
KETOCONAZOL	La administración de Loperamida (dosis única de 16 mg) y ketoconazol puede provocar un aumento de hasta 5 veces las concentraciones plasmáticas de Loperamida.
DESPOMPRESINA	El tratamiento con despompresina oral puede provocar un aumento de hasta 3 veces las concentraciones plasmáticas de despompresina, presumiblemente debido a una motilidad gastrointestinal más lenta.
SAQUINAVIR	La administración de Loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la concentración máxima y el área bajo la curva de saquinavir. Ello puede deberse a una reducción de la absorción de saquinavir por efecto de Loperamida.
HIERVA DE SAN JUAN	Evidencia breve episodio de delirio agudo.
VALERIANA	Evidencia breve episodio de delirio agudo.
ANALGÉSICOS OPIÁCEOS	El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y de depresión del SNC.
ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO	Loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.

Sin embargo, la inhibición de la P-glicoproteína por algunos fármacos que se emplean en determinados cuadros clínicos puede conducir a aumento de los efectos centrales de la Loperamida (29), ya que la Loperamida (sustrato de la glicoproteína P) presenta interacciones con quinidina (inhibidor glicoproteína P), ritonavir (inhibidor glicoproteína P), gemfibrozilo (inhibidor de CYP2C8), itraconazol (inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína P), ketoconazol (inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína P), desmopresina, saquinavir, hierba de San Juan y valeriana quedando expuesta en la **Tabla I.6** la administración simultánea de la Loperamida con los mismos (26-27, 30-31).

I.2.6. Sobredosis.

Al contrario que otros fármacos opioides la LHCl no ha presentado reportes que evidencien tolerancia en su administración a largo plazo (32). Si bien es cierto que su empleo con fines recreativos, alejados de todo tratamiento farmacológico, puede dar lugar a una mayor probabilidad de sobredosis en la búsqueda de efectos euforizantes (32), incrementando tal estadística que su dispensación en las distintas formas farmacéuticas no requiere receta médica (14, 28, 32). Sin embargo, en cuanto a **sobredosis** se refiere, se han evidenciado episodios cardiacos como puede ser la prolongación del intervalo QT y del complejo QRS, torsades de pointes, otras arritmias ventriculares graves, parada cardiaca y síncope en pacientes que ingirieron sobredosis de Loperamida. Por otro lado, la sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente (26). En caso de sobredosis (incluyendo las relacionadas con disfunción hepática) la sintomatología puede albergar: depresión del SNC (estupor, coordinación anormal, somnolencia, miosis, hipertonia muscular, depresión respiratoria), retención urinaria y atonía del íleo (26).

La naloxona es el fármaco empleado como antídoto en tal situación pudiendo ser un tratamiento repetitivo, debido a que la duración de acción de Loperamida

es mayor que la de naloxona (1 a 3 h). El paciente debe ser monitorizado durante al menos 48 h para detectar posibles depresiones del SNC. Por otro lado, en caso de ingestión accidental se debe administrar lo antes posible carbón seguido de un lavado gástrico si no se ha producido el vómito (26). Enlazando el estudio estructural de Loperamida referenciado en el presente capítulo, cabe mencionar que la naloxona bloquea en menor grado la actividad de la Loperamida en comparación con la morfina lo que evidencia una mayor afinidad de unión por los receptores de opiáceos periféricos (4).

I.2.7. Usos clínicos.

Desde el punto de vista clínico no presenta actividad analgésica significativa (4, 8, 13-14, 28, 32). No obstante, la Loperamida es útil en el **tratamiento sintomático de la diarrea aguda**, como queda expuesto en el mecanismo de acción, al inhibir la secreción intestinal y el peristaltismo por efectos en los músculos circular y longitudinal del intestino (29), genera la ralentización del tiempo de tránsito intestinal permitiendo la absorción de líquidos y electrolitos en reposo (4, 26). Debido a ello es un fármaco que forma parte del tratamiento recomendado en la denominada diarrea del viajero (2, 33), así como, en el manejo terapéutico de patologías como el síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (2, 34).

En relación al tratamiento con LHCL existe en el mercado internacional un abanico de pacientes perfectamente desglosado: adultos, niños mayores de doce años y niños entre los doce y dos años, estando contraindicado para menores de dos años. En este aspecto, la OMS no recomienda su uso en población pediátrica (27). Por otro lado, la población de pacientes en el tratamiento de diarrea aguda varía según el país. En el Reino Unido, está permitido el tratamiento con LHCL para niños de 4 años mientras que en EEUU para dos años (27). En el caso de diarreas crónicas el empleo de LHCL queda excluido en población pediátrica. No obstante, en Reino Unido, entidades como

la «*British National Formulary for Children*» permite una serie de pautas posológicas para pacientes de entre un mes a dieciocho años (27). En el caso de España, país miembro de la Comunidad Europea, el fármaco LHCL está indicado para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica en adultos y niños mayores de doce años. Para un adulto la pauta posológica para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica de una dosis inicial de 4 mg de LHCl seguida de 2 mg tras cada deposición diarreica hasta un máximo de 16 mg. En cambio, para un niño mayor de doce años la dosis inicial es de 2 mg de LHCl tras cada deposición. Queda contraindicado para menores de dos años no debiéndose administrar a niños menores de doce años sin prescripción ni supervisión médica. Se debe tener en cuenta que para estos pacientes la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal: a partir de 27 kg una administración diaria máxima de 8 mg; a partir de 34 kg de 10 mg; a partir de 40 kg de 12 mg; a partir de 47 kg de 14 mg (26).

Resulta conveniente mencionar que, durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, en un posible tratamiento con Loperamida se debe considerar los beneficios terapéuticos descritos frente a los riesgos potenciales mientras que durante la lactancia no es recomendable su administración (26). Por otro lado, el tratamiento con Loperamida está contraindicado en niños menores de dos años y no debe emplearse como tratamiento principal en pacientes con disentería aguda (caracterizada por la presencia de sangre en heces y fiebre elevada superior a 38°C), colitis ulcerosa aguda, colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, así como en enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* (26).

1.2.8. Características analíticas del principio activo (LHCl).

En base a la RFE (9) se expresan las características, identificación, ensayos, valoración conservación e impurezas de acuerdo a la monografía de LHCl (9).

1.2.8.1. Características.

En cuanto a sus **características** la LHCl presenta un aspecto de polvo blanco o casi blanco siendo muy poco soluble en agua y fácilmente soluble en etanol 96%, así como en metanol (9, 27). La molécula de LHCl presenta polimorfismo. (9, 27) Esta capacidad del fármaco de presentarse en diferentes formas cristalinas se debe entender como un aspecto objeto de estudio del ciclo de vida de los medicamentos que lo contengan, desde el desarrollo galénico hasta los estudios de estabilidad. En esta línea, LHCl cristaliza bajo tres formas cristalinas diferentes, una forma polimórfica anhidra I, que representa al polimorfo estable de cristales isométricos y a la forma metaestable (punto de fusión alrededor de 224°C), una forma polimórfica anhidra II (punto de fusión de aproximadamente 218°C) (35-37) y una forma tetrahidratada, de punto de fusión alrededor de 190°C (38-39).

1.2.8.2. Identificación.

1.2.8.2.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (2.2.24).

El **análisis** se realiza comparándolo con LHCl SQR. Si los espectros obtenidos presentan diferencias se debe disolver por separado la sustancia a examinar y la sustancia de referencia en el mínimo volumen de cloruro de metileno R, se lleva a cabo la evaporación hasta sequedad y se registran los nuevos espectros utilizando los residuos (9).

1.2.8.3. Ensayos.

1.2.8.3.1. Sustancias relacionadas. Cromatografía de líquidos (2.2.29).

Para obtener la **disolución problema** se disuelve 0,1 g de la sustancia a examinar en metanol R y diluir hasta 10,0 mL con el mismo disolvente. Por otro lado la disolución de referencia (a) se obtiene disolviendo 10,0 mg de LHCl para idoneidad del sistema SQR en metanol R y diluir hasta 1,0 mL con el

mismo disolvente. Para obtener la disolución de referencia (b) se diluye 1,0 mL de la disolución problema hasta 20,0 mL con metanol R. Se diluye 1,0 mL de esta disolución hasta 25,0 mL con metanol R. Las condiciones son:

- Columna:
 - o tamaño: $l = 0,10 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$.
 - o fase estacionaria: gel de sílice octadecilsililada para cromatografía, desactivada para separación de compuestos básicos R ($3 \mu\text{m}$).
 - o temperatura: $35 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Fase móvil:
 - o fase móvil A: disolución de $17,0 \text{ g/L}$ de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio R1.
 - o fase móvil B: acetonitrilo R.
- Caudal: $1,5 \text{ mL/min}$.
- Detección: espectrofotómetro a 220 nm .
- Inyección: $10 \mu\text{L}$.
- Idoneidad del sistema: disolución de referencia (a):
 - o relación pico a valle: como mínimo 1,5, donde H_p = altura por encima de la línea base del pico de la impureza G y H_v = altura por encima de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del correspondiente a la impureza H.
 - o relación pico a valle: como mínimo 1,5, donde H_p = altura por encima de la línea base del pico de la impureza E y H_v = altura por encima de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico correspondiente a la impureza A.

El cromatograma obtenido debe concordar con el cromatograma suministrado con LHCI para idoneidad del sistema SQR.

- Límites:
 - o factores de corrección: para el cálculo de contenidos, multiplicar las áreas de los picos de las siguientes impurezas por el factor de corrección correspondiente: impureza A = 1,3; impureza D = 1,7.
- impurezas A, B, C, D, E, F, G, H: para cada impureza, como máximo el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) (0,2%);
- impurezas no especificadas: para cada impureza, como máximo 0,5 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) (0,10%);
- totales: como máximo 1,5 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) (0,3%);
- límite de exclusión: 0,25 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) (0,05%).

1.2.8.3.2. Pérdidas por desecación (2.2.32).

Debe tener como máximo el 0,5 %, determinada en 1 g de la sustancia a examinar mediante desecación en estufa a 105 °C durante 4 h.

1.2.8.3.3. Cenizas sulfúricas (2.4.14).

Debe tener como máximo el 0,1 %, en 1 g de la sustancia a examinar.

1.2.8.4. Valoración.

En la valoración se disuelve 0,4 g de la sustancia a examinar en 50 mL de etanol al 96 % R y se añade 5,0 mL de HCl 0,01 M. La realización de la valoración potenciométrica (2.2.20) requiere emplear NaOH 0,1 M. El volumen añadido se mide entre los 2 puntos de inflexión siendo 1 mL de NaOH 0,1 M el equivalente a 51,35 mg de $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$.

1.2.8.5. Conservación.

Requiere protección frente a la luz.

1.2.8.6. Impurezas.

Las impurezas A, B, C, D, E, F, G, H se exponen en la **Figura I.8**.

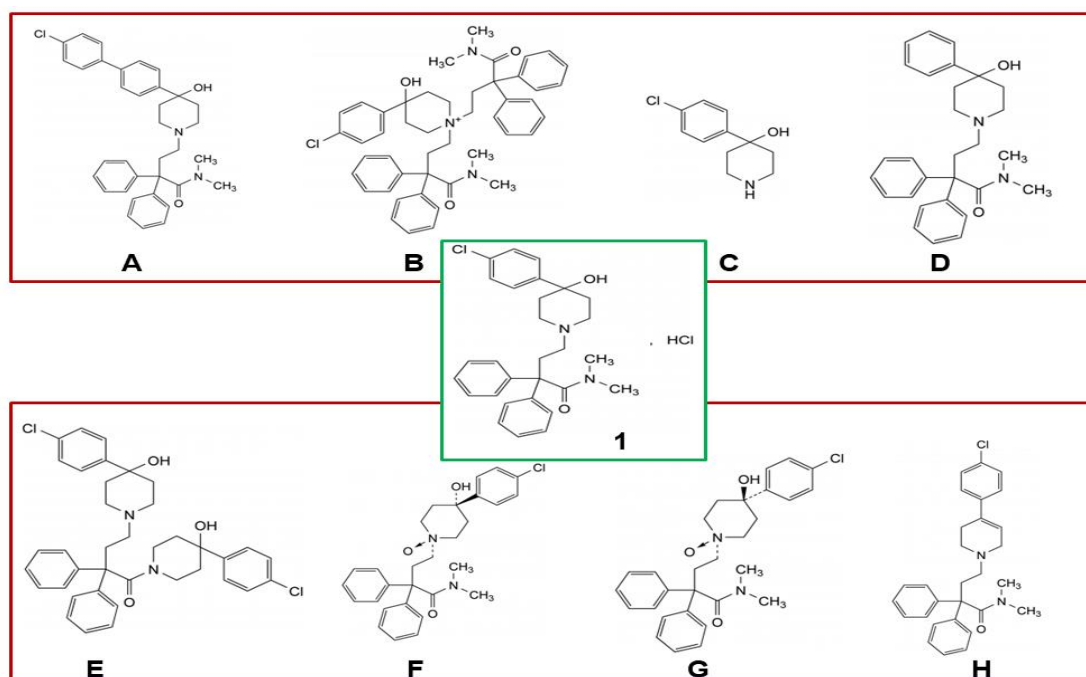


Figura I.8. Representación de la molécula de LHCl y sus impurezas. LHCl (1): Hidrocloruro de 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difenil-*N,N*-dimetilbutanamida. **Impureza A (A):** 4-[4-(4'-clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difenil-*N,N*-dimetilbutanamida. **Impureza B (B):** 4-(4-clorofenil)-1,1-bis[4-(dimetilamino)-3,3-difenil-4-oxobutil]-4-hidroxipiperidinio. **Impureza C (C):** 4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol. **Impureza D (D):** 2,2-difenil-4-(4-fenil-4-hidroxipiperidin-1-il)-*N,N*-dimetilbutanamida. **Impureza E (E):** 4-(4-clorofenil)-1-[4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difenilbutanoil]piperidin-4-ol. **Impureza F (F):** 4-[*trans*-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-oxidopiperidin-1-il]-2,2-difenil-*N,N*-dimetilbutanamida (óxido de Loperamida). **Impureza G (G):** 4-[*cis*-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-oxidopiperidin-1-il]-2,2-difenil-*N,N*-dimetilbutanamida. **Impureza H (H):** 4-[4-(4-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]-2,2-difenil-*N,N*-dimetilbutanamida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Índice de principios activos. Loperamida. Vademecum. 2020. Disponible en URL: <https://www.vademecum.es/principios-activos-loperamida-a07da03>
2. Connor BA. The prevalent consultation: Travelers' diarrhea. In Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book: Health Information for International Travel. Ed. Oxford University Press. 2020
3. Riddle MS., Connor B.A., Beeching NJ., DuPont HL., Hamer DH., Kozarsky P., Libman M., Steffen R., Taylor D., Tribble DR., Vila J., et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: A graded expert panel report. J. Travel Med. 2017, 24, 57–74.
4. Baker DE. Loperamide: A pharmacological review. Rev. Gastroenterol. Disord. 2007, 7, 11–18.
5. The opioid analgesic. En: An introduction of Medical chemistry. Patrick G. 5ª Ed. Oxford University Press. 2013.
6. Centro de información online de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. 2020. Disponible en URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
7. Loperamide Oral Solution and Suspension. Drugs. 2020. Disponible en URL: <https://www.drugs.com/cdi/loperamide-oral-solution-and-suspension.html>
8. Menchén P., Menchén L., Colón A. Farmacología de la motilidad gastrointestinal, del vómito y de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Farmacología Básica y Clínica. Lorenzo P. et al. Velázquez. 18ª Ed. Editorial Panamericana. 2008.
9. Monografía Hidrocloruro de Loperamida Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 22 de mayo de 2019].
10. National library of medicine. Loperamide Hydrochloride. National Center for Biotechnology Information. 2020. Disponible en URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Loperamide-hydrochloride#section=3D-Conformer>

11. CAS database list: loperamide hydrochloride. Chemical book. 2020. Disponible en URL: https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb8758181.htm
12. Substance information. European Chemical Agency. Disponible en URL: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.047.333>
13. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Farmacología Humana. Florez J. 3º Ed. MASSON S.A. 1997.
14. Schumacher M., Basbaum A., Way W. Analgésicos opioides y antagonistas. En: Farmacología básica y clínica. Katzung B. 12ª Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. 2012.
15. Valdivieso A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. An Esp Pediatr.1998, 48, 429-440.
16. WHO Collaborating center for Drug Statistics Methodology. World Health Organization. 2020. Disponible en URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A07DA&showdescription=no
17. Equivalentes internacionales: Arestal Tablet 1 mg. Francia. Vademecum 2015. Disponible en URL: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-arestal+tablet+1+mg-francia-a07da05-fr_1
18. Equivalentes internacionales: Arestal Tablet 1 mg. República de Corea. Vademecum. 2015. Disponible en URL: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-arestal+tablet+1+mg-republica+de+corea-a07da05-kr_1
19. Equivalentes internacionales: Arestal Tablet 1 mg. Países Bajos. Vademecum. 2015. Disponible en URL: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-arestal+tablet+1+mg-paises+bajos-a07da05-nl_1
20. Equivalentes internacionales: Arestal Tablet 1 mg. Luxemburgo. Vademecum. 2015. Disponible en URL:

https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-arestal+tablet+1+mg-luxemburgo-a07da05-lu_1

21. Equivalentes internacionales: Arestal Tablet 1 mg. Italia. Vademecum. 2015. Disponible en URL: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-ramidox+tablet+1+mg-italia-a07da05-it_1
22. Bruyn G. Clinical. Diarrhoea in adults (acute). Clinical Evidence. Infectious disease. 2007. Disponible en URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907942/pdf/2008-0901.pdf>
23. The selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series, No. 1021. World Health Organization. 2019. Disponible en URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330668/9789241210300-eng.pdf?ua=1>
24. World Health Organization Model List of Essential Medicines 7th List 2019 for Children. World Health Organization. Disponible en URL: <https://medbox.org/doc/5e148832db60a2044c2d5b30#GO>
25. Sandhu B., Tripp J., Candy D., Harries J. Loperamide: studies on its mechanism of action. Gut, 1981, 22, 658-662.
26. FICHA TÉCNICA Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
27. Loperamide hydrochloride. Gastrointestinal drugs. En: The Complete Drug Reference. Martindale. 38ª Ed. Pharmaceutical Press. 2014.
28. Flórez J., Esplugues J. Farmacología de la motilidad del aparato digestivo. En: Farmacología Humana. Florez J. 3º Ed. MASSON S.A. 1997.
29. Giacomini K., Sugiyama Y. Transportadores de membrana y respuesta a fármacos. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Brunton L. Goodman & Gilman. 11ª Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. 2007.
30. Preston C. Stockley's drug interactions Pocket companion 2015. Pharmaceutical Press. 2015

31. Izzo Angelo & Ernst, Edzard. Interactions between Herbal Medicines and Prescribed Drugs An Updated Systematic Review. *Drugs*. 2009, 69, 1777-1798.
32. McQuaid K. Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases. En: *Basic y clinical Pharmacology*. Katzung B. 14^a Ed. McGraw-Hill Education. 2018.
33. Rang H., Dale M., Ritter J., Flower R. Aparato digestivo. En: *Rang y Dale Farmacología*. 6 Ed. Elsevier. 2008.
34. Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Asociación Española de Gastroenterología. 2017. Disponible en URL: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/guia-clinica/siendrome_del_intestino_irritable.pdf
35. Caira, MR., Gerber JJ., Lotter AP. Hydration of drug molecules: Cavity inclusion of water in crystals of loperamide hydrochloride tetrahydrate. *Supramol. Chem.* 1995, 5, 225–230.
36. Newman AW., Andres MC., Stahly GP., Ohannessian L., Adair A. Unsolvated enantiotropic polymorphs of loperamide hydrochloride. *AAPS PharmSci.* 2002, 4, 1816.
37. Woertz C., Kleinebudde P. Development of orodispersible polymer films with focus on the solid-state characterization of crystalline loperamide. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015, 94, 52–63.
38. Rompay J., Carter JE. Clorhidrato de loperamida. En: *Perfiles Analíticos de Sustancias y Excipientes de Drogas*. Florey K. Ed. Academic Press. 1990.
39. Carlton RA. Experimental methods in the study of thermodynamic polymorph stability relationships. *Am. Pharm. Rev.* 2006, 9, 88–93.

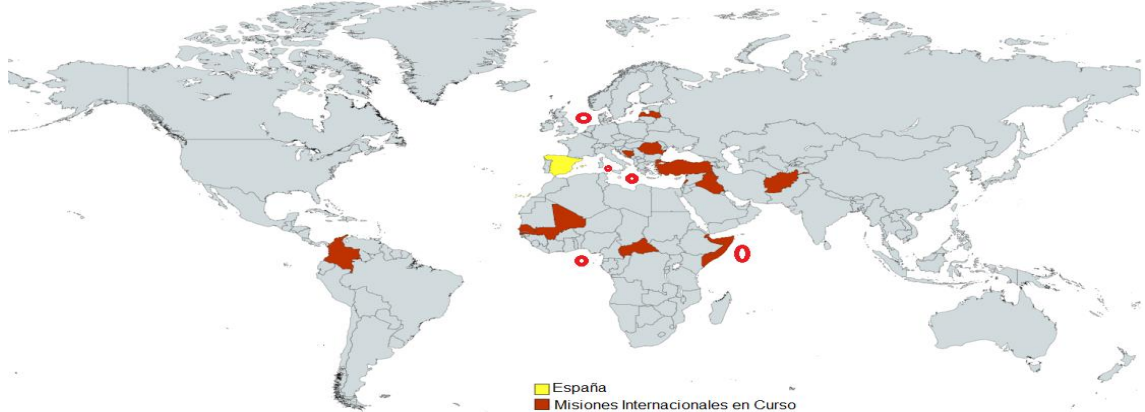
I.3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DIARREA AGUDA INESPECÍFICA EN ZONA DE OPERACIONES: LOPERAMIDA Y AZITROMICINA.

I.3.1. Introducción.

En el año 2021 las Fuerzas Armadas Españolas (FFAA) participan en 17 misiones internacionales desplegadas en cuatro continentes con la previsión de no superar los 2.900 militares, sin descartar ajustes derivados del ejercicio temporal del mando de las fuerzas internacionales, o bien, debido a la situación sanitaria y de seguridad (1-2). En la **Tabla I.7** se detalla la distribución de los efectivos militares españoles desempeñando sus funciones en diversos países, clasificados de acuerdo con el criterio del Banco Mundial (según ingresos nacionales brutos). En base a la clasificación mencionada se distinguen las economías del mundo en cuatro grupos: **bajos, medianos bajos, medianos altos y altos** (3-4). En el año 2019 las enfermedades diarreicas constituyeron la octava causa de muerte en el mundo, siendo la quinta en los países de ingresos bajos y la sexta en los de ingresos medianos-bajos (3), afectando especialmente a la población infantil, que se sitúa como la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial (5-6). Desde una perspectiva militar, el apoyo sanitario es un pilar fundamental para el desarrollo de toda operación (7), y se entiende como el «*conjunto de acciones encaminadas a garantizar la protección de la salud de los miembros de la Fuerza, para mantener su capacidad de combate*» (8).

Por ello, dado el alcance de las enfermedades diarreicas es necesario disponer de un adecuado arsenal terapéutico para contribuir a la protección sanitaria, donde podrían estar incluidos, en función del cuadro clínico, los medicamentos tratados en la presente Tesis Doctoral, los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto (CBD-LH), y los actuales comprimidos de Azitromicina DEF (CAZMDEF).

Tabla I.7. Misiones internacionales en Curso FFAA españolas. Año 2021



MISIÓN	LUGAR	ECONOMÍA LUGAR	Nº EFECTIVOS/ INFORMACIÓN ADICIONAL
POLICÍA AÉREA REFORZADA	RUMANÍA	DE ALTO INGRESO	130
POLICÍA AÉREA DEL BÁLTICO (PAB)	PAÍSES BÁLTICOS	DE ALTOS INGRESOS	CAZAS F-18 Y EUROFIGHTER
EUTM RCA	REPÚBLICA CENTROAFRICANA	DE BAJOS INGRESOS	8
EUTM-SOMALIA	SOMALIA	DE BAJOS INGRESOS	20
EUTM-MALÍ	MALÍ	DE BAJOS INGRESOS	530
APOYO A IRAK	IRAK	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	275
DESTACAMENTO MARFIL (SENEGAL)	SENEGAL	DE INGRESOS MEDIANOS BAJOS	90
ATALANTA	OCÉANO ÍNDICO (1)	DE INGRESOS MEDIOS BAJOS (YIBUTI)	375
APOYO A TURQUÍA	TURQUÍA	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	146
EUFOR ALTHEA BIH	BOSNIA Y HERZEGOVINA	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	3
GRUPOS NAVALES PERMANENTES DE LA OTAN	VARIAS ZONAS	NO APLICA	BUQUES INTEGRADOS EN LAS AGRUPACIONES PERMANENTES DE LA OTAN.
LÍBANO (FINUL)	LÍBANO	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	830
ONU-ACUERDO DE LA PAZ EN COLOMBIA	COLOMBIA	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	5
PRESENCIA AVANZADA REFORZADA-LETONIA	LETONIA	DE ALTOS INGRESOS	350
RESOLUTE SUPPORT (AFGANISTÁN)	AFGANISTÁN (2)	DE BAJOS INGRESOS	27
SEA GUARDIAN	VARIAS ZONAS	NO APLICA	BUQUES Y SUBMARINOS
DIPLOMACIA DE LA DEFENSA Y SEGURIDAD COOPERATIVA	GOLFO DE GUINEA	DE BAJOS INGRESOS (LIBERIA, TOGO), DE INGRESOS MEDIANOS BAJOS (COSTA MARFIL, GHANA, BENÍN, NIGERIA, CAMERÚN, SANTO TOMÉ Y PRÍNCIPE), DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS (GUINEA ECUATORIAL, GABÓN)	5 MARZO 2021. BUQUE DE ACCIÓN MARÍTIMA 'FUROR'

(1) UN BUQUE DESPLEGADO EN EL OCÉANO ÍNDICO, Y DESTACAMENTO ORION, EN YIBUTI, CON UN AVIÓN DE VIGILANCIA MARÍTIMA.
 (2) FINALIZADA MISIÓN EN MAYO DE 2021.

Fármacos esenciales por parte de la OMS (9) y, además, en la actualidad tienen un importante uso clínico en el tratamiento de los problemas asociados a las afecciones pulmonar e intestinal que provoca la Covid-19 (10-12).

Los **comprimidos bucodispersables (CBD)** son formas farmacéuticas sólidas que se disgregan rápidamente en menos de un minuto en la cavidad bucal en presencia de saliva sin ninguna dificultad para tragar. En un escenario táctico y operativo donde puede no disponer de agua potable o tener que racionar su consumo, los CBD-LH podrían proporcionar una alternativa ideal, unido también a un rápido inicio de acción por su absorción sublingual. Todo ello puede ser de suma importancia en realidades donde las capacidades sanitarias están limitadas y que, además, pueden verse mermadas en el contexto de una situación pandémica como la sufrida actualmente (13). Esto implica otras significativas y variadas ventajas, asociadas a dosificación precisa, fácil adherencia al tratamiento gracias, en parte, a sus propiedades organolépticas y, finalmente a la fácil elaboración por compresión directa en situaciones de fabricación urgentes o dando respuesta a una necesidad imperativa.

El antibiótico en forma farmacéutica de comprimido, CAZMDEF, se administra por vía oral y presenta un tratamiento menor a una semana, abarcando a una gran parte de la población (14). De igual modo, es importante recalcar que la AZM puede constituir una alternativa a penicilina G, especialmente en pacientes alérgicos a los β -lactámicos (15-16). Todo ello proporciona, con una adecuada indicación farmacéutica, el cumplimiento posológico del paciente pese a posibles circunstancias adversas, por ejemplo, las sufridas por un combatiente o por la población civil afectada.

Desde un punto de vista logístico, un tratamiento de AZM comprimidos por paciente puede estar constituido por un único envase de tres comprimidos por estuche. Al mismo tiempo, no requiere condiciones especiales de almacenamiento (14). Ello facilita, junto con lo anteriormente mencionado, a la estimación de necesidades, al planeamiento de estrategias sanitarias (17-18) y

a su transporte a cualquier lugar del mundo. Por todo lo argumentado, la AZM comprimido es un medicamento idóneo para tener en cuenta desde un prisma estratégico-sanitario como ha podido constatarse ante el nuevo agente biológico SAR-Cov 2, considerado un fármaco esencial en el tratamiento de su enfermedad (19-20).

I.3.2. Diarrea aguda inespecífica.

Desde un punto de vista clínico la diarrea es un síndrome que se caracteriza por un aumento en la frecuencia, peso y/o contenido de agua en las heces (21). La OMS hace referencia a la frecuencia de deposiciones de baja consistencia (sueltas o líquidas) estableciendo un rango de tres o más veces al día o en las que se observa pus, sangre o moco. Se descarta la diarrea en el caso de heces firmes (de consistencia sólida), o consistencias sueltas y pastosas por los bebés en período de lactancia (21-22).

En términos generales el síndrome mencionado suele ser un síntoma de una infección del tracto digestivo que puede estar ocasionada por diversos agentes biológicos, bacterias, virus y parásitos (22), o por la administración de determinados fármacos o bien por patologías como la inflamación intestinal (21). En cuanto a su **clasificación** se puede distinguir entre diarrea aguda y crónica.

La diarrea crónica se extiende a un período de más de 3 ó 4 semanas de duración y generalmente es una consecuencia derivada de otras patologías de tipo congénito (véase intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, malabsorción primaria de ácidos biliares, etc.) o adquiridas (enfermedad inflamatoria intestinal, carcinomas, insuficiencia pancreática o hepática, etc.) (21).

La diarrea aguda es un proceso, generalmente autolimitado, en el que se produce un aumento en el volumen y número de las deposiciones y una disminución de su consistencia habitual con una duración inferior a dos

semanas (21, 23). Cuando el cuadro diarreico dura más de 14 días la OMS la define como diarrea persistente, y diversos autores la consideran crónica cuando se prolonga o cuando ocurren tres o más episodios de diarrea de corta duración en dos meses (24). La diarrea aguda suele ir acompañada de una disminución de peso y una pérdida anormal de agua y electrolitos. En este aspecto se presenta en la **Tabla I.8** una orientación relativa al peso de éstas, dada la variabilidad de las deposiciones que pueden presentar los pacientes (23).

Tabla I.8. Peso heces pacientes (23)

EDAD PACIENTES	PESO HECES NORMALES	DIARREA
Lactantes	5-10 g/kg/día	> 10 g/kg/día
A partir de 3 años	< 100 g/día	> 200 g/día
Adultos	< 100 g/día	> 200 g/día

Ahondando en una **clasificación de la diarrea aguda** cabe distinguir entre diarrea aguda infecciosa y la causada por fármacos (21). En cuanto a la causada por fármacos hay una gran variedad de éstos que pueden producir una reacción adversa, destacan los antibióticos de amplio espectro, ya que modifican la microbiota bacteriana comensal en el intestino, lo cual favorece la proliferación de determinados grupos bacterianos que producen diarrea. En el caso de la AZM, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, entre sus efectos adversos más frecuentes destacan diarrea (3,6%), náuseas (2,9%) y dolor abdominal (2,5%), cefalea y vértigo (1,3%) y aumento de transaminasas (1,5%) (25). Se han notificado, en el caso del tratamiento con AZM al igual que en casi todos los agentes antibacterianos, casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal, ya que altera la microbiota normal del colon originando el sobrecrecimiento de tal agente biológico (26).

Por su parte, determinados fármacos laxantes (lactulosa, sorbitol, etc.) y antiácidos que contienen sales de magnesio pueden producir cuadros diarreicos, al producir fenómenos osmóticos en el lumen intestinal. Finalmente, los fármacos que proveen la secreción hidroeléctrica o la motilidad gastrointestinal, incluyendo laxantes estimulantes, fármacos procinéticos, fármacos con propiedades parasimpaticomiméticas y fármacos citostáticos (21). Para comprender el papel de los actores mencionados es necesario abordar la **etiopatogenia** de la diarrea aguda.

En el tracto gastrointestinal se absorben grandes cantidades de líquidos y electrolitos gracias al transporte pasivo del agua siguiendo el movimiento de los iones para mantener una presión osmótica constante. Conjuntamente, el intestino delgado y grueso absorben aproximadamente 9 L de líquidos diarios que contribuyen a facilitar la digestión siendo la suma del líquido obtenido en la dieta, 2 L, y los obtenidos de las secreciones salival, gástrica, pancreática, biliar e intestinal, 7 L. De los 9 L mencionados la mayoría se absorbe en el intestino delgado y colon, quedando unos 100-200 mL que formarán parte de la masa fecal (21, 27). La diarrea aguda acontece cuando se produce una disminución del proceso de absorción, por una alteración en tal flujo bidireccional presentando un gran volumen de agua en el intestino grueso que supera toda capacidad de absorción (21).

Esta alteración de transporte hidroeléctrico puede derivar, debido al acúmulo de agua en el lumen del intestino, en una distensión de sus paredes dando lugar a la aparición de reflejos que activan la motilidad intestinal de carácter propulsivo acelerando el tránsito intestinal y, por ende, la disminución de absorción de agua y electrolitos generando así el fenómeno conocido como «espiral de la diarrea» (21).

Una vez aclarada la definición, clasificación y etiopatogenia de la diarrea es conveniente abordar la **gastroenteritis aguda**, también conocida con el nombre **diarrea del viajero**. Se trata de una infección del tracto

gastrointestinal, habitualmente autolimitada y cuya manifestación clínica principal es la diarrea. Se adquiere principalmente a través de alimentos y bebidas contaminadas con patógenos tales como bacterias, protozoos, helmintos y virus (27-29). En la **Tabla I.9** se recogen y comentan los principales actores (30-31).

Tabla I.9. Agentes biológicos causantes de diarrea del viajero (30-31)

AGENTES BIOLÓGICOS		COMENTARIOS
BACTERIAS	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	Más común en verano. % casos: 15% Asia, 50% Sudamérica
	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa	Agente patógeno emergente, Distribución mundial. % casos: 20-35%
	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva	Principales causas de fiebre y disentería. % casos: 10-25%
	<i>Shigella</i>	Principales causas de fiebre y disentería. % casos: 10-25%
	<i>Salmonella</i>	Causas de fiebre y disentería. % casos: 5-10%
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Más común en invierno en zonas semitropicales. Más común en Asia. % casos: 3-15%
	<i>Aeromonas</i>	Importancia en Tailandia. Relacionado con viajes tropicales y consumo de marisco. % casos: 5%
	<i>Pleisomonas</i>	Importancia en Tailandia. Relacionado con viajes tropicales y consumo de marisco. % casos: 5%
	<i>Vibrio cholerae</i>	Común en India, Asia, América Central y Sudamérica. % casos: 0-10%
PROTOZOOS	<i>Entamoeba histolytica</i>	Importancia en México y Tailandia. % casos: 5%
	<i>Giardia lamblia</i>	Reservorios zoonóticos en EEUU. % casos: < 2%
	<i>Criptosporidium</i>	Importancia en Rusia, México, África. Brotes urbanos en EEUU % casos: 2%
	<i>Cyclospora</i>	Nepal, Haití, Perú. % casos: < 1%
HELMINTOS	<i>Trichinella spiralis</i>	Distribución mundial.
	<i>Trichuris trichiura</i>	Distribución mundial
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Distribución mundial. Implicado en variedades de síndromes gastrointestinales incluida malabsorción
	<i>Capillaria philippinensis</i>	Importancia en Filipinas. Consumo de pescado crudo
VIRUS	Rotavirus	Importancia en Sudamérica, Asia y África. % casos: < 1%
	Norovirus	Importancia en Sudamérica, Asia y África. Asociado a consumo mariscos en cruceros. % casos: < 1%
DESCONOCIDO		La enfermedad mejora con tratamiento antibacteriano en diarreas de origen bacteriano. % casos: 20%

Se delimita a la presencia de 3 o más deposiciones de consistencia blanda-liquida en 24 h, además de presentar al menos uno de los siguientes síntomas: dolor abdominal tipo cólico, tenesmo, náuseas, vómitos, fiebre o urgencia en la deposición (27). Este síndrome clínico es debido a individuos que no cuentan con inmunidad que los proteja frente a los agentes que provocan la gastroenteritis aguda puesto que provienen de países donde factores como el saneamiento ambiental y las condiciones higiénico-sanitarias son óptimos (28).

En el caso de las **bacterias** pueden generar diarreas por dos mecanismos. Por un lado, por la producción de toxinas (enterotoxinas o toxinas alimentarias) que al liberarse en el tracto digestivo inhiben la absorción de Na^+ por las vellosidades e incrementan la secreción de Cl^- por las criptas originando diarreas acuosas de tipo secretor. El mecanismo puede ser debido a la invasión de la mucosa digestiva destacando la zona distal del íleon y el colon. Tras un proceso de incubación más o menos prolongado, las bacterias que acceden al intestino generan un proceso inflamatorio agudo destruyendo las células epiteliales de la mucosa, ulceraciones y producción de mediadores proinflamatorios que estimulan la secreción de agua y electrolitos dando lugar a diarreas acuosas acompañadas de sangre y pus (21).

El mecanismo patogénico involucrado en la producción de diarrea varía según el agente, en el caso de los **protozoos**. *Entamoeba histolytica* es capaz de invadir la mucosa gastrointestinal provocando una secreción hidroelectrolítica voluminosa. *Giardia lamblia* y *Criptosporidium sp.* tienen la capacidad de adherirse a las células de la mucosa ocasionando daño en el epitelio con consecuencias similares a las que a continuación se describen relativas a los virus (21).

Los **virus** afectan a la funcionalidad del enterocito al replicarse en su interior. Además, junto a la reducción de las vellosidades puede tener lugar una hiperplasia de carácter compensatorio de las criptas en el intento del

restablecimiento del propio epitelio intestinal dañado. Todo ello provoca una inadecuada absorción de agua debido a la inmadurez de las células de la superficie epitelial. Igualmente, hay que añadir la posible falta de hidrolización de los disacáridos de la dieta debido a la afección de la síntesis de disacaridasas, impidiendo la absorción de los disacáridos y promoviendo una malabsorción y diarrea osmótica. Por otro lado, se conserva la capacidad secretora en las células epiteliales de las criptas dando lugar al predominio de secreción de agua y electrolitos en el lumen *Richinella spiralis*, genera diarrea durante su fase intestinal. Cuando se incrementa la reproducción en el organismo de *Trichuris trichiura* se manifiesta, entre otras evidencias, dando lugar a diarreas con cuadros disenteriformes. *Strongyloides stercoralis* a nivel intestinal, en su etapa adulta, produce duodenitis, diarrea con moco, meteorismo, náuseas, esteatorrea y melena (32).

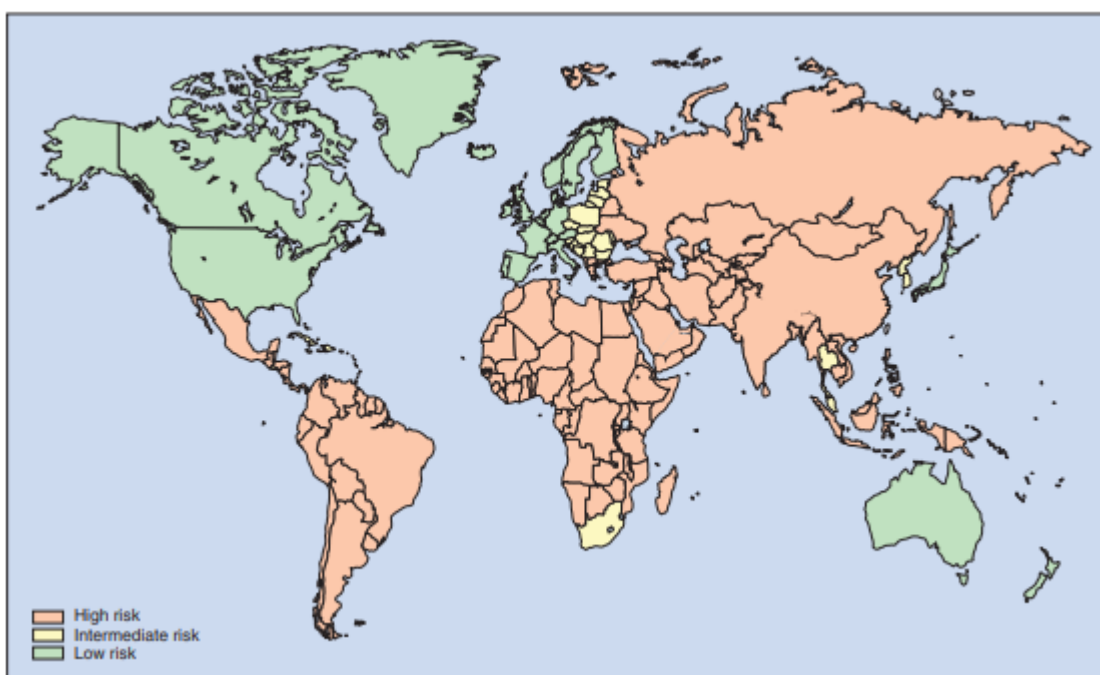


Figura I.9. Riesgo de diarrea del viajero (33)

Por lo anteriormente expuesto, el perfil del paciente es un viajero de países socioeconómicos altos que se desplaza a países de renta baja o intermedia (27) coincidiendo desde el punto de vista geográfico con zonas tropicales o

semi tropicales (28). En cuanto al riesgo de contraer el síndrome expuesto queda representado en la anterior **Figura I.9** (33). Como se puede evidenciar, el personal militar español desplegado en misiones internacionales (**Tabla I.7**) se encuentra, fundamentalmente, en las áreas donde existe una mayor probabilidad de contraer la diarrea del viajero. Desde una perspectiva sanitaria militar, un síndrome como el expuesto que a priori cursa sin complicaciones, puede entrañar una disminución de las capacidades del contingente, poniendo en riesgo el correcto desempeño de la misión ya que la diarrea sigue siendo una de las amenazas a la salud más importantes para tener en cuenta en la población militar desplegada en conflictos o en operaciones de mantenimiento de la paz (34). Ello concuerda con un reciente estudio elaborado por Walters et al. (35) donde evidencian que la diarrea del viajero supone una de las enfermedades prevalentes más trascendentales entre el personal militar desplegado.

Existen diversos casos documentados donde la diarrea aguda impacta sensiblemente en la salud del personal militar. Muestra de ello se encuentra en el año 2005 en un ejercicio del Ejército estadounidense con las FFAA Egipcias, donde el 40% de las tropas norteamericanas sufrieron la diarrea del viajero. Así mismo, el 54,4% del personal militar estadounidense en Irak y el 8,6% en Afganistán experimentaron enfermedades relacionadas con el tracto respiratorio, entre los años 2003-2004 (35) y en el caso de las FFAA españolas, se evidenció en un estudio las características de las demandas asistenciales del personal civil y militar del contingente español en Afganistán durante los meses de mayo, junio y julio de 2013, donde la gastroenteritis aguda la patología más frecuentemente observada (36). En otro estudio aplicado a una rotación en Afganistán, de 2016 con 892 militares españoles censados, se evidenció una prevalencia de cuadros de gastroenteritis del 15,34% con un 93% de casos de diarrea (37).

En tal contexto hay que tener en cuenta los escenarios austeros, tácticos y de combate, donde no siempre se disponen de todos los medios posibles tanto logísticos, como de infraestructuras y recursos sanitarios. Incluso las propias situaciones a las que se enfrenta el combatiente pueden generar una respuesta psicológica y física que puede conllevar a diarreas (38). Simultáneamente a ello, se le añaden los períodos prolongados de tiempo en los que el contingente permanece operativo y surge la interacción con los elementos del entorno, que está constituido por aspectos culturales, religiosos, sociales o económicos, entre otros, que pueden afectar en mayor o menor medida a las condiciones higiénico-sanitarias en el teatro de operaciones.

En ese marco, el apoyo sanitario a la Fuerza resulta esencial para establecer medidas preventivas en torno a la higiene y a la salud del personal militar con el fin de reducir el impacto de la gastroenteritis aguda, ya que puede afectar negativamente no sólo al transcurso y mantenimiento de la misión, sino a las consecuencias crónicas que se puedan derivar en el paciente o a los costos médicos asociados o a las posibles derivaciones a territorio nacional (33).

De igual forma, según manifiesta la OMS, como consecuencia de un incremento de temperatura, en las próximas décadas debido al cambio climático se producirá un incremento adicional del número de víctimas relacionadas con enfermedades diarreicas (39) por lo que es un aspecto sanitario a tener en cuenta en futuras misiones internacionales. Por otro lado, considerando los agentes biológicos como agentes de guerra se podrían catalogar atendiendo a la clasificación propuesta por el **Centro para el Control de Enfermedades** contemplándolos en tres grupos (A, B, C), tal como se observa en la **Tabla I.10**.

Esta clasificación se basa según la facilidad de diseminación en el medio del agente biológico, su transmisibilidad, impacto sobre la colectividad y sus requerimientos en medios diagnósticos pudiéndose recoger algunos de los

agentes biológicos expuestos en la **Tabla I.10** en la categoría B (40). Desde otro ángulo, es conveniente tener en cuenta que algunos de los agentes biológicos relacionados con la diarrea del viajero pueden emplearse en métodos estratégicos de diseminación por sabotaje en la contaminación de agua de consumo y alimentos siendo principal defensa contra esta forma de diseminación el control de ambos recursos (41-43).

Tabla I.10. Clasificación Agentes Biológicos (40)

GRUPO	CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDADES/ AGENTES BIOLÓGICOS
A	<ul style="list-style-type: none"> -Fácilmente diseminables o transmisible persona a persona. -Pueden causar elevada mortalidad y morbilidad. -Diseminación: alto impacto psicológico y sociológico en la sociedad. -Requieren medios especiales para su identificación y tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> Ántrax (<i>Bacillus anthracis</i>) Botulismo (toxina de <i>Clostridium botulinum</i>) Plaga (<i>Yersinia pestis</i>) Viruela (<i>Variola major</i>) Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>) Fiebres hemorrágicas virales, que incluyen Filovirus (Ébola, Marburg), Arenavirus (Lassa, Machupo)
B	<ul style="list-style-type: none"> -Moderadamente fáciles de diseminar. -Causan moderada morbilidad y mortalidad. -Requieren medios diagnósticos especiales. 	<ul style="list-style-type: none"> Brucelosis (especie de <i>Brucella</i>) Toxina épsilon de <i>Clostridium perfringens</i> Amenazas para la seguridad alimentaria (especies de <i>Salmonella</i>, <i>Escherichia coli</i> O157: H7, <i>Shigella</i>) Muerto (<i>Burkholderia mallei</i>) Melioidosis (<i>Burkholderia pseudomallei</i>) Psitacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>) Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>) Toxina de ricina de <i>Ricinus communis</i> (ricino) Enterotoxina B estafilocócica Fiebre tífus (<i>Rickettsia prowazekii</i>) Encefalitis viral (alfavirus, como encefalitis equina oriental, encefalitis equina venezolana y encefalitis equina occidental) Amenazas a la seguridad del agua (<i>Vibrio cholerae</i>, <i>Cryptosporidium parvum</i>)
C	<ul style="list-style-type: none"> -Disponibilidad. -Facilidad de producción y diseminación. -Alta morbilidad. -Diseminación: gran impacto en la salud colectiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades infecciosas emergentes como el virus Nipah y el hantavirus

Por su parte, los patógenos bacterianos son el riesgo predominante en relación a la diarrea del viajero estimándose hasta en un 80% - 90% de los casos. Los virus intestinales generalmente representan al menos el 5% - 8% de las enfermedades, mientras que las infecciones con patógenos protozoarios son

más lentas para manifestarse los síntomas y representan el 10% de los diagnósticos. En último lugar, la intoxicación alimentaria puede implicar una ingesta de toxinas preformadas en los alimentos. En este síndrome, los vómitos y la diarrea pueden estar presentes, pero los síntomas generalmente se resuelven espontáneamente en 12 h (44). Por tanto, las bacterias son la causa más probable correspondiendo con el patógeno más común *Escherichia coli* enterotoxigénica, seguida de *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.* y *Salmonella spp.* Destacan también *Escherichia coli* enteroagregativa y enteroinvasiva (44). En base a lo expuesto en la **terapéutica** de la diarrea del viajero se incluyen una serie de fármacos antibióticos y antidiarreicos como el fármaco AZM y Loperamida (**Figuras I.10, I.11 y I.12**) (44-46).

AUTOTERAPIA PARA LA DIARREA AGUDA DEL VIAJERO

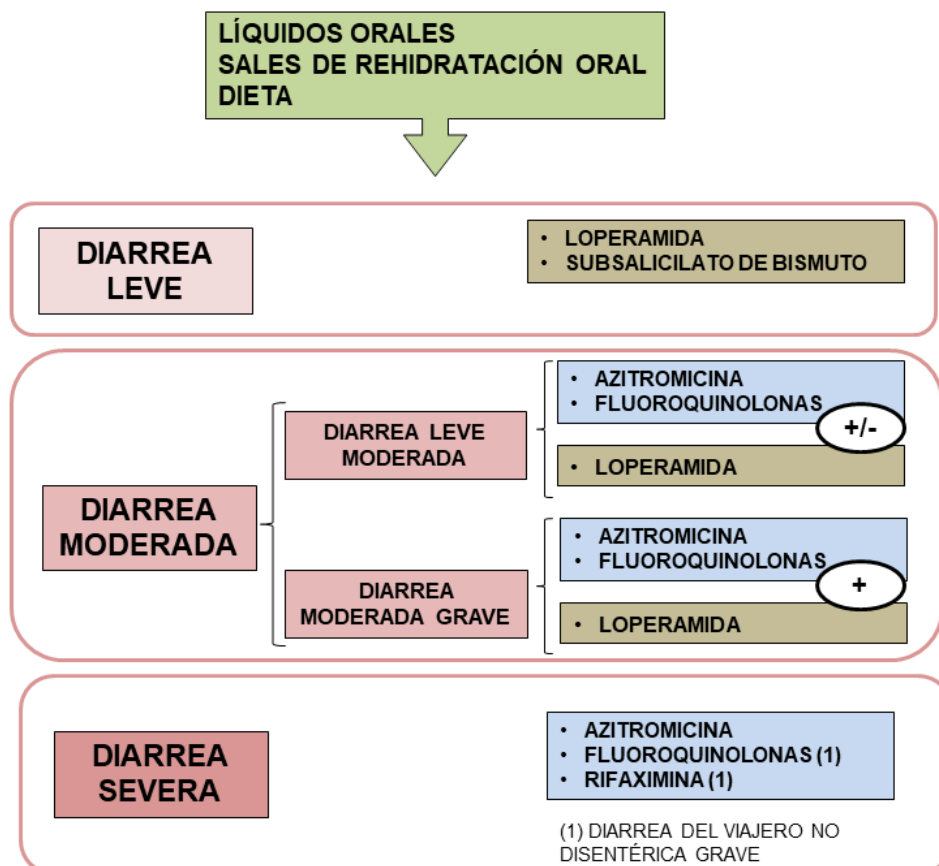


Figura I.10. Autoterapia para la diarrea del viajero (44-45)

En la **Figura I.10** se observa la autoterapia de la diarrea del viajero (44-45) en situaciones en las que, por cualquier motivo, no se disponen de los medios e infraestructuras sanitarias ideales. Una actuación temprana para abordar la deshidratación en diarreas leves, moderadas y severas resulta esencial, fundamentalmente en la población infantil (44-45). En este aspecto, la industria farmacéutica dispone de diversas formulaciones de sales de rehidratación oral contemplando la vía iv en situaciones de urgencia (47-48).

La **dieta** en el tratamiento inicial debe ir enfocada a favorecer la reparación de los enterocitos y la recuperación intestinal del proceso inflamatorio (45), y la decisión de comenzar la terapia con los primeros signos de la enfermedad, se relaciona con la intensidad inicial de la diarrea y de la gravedad de la coexistencia de signos o síntomas que presente el paciente. En diarreas leves el tratamiento suele ser eficaz sin la necesidad de emplear antibióticos, con la administración de fármacos como el subsalicilato de bismuto o la Loperamida.

El subsalicilato de bismuto presenta propiedades antiseptoras y antimicrobianas, pero no debe combinarse con fluoroquinolonas por sus propiedades quelantes. Además, es un fármaco que presenta una comercialización limitada en el mercado internacional. La Loperamida, en cambio, sí se comercializa con una mayor amplitud en el mercado internacional (45), tal como queda reflejado anteriormente. La Loperamida permite prevenir la deshidratación y contribuye a reducir los síntomas de la diarrea. No obstante, está contraindicada como único tratamiento cuando se sospecha que la diarrea es exudativa. Como única terapia, estos agentes solo deben usarse en casos de diarrea aguda no febril y no disintérica, al igual que en casos de colitis ulcerosa aguda, colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, y enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* (45, 50). La combinación de un antibiótico eficaz como la AZM con un antidiarreico como la Loperamida es aceptable en casos de diarrea no disintérica de

moderada a grave, descartando el uso de éste último en pacientes menores a cinco años (véase **Figura I.12**) (45-46). Tal combinación debe ser considerada para personas con diarrea clásica del viajero que necesitan una pronta resolución de los síntomas (51). Los antibióticos son la piedra angular del tratamiento y autotratamiento de la diarrea del viajero, ya que reducen eficazmente la duración de la enfermedad (46). La AZM puede emplearse en las diarreas moderadas siendo el antibiótico de elección en las diarreas severas (44).

En la **Figura I.11** se representa un algoritmo en caso de fallo en la terapia inicial en el que el cuadro diarreico persista más de una semana donde, en ausencia de fiebre, podría tratarse con un antibiótico distinto al empleado en el tratamiento inicial, así como la consideración de la administración de Loperamida (44-45).

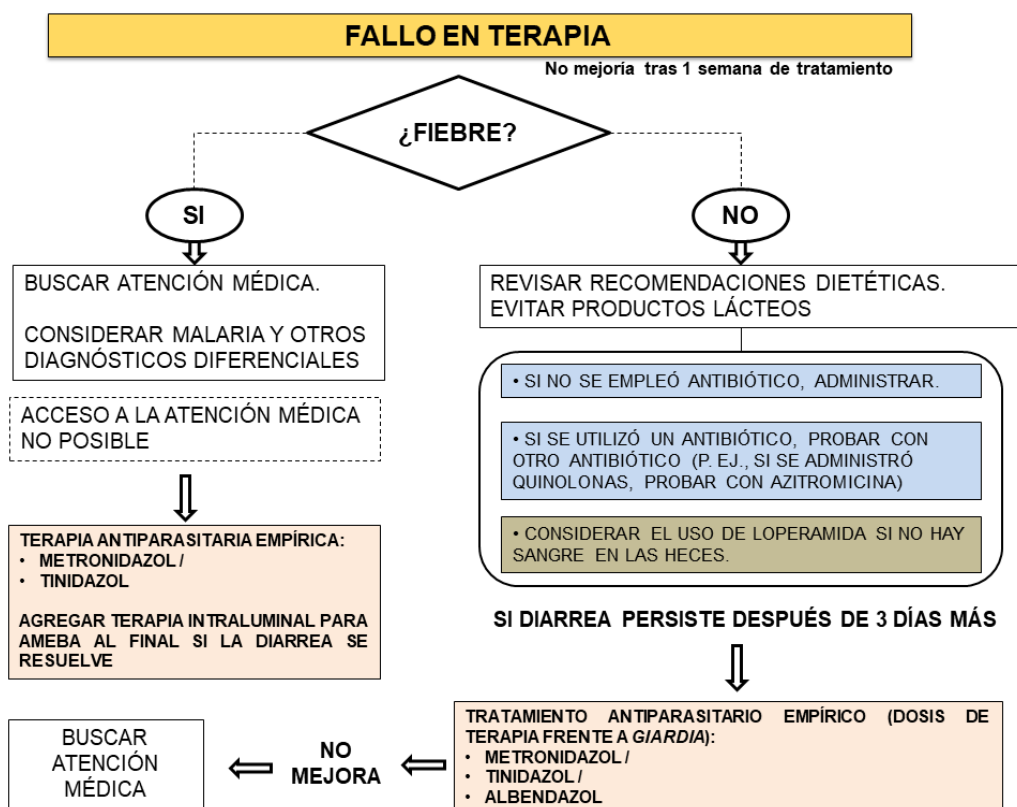


Figura I.11. Algoritmo tras fallo auto tratamiento inicial diarrea del viajero (45)

Las resistencias a antibióticos son un elemento a tener en cuenta en el planeamiento de la terapéutica.

A modo de ejemplo, sirva la **Figura I.12**, *Campylobacter* es una de las causas más comunes de diarrea del viajero en las poblaciones militares de Tailandia, siendo *Campylobacter jejuni* un patógeno importante, por presentar resistencia a trimetoprim, sulfametoxazol y especialmente, a las fluoroquinolonas, por lo que, en muchas regiones la AZM o la rifaximina se ha convertido en el agente antimicrobiano empírico de elección para el tratamiento de la diarrea del viajero (46).

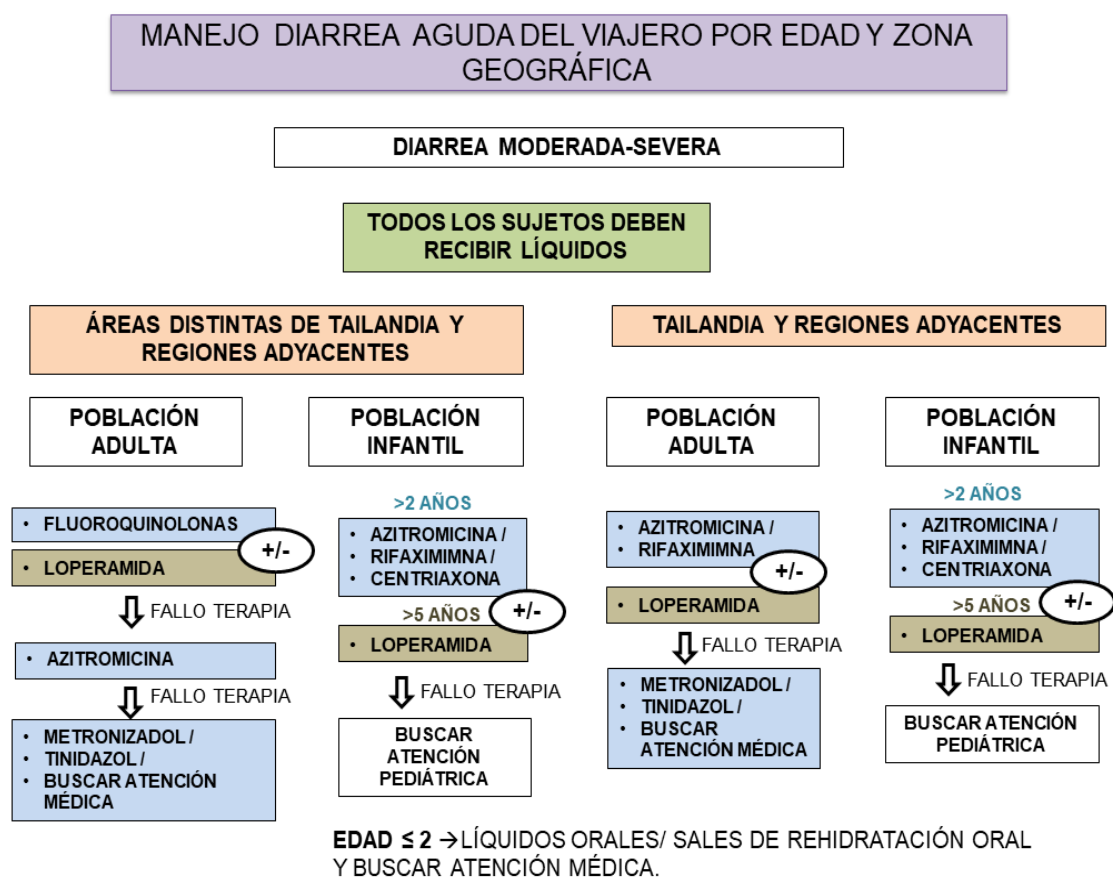


Figura I.12. Algoritmo para manejo de diarrea del viajero según edad y destino (46)

BIBLIOGRAFÍA

1. Misiones en el exterior. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2021. Disponible en URL: https://www.defensa.gob.es/misiones/en_exterior/
2. Infografía de misiones internacionales. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2021. Disponible en URL: <https://www.defensa.gob.es/Galerias/gabinete/red/2021/01/infografia-misiones-379.pdf>
3. Las 10 principales causas de defunción. Organización Mundial de la salud. 2020. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. World Bank Country and Lending Groups. The World Bank. 2021. Disponible en URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>
5. Enfermedades diarreicas. Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
6. Estadísticas sanitarias mundiales. Monitoreando la salud para los objetivos de desarrollo sostenibles. Organización Mundial de la Salud. 2020. Disponible en URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338072/9789240011953-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y%22>
7. Chereguini E., Blasco F. Sanidad Militar Operacional, en el contexto multinacional. Informe. Sanid. mil. 2015, 71, 2, 109-116.
8. Debán J., García A., Castillo JM. Optimización de despliegues militares sanitarios en operaciones mediante técnicas de modelado y simulación. Sanid. mil. 2016; 72, 1, 8-14.
9. Model List of essential medicines. World Health Organization. 2021. Disponible en URL: <https://list.essentialmeds.org/>
10. Siang C., Shahza S. The use of antimotility drugs in COVID-19 associated diarrea. Letter to the editor. J Infect. 2021, 82, 2, e19.

11. Teimury A., Mahmoodi E. Current Options in the Treatment of COVID-19: A Review. Risk Manag Healthc Policy. 2020, 13, 1999–2010.
12. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Documento Técnico. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2021. Disponible en URL: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
13. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic. Interim report. World Health Organization. 2020. Disponible en URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1
14. FICHA TÉCNICA Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
15. Sábada B. y Azanza J. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Farmacología Básica y Clínica. Lorenzo P. et al. Velázquez. 18ª Ed. Médica Panamericana. 2008.
16. Medavilla A. Antibióticos macrólidos. En: Florez, J. Farmacología humana. Florez J. 3º Ed. MASSON S.A. 1997.
17. Mitjà O., et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2012, 379, 342–47.
18. Marks, M., et al. Mass drug administration of azithromycin for trachoma reduces the prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the Solomon Islands. Sex Transm Infect. 2016, 92, 261–265.
19. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete M., De-Antonio M., Ferrández O., Horcajada J., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review, Expert Rev Anti infect Ther. 2021, 19, 2, 147-163.
20. Resolución de 15 de diciembre de 2020, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se modifica la Resolución de 19 de junio, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios, por la que se establecen los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, nº 5. 2021. Disponible en URL: <https://www.boe.es/boe/dias/2021/01/06/pdfs/BOE-A-2021-150.pdf>

21. Zarzuelo A. Terapéutica del vómito, la diarrea y el estreñimiento. Síndrome del intestino irritable. Trastornos biliares. Programa de actualización en farmacología y farmacoterapia. Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2013, 203-226.
22. Diarrea. Organización Mundial de la Salud. 2020. Disponible en URL: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/es/>
23. Calvo C., Marugán J., Bartolomé J. Diarrea aguda. En: Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. Sociedad Española de Gastroenterología y hepatología y nutrición pediátrica. 2010. Disponible en URL: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHNP.pdf>
24. García J., de Manueles J., Ramos J. Diarrea crónica. En: Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. Sociedad Española de Gastroenterología y hepatología y nutrición pediátrica. 2010. Disponible en URL: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHNP.pdf>
25. Medavilla A. Antibióticos macrólidos. En: Farmacología humana. Florez J. 3º Ed. MASSON S.A. 1997.
26. FICHA TÉCNICA Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
27. Vila J., Oliveira I., Zboromyrska Y., Gascon J. Diarrea del Viajero. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2016, 34, 9, 579-584.

28. Melissa Beraun-Villa M., Valdez L. Diarrea del viajero. *Rev Med Hered.* 2013, 24, 54-61.
29. Gavilán C., García B., González R. Gastroenteritis aguda. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica.* 113-124.
30. Bitterton J., Calderwood S. Acute infectious diarrheal diseases and bacterial food poisoning. En: *Harrison's Infectious disease.* Kasper, D., Fauci, A. Ed. Mc Graw Hill Medical. 2010.
31. Hashmey R., Genta R., Parasites and Clinton, A. Diarrhea. II: Helminths and Diarrhea. *J Travel Med* 1997, 4, 72-75.
32. Jorge Tay J., Trinidad J. Características de protozoarios y helmintos capaces de causar diarrea aguda en humanos. *Rev Fac Med UNAM.* 2002, 45, 2, 64-70.
33. Sanders JW., Riddle MS., Taylor DN., DuPont, H. L. Epidemiology of Travelers' Diarrhea. En: *Travel Medicine 4ª Ed.* Elsevier. 2019, 187–198.
34. Connor P., Porter C., Swierczewskic B. Riddleb C. Diarrhoea during military deployment: current concepts and future directions. *Curr Opin Infect Dis.* 2012, 25, 5, 546-54.
35. Walters WA., Reyes F., Soto GM., Reynolds ND., Fraser JA., Aviles R., et al. Epidemiology and associated microbiota changes in deployed military personnel at high risk of traveler's diarrhea. *PLoS ONE.* 2020, 15, 8.
36. Rodríguez I., Planas E., Grañas A., Herrera P., Sánchez G., Rambla M. ¿De qué enfermamos en Afganistán? *Sanidad mil.* 2016, 72, 4, 285-287.
37. Planas E. E., et al. Yala-Yala: ¿cómo fue la gastroenteritis en Badghis (Afganistán)? *Sanid. Mil.* 2016, 72, 2, 125-128.
38. Li X., Kan EM., Lu J., Cao Y., Wong RK., Keshavarzian A., Wilder-Smith CH. Combat-training increases intestinal permeability, immune activation and gastrointestinal symptoms in soldiers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013, 37, 799–809.
39. Cuadernos de estrategia 203. Emergencias pandémicas en un mundo globalizado: amenazas a la seguridad. Instituto Español de Estudios

- Estratégicos. Ministerio de Defensa. 2019. Disponible en URL: http://www.ieee.es/Galerias/fichero/cuadernos/CE_203_2p.pdf
40. Bioterrorism Agents/Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Disponible en URL: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
41. U.S. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine. The Medical NBC Battlebook. 2000. Disponible en URL: <https://apps.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a429006.pdf>
42. Khan AS., Swerdlow DL., Juranek DD. Precautions against biological and chemical terrorism directed at food and water supplies. Public Health Rep. 2001, 116, 1, 3-14.
43. Public health response to biological and chemical weapons—WHO guidance. Precautions against the sabotage of drinking-water, food, and other products. World Health Organization. Disponible en URL: <https://www.who.int/csr/delibepidemics/annex5.pdf>
44. Connor BA. Self-treatable conditions. Travelers' diarrhea. In Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book: Health Information for International Travel. Ed. Oxford University Press. 2018.
45. Bouckenooghe A., Kass B. general principles in self - treating travelers' diarrhea abroad. En: Travelers' diarrhea. Ed. BC Decker Inc. 2003.
46. DuPont H., Mattila L. Antimicrobial treatment: an algorithmic approach. _En: Travelers' diarrhea. Ed. BC Decker Inc. 2003.
47. Sales para rehidratación oral. Asociación Española de Pediatría. 2018. Disponible en URL: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/sales-rehidratacion-oral>
48. Manrique I., Mora A., Álvarez G. Nuevas pautas de rehidratación en el manejo de la gastroenteritis aguda en urgencias. An Pediatr Contin. 2011, 9, 2, 106-15.
49. Steffen R., Hill DR., DuPont HL. Traveler's Diarrhea: A Clinical Review. JAMA. 2015, 313, 1, 71–80.

- 50.**FICHA TÉCNICA Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables.
España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
- 51.**Hill D., Ryan E. Management of travelers' diarrhoea. BMJ. 2008, 337.

I.4. APLICACIÓN METODOLOGÍA LEAN MANUFACTURING EN UNA LÍNEA DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE LOPERAMIDA HIDROCLORURO.

I.4.1. Introducción.

El **concepto de «calidad»** presenta una amplia gama de definiciones de acuerdo con el prisma con el que se observe. En el ámbito de la gestión empresarial, diversas personalidades junto con organizaciones líderes en calidad han aportado una visión en torno a las metodologías de control, gestión y aseguramiento de la misma desde finales del siglo XIX, y potenciadas en el siglo XX hasta nuestros días, estableciendo la base de las medidas adoptadas por la industria farmacéutica.

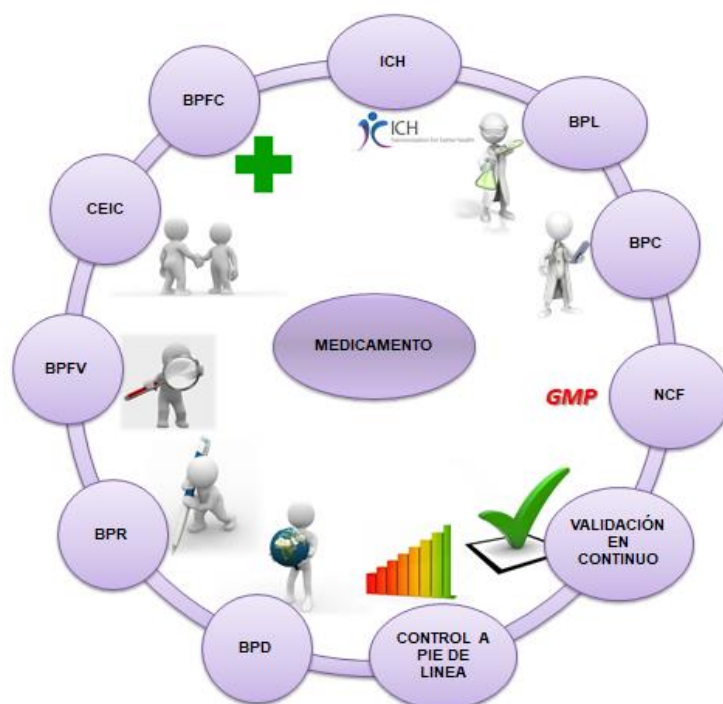


Figura I.13. Ciclo de vida del medicamento. ICH («*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*»), BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio), PPC (Buenas Prácticas Clínicas), NCF (Normas de la Correcta Fabricación), BPD (Buenas prácticas de distribución), BPR (Buenas Prácticas Regulatorias), BPFV (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica), BPFC (Buenas Prácticas en la Farmacia Comunitaria)

Al igual que ha ocurrido en otros sectores industriales motivados por factores clave, como la internacionalización de la economía o los mercados globales, donde el dominio de la propia gestión del sistema de calidad no sólo contribuye el cumplimiento de la normativa vigente, sino a un conocimiento profundo y a un control de la entidad, hasta alcanzar de igual forma una destreza en la adaptación a los cambios internos y externos, y una distinción frente a la ardua competencia (1-3). En este aspecto, a lo largo de todo su ciclo de vida (**Figura I.13**), al medicamento se le aplican una serie de normativas específicas y estandarizadas para obtener una calidad contrastada, así como, una seguridad y eficacia terapéutica bajo el paraguas de un sistema de calidad farmacéutico (SCF) (1).

Es tal la importancia de los tres parámetros mencionados (calidad, seguridad y eficacia) que, para asegurar la presencia de los mismos organismos y autoridades, de índole nacional e internacional en el ámbito farmacéutico (4-8), continúan potenciando y blindando el ciclo de vida del medicamento. Desde un punto de vista farmacéutico, es necesario referenciar una serie de acontecimientos históricos de la industria farmacéutica (**Figura I.14**) que han influido notablemente en la normativa vigente y en la interiorización de un sistema de gestión de la calidad acorde al siglo XXI como elemento necesario. A comienzos del siglo XX, la industria farmacéutica distaba de ser el reflejo de la actual, y es en 1906, con la creación en EEUU de la FDA cuando se prohibieron alimentos y medicamentos con etiquetados engañosos y adulterados (9-10). En el mismo año, la Farmacopea y el Formulario Nacional establecieron una serie de estándares oficiales como la calidad y la pureza de los principios activos (10) (**Figura I.14**). Por otro lado, cabe destacar una serie de fatalidades como la acontecida en 1936 con la intoxicación mortal de pacientes debido a la administración del elixir de sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente, o los efectos secundarios que ocasionó la talidomida en 1960 (10-12). Son ejemplos que evidenciaban una falta de seguridad en los medicamentos comercializados. De la mano de la FDA llegó la primera edición

de las GMPs («*Good Manufacturing Practice*») en 1963. En este marco, es en 1967, en la XX Asamblea Mundial de la Salud, cuando se solicita formalmente a la OMS el establecimiento de unas NCF (Normas de Correcta Fabricación) y Control de Calidad que garanticen la idoneidad del medicamento (12) siendo en la Comunidad Europea de obligado cumplimiento a partir de 1992.

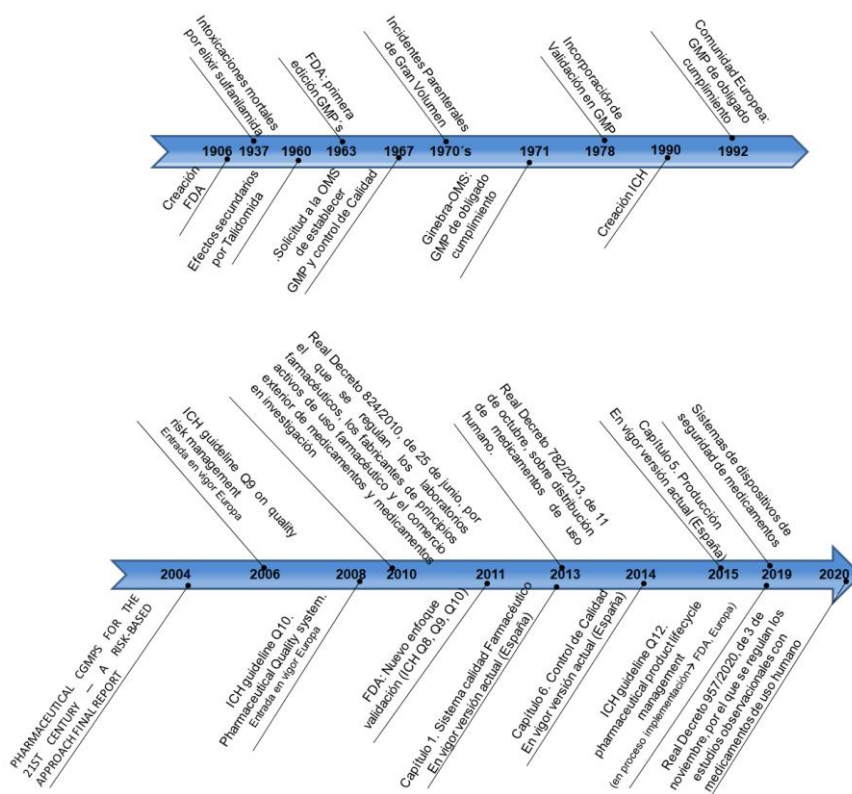


Figura I. 14. Acontecimientos relevantes en la industria farmacéutica (siglos XX y XXI)

Es necesario mencionar la incorporación de las validaciones en las NCF como un hito fundamental en el aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento o la creación en 1991 de la ICH («*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*»), con el fin de armonizar exigencias comunes de las potencias principales de aquel momento (EEUU, Europa y Japón) gracias a la sinergia entre industria y administración, en colaboración con la figura de observadores

(13) que generaron un serie de recomendaciones, hoy en día mundialmente aceptadas, siendo tal su valor, que algunas de ellas forman parte de la normativa vigente. Entre ellas se encuentra la ICHQ9 y la ICHQ10, las cuales se desarrollarán posteriormente. Es en el siglo XXI cuando se produce un salto cualitativo donde las semillas establecidas en el siglo anterior afloran, siendo un claro ejemplo de ello la publicación en 2004 del informe final de la FDA titulado «*Pharmaceutical CGMP for the 21th Century. A risk-based approach final report*», donde por primera vez se hace alusión a un moderno sistema de calidad global, robusto y conforme a las NCF (12, 14) con respecto a sus principios rectores, a una orientación basada en riesgos, políticas y estándares fundamentados en la ciencia, orientación a sistemas de calidad integrados, cooperación internacional y a una fuerte protección de la salud pública (14).

Por tanto, a continuación, se analizarán los requisitos de un SCF de acuerdo a la normativa actual para cumplir su exigencia aplicando una metodología Lean, en un entorno de integración de Sistemas, y bajo un hilo conductor del proceso de fabricación industrial de comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto (CBD-LH), de acuerdo al escalado industrial desarrollado en el *Capítulo IV. Resultados y discusión* de la presente Tesis Doctoral.

I.4.2. Sistema de calidad farmacéutico (SCF).

En el Capítulo 1 de la Guía de NCF de Medicamentos de uso Humano y Veterinario se recogen las necesidades mínimas para establecer, monitorizar y mejorar un SCF, de tal manera que justifique todas y cada una de las actividades que competen en la misma, de acuerdo al principio del capítulo mencionado «*El titular de una autorización de fabricación debe fabricar medicamentos garantizando que son adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización de comercialización o autorización de ensayo clínico, según corresponda y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada seguridad, calidad o eficacia*» (15) (**Tabla I.11**).

Tabla I.11. Requisitos que garantiza un SCF

TIPO	REQUISITOS
Diseño adecuado SCF	Definido y documentado: Manual de calidad o documento equivalente, descripción del sistema de gestión de la calidad, responsabilidades de la dirección
Acciones operativas, de soporte y estratégicas en torno a NCF	Diseño y desarrollo del medicamento de acuerdo a las NCF
	Garantizar la correcta fabricación, suministro, utilización de materias de partida y de materiales acondicionamiento, y la selección y seguimiento o verificación que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada
	Descripción de operaciones de producción y control de acuerdo a las NCF
	Necesidad de controles sobre los productos intermedios y controles en proceso y validaciones
	Desarrollo y uso de sistemas efectivos de monitorización y control de los procesos y calidad del producto
	Procedimientos que aseguren la gestión de actividades subcontratadas
	Almacenamiento, distribución y manejo de medicamentos de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de validez
Liberación terminado producto	La liberación del lote, la investigación de desviaciones y las decisiones de acciones preventivas para evitarlas requieren de los resultados de la monitorización del producto y del proceso
	Liberación uniforme de medicamentos con atributos de calidad apropiados
	Certificación por persona cualificada de cada lote de fabricación
Gestión conocimiento	Gestión del conocimiento del producto y proceso en todos los estadios de la vida del producto
Gestión de cambios	Existencia de medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y aprobación previa a su implantación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias cuando sea necesario
	Evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ha producido ningún impacto negativo no intencionado en la calidad del producto tras la inclusión de cualquier cambio
	Las desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas deben abordarse de acuerdo a la gestión de riesgos para la calidad
Mejora continua	Mejora continua mediante la implantación de mejoras de calidad adecuadas al nivel actual de conocimiento del proceso y del producto
Aseguramiento SCF	Procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad, que evalúa regularmente la eficacia y la aplicación del SCF

Como se ha detallado, toda actividad relacionada con la misma debe suponer un trabajo y compromiso del personal involucrado con la generación de valor dentro del laboratorio farmacéutico, incluidas las actividades subcontratadas, donde la responsabilidad de asegurar su cumplimiento recae en la Alta Dirección. Por tanto, tal responsabilidad conlleva implícito un liderazgo y proactividad por parte de ésta, no sólo para el correcto engranaje a todos los niveles de la Organización, sino para cultivar la mejora continua del propio SCF

y de los elementos que la componen. Por ende, el diseño, planificación, implantación, seguimiento y mejora continua del SCF ha de garantizar la generación de valor, donde quedan recogidas la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, de acuerdo al eslabón del ciclo de vida del mismo, como pueden ser, sus procesos productivos o controles de calidad. En términos generales, un sistema de gestión tiene que amoldarse al conjunto de elementos interrelacionados que permiten desarrollar un negocio, con o sin fines lucrativos para entidades públicas y privadas o para generar productos y/o servicios a sus clientes (16).

En consecuencia, todo sistema de gestión contará, al menos, con los elementos representados en la **Figura I.15**.

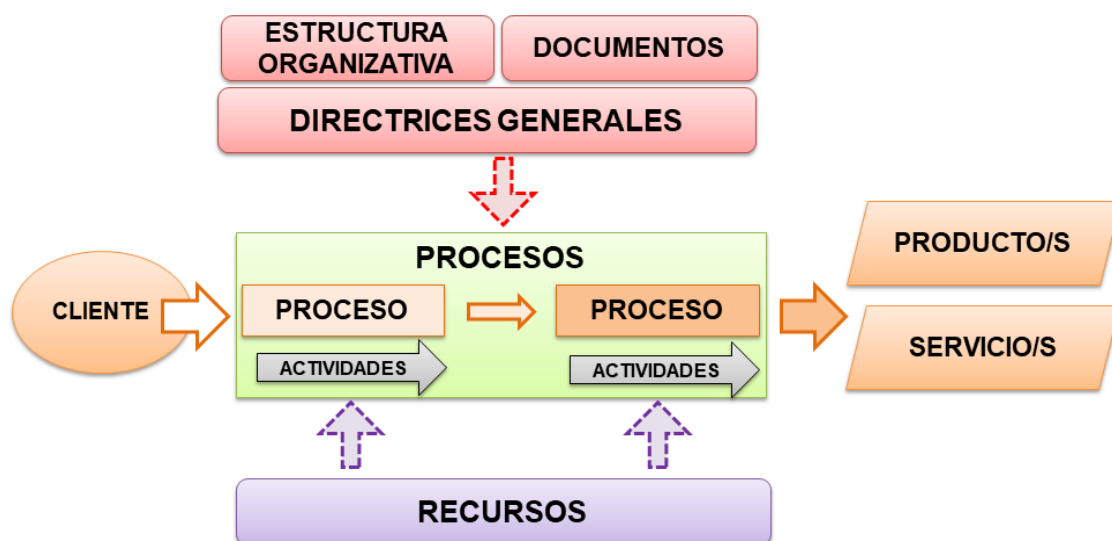


Figura I.15. Esquema de elementos necesarios en un sistema de gestión

Los procesos como los propios para la fabricación de CBD-LH son los métodos de trabajo para poder generar valor hacia el cliente (interno o externo) y están formados por un conjunto de actividades que presentan unas entradas (*inputs*) y salidas (*outputs*) al siguiente proceso. Los recursos son necesarios para poder llevar a cabo los procesos, aparte de sostener el propio sistema de gestión y se pueden distinguir entre personas, infraestructuras, materiales,

capital y conocimiento (16). Como ya se verá, una adecuada gestión de los mismos resulta esencial para optimizar los procesos y gestionar lo que requiere el cliente, en la cantidad exigida y en los plazos solicitados, de la manera más eficiente posible, por lo que, como se puede intuir, el cliente será una de las piedras angulares del sistema de gestión de la calidad. Efectivamente, la organización interna debe quedar establecida de acuerdo a una estructura organizativa donde se definirán responsabilidades, roles y autoridades, además de unas directrices generales de funcionamiento (16) y elementos clave, como la misión, visión, valores, política, estrategia u objetivos del laboratorio farmacéutico, entre otros. Una vez definido el concepto de «sistema de gestión» es necesario abordar el «sistema de gestión de calidad». En este aspecto, la Guía ICHQ10 «*Pharmaceutical Quality System*», recogida en la Parte III de las NCF es un complemento del Capítulo 1, se hace referencia a un SCF entendido como un «*sistema de gestión para dirigir y controlar una empresa farmacéutica en materia de calidad*» (17). Basado en los conceptos de calidad de la Organización Internacional de Normalización (ISO), la cual es una red de organismos nacionales de normalización, que elabora y publica normas internacionales abarcando casi todas las industrias (18). Estas normas son un conjunto de requisitos que cualquier Organización puede voluntariamente cumplir. Sin embargo, después de publicada la norma, los diversos actores de la industria y las instituciones gubernamentales pueden imponerlas (18). En el caso concreto de la Guía ICHQ10, recoge un enfoque asentado en las normas ISO 9000, que son una serie de normas y guías en torno a la calidad y su sistema de gestión, con la finalidad de estandarizar todo lo relacionado con la calidad de los productos y servicios que ofrece una entidad (19), como puede ser la industria farmacéutica. En concreto, la norma ISO 9000:2005, describía los conceptos y principios fundamentales de la gestión de la calidad y las líneas que debían tener estos sistemas de gestión en general (18-19). La versión vigente es la ISO 9000:2015, que recoge también estos conceptos y principios (20). El SCF se basa en los conceptos de calidad

ISO, regulación de las NCF y los complementos de las ICHs, la ICH Q8, Q9 y la Q10 ya mencionadas (**Figura I.16**).

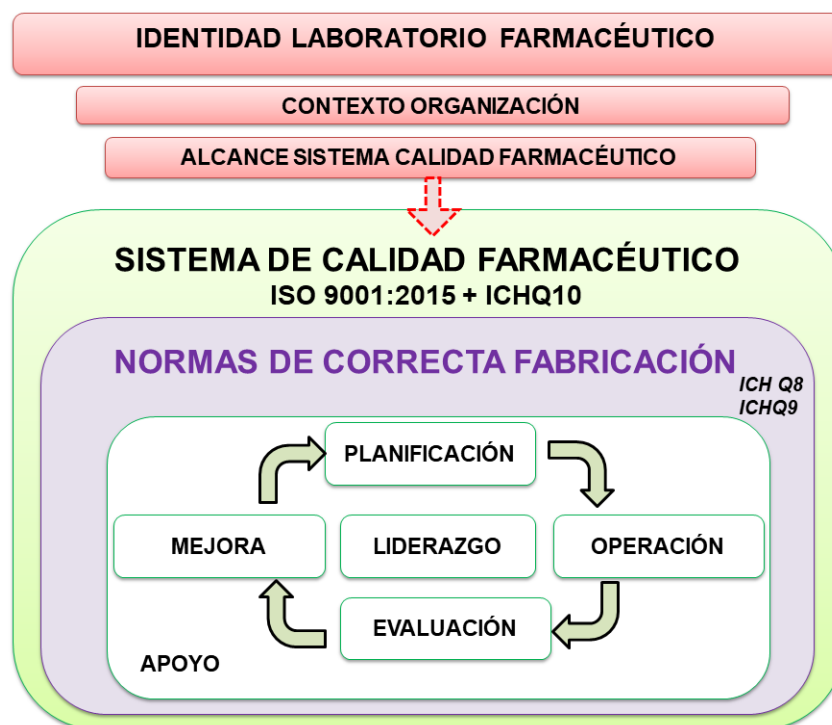


Figura I.16. Sistema de Calidad farmacéutico basado en ISO 9001:2015

En la **Figura I.16** se explica, a través de un «ciclo de Deming», el planeamiento, acción, verificación y actuación (mejora) de un SCF en el marco del cumplimiento de las NCF donde será necesaria la aplicación de una debida gestión de riesgos para la calidad (ICHQ9). El laboratorio farmacéutico debe conocer su propia identidad, es decir, definir lo que el laboratorio farmacéutico realiza y cuál es su razón de ser (misión), la imagen de futuro que desea conseguir (visión) y los principios fundamentales por los que se rige (valores). Resulta esencial que su identidad quede establecida y sea conocida por toda la Entidad pues son los pilares sobre los que se van a asentar el futuro SCF ya que el laboratorio debe conocer tanto factores internos como externos, necesarios para su propósito y dirección estratégica que afectarán a su capacidad para lograr los resultados previstos en su SCF (21). El liderazgo y el

compromiso por el SCF, se asumirá por la Alta Dirección, teniendo la responsabilidad última del mismo. Esto implica una serie de obligaciones, expuestas en la **Tabla I.12**, que abarcan la totalidad del SCF (21).

Tabla I.12. Requisitos liderazgo de la Alta Dirección en el SCF

Responsabilidad última de la eficacia SCF
Establecer, implementar y mantener una política de calidad
Aseguramiento de que se comuniquen y entiendan los roles y responsabilidades asignadas en la Entidad
Aseguramiento establecimiento Política de calidad y objetivos de calidad adecuados
Aseguramiento integración requisitos en el SCF
Promover enfoque a procesos y pensamiento basado en riesgos (ICHQ9)
Aseguramiento recursos (apoyo) necesarios
Comunicar la importancia de la gestión de un SCF y de la conformidad con sus requisitos
Aseguramientos resultados previstos
Comprometer, dirigir y apoyar a las personas para contribuir a la eficacia del SCF
Promover la mejora
Aseguramiento del adecuado enfoque al cliente

Los objetivos de la calidad tienen que ser coherentes con la política de calidad, medibles, tener en cuenta los requisitos aplicables, pertinentes a la conformidad de los productos y servicios, ser objeto de seguimiento, han de comunicarse y en caso necesario, actualizarse (21). En el SCF se cumplen, al menos los requisitos de la **Tabla I.11** y los objetivos de la **Figura I.17**. Los objetivos de un SCF se pueden establecer dentro del marco del producto, estado de control y mejora continua (17). En primer lugar, el producto, como puede ser un CBD-LH debe cumplir los atributos de calidad (17) exigidos en los mercados por la **legislación vigente** (evidenciar y garantizar su calidad, seguridad y eficacia) y los establecidos por el **propio laboratorio**, o por el

cliente, interno o externo. En esta última vertiente, resulta esencial satisfacer sus necesidades, por lo que, tanto el producto como los servicios vinculados al mismo son objetivos estrechamente ligados dentro del SCF. En este aspecto, el estado de control del propio SCF y de los sistemas, procesos y productos integrados en la misma resultan vitales para garantizar el primer objetivo mencionado.

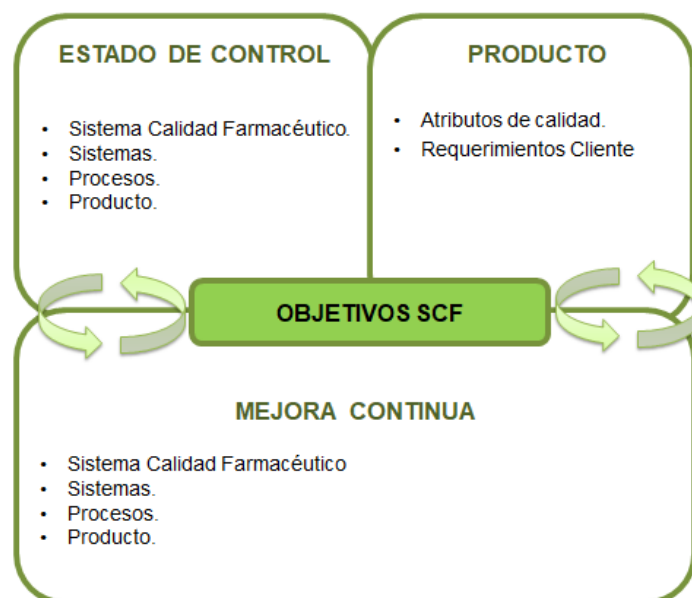


Figura I.17. Principales objetivos SCF

En último lugar, la mejora continua se considera como parte fundamental del SCF ya que, adecuadamente enfocada, forja el descubrimiento de fuentes de mejora y contribuye a potenciar las ya existentes, además de reducir la variabilidad en todos los aspectos, desde el propio SCF hasta en la calidad del producto.

De acuerdo a los propósitos planteados por el laboratorio farmacéutico y la identificación de sus capacidades, se llevaría a cabo una planificación del SCF que asegure los resultados previstos, un aumento de los efectos deseables, para generar valor, así como, una mejora, abordando los riesgos y oportunidades, para integrar e implementar las acciones en los procesos del

SCF y evaluarlos para certificar una adecuada gestión del cambio (21). Al mismo tiempo, el SCF necesita de una serie de apoyos o recursos necesarios para el establecimiento e implementación, mantenimiento y mejora del mismo. Los ya mencionados previamente en el concepto de un «*sistema de gestión*», personas, infraestructuras, materiales, capital y conocimiento, o ambiente laboral para la operación de los procesos y gestión del conocimiento siendo el capital el que logra adquirir y poner en marcha otros recursos (16, 21-22).

El personal que realice las labores que afecten a la calidad debe ser competente y tener una adecuada formación, habilidades y experiencia. Por este motivo es necesario determinar las competencias necesarias y asegurar una formación, evaluación y potenciación de sus capacidades. Resulta evidencial la toma de conciencia de todo el personal en cuanto al conocimiento de la política de calidad y su trascendencia para lograr los objetivos de calidad (22). En este marco, el SCF autentificará un ambiente adecuado para la operación de los procesos, desde un prisma social (ambiente tranquilo, ausencia conflictos, etc.), psicológico (prevención síndrome agotamiento, reducción estrés, etc.) y físico (temperatura, calor, humedad, etc.) (21).

Bajo el término «infraestructura» se engloban edificios y servicios asociados, equipos (tanto su «*hardware*» como su «*software*»), recursos de transporte y tecnologías de la información y comunicación (21). Los materiales generalmente son los propios empleados en los procesos para generar productos o servicios como pueden ser materias primas, información, etc. (16).

El SCF asegura la gestión sistemática del conocimiento del producto y del proceso en todo el ciclo de vida del medicamento, ya que la gestión del conocimiento es la que aprueba el poder operar los procesos, y desarrollar el negocio del laboratorio farmacéutico (17, 21). En el diagrama de un SCF a lo largo del ciclo de vida de un medicamento de la **Figura I.18**, se puede observar desde el desarrollo a las etapas de transferencia de tecnología, fabricación y discontinuación del medicamento.

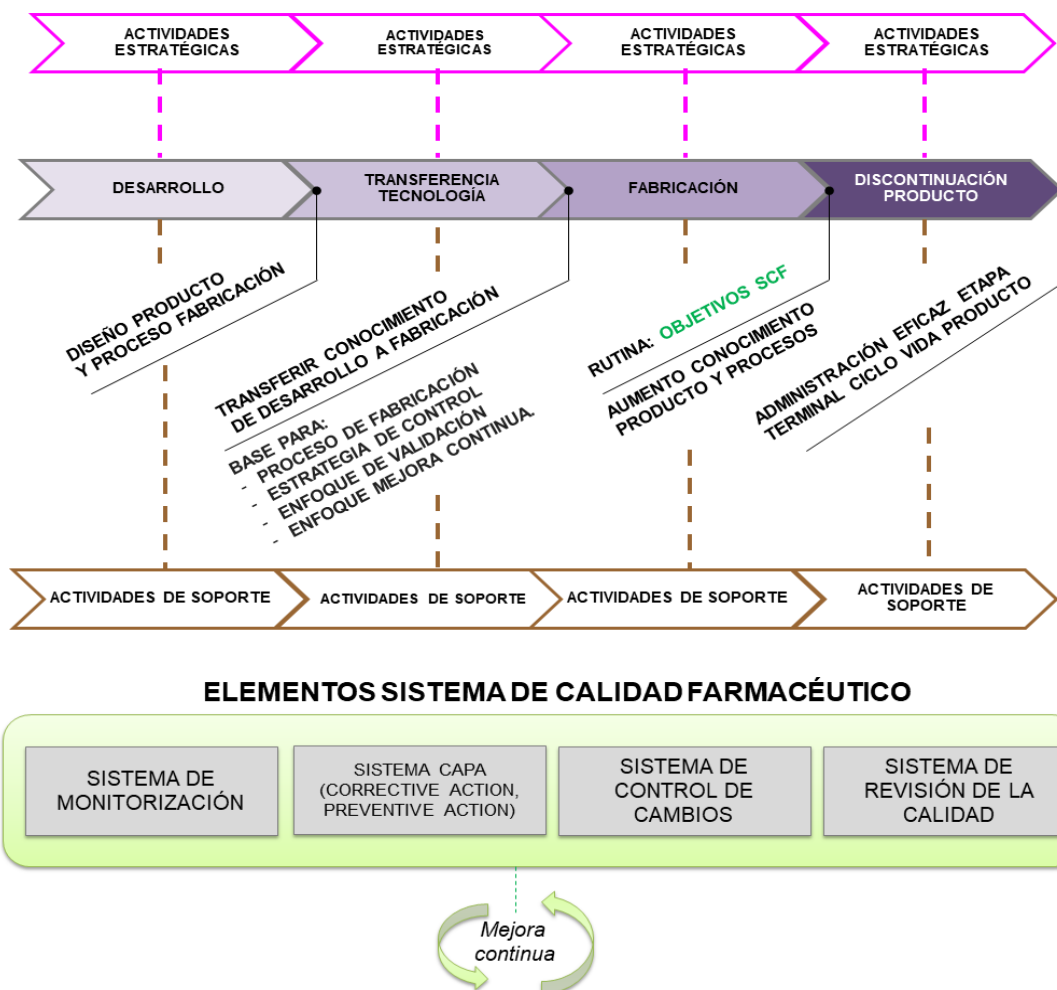


Figura I.18. Sistema de calidad farmacéutico ciclo de vida de un medicamento

El SCF vela por garantizar, mediante actividades estratégicas y de soporte, los objetivos de calidad definidos precedentemente. En el caso concreto de la producción de un medicamento, el SCF asegura el cumplimiento de la calidad del producto, un rendimiento adecuado de su proceso de fabricación y un control del mismo y del producto terminado. Por ello, resulta necesario aplicar elementos como sistemas de monitorización, sistemas protocolizados de acciones correctivas y preventivas, estrategia de gestión de riesgos de calidad y de un sistema de gestión de cambios, conjuntamente con la propia revisión de la calidad de proceso y producto.

Una vez identificado el SCF y ubicado en el proceso de fabricación, a continuación, se presenta en la **Figura I.19** el ejemplo del organigrama de un laboratorio farmacéutico, que servirá de guía para la aplicación de un modelo de SCF basado en integración de sistemas. Desde un punto de vista jerárquico, el laboratorio farmacéutico puede estar constituido por una Alta Dirección, de la cual, dependen una serie de departamentos, existiendo a su vez actividades contratadas a terceros.

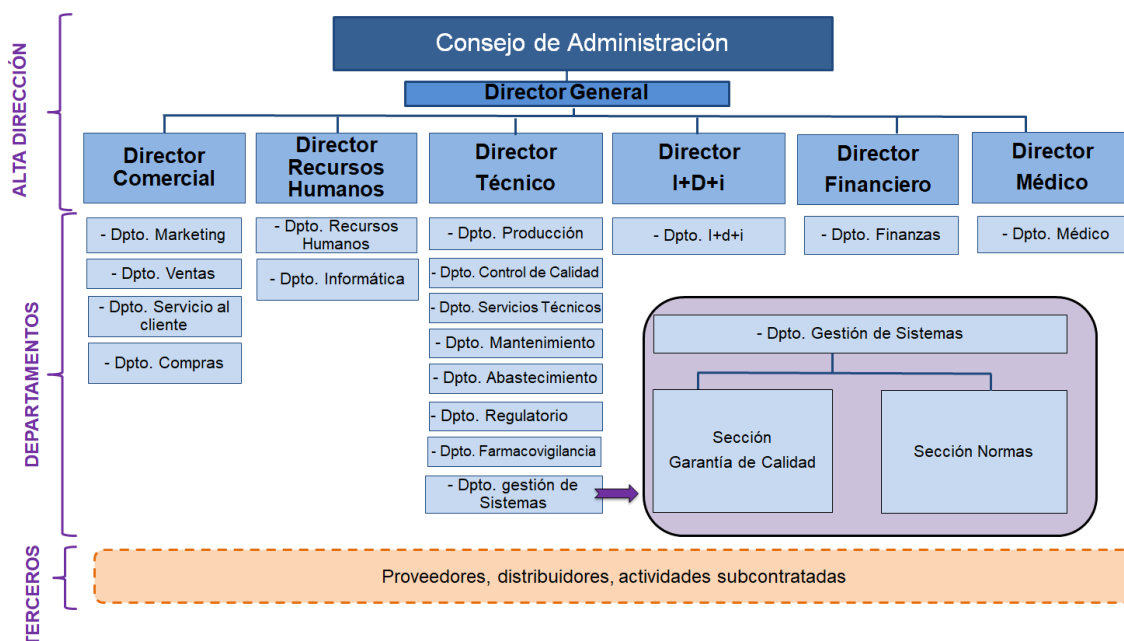


Figura I.19. Organigrama laboratorio farmacéutico (detalle departamento gestión de sistemas)

La **Alta Dirección** bien podría estar constituida por un Consejo de Administración representando a los principales accionistas de la empresa, del cual depende el Director General del laboratorio, y como subordinados, una serie de directores: Director Comercial, Director de Recursos Humanos, Director Técnico, Director I+D+i, Director Financiero, Director Médico. En el presente ejemplo, el Director Comercial es superior a los Departamentos de

Marketing, Ventas, Servicio al Cliente y Compras. Del mismo modo, el Director de Recursos Humanos del propio Departamento de Recursos Humanos y, en este caso, también del Departamento Informático. El Director de I+D+i, por su parte, sobre el Departamento de I+D+i, y el Director Financiero sobre el Departamento de Finanzas o el Director Médico sobre el Departamento Médico. Igualmente pueden existir una serie de actividades en torno a las NCF que son atribuidas a terceros, tales como el servicio de limpieza, los proveedores de materias primas y materiales de acondicionamiento, el servicio de transporte, actividades específicas de mantenimiento, etc.

En último término, del **Director Técnico** dependerán los departamentos estrechamente relacionados con el cumplimiento de las NCF (Departamento de Producción, de Control de Calidad, Abastecimiento, etc.) y, en consecuencia, las acciones que tienen mayor impacto en la calidad desde un punto de vista farmacéutico del producto, el medicamento.

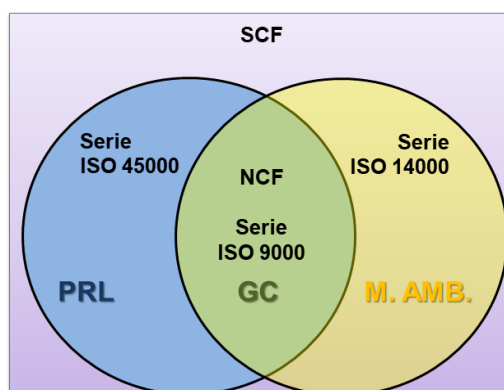


Figura I.20. SCF basado en una gestión por integración de sistemas

En concreto, uno de los departamentos bajo su dirección, el **Departamento de Gestión de Sistemas** será clave para mantener y mejorar el SCF. Tal departamento se divide en dos secciones, la primera de ellas es la Sección de Garantía de Calidad que vela por el cumplimiento de las NCF, mientras que la

segunda, la Sección de Normas, velará por el SCF establecido en el prisma de la Serie ISO 9000, Serie ISO 14000 y Serie ISO 45000 (**Figura I.20**). De tal modo que, desde el punto de vista del Departamento de Producción, se está cumpliendo las NCF con un SCF integrado que engloba la gestión de la calidad (ISO 9001), la gestión medioambiental (ISO 14001) y la gestión de seguridad y salud en el trabajo (ISO 45001). El **jefe del Departamento de Gestión de Sistemas**, por un lado, se encargará de que se garantice el cumplimiento de las NCF ya que son la *«parte de la gestión de calidad que asegura que la producción y el control de los productos concuerdan con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización, la autorización de ensayo clínico o las especificaciones de producto»*, bajo el SCF (13, 15). A la vez, tendrá la obligación de mantener y mejorar el SCF, el cual, ampara a todas las actividades acontecidas en el laboratorio farmacéutico, por lo que, su labor será transversal teniendo el **Director General** la responsabilidad última y toda la información será notificada al mismo, y a los diversos directores a través del Director Técnico.

Consiguientemente, para optimizar recursos, coordinar y simplificar actividades en los procesos, en el organigrama propuesto del laboratorio farmacéutico se selecciona una de las ramas claves de la cadena de valor, que depende del Director Técnico. Dentro de la misma, se ha potenciado este departamento ya que tiene una visión global de esta cadena de valor, el Departamento de Gestión de Sistemas, que observa con un espectro más amplio el cumplimiento de las NCF y del SCF, donde se desarrollan, y la integración de esta nueva perspectiva resultará más sencilla. El **Director Técnico** tendrá la responsabilidad de vigilar la salud del SCF de aquellos procesos que estén bajo su cargo, al mismo tiempo, informará a los demás directores a través del Coordinador del Sistema Integrado de Gestión, el Jefe del Departamento de Gestión de Sistemas. Por tanto, se entiende como un *«sistema integrado de gestión de la calidad, ambiental y de seguridad y salud en el trabajo al conjunto de elementos interrelacionados utilizados para satisfacer los requisitos de*

clientes. Con un impacto ambiental mínimo de los procesos desarrollados y con el menor riesgo posible para la seguridad y salud de los trabajadores» (16).

La implantación de este modelo dependerá de la idiosincrasia de cada organización, no obstante, una vez efectuado, los beneficios son comunes, mayor alineación con la política y estrategia de la Organización gracias a una perspectiva conjunta, aumento de la eficacia en la gestión, simplificación y minimización de documentación y registros, reducción de costes al optimizar procesos, tiempo y recursos, aumento de coordinación, mejora del trabajo en equipo, comunicación interna y de imagen externa o una mayor confianza de los clientes y proveedores (16). Estos beneficios se generan gracias a la unificación de criterios de actuación, simplificación de procesos y a una mayor eficiencia de los recursos empleados en los distintos sistemas (a través de una estructura única), siendo el **Sistema de Gestión de la Calidad** el núcleo (véase la gestión de la calidad de las NCF en la **Figura I.20**) sobre los que se integran la gestión del medio ambiente, de la seguridad y de la salud en el trabajo.

I.4.3. Lean manufacturing aplicado en proceso industrial de fabricación de comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto un sistema de calidad farmacéutico basado en integración de sistemas.

De una manera práctica, la aplicación de la metodología Lean contribuye al mantenimiento y mejora del SCF propuesto, ya que es capaz de adaptarse gracias a una serie de características en común con éste, como pueden ser el enfoque en el cliente, la búsqueda de sencillez en los procesos, la eficacia y eficiencia o la mejora continua. La **metodología Lean** se expondrá a continuación a través del proceso de fabricación industrial del CBD-LH desarrollado. El «*Lean Management*» tiene su origen en la década de los años 50 en la industria automovilística japonesa con los inicios de lo que

popularmente se conoció décadas más tarde como el Sistema de Producción Toyota (23-24).

Una serie de condicionantes propiciaron la adaptación al cambio, el desarrollo y despunte de este nuevo enfoque de gestión. Por un lado, la crisis extrema que sufrió el país nipón durante las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial (1939-45) unidas a la insuficiencia de materias primas, y contrastadas con la potenciación de sinergias entre ambas visiones de modelos de gestión, por ejemplo, las influencias de Deming y Juran. Adicionalmente, la guerra de Corea (1950-53) impulsó el mercado de vehículos militares a demanda del ejército estadounidense (23). Todo ello motivó el desarrollo de una serie de herramientas que emplea esta filosofía de gestión durante la etapa 1950-1980 por el equipo de Taiichi Ohno (ingeniero líder de Toyota). En la década de 1970, se consiguió estructurar un sistema de trabajo estandarizado, con la influencia de la gestión de la calidad de occidente, de tal manera que el despliegue del sistema a otras industrias, entre ellas la sanitaria, se produjo entre 1995-2005 gracias, en parte, al impulso del equipo de James Womack, del Instituto Tecnológico de Massachusetts, al estudiar, adaptar y difundir las claves del sistema de producción japonés, dando a conocer al mundo esta nueva filosofía de gestión, aplicable a cualquier ámbito empresarial y que hoy en día es conocida bajo distintas terminologías como lean, «*Lean manufacturing*», producción ajustada o ágil, manufactura esbelta o magra, manufactura flexible, manufactura justo a tiempo o sincronía, manufactura de flujo continuo, manufactura de clase mundial o la ya mencionada, Sistema de Producción Toyota (23-24).

Las adversidades que motivaron la creación y desarrollo de **Lean** junto con la influencia norteamericana conquistan su esencia basada en la simplicidad de la cadena de valor, la cual está enfocada al cliente, con el factor humano como pilar fundamental y con el empleo de una serie de herramientas, que convenientemente enfocadas dentro de una estructura organizada, consiguen

adaptarse a un SCF asentado en la gestión por integración de sistemas. Esta metodología es compatible con otras enfocadas en la reducción de variabilidad, como puede ser el prisma de «six sigma» (25).

La crisis económica de la primera década del siglo XXI motivó una serie de cambios en la industria farmacéutica, entre otras, las medidas de contención de costes (26), mejoras de sus sistemas de gestión, sus sistemas de fabricación y a su vez seguir garantizando la implementación y armonización de la calidad exigida por las autoridades. Además, a los factores económicos expuestos se deben añadir otros relativos a la competencia global, la exigencia del cliente y el continuo desarrollo tecnológico (27), que obligaron a adaptarse a las circunstancias siendo una posible solución la aplicación de un sistema de gestión basado en la metodología Lean (28).

A través del proceso productivo por compresión directa del CBD-LH (**Figura I.21**) se expondrá la aplicación de «*Lean manufacturing*» en el SCF propuesto, compuesto por cinco etapas, pesadas, tamizado, mezclado, compresión y acondicionamiento.

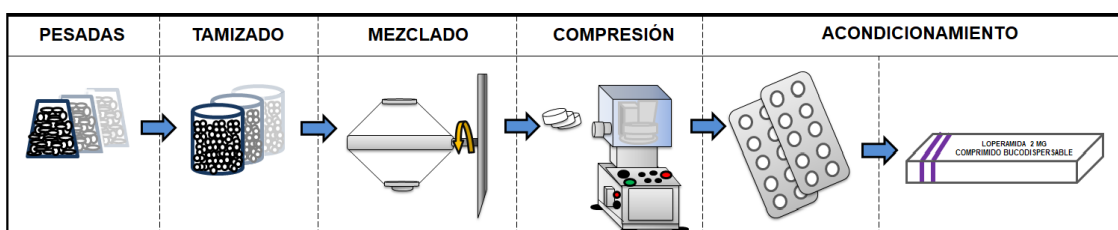


Figura I.21. Fases fabricación industrial comprimido CBD-LH

El «*Lean manufacturing*» es un sistema de gestión de la producción de alto rendimiento (25) aplicable a todos los actores pertenecientes al organigrama propuesto, con especial interés en los departamentos que se encuentran bajo la Dirección Técnica y que en la **Figura I.22** se profundizará para facilitar la comprensión del mismo.

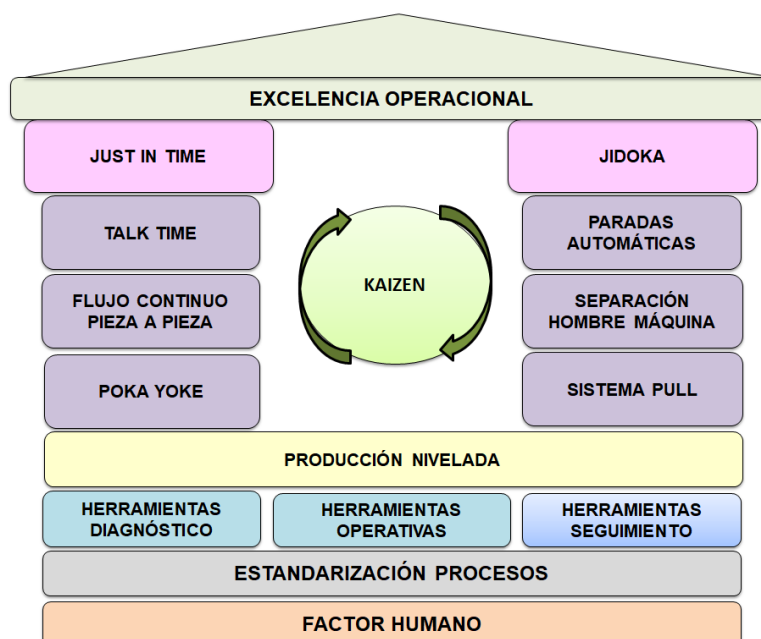


Figura I.22. Ejemplo modelo Lean

Previamente se ha hecho mención a la «cadena de valor». En el entorno Lean, el «valor» se define desde el punto de vista del cliente (24) ya sea interno (otros departamentos de laboratorio farmacéutico, proceso posterior, etc.) o externo (cliente final, urgencia sanitaria, organismo superior, etc.) de tal manera que se ofrece un producto o servicio concreto en el momento que quiera el cliente y en la cantidad que lo desea a un precio competitivo. Por ello, es primordial simplificar el conjunto de procesos que integran el flujo de creación de valor para el cliente eliminando las fuentes de no calidad y con ello optimizar las actividades generadoras de valor, las cuales deberían conformar los procesos mencionados. En este punto, se hace evidente la necesidad de eliminar las causas raíces de la no calidad o despilfarros, conocidas como «mudas» y se fundamentan en siete tipos los cuales quedan expuestos en la **Tabla I.13** en relación al proceso productivo de la **Figura I.21**.

Para «*Lean Management*» el factor humano es considerado el capital más importante de la entidad ya que toda persona es generadora de valor. Al igual que sucede con el SCF expuesto anteriormente, es fundamental el apoyo total

y absoluto de la Alta Dirección ya que debe tener el compromiso de cultivar y mantener la cultura empresarial, en este caso, cultura lean.

Tabla I.13. Tipos de «mudas»

TIPOS MUDAS	COMENTARIOS
Inventario	Evitar excedentes de materias primas y material acondicionamiento en el Departamento de Abastecimiento, ahorro económico (reanálisis principio activo, custodia materia prima y material acondicionamiento, compras menores, etc.), optimización espacio de almacenamiento (materia prima y material de acondicionamiento de otro medicamento a fabricar)
Sobreproducción	Producir la cantidad que el Cliente necesita cuando la necesita
Movimientos innecesarios	Ahorro de tiempo en actividades cotidianas, confianza y seguridad del trabajador, «layout» coherente (evitar «spagetti flow»), optimización espacio, evitar mala ergonomía en el trabajo
Transporte	Evitar transporte que no añada Valor, eliminar distancias innecesarias
Tiempo/ espera	Evitar tiempo que no genera valor con causa raíz en: falta estandarización cambios de formato de la máquina de comprimir, falta simultanear actividades compatibles en procesos en estado inactivo y operativo, fallo comunicación, fallo actividades soporte (entregas a destiempo, mantenimiento preventivo inadecuado, etc.), falta organización
Sobreprocesamiento	Evitar operaciones improductivas, simplificar actividades en procesos, evitar prácticas injustificadas («muri»)
Defectos/ Reprocesamiento/ rechazo	Evitar fallos y errores que conduzcan a reprocesamientos, detección precoz defectos, identificación producto intermedio, verificación actividades críticas, variabilidad por falta estandarización («mura»)

Por ello es conveniente que la Alta Dirección esté en contacto con la realidad de lo que ocurre en el *Gemba*, es decir, en donde se genera valor, en la propia línea productiva, para que el apoyo prestado se corresponda con necesidades reales (29) siendo necesaria una comunicación fluida y estandarizada sustentadas en índices de calidad que evidencian el diagnóstico del *Gemba*. Una vez que se definan las herramientas (de diagnóstico, operativas y de seguimiento) se analizará una propuesta de **Organización Humana Productiva (OHP)** del proceso de fabricación del CBD-LH, como ejemplo de transmisión de información desde el origen hasta la Alta Dirección.

La gestión del factor humano (**Figura I.23**) tiene repercusiones trascendentales en los resultados finales de toda Organización y el éxito de tal gestión puede radicar en la política y prácticas del **Departamento de Recursos Humanos** presentando influencias externas (economía, competencia, legislación, mercado de trabajo) e internas (apoyo Alta Dirección, estrategia alineada con el

SCF, cultura lean, tecnologías y estructura organizativa, tamaño de la Organización) (30).

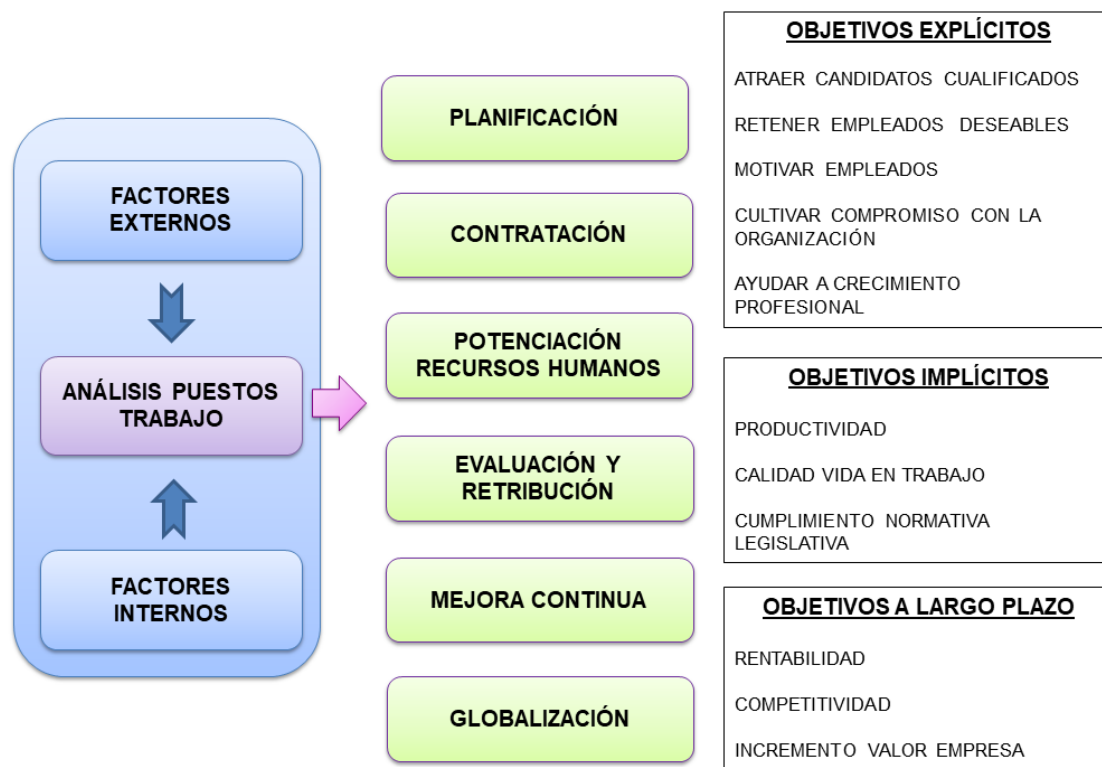


Figura I.23. Perspectiva estratégica de la gestión de los recursos humanos

Lejos del papel meramente burocrático y administrativo, concebidos en su origen, como el manejo de nóminas y el control del personal, su perspectiva estratégica es la que presenta más relevancia ya que está alineada con la identidad del laboratorio farmacéutico y con el SCF, y está basada en el análisis de puestos de trabajo, planificación de los recursos humanos, reclutamiento, selección, formación, evaluación del rendimiento, compensación y mejora continua, siendo los responsables funcionales los que lleven a término la implementación de estrategias y las políticas y prácticas de gestión (30).

Teniendo como base la estrategia mencionada, el objetivo del factor humano, en el ámbito Lean, se basa en equipos que faciliten el flujo de valor, que sean personas polivalentes, capacitadas, implicadas, motivadas, con mentalidad

abierta al cambio y con potestad para sugerir mejoras por ser los máximos conocedores del proceso. Procesos y personas dirigidas por un liderazgo que aconseja y tutela al subordinado, más allá del peso autoritario (31).

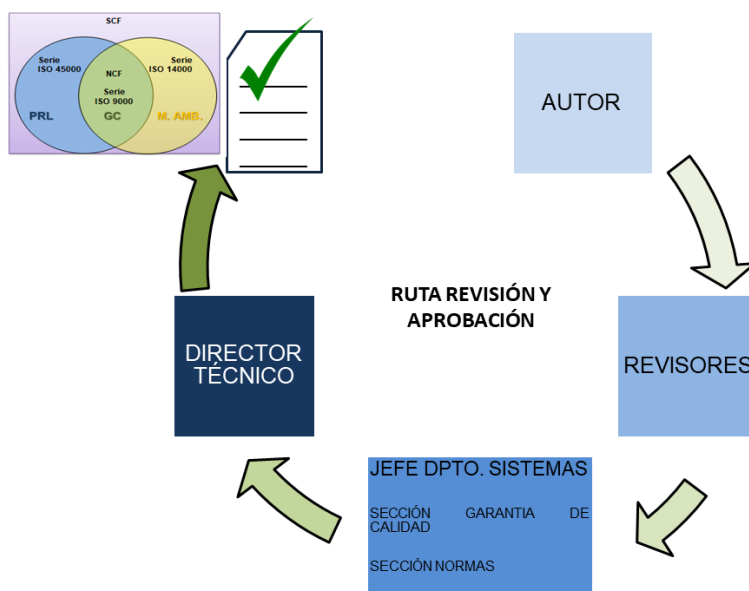


Figura I.24. Ruta revisión y aprobación documentación relacionada con NCF

Las acciones operativas de una línea de producción (**Figura I.21**) están recogidas documentalmente en el protocolo de producción y las actividades de cada uno en protocolos normalizados de trabajo (PNT). Además de documentación asociada (fórmula patrón, método patrón, etc.), formación del personal, evidencias documentales (certificado de análisis de materias primas y material de acondicionamiento, informes analíticos de producto intermedio y terminado, recualificaciones, validaciones, limpiezas, etc.) (32), departamentos soporte (Dpto. Servicios Técnicos, Dpto. Control de Calidad, Dpto. Mantenimiento, etc.) (**Figura I.24**).

De tal manera que el producto intermedio (pesada materias primas, producto tamizado, producto mezclado, comprimidos a granel, producto emblistado) y producto terminado (medicamento de CBD-LH) presenten una variabilidad controlada y asumible de los parámetros críticos de proceso (ICHQ9), para

garantizar atributos críticos de calidad de producto terminado definidos previamente por el laboratorio.

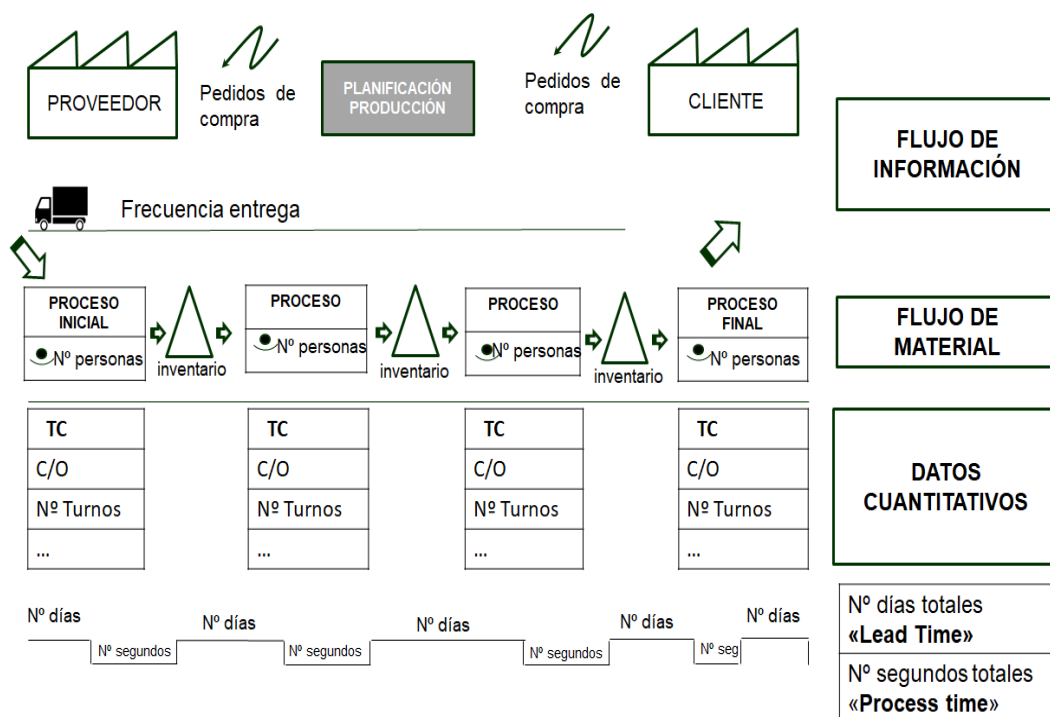
No obstante, aunque los procesos y las actividades asociadas de acuerdo a la normativa y a la visión integradora del SCF, estén definidos, Lean propone un sistema de trabajo estandarizado ya que constituye la base, junto con la implicación del trabajador, para cuantificar la calidad, diagnosticar y mejorar procesos, y disminuir en la medida de lo posible los ya conocidos despilfarros. Para ello es necesario exponer las herramientas que aporta esta metodología (véase **Figura I.22**) las cuales son compatibles con las herramientas aplicadas en la gestión de riesgos para la calidad (**Tabla I.14**) (33-35).

Tabla I.14. Clasificación herramientas gestión de riesgos para la calidad (33)

CARACTERÍSTICAS				HERRAMIENTAS	
HERRAMIENTAS DE RIESGO ANALÍTICAS	Inductivas/ factores individuales	Básica/ Informal	Organización simple de los datos	-Diagrama de flujos -Mapa de procesos -Checklist -Diagrama Ishikawa Etc.	
		Formal	Identificación de peligros y sus defectos potenciales	Riesgo no estimado	-PHA (Preliminary Hazard Analysis)
				Riesgo estimado	-PRA (Preliminary Risk Analysis)
			Evaluación de modos de fallo y sus efectos potenciales	Riesgo no estimado	-Análisis de efectos de modo de fallos o FMEA (Failure Mode Effects Analysis)
				Riesgo estimado	-Análisis de efectos de modo de fallos y su criticidad o FMECA (Failure Mode Effects and Criticality Analysis)
		Evaluación y monitorización del riesgo		-HACCP (Hazard analysis and Critical Control Points)	
	Análisis de desviaciones empleando "palabras guía"		-HAZOP (Hazard Operability Analysis)		
	Deductivas/ Factores múltiples	Identificación de problema potencial o real		-Análisis de efectos de modo de fallos o FTA (Fault Tree Analysis)	
	HERRAMIENTAS PARA COMPARAR RIESGOS				-Jerarquización y filtro de riesgos o RRF (Risk Ranking and filtering)
	HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS BÁSICAS				-Diagrama de Pareto -Gráficos de Control -Histogramas -Diseño de experimentos -Análisis capacidad de proceso

Dentro de las **herramientas de diagnóstico** se encuentra el denominado «**Value Stream Mapping**» (VSM). Se trata de un mapa del flujo de valor, que se traslada de manera horizontal entre los distintos departamentos implicados y entre empresas (31, 36).

El VSM representa gráficamente los flujos de información, de materiales y de los procesos. Esto proporciona una visión global y realista de las operaciones que se producen en el *Gemba*, acordar un lenguaje único (pictogramas y reglas estandarizadas) y detectar «mudas» en todo el flujo (37-38) desde el estado inicial a la propuesta de valor final del medicamento para con ello aplicar mejoras. El VSM facilita la planeación estratégica y la gestión del cambio por lo que es de utilidad para el Director Técnico, figura responsable de orquestar a todos los departamentos donde se está generando tal valor y se encuentra a un mismo nivel jerárquico que el resto de los directores (Director Comercial, Financiero, etc.) que estén implicados en el flujo.



TC → tiempo de ciclo; C/O → «Changeover» o Tiempo de Cambio

Figura I.25. Esquema VSM ciclo vida CBD-LH

A modo de ejemplo, en la **Figura I.25** se expone un boceto de VSM de acuerdo al ciclo de vida del CBD-LH desde la solicitud del cliente hasta su entrega. Como se puede observar en la **Figura I.25**, este mapa facilita la visión y entendimiento del proceso e identifica sus desperdicios, así como fuentes de ventaja competitiva ya que mejora el proceso a partir del plan estratégico de la organización, contribuye a mejorar las condiciones financieras del CBD-LH y la facilidad en el desarrollo de nuevos productos estrella (37) de comprimidos por compresión directa.

Partiendo de las exigencias de calidad, seguridad y eficacia del medicamento propias de la legislación vigente, a través de este VSM se observa que el cliente es quien inicia el ciclo de vida del CBD-LH en el laboratorio farmacéutico y a su vez va a determinar los requerimientos y especificaciones de calidad del producto por lo que, para marcar la diferencia con respecto a la competencia, es necesaria una adaptación planificada al cambio y este hecho permitirá entender otros conceptos que se argumentarán más adelante, tales como la producción nivelada, sistema pull y en definitiva, el conjunto de piezas que conforman el entramado de esta filosofía, como las herramientas operativas y de seguimiento que se exponen a continuación.

Las **herramientas operativas** las conforman las denominada 5S, SMED, TPM y Kanban.

Las **5S** estandarizan el puesto de trabajo y, en general, constituyen la base para desarrollar los demás materiales, y crear un hábito disciplinado en las actividades de los procesos (39). Además, facilita la estandarización de los procesos al definir el flujo, el aumento de rendimiento, el ahorro de costes, la disminución de averías en equipos, la disminución de movimientos innecesarios y de probabilidad de contaminaciones cruzadas, la facilidad de adaptación al puesto de trabajo, no sólo para el personal nuevo sino para un personal que es polivalente y, finalmente, la reducción de accidentes laborales (40). Por tanto, esta herramienta ayuda a disminuir los derroches, y su término

se debe a que en la fonética japonesa las siguientes palabras comienzan por «S»: organización (Seiri), orden (Seiton), limpieza (Seiso), estandarización (Seiketsu) y disciplina (Shitsuke).

La organización hace referencia a disponer los puestos de trabajo con los elementos necesarios, eliminando aquellos que no aportan valor, entendiendo por elementos a mobiliario, equipos, equipos auxiliares, materiales y documentación. Por otro lado, debe existir un orden para desempeñar una actividad, siendo los elementos más accesibles cuanto más se utilicen. Su localización ha de ser sencilla y estar permanentemente en un estado apto de limpieza. Para que la organización, orden y limpieza sean permanentes se estandariza acorde a las NCF y SCF. Se recoge en un PNT, por ejemplo, con un indicador de calidad como puede ser el «Estado de cumplimiento 5S».

Tabla I.15. Criterios colores 5S

CODIFICACIÓN COLOR	APLICADO A MÁQUINAS, MOBILIARIO, MATERIALES Y DOCUMENTACIÓN	APLICADO A PROCESOS
VERDE	Máquinas/ mobiliario estático	Final de un proceso apto
AMARILLO	Cambio de ubicación del mobiliario/ materiales según el estado (reposo/ operativo) del proceso	Situación intermedia de un proceso
ROJO	Desechos	Final de un proceso no apto
BLANCO	documentación	NA

Existen diversas formas de establecer un criterio, con tarjetas, colores, carteles, etc. A modo de ejemplo, en la **Tabla I.15** se establece un criterio de colores. La metodología empleada en las 5S debe ser sencilla, intuitiva y visual. En la línea de producción del CBD-LH se puede obtener el máximo potencial de estos criterios en la fase de acondicionamiento secundario, ya que el medicamento puede convivir con otros productos que se estén acondicionando en líneas contiguas y puede aumentar la probabilidad de errores.

No obstante, la gestión visual que proporciona esta herramienta puede aplicarse a lo largo del proceso productivo siempre y cuando no suponga riesgo para la calidad del medicamento como, por ejemplo, la identificación complementaria con bridas de distintos colores para distinguir bulks de materia prima pesada, tamizada y mezclada, o los comprimidos a granel.

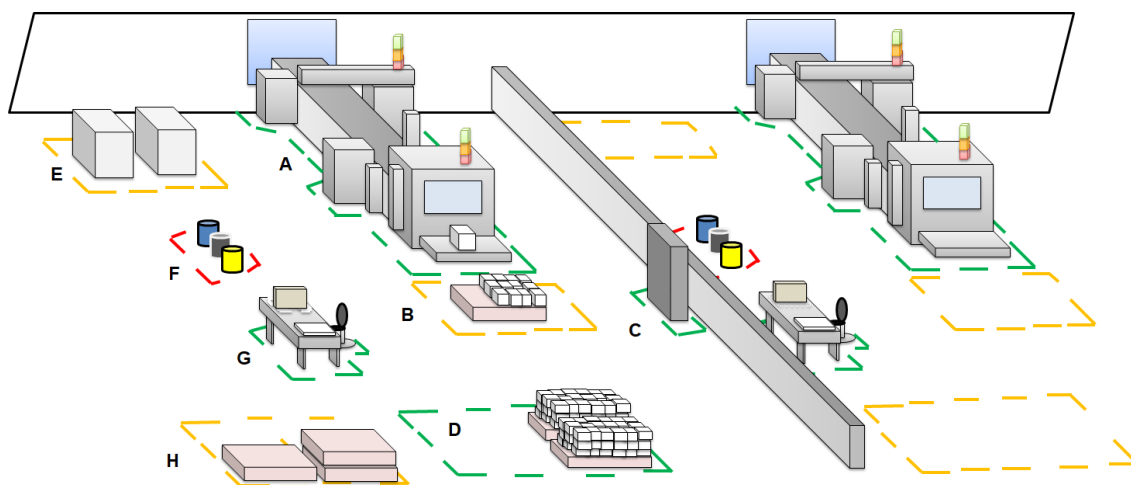


Figura I.26. Implantación 5S en línea de acondicionamiento secundario de CBD-LH. Línea de acondicionamiento secundario (A), palé con producto encajado (B), armario con materiales menos empleados pero necesarios para el proceso operativo y mantenimiento primer nivel (C), producto terminado (D), material de acondicionamiento (estuches, prospectos y cajas) para reponer en la línea de acondicionamiento (E), residuos (F), mesa de trabajo con documentación relativa a sala y equipos (G), palés pendientes de uso (H)

Del mismo modo, la identificación complementaria por colores y tarjetas identificativas de equipos pendiente de limpieza y limpios, para disminuir la probabilidad de contaminación cruzada. En la **Figura I.26** se expone un ejemplo del proceso de acondicionamiento secundario con la constitución de las 5S y de acuerdo a los criterios de la **Tabla I.15**. Como se puede observar se han establecido líneas de color verde para los equipos fijos (A) y mobiliario (C, G) y, desde el punto de vista del proceso, el producto apto terminado (D). Por otro lado, se ha delimitado de color amarillo el material de acondicionamiento

mejorar la eficiencia del conjunto del proceso productivo (42). No obstante, el concepto que brinda se puede trasladar a cualquier proceso ya que analiza las actividades del proceso para simultanearlas lo máximo posible evitando tiempos muertos y carentes de valor (**Figura I.27**).

Como se puede apreciar en la **Figura I.27**, antes de la aplicación de la herramienta SMED tanto las acciones con el equipo/ proceso parado y con el equipo/ proceso operativo están entremezcladas y su conjunto presentan un tiempo total determinado. En primer lugar, se deben distinguir entre ambas familias de acciones para transformar el máximo número de acciones con el equipo/ proceso parado en acciones con el equipo/ proceso operativo y a continuación, se simplifican ambas para, finalmente, simultanear acciones y estandarizarlas con el objetivo de reducir el tiempo total del proceso. Asimismo, esta técnica puede ser aplicable a la máquina de comprimir de la línea de producción del CBD-LH.

Como ya se evidenciará, con una mirada más amplia al conjunto de procesos que se puedan dar en el laboratorio farmacéutico, esta herramienta favorece el llevar a cabo una fabricación flexible reduciendo tiempos de cambios de formato para la fabricación de otros tipos de comprimidos que compartan los mismos equipos. Por otro lado, esta herramienta está alineada con una reducción del *Lead time* ya que consigue una entrega más ágil del producto resultante al siguiente proceso, reduce costes y obtiene una mayor productividad y rendimiento del equipo (35). En el caso de la línea de producción esta herramienta podría aplicarse a la máquina de comprimir y a la línea de acondicionamiento (blisteradora, estuchadora, encajadora) en el caso de ser compartidas con otros productos y en función de la complejidad de sus cambios de formato.

Como se ha expresado al presentar esta herramienta, la esencia de la misma puede ser aplicada a la mejora del proceso, no sólo en los cambios de formato de determinados equipos, sino para convenir su flujo y potenciar el diagrama

de Gantt que lo defina. Por ejemplo, a través del VSM el Director Técnico podría detectar una espera excesiva en la entrega del producto terminado al Departamento de Abastecimiento por parte del Departamento de Producción. Ante este despilfarro, la solución podría ser simultanear determinadas acciones finales del proceso de acondicionamiento secundario con el comienzo del siguiente (entrega) y mejorando la comunicación entre ambos departamentos.

Como se ha descrito, dentro de las herramientas operativas se encuentra **Kanban**. Al hilo de lo mencionado se ocupa de controlar el flujo de información y materiales para armonizar el proceso productivo del CBD-LH de acuerdo a los principios del **sistema Pull**, el cual es la base de la metodología «*Just in Time*», puesto que Kanban proporciona las instrucciones del control de producción a cada área de trabajo, es decir, proporciona una señal que autoriza la producción o el movimiento de los productos para obtener la cantidad requerida en el momento solicitado (42).

En el proceso productivo del CBD-LH se traza el estado de situación del lote mediante una pizarra Kanban (**Figura I.28**) incorporando codificaciones por colores sencillas (verde fin proceso, amarillo proceso en curso, rojo, proceso anulado).

CAMPAÑA	SOLICITUD	EN PROGRESO					ENTREGADO
		PESADAS	TAMIZADO	MEZCLADO	COMPRESIÓN	ACOND.	
CAM_132E CBD-LH Lotes: 524-530		529	528	527	526	525	524
		530					
CAM_133E PRODUCTO B Lotes: 531-541			541	540	539	538	531
							537
CAM_134E PRODUCTO C Lotes: 542-557	SOLICITADO						

Figura I.28. Pizarra Kanban estado situación lotes de producción

Las posibilidades pueden ser ilimitadas. Teniendo la premisa de que Kanban es un sistema de transmisión de órdenes de producción y de recogida de materiales (43) puede suponer un nexo de unión entre los departamentos implicados en los procesos operativos (Dpto. Producción) y los de soporte (Dpto. Control de Calidad, Dpto. Abastecimiento, Dpto. Mantenimiento). Esta herramienta también está estrechamente relacionada con el diagrama de Gantt, que tiene como objetivo la planificación de proyectos o procesos (35) de manera que Kanban asegura el cumplimiento de tal planificación. Conjuntamente, detecta y evita fallos de comunicación, o mudas (esperas, falta de coordinación, etc.) entre los departamentos implicados y entre los operarios de producción. Dado los avances tecnológicos, Kanban podría emplearse mediante un *software* informático donde se podría llegar a observar cualquier cosa que esté sucediendo en el *Gemba* (44) en tiempo real y prevenir posibles desviaciones. Recuerda a la tecnología PAT («*Process Analytical Technology*») de los equipos, pero con un tratamiento que posibilita la lectura del propio flujo de valor.

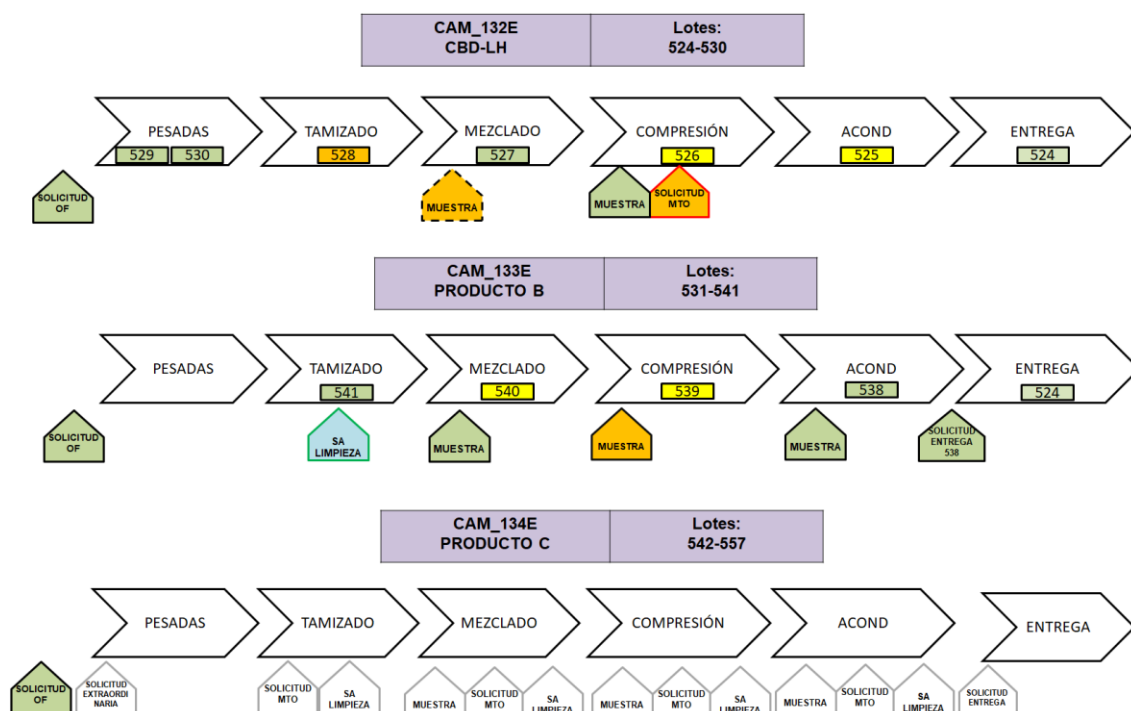


Figura I.29. Ejemplo ficticio herramienta Kanban informatizada

Como ejemplo se expone una pizarra Kanban informatizada representada en la **Figura I.29**, en relación a la **Figura I.28** donde se expone la información más relevante del flujo del proceso productivo. Atendiendo a la **Figura I.29**, se puede observar en la parte superior la campaña de fabricación del CBD-LH donde la materia prima pesada de los lotes 529 y 530 están a la espera de pasar al siguiente proceso (tamizado). Por otro lado, el lote 528 se está tamizando, el lote 527 ya se ha mezclado y presenta una advertencia de falta de muestreo por el Departamento de Control de Calidad.

Por otro lado, en la compresión del lote 526 se ha tomado muestra, pero se ha generado una solicitud de mantenimiento correctiva en relación a la máquina de comprimir. Por último, el lote 525 está en fase de acondicionamiento y el lote 524 ya ha sido entregado. Esto permite al Director Técnico detectar, de una manera más concisa, las mejoras en el flujo de valor. Por un lado, en la comunicación de los departamentos de Producción, Control de Calidad y Mantenimiento y, por otro lado, actuar en función de la causa raíz del fallo de la máquina de comprimir (fallo en montaje equipo por falta de formación, renovar el formato de determinadas piezas, etc.).

Para concluir, dentro de las herramientas operativas se encuentra el Mantenimiento Productivo Total (TPM, «*Total Productive Maintenance*»). Supone un nuevo concepto de gestión del mantenimiento que incluye distintos objetivos (45) (**Tabla I.16**). El TPM es un nuevo enfoque de gestión del mantenimiento de una manera integral entre las asociaciones del personal del laboratorio, desde la Alta Dirección hasta un operario, con especial énfasis entre el personal del Departamento de Producción y de Mantenimiento, aportando además una visión actual del diseño, mejora o adquisición de nuevas necesidades en beneficio del proceso (45). Todo ello requiere nuevamente del factor humano como base de su éxito y un adecuado cauce para su implementación dada la envergadura de esta herramienta. No obstante, los beneficios directos se traducen en la incrementación de determinados índices de calidad como la efectividad total del equipo (OEE,

«Overall Equipment Effectiveness»), reducción de quejas del cliente o de los costos de manufactura, mejora del índice de satisfacción del cliente y la disminución de accidentes.

Tabla I.16. Objetivos TPM

Participación de todo el personal de la organización	<ul style="list-style-type: none"> • Implicación alta dirección- operario planta • Grupos multidisciplinares • Colaboración interdepartamental. • Cooperación operarios Dpto. Producción- Dpto. Mantenimiento • Cultura corporativa orientada a la mejora del flujo de valor
Eficiencia global	<ul style="list-style-type: none"> • Máxima eficiencia en el sistema de producción y gestión de equipos • Máxima rentabilidad económica • Alineación objetivos flujo de valor
Mejoras ciclo vida equipo	<ul style="list-style-type: none"> • Cero defectos • Cero averías • Cero accidentes
Sistema total de gestión de mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento equipos desde su diseño hasta corrección y prevención. • Previsión mantenimiento → diseño • Mejora mantenibilidad → mejora equipos • Mantenimiento preventivo • Mantenimiento correctivo • Mantenimiento autónomo → prevención/ corrección del operario

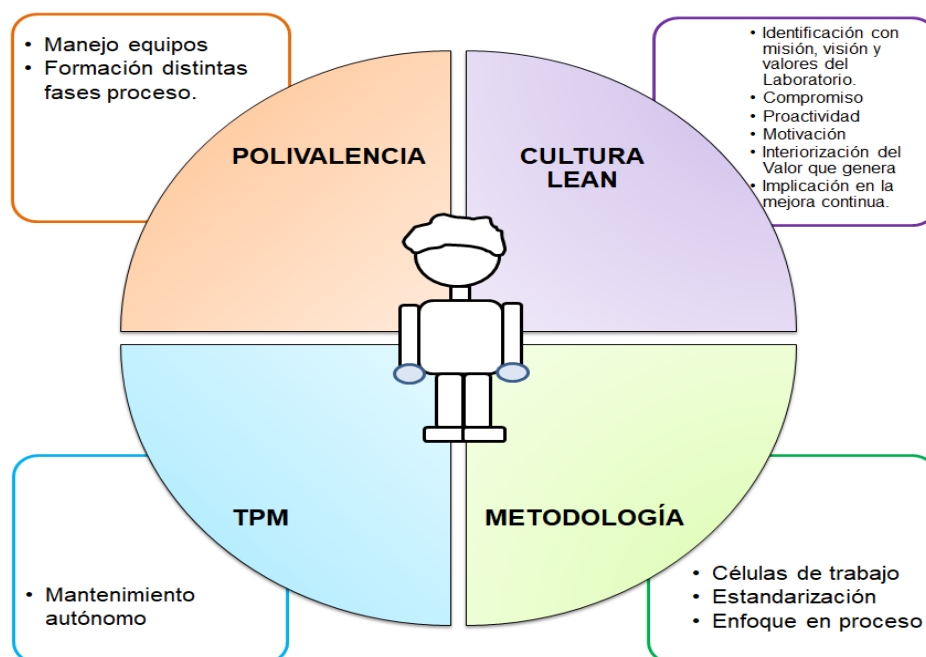


Figura I.30. Perfil operario Departamento Producción en sistema Lean

Como beneficios indirectos aporta una mayor confianza al trabajador, cohesión entre éstos (trabajo en equipo), implicación con la misión, visión y valores del laboratorio o el sentimiento de propiedad y responsabilidad con el equipo de producción (46). Enlazando con el factor humano y una vez analizada la herramienta TPM se puede comprender el perfil de un operario del Departamento de Producción de acuerdo a la filosofía Lean (**Figura I.30**).

La versatilidad del operario le permite trabajar con distintos equipos del mismo proceso/s con el objetivo de aumentar su destreza, contribuir a su crecimiento profesional (programa de formación), adaptarse a bajas laborales o reducir la monotonía en el puesto de trabajo mediante una planificación rotacional semanal. En beneficio del flujo del valor facilitaría la armonización entre procesos, un aumento de productividad y flexibilidad y también, podría suponer una reducción de costos laborales (47). A ello va ligado la autonomía del operario el cual es el mayor conocedor del equipo al emplearlo a diario. Tal mantenimiento puede quedar reflejado en el PNT del equipo, en el cual se recoge el manejo (incluido el cambio de formato estandarizado visto en SMED), limpieza del equipo, gestión de los residuos generados y equipos de protección individual necesarios para su uso conforme a lo expresado en la **Figura I.24**.

Por otro lado, la interiorización de la cultura Lean por parte del operario del Departamento de Producción es el resultado de una actividad estratégica de la Alta Dirección gestionada a través del Departamento de Recursos Humanos, de tal manera que se interioriza la búsqueda por un flujo sencillo, mediante la detección de la no calidad y del uso de las herramientas operativas y de seguimiento, así como, las propuestas de mejora, las cuales nacen desde el propio *Gemba*.

Independientemente del Protocolo de producción del CBD-LH que especifica las actividades a realizar en la producción, y los PNT's (uso de equipos, flujos, vestimenta, etc.) asociados, es necesario garantizar una fluidez del valor acorde a una metodología de trabajo y que son el punto de partida para la

mejora, tal como se ha indicado precedentemente. En este punto, las Hojas de Trabajo Estandarizado (HTE) por cada célula de trabajo (CT o GAP) establecen el método por el cual se elimina la variabilidad, desperdicios y desequilibrios, para hacer siempre lo mismo y de la misma manera, garantizar el mismo resultado, es decir, se trata de capturar la secuencia de trabajo con distintos fines, analizar operaciones para buscar mejoras, solucionar problemas, facilitar la adaptación a la CT por parte de un nuevo operario o auditar internamente el proceso (33). El esquema representativo del HTE se explica en la **Tabla I.17**.

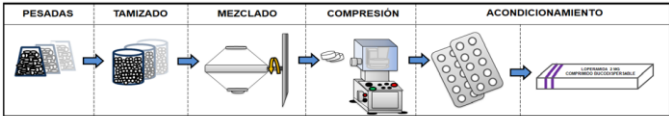
Tabla I.17. Puntos clave HTE por cada célula de trabajo

ELEMENTOS DEL HTE	COMENTARIOS
Carga de trabajo	Distribución carga de trabajo equitativa entre operarios participantes
Secuencia de la operación	Secuencia de trabajo y flujos de desplazamientos
Nivel de inventarios debidos a trabajos en proceso	Nivel inventario estándar (evitar exceso producción y falta de material)
Puntos críticos	Detección de puntos críticos de la operación con el objetivo de reforzar el aseguramiento de estandarización de los mismos
Forma para establecer la operación estándar	Establecer operación estándar, enseñarla y hacer que se respete

Una vez analizadas las herramientas de seguimiento (**Figura I.22**) se comprenderá cómo fluye la información del *Gemba* desde el operario hasta la Alta Dirección, y se definen las CT mencionadas en la línea de producción. Como antesala a la mejora continua se recuerda que, para mejorar un proceso, primero se estandariza y se controla y, con el Indicador Clave de Desempeño se diagnostica el estado de calidad del proceso (**Tabla I.18**) (48-52). Las herramientas de gestión visual tienen el objetivo de facilitar de una manera práctica, simple y sencilla el flujo del valor, tanto del proceso operativo como el de los materiales, así como una comunicación estandarizada, y obtienen una información inmediata del estado de situación en el *Gemba*, detectan fuentes de gastos o solventan los problemas detectados. Estas herramientas están estrechamente relacionadas con otras ya vistas como las 5S, KPIs, Kanban y con otros conceptos, *Poka Yoke* y *Jidoka*, que se abordarán posteriormente.

Tabla I.18. Características generales KPI'S

CARACTERÍSTICAS GENERALES QUE REUNE UN KPI	ALGUNOS KPI'S DE INTERÉS EN LÍNEA CBD-LH				
	(1) ESTRATÉGICO	OPERATIVO	SOPORTE	PRL	M.AMB
Cuantificables (la calidad se debe medir)	A criterio de la Alta Dirección	OEE	ESTADO 5S	IFA	MTUP
Específicos, alcanzables, realistas y con un margen de tiempo para alcanzar el objetivo propuesto		FTT	MTBF-MTRR		
Proporcionar información alineada con los objetivos generales del laboratorio		TAT			
Proporcionar información sobre objetivos de mejora e integrables a gestión de la alta dirección		BTS			
Fácil uso e interpretación		TEEP			
Integrables a un cuadro de mando					



TAT	OEE	OEE	OEE
MTBF-MTRR	TEEP	TEEP	TEEP
IFA	TAT	TAT	TAT
	MTBF-MTRR	FTT	FTT
	IFA	MTBF-MTRR	MTBF-MTRR
		IFA	5S
			IFA

TAT
BTS
MTBF-MTRR
MTUP

(1) KPIs que midan el grado de cumplimiento de un objetivo establecido en el plan estratégico de acuerdo al Cuadro de Mando Integral (aspecto financiero, cliente, procesos y activos intangibles).

OEE («Overall Equipment Effectiveness», Eficiencia global de los equipos); **TEEP** («Total Equipment Performance», Rendimiento efectivo total de los equipos); **FTT** («First Time Through», calidad a la primera); **TAT** («Turn around Time»); **BTS** («Build To Schedule», Fabricación Según Programa); **Estado 5S** (grado cumplimiento herramienta 5S); **OTD** (entregas a tiempo); **OTIF** («on time in full»); **MTBF-MTRR** («Mean Time Between Failure», «Mean Time To Repair», fiabilidad y mantenibilidad del equipo); **IFA** (índice frecuencia accidentes); **MTUP** (Materia Prima usada por Unidad de Producto); **PRL** (Prevención de Riesgos Laborales); **M. AMB** (Medio Ambiente)

KPI's de diversos prismas (estratégico, operativo, soporte, prevención de riesgos laborales y medio ambiente) se desglosan en la **Tabla I.19**.

Tabla I.19. Información, fórmula y nivel de una representación de KPI's

KPI	INFORMACIÓN	FÓRMULA	NIVEL
OEE	<p>Cuantifica productividad y eficiencia de los equipos productivos. Cálculo por turno.</p> <p><u>Mejoras que proporciona:</u> rendimiento equipos, detección no calidad, calidad de procesos, predictibilidad procesos, reducción costes producción, comparación con referentes del sector, mejora retorno inversión de equipos.</p>	<p>OEE = Disponibilidad (%) x Rendimiento (%) x Calidad (%)</p> <p><u>Disponibilidad</u> = Tiempo real producción / tiempo disponible</p> <p><u>Rendimiento</u> = Producción real / producción teórica</p> <p><u>Calidad</u> = Unidades buenas / producción real</p>	<p>95-85% muy bueno</p> <p>85-75% bueno</p> <p>75-65% Regular</p> <p>< 65% Malo</p>
FTT	<p>Porcentaje de unidades aptas de un proceso sin reproceso. Cálculo por turno, por día o mensual.</p> <p><u>Mejoras que proporciona:</u> facilita cumplimiento BTS, reducción inventarios, incremento calidad, reducción costes (disminución reprocesados)</p>	<p>FTT = [(Unidades producidas - Unidades rechazadas) / Unidades producidas] x 100</p>	<p>A criterio laboratorio.</p>
TEEP	<p>Nivel de aprovechamiento de los medios de producción. Grado de capacidad real empleada de los equipos. Tiene en cuenta pérdidas por máquina y por planificación.</p> <p><u>Mejoras que proporciona:</u> las del OEE, toma de decisiones, herramienta de planificación de adquisición de recursos.</p>	<p>TEEP = Aprovechamiento (%) x OEE</p> <p><u>Aprovechamiento</u> = Tiempo real disponible / Tiempo total de operación</p>	<p>A criterio laboratorio.</p>
TAT	<p>Medición de fluidez del Valor a través de puntualidad de entregas. Puede considerarse como un «Lead time interno». En la línea de producción del CBD-LH se podría interpretar como nº de «outputs» de un proceso entregados de forma puntual con respecto al total en una campaña. También podría interpretarse como nº de lotes entregados puntualmente con respecto al total en una campaña. Cálculo mensual.</p> <p><u>Mejoras que proporciona:</u> detección no calidad, datos al VSM, planificación, cumplimiento BTS, mejora flujo del valor.</p>	<p>TAT (puntualidad) = (Nº entregas puntuales / Nº total entregas) x 100</p>	<p>A criterio laboratorio</p>

BTS	<p>Nivel de cumplimiento del plan de producción. A mayor porcentaje, más se ajusta la producción a la programación.</p> <p>Rto. Mezcla: nº unidades que se deberían producir por cada producto (CBD-LH, Azitromicina comprimidos, etc.) que se esté fabricando en comparación con las que se han producido. Por ello, la sobreproducción (despilfarro) no se tiene en cuenta.</p> <p>Rto. Secuencia: las unidades fabricadas en secuencia son el nº de unidades fabricadas en la jornada de acuerdo a la secuencia del programa de producción (se descuenta el producto retrasado). Cálculo por turno o diario.</p>	<p>BTS= Rto volumen x Rto. mezcla x Rto. secuencia. Rto volumen = (Unidades aptas producidas / Unidades programadas) x 100</p> <p>Rto. Mezcla = (Unidades fabricadas en mezcla / Unidades aptas producidas) x 100</p> <p>Rto. en secuencia = (unidades fabricadas en secuencia / Unidades fabricadas en mezcla)</p>	A criterio laboratorio
ESTADO 5S	<p>Nivel de cumplimiento de la herramienta 5S. Evaluación mensual.</p> <p><u>Mejoras que proporciona:</u> estandarización puesto trabajo, estandarización proceso, reducción accidentes laborales, reducción pérdidas tiempo.</p>	Interno laboratorio	A criterio laboratorio
MTBF MTTR	<p>MTBF mide el tiempo medio entre dos fallos de un equipo. Se asocia a su fiabilidad. El tiempo total de funcionamiento relaciona la suma de los tiempos entre fallos del equipo que impidan su uso adecuado durante el tiempo que está programado su operatividad.</p> <p>MTTR mide el tiempo medio de reparación de un equipo. Se asocia a su mantenibilidad. El tiempo total de paro es el propio de un equipo como consecuencia de los fallos.</p> <p>No se tiene en cuenta paradas programadas. Ambos KPI's se pueden emplear por equipos o mediante un cálculo de la Planta o línea de producción.</p> <p>Mejora fiabilidad y mantenibilidad de los equipos. Mejora productividad (OEE), indicadores de TPM. Cálculo mensual, trimestral o semestral</p>	<p>MTBF = Tiempo total funcionamiento / nº fallos</p> <p>MTTR = Tiempo total de paro / nº fallos</p>	A criterio del laboratorio
IFA	<p>Nº de accidentes con bajas en la jornada de trabajo en un período de tiempo por cada millón de horas trabajadas. Mide el impacto del proceso productivo en la seguridad e higiene del trabajador.</p> <p>En el cálculo solo se tiene en cuenta el tiempo de exposición al riesgo (no se tiene en cuenta accidentes ocurridos «<i>In Itinere</i>», ni el tiempo de ausencia por permisos, vacaciones, etc.)</p> <p>Cuanto mejor sea el IFA mejor clima de trabajo y mayor incremento de participación del personal en la mejora continua.</p>	<p>IFA = (nº Total accidentes / n1 total horas operario trabajadas) x 10⁶</p>	A criterio del laboratorio
MTUP	Indicador de desempeño operacional que especifica la Materia prima usada por unidad de producto (kg/ unidad).	MTUP = kg de materia prima/ unidad	Especificación CBD-LH

En este aspecto, existen diversos recursos tales como tarjetas de colores, identificación de materiales, de flujos, paneles informativos, mesas o espacios para mostrar resultados, etc. Se adecúan a la idiosincrasia del laboratorio farmacéutico. Por ejemplo, se puede establecer una codificación visual por colores para señalar los equipos sucios pendiente de limpieza (tarjeta de color marrón), de los equipos limpios (tarjeta de color azul). Otro recurso es el de identificar su ubicación, una vez instaurada la herramienta 5S, los materiales, y los recambios de los distintos formatos (pesas de calibración, juego de tamices, formatos de la máquina de comprimir, de la blisteadora, de la estuchadora y de la encajadora si aplicase). En la **Figura I.31** se expone un ejemplo de panel informativo situado en una de las salas de acondicionamiento secundario de un laboratorio. En el panel aparecen representados KPI's como el OEE (diario y mensual) de los equipos de acondicionamiento (blisteadora + estuchadora + encajadora), el TAT (mensual) y el estado 5S (mensual).

En el panel de la **Figura I.31** se establecen los objetivos diarios (teóricos y reales) de una nueva campaña de CBD-LH relativos al nº/h de estuches de una jornada laboral de 8 h, y el motivo por el que se ha obtenido una cifra excesivamente inferior con respecto al teórico planteado y, por otro lado, se indican el número de días en los que no se han producido accidentes, y una sección dedicada para identificar las propuestas de mejora, y las implantadas e identificadas de acuerdo a una codificación interna. Se puede apreciar cómo la utilización de la herramienta 5S se ha asentado paulatinamente a lo largo del año, hasta alcanzar niveles óptimos de ajuste desde el mes de agosto y este hecho coincide con una notable mejora de entregas a tiempo (TAT) del lote terminado, al Departamento de Abastecimiento, trabajando en un ambiente ordenado y estandarizado.

En cuanto a la productividad y eficiencia de los equipos de la línea de acondicionamiento, interpretado por el OEE, ha sido muy buena en los meses de marzo, abril, junio, julio y septiembre; buena en enero y febrero y regular en

mayo y agosto. Tal como se observa en la **Figura I.31** la variación de la primera hora de la jornada (7-8 h) evidencia una ineficiente implantación de SMED, pues el cambio de formato programado se ha prolongado en el tiempo generando un menor número de estuches en tal franja horaria. También se evidencia un atasco de alimentación de estuches en la estuchadora.

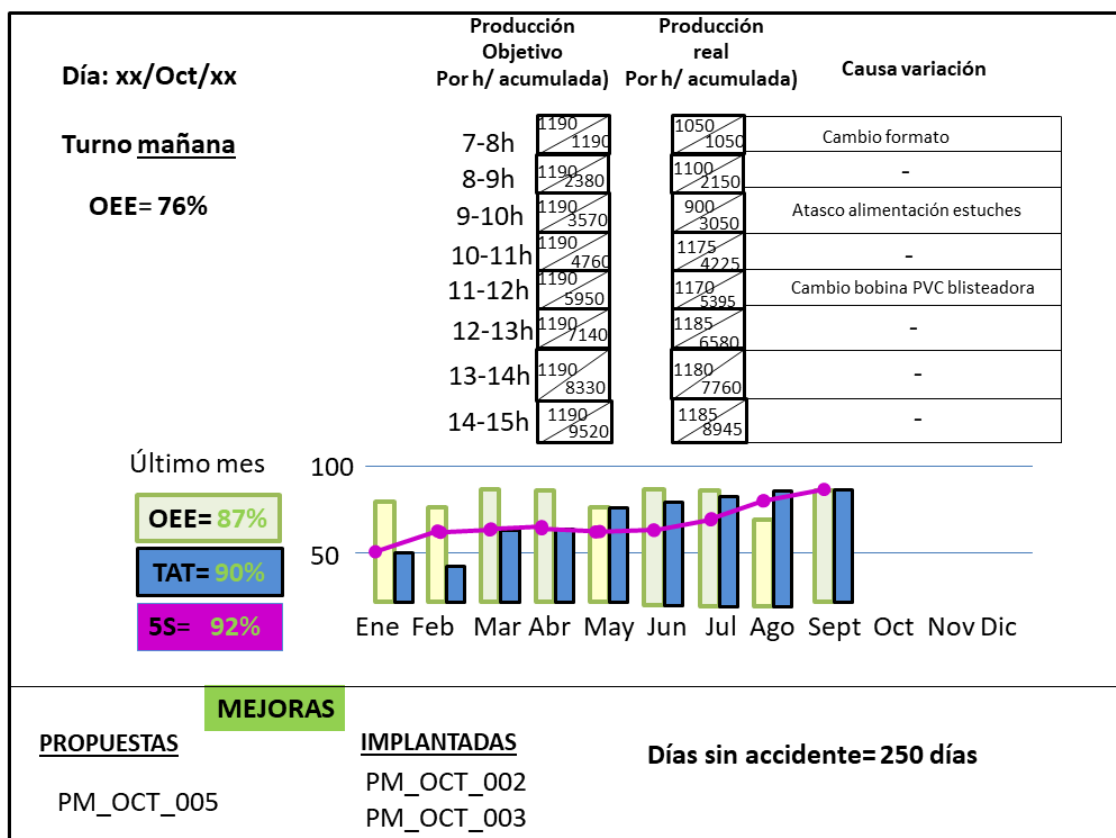


Figura I. 31. Panel Informativo de la línea de acondicionamiento del producto CBD-LH situado en la sala de acondicionamiento secundario

De acuerdo a la propuesta de mejora PM_OCT_005 se solicita la adquisición de unos nuevos guantes anticorte como parte del equipo de protección individual, ya que los actuales reducen la movilidad y aumentan la probabilidad de errores. Por todo ello, la información que se genera en el *Gemba* es esencial que se traduzca en KPI's representativos de los procesos, y en escuchar a los operarios, sirviendo las herramientas visuales, no sólo como puntos de información, sino como estímulo para alcanzar objetivos definidos.

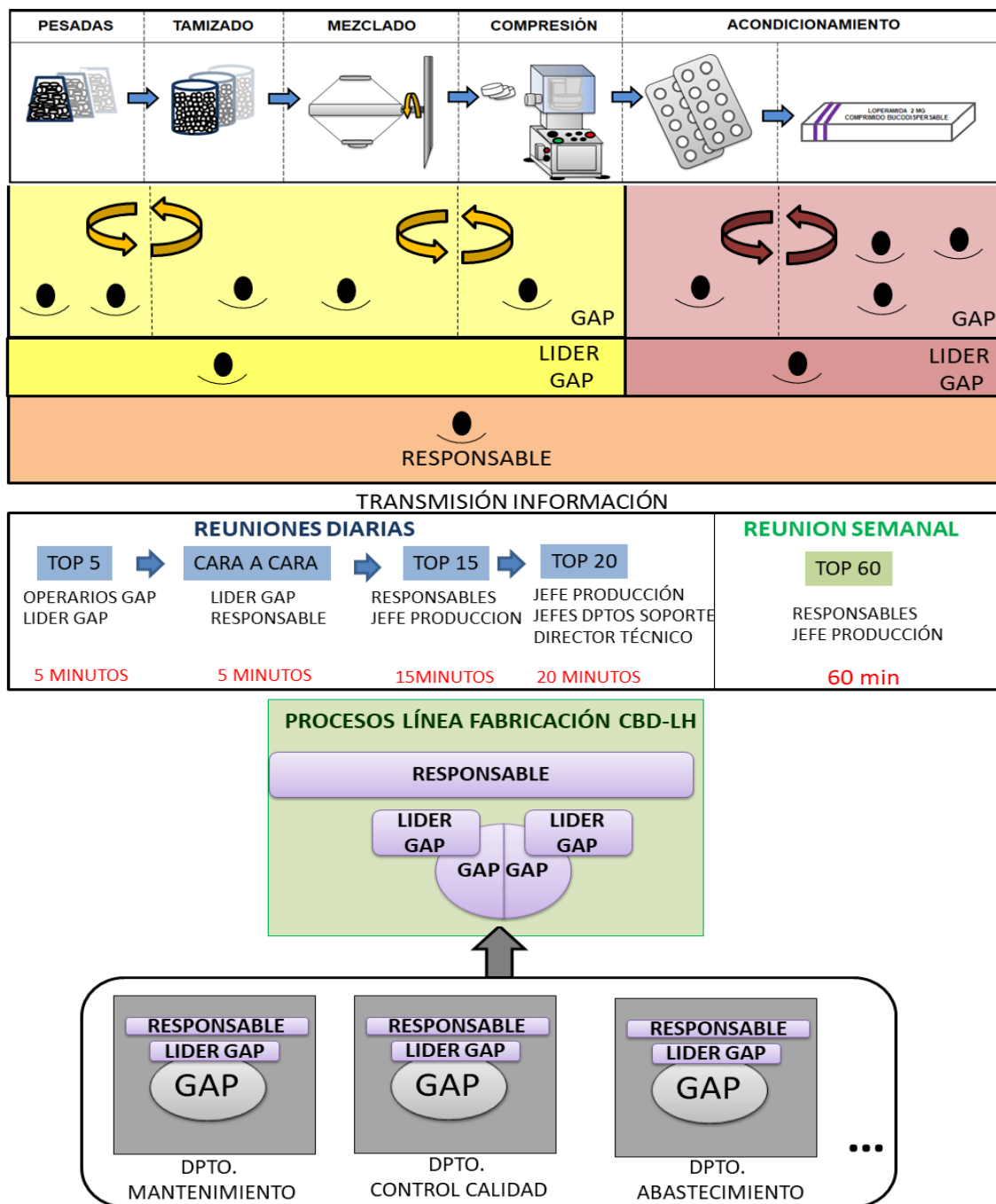


Figura I.32. OHP de la línea de fabricación de CBD-LH, flujo de información y esquema funcionamiento GAP

En este aspecto, existe una metodología de trabajo estandarizada (Figura I.30 y Figura I.32) junto con canales de transmisión de tal información. Una OHP que debe estar alineada con el SCF implantado, define la organización de los

operarios en la línea de fabricación. Dentro de la OHP se encuentran las CT conformadas por un número reducido de operarios del mismo turno y espacio de trabajo, junto con el líder del GAP. Cada GAP tiene asignado GAPs de distintas unidades soporte (54-55). Los operarios de un GAP aplican los estándares de trabajo, reaccionan frente a posibles problemas y contribuyen a la mejora continua (emisión ideas de mejora, resolución de problemas, etc.).

Por su parte, el líder del GAP no tiene papel jerárquico, sino que es un operario que tiene la tarea de proteger al GAP frente a las variaciones de la estandarización de trabajo, reemplazar a operarios en caso de necesidad o reforzar una actividad, solucionar problemas, contribuir a la mejora continua (procesos y entorno de trabajo), así como, la coordinación del trabajo y cohesión del equipo en el GAP. En última instancia, el responsable es quien orquesta todo lo acontecido en la línea de fabricación del CBD-LH de acuerdo a las directrices del Jefe de Producción.

En la **Figura I.32** se estructura la organización de la línea de producción de CBD-LH conformada por dos GAP. El primer GAP está constituido por las fases de pesada, tamizado, mezclado y compresión. Semanalmente se producen cambios rotacionales de puestos de trabajo, al igual que sucede con los miembros del segundo GAP (acondicionamiento primario y secundario). Los procesos de pesada, tamización-mezclado son sencillos en comparación con la formación que requiere el manejo de la máquina de comprimir por lo que la rotación semanal en este último caso se llevará a cabo entre dos personas del mismo turno alternando tamización-mezclado y compresión.

En cuanto al flujo de información pueden establecerse una estandarización de reuniones diarias y semanales. En las reuniones diarias la principal información acontecida en el *Gemba* irá canalizada de manera estandarizada hasta el Director Técnico en un tiempo máximo de reuniones acotado, por ejemplo, en 25 minutos totales. En la primera reunión diaria previa a la jornada (TOP 5, por ejemplo, máximo de 5 minutos), se produce entre los operarios del GAP y el

operario líder del GAP con el fin de tratar los resultados y estado del GAP, y anotar las posibles causas de los objetivos no cumplidos o los problemas no resueltos. En la segunda reunión diaria (CARA A CARA, por ejemplo, máximo 5 minutos) se reúnen los líderes del GAP con el responsable de la línea del CBD-LH, con el fin de revisar el estado del sistema de mejora en cada GAP, detectar posibles ineficiencias y desarrollar planes de acción inmediata para reconducir el flujo de valor a través de las directrices del responsable (54-55).

En la tercera reunión (TOP 15, por ejemplo, máximo 15 minutos), se revisa y controla el estado de cada línea de producción (entre ellas, la del CBD-LH) en la cual se reúnen los responsables de cada línea con el Jefe del Departamento de Producción. Se deberán tomar acciones sobre las desviaciones detectadas que no hayan podido ser resueltas en la reunión CARA A CARA (54-55).

En la reunión TOP 20 (máximo 20 minutos) el jefe del Departamento de Producción con toda la información actualizada se reunirá con el Director Técnico y todos los Jefes de los Departamentos bajo su mando donde se revisa y controla el estado del laboratorio mediante el control de los indicadores generales de la misma considerados como puntos críticos de la Dirección y se deberán tomar acciones en torno a las desviaciones que no hayan sido resueltas en las reuniones anteriores (54-55).

Finalmente, la reunión semanal TOP 60 (por ejemplo, máximo 1 hora, realizándose el primer día de la semana) se llevará a cabo por Jefe del Departamento de Producción y los responsables de las líneas de producción para revisar el estado de cada área a través de indicadores generales, los relativos al cuadro de mando, como son la calidad (mermas, reprocesos, etc.), Coste (OEE, BTS, etc.), entregas (TAT, adherencia al BTS) y personal (ideas de mejoras, accidentes, etc.), atendiendo a las prioridades y recursos necesarios (54-55).

Todo lo expuesto es transcendental para poder trabajar de acuerdo a un **sistema Pull**, es decir, el flujo de valor, en el presente caso, nace de la

solicitud de un cliente para la fabricación de una cantidad determinada de CBD-LH de acuerdo a sus especificaciones, en la cantidad deseada y en una fecha acordada. De esta manera, todos los procesos que involucran a una serie de departamentos de la Dirección Técnica operan de acuerdo a las necesidades del proceso siguiente en un flujo continuo para cumplir con un «*Takt time*» o tiempo de ciclo ideal como referencia del ritmo necesario para cumplir la demanda (56) y para sincronizar los distintos procesos productivos de los diversos medicamentos que se estén fabricando. Por todo ello, constituye la base del «*Just in time*», es decir, obtener producto correcto, en la cantidad correcta, en el momento correcto.

De este modo se evita generar fuentes de no calidad (**Tabla I.13**) tales como excesos de sobreproducción, exceso de inventarios y, en definitiva, acciones que no van a generar valor para el laboratorio. A partir de este sistema es necesario trabajar de acuerdo a una producción nivelada y balanceada (*Heijunka*) (56), la cual requiere un nivel exigente de flexibilidad y de ahí la importancia de tener una visión panorámica controlada del conjunto de procesos (VSM) y un equipo humano cualificado que sepa llevarlo a cabo a través de procesos estandarizados, ayudándose de una serie de herramientas operativas, de diagnóstico y de seguimiento bajo una metodología de trabajo definida. Por ello, se consideran apropiadas campañas de pocos lotes, atendiendo al volumen de clientes y plazos de entrega. En este contexto, los pilares como «*Just in time*» ya expuesto y *Jidoka* sostienen el objetivo último de la excelencia operacional siendo, definitivamente, la mejora continua el motor que garantiza el desarrollo, adaptación y el progreso del laboratorio en toda su Organización.

Gracias a los avances tecnológicos los equipos, equipos auxiliares y sistemas en el ámbito farmacéutico han sabido adaptarse a la metodología de gestión visual mediante la incorporación de sistemas y dispositivos, que les otorgan la capacidad de detectar errores acontecidos en las mismas y es lo que constituye el ***Jidoka*** (48). Los equipos de producción tienen la capacidad de

detectar anomalías y detener el proceso mediante avisos/ alarmas para que los operarios procedan a detectar la causa raíz. De esta manera se produce una separación hombre-máquina ya que los errores o bien los corrige el equipo o bien facilita la toma de decisión por parte del operario y a su vez evita la duda o temor de éste a detener el proceso. El objetivo último de *Jidoka* es la consecución de cero defectos y reconoce una gestión del operario de distintos equipos a la vez (57).

En este aspecto, en la línea de producción de CBD-LH *Jidoka* puede emplear también elementos ***Poka yoke*** o ***Andon*** siendo el primero de ellos técnicas que emplean dispositivos los cuales están diseñados para prevenir, controlar o detectar defectos de un producto, como por ejemplo, la autorregulación de balanzas analíticas, alimentación automática por nivel de mezcla en la tolva de alimentación de la máquina de comprimir, controladores de peso en la línea de acondicionamiento secundario (ausencia de elementos como blíster o prospecto) junto con cámaras en línea para la detección de correcto loteado y fecha de caducidad, etc. *Andon* por su parte son sistemas de luces y/o sonidos a modo de alarma o señalización incorporado en el equipo o que el operario emplea para indicar una situación anormal en el proceso (57).

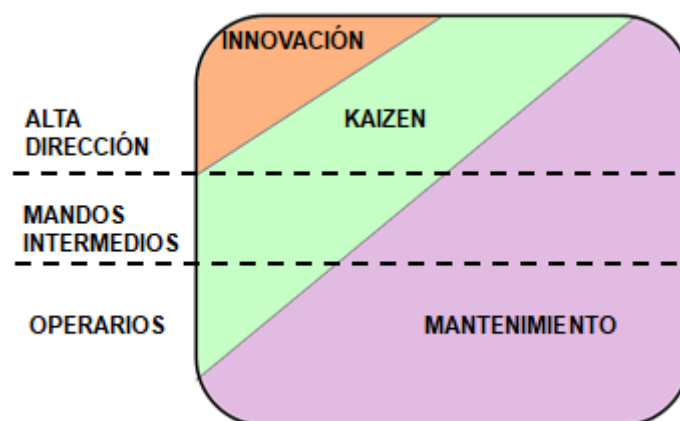


Figura I.33. Innovación, *Kaizen* y mantenimiento en la Organización

En definitiva, la esencia de la filosofía «*Lean manufacturing*» es la mejora continua o ***Kaizen*** en la que participan todo el personal que conforma el

laboratorio farmacéutico y se gestiona mediante dos funciones principales como son el mantenimiento y la mejora. Por un lado, mantener la estandarización establecida (gestión, metodología de trabajo, procesos, comunicación, etc.) garantizando su preservación mediante el SCF. Por otro lado, la mejora que tiene como finalidad superar tal estandarización vigente. Dentro de la mejora se distingue innovación y *Kaizen* (58), tal como se aprecia en la **Figura I.33**.

La **innovación** supone una mejora drástica e inmediata fruto de una importante inversión económica para la obtención de recursos (equipos, humanos, etc.). En ocasiones puede ser necesaria y está únicamente al alcance de la Alta Dirección. Sin embargo, lo que persigue la mejora continua en Lean son pequeños cambios basados en el sentido común, esfuerzo constante y reducidos costes fruto de un conocimiento profundo del conjunto de procesos que acontecen en el laboratorio de tal manera que se observan los resultados a lo largo del tiempo y es en este punto donde todo el personal del laboratorio participa. Se trata de focalizar los esfuerzos en el factor humano, cultivando su implicación, formación y participación para obtener los resultados deseados aplicando el ciclo planificación-operación-evaluación-mejora que estipula todo sistema de Calidad de acuerdo a la ISO 9001:2015 (véase **Figura I.16**) (58).

Por tanto, en función a lo expuesto, «*Lean manufacturing*» se presenta como un magnífico recurso para trabajar, hacer cumplir y mejorar un SCF basado integración de sistemas donde el Director Técnico del siglo XXI tiene una especial relevancia en la gestión del flujo de valor de un producto, el medicamento, en el cual es el experto y que condiciona una parte fundamental de su ciclo de vida, en este caso, en el del CBD-LH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aplicación de la calidad integral al medicamento. Discurso presentación académico de número Ilmo. Sr. Dr. D. Pedro Roncalés Rabinal. 2014. http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento_66.pdf
2. Fuentes del conocimiento en Gestión de la Calidad. En: Gestión de la calidad. Conceptos, enfoques, modelos y sistemas. César Camisón, Sonia Cruz, Tomás González. 1ª Ed. Pearson Educación, S. A. 2006.
3. Teoría de la Administración y desarrollo de la Gestión de la Calidad. En: Gestión de la calidad. Conceptos, enfoques, modelos y sistemas. César Camisón, Sonia Cruz, Tomás González. 1ª Ed. Pearson Educación, S. A. 2006.
4. Industria farmacéutica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021. Disponible en URL: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/>
5. Pharmaceutical industry. European Medicines Agency. 2021. Disponible en URL: <https://www.ema.europa.eu/en/pharmaceutical-industry>
6. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2021. Disponible en URL: <https://www.ich.org/>
7. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2021. Disponible en URL: <https://picscheme.org/en/picscheme>
8. Information for industry. U.S. Food & Drugs Administration. 2021. Disponible en URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-you-drugs/information-industry-drugs>
9. ¿Cuándo y por qué se creó la FDA?. U.S. Food & Drugs Administration. 2021. Disponible en URL: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/cuando-y-por-que-se-creo-la-fda>
10. Jain SK., Jain RK. Evolution of GMP in Pharmaceutical Industry. Research J. Pharm. and Tech. 2017, 10, 2, 601-606.

11. Arayne MS. et al. Historical incidents leading to the evolution of good manufacturing practice. *Accreditation and Quality Assurance*. 2008, 13, 431-432.
12. Montoya G., Salazar R. Concepto de gestión de la calidad integral en la industria farmacéutica. En: *Apuntes sobre tecnología farmacéutica. Cualificación y validación. Elementos básicos de la calidad y productividad industrial*. Ed. Ramón Salazar. 2007.
13. Salazar R., Roquet C. Gestión de la Calidad. En: *Apuntes sobre tecnología farmacéutica. Análisis y control de medicamentos*. Ed. Ramón Salazar. 2005.
14. Pharmaceutical CGMP for the 21th Century. A risk-based approach. U.S. Food & Drugs Administration. 2004. Disponible en URL: <https://www.fda.gov/media/77391/download>
15. Sistema de Calidad Farmacéutico. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012. Disponible en URL: https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/regBASICOSMed/04_capitulo-1b.pdf
16. Calso M., Pardo JM. Integración de sistemas de gestión. En: *Guía Práctica para la integración de sistemas de gestión ISO 9001, ISO 14001 e ISO 45001*. Ed. AENOR. 2018.
17. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. European Medicines Agency, 2015. Disponible en URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf
18. Diferencias entre ISO 9000, ISO 9001 e ISO 9004 para la gestión de la calidad. Gestión de riesgos. EALDE Business School. 2020. Disponible en URL: <https://www.ealde.es/iso-9000-diferencias/>

19. ISO 9000:2005 Quality management systems. Fundamentals and vocabulary. 3Ed. ISO. Disponible en URL: <https://www.iso.org/standard/42180.html>
20. ISO 9000:2015 Quality management systems. Fundamentals and vocabulary. 4Ed. ISO. Disponible en URL: <https://www.iso.org/standard/45481.html>
21. UNE-EN ISO 9001:2015 Sistemas de gestión de calidad. Requisitos. 2015.
22. Blasco, A., et al. Normas de calidad. En: Gestión de Calidad farmacéutica. España. 1ª Ed. LA Vivelibro. 2017.
23. Gil M. La Cultura Lean. En: Cultura Lean. Las claves de la mejora continua. Ed. Profit. 2017.
24. Cabrera R. Introducción. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES. Ed. Académica Española. 2012.
25. Iglesias P. Lean en la industria farmacéutica. Orientación al cliente, seguridad y calidad. En: Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramón Salazar. Ed. Aracne Editrice. 2017.
26. Vogler S., Zimmermann N., Leopold C., Joncheere KD. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. South. Med. Rev. 2011, 482, 69–79.
27. Pramadana P., Adhiutama, A. The Application of Lean Manufacturing for Operation Improvement: A Case Study of Black Cough Medicine Production in Indonesia. The Asian Journal of Technology Management. 2013, 6, 1, 56-64.
28. Nenni M., Giustiniano L., Pirolo L. Improvement of Manufacturing Operations through a Lean Management Approach: A Case Study in the Pharmaceutical Industry. International Journal of Engineering Business Management .2014.
29. Imai M. Gemba Kaizen. En: Gemba Kaizen. Un enfoque de sentido común para una estrategia de mejora continua. 2 Ed. Kaizen Institute. 2014.

30. Dolan S., Valle R., López A. El papel relevante de la gestión de personas en las organizaciones. En: La gestión de personas y del talento. La gestión de los recursos humanos en el siglo XXI. 1ª Ed. Mc. Graw Hill. 2014.
31. Cuatrecasas L. Los procesos empresariales: fuente de valor, eficiencia y competitividad. En: Lean management: la gestión competitiva por excelencia. 7ª Ed. Profit. 2016.
32. Documentación. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2011. Disponible en URL: https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/regBasisMed/07_capitulo-4b.pdf
33. Cabrera R. Trabajo estandarizado. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES Ed. Académica Española. 2012.
34. Botet J. Quality Risk Analysis: Value for Money in the Pharmaceutical Industry. Risk Management-Current Issues and Challenges. 2012. pp 387-410. Disponible en URL: https://cdn.intechopen.com/pdfs/38985/InTech-Quality_risk_analysis_value_for_money_in_the_pharmaceutical_industry.pdf
35. Gomez A. Herramientas de gestión de calidad. Con ejemplos prácticos en base a requisitos de la norma ISO 9001:2015. 1ª Ed. 2018.
36. Cuatrecasas L. La excelencia en la gestión: enfoque a los objetivos clave. En: Lean management: la gestión competitiva por excelencia. 7ª Ed. Profit. 2016.
37. Cabrera R. VSM Mapa de cadena de valor. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES. Ed. Académica Española. 2012.
38. El mapa del flujo de valor. Los secretos de las herramientas clave del Lean Manufacturing. Ed. 50Minutos. 2017.
39. Cabrera R. Metodología 5S. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES. Ed. Académica Española. 2012.

40. Hiroyuki Hirano. ¿Por qué son necesarias las 5S?. En: 5 pilares de la fábrica visual. La fuente para la implantación de las 5S. Ed. TGP Hoshin. 1997.
41. Cuatrecasas L. El modelo de gestión lean: características, elementos y técnicas para su implantación. En: Lean management: la gestión competitiva por excelencia. 7ª Ed. Profit. 2016.
42. Cabrera R. Kanban. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES. Ed. Académica Española. 2012.
43. Cuatrecasas L. Tercera etapa de la implantación lean: establecimiento del flujo pull. Kanban. En: Lean management: la gestión competitiva por excelencia. 7ª Ed. Profit. 2016.
44. Brau S. Un sistema nervioso digital para sentir tu fábrica en tiempo real. En: Lean Manufacturing 4.0. La evolución tecnológica del Lean. Guía Práctica sobre la utilización de Tecnología en Proyectos Lean. 1ª Ed. 2016.
45. Cuatrecasas L. El mantenimiento de los sistemas productivos. Evolución hacia el TPM. En: TPM en un entorno Lean Management. 1ª Ed. Profit. 2010.
46. Cabrera R. MPT: Mantenimiento Productivo Total. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES. Ed. Académica Española. 2012.
47. Cabrera R. Versatilidad de los trabajadores. Simplificado para PYMES. En: Manual de Lean Manufacturing. Ed. Académica Española. 2012.
48. Hernández JC., Vizán A. Lean manufacturing. Conceptos, técnicas e implantación. Medio ambiente industria y energía. Fundación eoi, Madrid. 2013. Disponible en: <http://www.leanproduction.co/wp-content/uploads/2015/04/Lean-Manufacturing.pdf>
49. Asensi F. Lean Manufacturing. Indicadores claves utilizados para gestionar de manera eficaz la mejora continua. Ed. Francisco Andrés Asensi. 2017.
50. Corral R. KPIs útiles. Diseña indicadores operativos que realmente sirvan para mejorar. Ed. Leexonline. 2018.

51. ISO 14001:2015. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO AMBIENTAL (EDA). Gestión Calidad Consulting. 2017. Disponible en URL: <http://gestion-calidad.com/iso-14001-evaluacion-del-desempeno-ambiental>
52. Garcia J. BTS Build to Schedule. Universidad Politécnica de Valencia. 2011. Disponible en URL: <https://www.youtube.com/watch?v=jC0ypf5cmEY>
53. Gonzalez M., Cuauhtemoc A., Solís M. Aplicación de 6 sigma + Lean en el mejoramiento del OEE. Caso de estudio en la industria farmacéutica. Ed. Académica Española. 2017.
54. Lean Manufacturing: Implanta en tu empresa la Organización Humana de la Producción (OHP). Disponible en URL: <https://www.resultae.com/wp-content/uploads/2018/02/1.5-QCDP.pdf>
55. Introducción a Lean Manufacturing. Leansis Personas, Procesos, Productividad. Ecoembes. 2017. Disponible en URL: https://www.ecoembes.com/sites/default/files/archivos_publicaciones_empresas/introduccion_lean_manufacturing.pdf
56. Cuatrecasas L. El modelo de Gestión Lean: objetivos y principios básicos. En: Lean management: la gestión competitiva por excelencia. 7ª Ed. Profit. 2016.
57. Cabrera R. Andon y Jidoka. En: Manual de Lean Manufacturing. Simplificado para PYMES. Ed. Académica Española. 2012.
58. Imai M. Introducción al Kaizen. En: Gemba Kaizen. Un enfoque de sentido común para una estrategia de mejora continua. 2ª Ed. Kaizen Institute. 2014.

II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

II.1 OBJETIVOS.

El **objetivo general de este trabajo** ha sido el desarrollo galénico de un nuevo comprimido bucodispersable para abordar los problemas ocasionados por la diarrea en zonas hostiles de despliegue táctico de tropas militares. Se seleccionó la Loperamida hidrocloreto (LHCl) como principio activo para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica del combatiente en combinación con un antibiótico, la Azitromicina (AZM), puesto que se ha confirmado una mayor eficacia en estos tratamientos, además de un posterior escalado industrial mediante compresión directa.

Para llevar a cabo este objetivo general se deben considerar los **objetivos específicos** que a continuación se relacionan:

1. Revisión bibliográfica de comprimidos bucodispersables de LHCl y comprimidos de AZM, comercializados en el mercado farmacéutico español.
2. Revisión bibliográfica de los excipientes y principio activo para el desarrollo galénico de una nueva formulación de un comprimido bucodispersable de Loperamida hidrocloreto (CBD-LH).
3. Revisión bibliográfica de gestión de calidad de un laboratorio farmacéutico basada en integración de sistemas y en la aplicación de «*Lean manufacturing*» en una línea de fabricación de CBD-LH por compresión directa.
4. Diseño de una nueva formulación de CBD-LH.
5. Diseño del proceso de fabricación de CBD-LH.
6. Realización de controles de calidad en procesos y en producto terminado (control físico, químico y microbiológico).
7. Desarrollo y validación de métodos analíticos HPLC para LHCl en los comprimidos obtenidos y para AZM en los comprimidos comercializados.

8. Estudios de compatibilidad de los principios activos y de los excipientes seleccionados, así como, de la caracterización de las fórmulas seleccionadas.

En la actualidad es de suma importancia para la industria farmacéutica elaborar medicamentos de fácil administración, en los últimos años ha crecido el interés en el desarrollo de comprimidos de rápida disgregación en la cavidad bucal como alternativa a los comprimidos convencionales. Del mismo modo, en la búsqueda de la excelencia por una eficiente gestión empresarial e impulsado por los factores económicos (1), el sector farmacéutico industrial en el siglo XXI ha adoptado sistemas de gestión de calidad como es el caso de «Lean» (2) para garantizar la implementación, armonización y mejora continua de la calidad (3), siendo necesario, entre otras medidas, una simplificación en los procesos productivos que generen valor, lo que se traduce en una versatilidad y adaptación al cambio, en una estabilidad competitiva o en una mayor capacidad de respuesta hacia el cliente. Un claro ejemplo es la consecución de un comprimido bucodispersable por compresión directa con materias primas económicas en el que se garantiza no sólo una correcta calidad, seguridad y eficacia del medicamento, sino que se aseguran estas premisas a lo largo de su producción de acuerdo a la filosofía «Quality by Design» (QbD), que casa perfectamente con un nuevo enfoque de gestión, el «Lean Management» (4-5).

Por otro lado, desde un punto de vista sanitario-militar resulta de interés una administración sencilla para la adherencia de los distintos tratamientos a los que se ve expuesto el personal militar en zona de operaciones. Un símil de ello, bien puede ser la indicación, en función del cuadro clínico, de CBD-LH, así como, de comprimidos de AZM a lo largo del tratamiento de la diarrea, en lugares o situaciones hostiles, donde la propia deshidratación, la pérdida electrolítica o las infecciones bacterianas pueden ser potenciales fuentes de riesgo para la salud, del personal militar y de las poblaciones locales; ya que la diarrea sigue siendo una de las amenazas a la salud más importantes a

considerar en la población en zonas de conflictos o en operaciones para el mantenimiento de la paz (6). De esto también se desprende la importancia del estudio del perfil sanitario de los principales territorios donde están desplegados el personal militar del Ejército Español, a través de entidades oficiales y gubernamentales o de fuentes literarias de prestigio internacional que tratan este tipo de cuadro clínico.

Por todo ello, para cumplir el **objetivo general** y, por ende, los **objetivos específicos** expuestos se consultaron tres fuentes principales como apoyo bibliográfico para la consecución del desarrollo experimental, artículos científicos, fuentes literarias y buscadores de internet según los criterios de inclusión/ exclusión expuestos en la **Tabla II.1** para con ello garantizar una solidez en los datos, basada en una información actualizada, contrastada y fundamentada en la evidencia científica.

Para cumplir el **primer objetivo específico** se realizaron búsquedas bibliográficas en el Vademécum Nacional, así como, en el Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-CIMA). Del mismo modo se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en vademecum internacionales y, finalmente, la información se contrastó con el petitorio de Farmacia Militar del Ejército Español en vigencia para determinar si hay carencias en el tratamiento de esta patología. Del estudio de estas fuentes bibliográficas se observa la necesidad de desarrollar unos comprimidos bucodispersables actuales bajo el concepto anglosajón «*ready to use*» o de fácil administración y transporte en zonas tácticas, que permitan un primer abordaje de la enfermedad, y posteriormente, para los casos más graves, un tratamiento con un antibiótico de amplio espectro y fácil cumplimiento posológico, que permita una rápida recuperación de la disponibilidad del personal militar para garantizar el cumplimiento de la misión.

Tabla II.1. Criterios de inclusión/exclusión principales fuentes bibliográficas

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS		FUENTES LITERARIAS		BUSCADOR DE INTERNET	
<i>Criterios inclusión</i>	<i>Criterios exclusión</i>	<i>Criterios inclusión</i>	<i>Criterios exclusión</i>	<i>Criterios inclusión</i>	<i>Criterios exclusión</i>
Revistas indexadas. Con índice de impacto. Publicaciones recientes. Artículos completos.	Ausencia de índice de impacto. Artículos incompletos. Información no contrastada.	Editoriales reconocidas. Publicación reciente Relacionado con los temas tratados.	Libros incompletos. Ausencia ISBN.	Organismos, entidades y sociedades científicas oficiales. Webs oficiales Laboratorios Farmacéuticos/ Empresas distribuidoras. Estudios científicos procedentes de organismos, entidades e instituciones contrastados.	Webs, blogs, etc. no oficiales. Información no contrastada.

Una vez evidenciada la necesidad terapéutica se llevó a cabo una profunda búsqueda bibliográfica de la materia prima empleada para dar cumplimiento al **segundo y cuarto objetivos específicos**, y con ello, facilitar el desarrollo galénico hasta culminar en el escalado industrial de un comprimido bucodispersable de LHCl teniendo en cuenta, en el diseño del proceso de fabricación de comprimidos bucodispersables de LHCl por compresión directa del **quinto objetivo específico**, el prisma de calidad farmacéutica del producto terminado (calidad, seguridad y eficacia del medicamento), la economía (selección materia prima económica, proceso de fabricación sencillo), los

riesgos laborales (protección individual, estudio) o medioambientales (gestión residuos).

Para el asegurar el **tercer objetivo específico** se realizó un estudio de las exigencias en cuanto al sistema de calidad farmacéutico que establece la legislación vigente en España y su cumplimiento mediante un sistema de gestión integral que incorpora la filosofía «*Lean manufacturing*». Para ello, se consideraron una serie de fuentes literarias, entidades oficiales y gubernamentales en torno a la calidad farmacéutica en laboratorios de fabricación de medicamentos en España focalizando, como hilo conductor, su aplicación en una línea de fabricación de CBD-LH.

Para dar cumplimiento al **sexto objetivo específico** se definieron los controles de calidad en los procesos y en producto terminado, para con ello, precisar los atributos críticos de la materia prima, los parámetros críticos del proceso y los atributos de calidad del producto terminado. En la misma dinámica, para alcanzar el **séptimo objetivo específico** se estudiaron, analizaron y seleccionaron diversos estudios científicos en torno al desarrollo y validación de métodos analíticos por HPLC relacionados con la determinación de LHCl en comprimidos. Del mismo modo se hizo lo propio para la AZM en la forma farmacéutica comprimido elaborada por militares (Azitromicina DEF), sirviendo como base para asentar el desarrollo y validación de métodos analíticos propios como control en proceso para ambos medicamentos. Asimismo, se seleccionaron medicamentos de compañías farmacéuticas de referencia internacional, o bien por su comercialización en España, tanto de CBD-LH como de comprimido de AZM para contrastar los métodos analíticos HPLC. Además, el conocimiento científico de la materia prima que compone tanto el CBD-LH como el comprimido de Azitromicina DEF fue necesario para la consecución de sendos métodos analíticos por HPLC.

Finalmente, para la consecución del **octavo objetivo específico** fue necesario evidenciar la compatibilidad entre principio activo y excipientes de las fórmulas seleccionadas del CBD-LH considerando estudios de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) culminando con microscopía electrónica de barrido (SEM) bajo el paraguas de la filosofía QbD y asegurar la compatibilidad mencionada en las diversas etapas de su producción caracterizando, además, las fórmulas seleccionadas de CBD-LH de acuerdo a las Farmacopeas Española y Europea así como artículos científicos relacionados.

II.2. PLAN DE TRABAJO.

Para la consecución de los objetivos expuestos anteriormente, se ha llevado a cabo el siguiente **plan de trabajo**. En primer lugar, para obtener una visión global del estudio se desarrolló un mapa de procesos para el desarrollo galénico de un CBD-LH, y su posterior escalado industrial, donde quedaron definidas las acciones operativas, estratégicas y de soporte con la intención de trabajar siguiendo un flujo eficiente en la consecución de los objetivos expuestos. Véase **Tabla II.2**. Las acciones operativas están constituidas por las etapas de preformulación, formulación, escala piloto y escala industrial.

Para garantizar su cumplimiento fueron necesarias definir una serie de acciones soporte de acuerdo a las distintas operaciones estratégicas previamente definidas en cada una de las etapas expuestas. Entre ellas, la etapa de **preformulación** afrontó la necesidad terapéutica de AZM y LHCl en el tratamiento de la diarrea en el ámbito militar quedando definida la necesidad de una nueva forma farmacéutica en comprimidos bucodispersables de LHCl, así como, la necesidad de iniciar el desarrollo del método analítico por HPLC de LHCl. Previamente se desarrolló y validó un **método analítico por HPLC** de AZM en comprimidos de Azitromicina DEF aplicándose también en la

determinación de AZM de un medicamento genérico, AZITROMICINA RATIO 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (7), fabricado por una empresa de trascendencia mundial.

Tabla II.2. Mapa de valor objetivos de la Memoria

ACCIONES ESTRATÉGICAS	TRATAMIENTO DIARREA ZONA OPERACIONES	SELECCIÓN EXCIPIENTES	SELECCIÓN FÓRMULAS	SELECCIÓN LOTES
	SELECCIÓN MEDICAMENTOS	ESTUDIO FÓRMULAS		
	ESTUDIO MERCADOS NACIONAL INTERNACIONAL, PETITORIO FARMACIA MILITAR	DISEÑO PROCESOS PRODUCTIVOS	APROXIMACIÓN PROCESO TECNOLÓGICO INDUSTRIAL	APROXIMACIÓN TAMIZADO (1)
	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COMPATIBILIDAD MATERIA PRIMA	ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPRESIÓN	ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPRESIÓN	ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPRESIÓN
	EXPERIENCIA MATERIA PRIMA EN PROCESOS FABRICACIÓN ÁMBITO MILITAR	ESTUDIOS CARACTERIZACIÓN	ESTUDIOS CARACTERIZACIÓN	ESTUDIOS CARACTERIZACIÓN
	ESTUDIOS COMPATIBILIDAD	ESTUDIOS COMPATIBILIDAD	ESTUDIOS COMPATIBILIDAD	
ACCIONES OPERATIVAS	PREFORMULACIÓN	FORMULACIÓN	ESCALA PILOTO	ESCALA INDUSTRIAL
ACCIONES DE SOPORTE	FUENTES BIBLIOGRÁFICAS (1)	APLICACIÓN MÉTODO ANALÍTICO HPLC LOPERAMIDA	APLICACIÓN MÉTODO ANALÍTICO HPLC LOPERAMIDA	APLICACIÓN MÉTODO ANALÍTICO HPLC LOPERAMIDA
	DISEÑO MÉTODO HPLC LOPERAMIDA	ESTUDIOS FTIR	ESTUDIOS FTIR	ESTUDIOS FTIR
	ESTUDIOS DSC	ESTUDIOS DSC	ESTUDIOS DSC	ESTUDIOS DSC
	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (2)	ESTUDIO SEM	ESTUDIO SEM	ESTUDIO SEM
		LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (1)	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (1)	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (2, 3)
NOTAS	(1) VADEMECUM NACIONAL, INTERNACIONAL, PETITORIO FARMACIA MILITAR, <i>KNOWHOW</i> CEMILFARDEF	(1) FACULTAD FARMACIA UAH	(1) FACULTAD FARMACIA UAH	(1) NO INTERRUPIR PROCESOS PRODUCTIVOS CEMILFARDEF
	(2) FACULTAD FARMACIA UAH			(2) FACULTAD FARMACIA UAH
				(3) CEMILFARDEF

LEYENDA: CEMILFARDEF (CENTRO MILITAR FARMACIA DE LA DEFENSA); FTIR(ESPECTROSCOPIA INFRARROJA POR TRANSFORMADA DE FOURIER); SEM (MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO); UAH (UNIVERSIDAD DE ALCALÁ)

Además, se aplicó el método analítico de HPLC desarrollado y validado previamente para determinar la cantidad de principio activo en los únicos CBD-LH aprobados y comercializados en España durante el desarrollo de la presente Memoria, SALVACOLINA FLAS 2 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (8) de Laboratorios SALVAT S.A. Las etapas del proceso de fabricación industrial previo a su acondicionamiento primario y secundario quedaron definidas (fase de pesada, fase de tamizado, fase de mezclado, fase de compresión), además de los atributos críticos de las materias primas, los parámetros críticos del proceso y los atributos de calidad del producto terminado como antesala a la siguiente etapa, la **formulación**,

donde la selección de excipientes y sus proporciones se llevó a cabo de acuerdo a su función y a los aspectos tecnológicos de un proceso de compresión directa por lo que se incluyeron aglutinantes, diluyentes, lubricantes, antiadherentes, aditivos y superdisgregantes. Se seleccionaron, finalmente, dos formulaciones:

- **Formulación nº 14:** Comprimido de 150 mg de peso compuesto por LHCl (1,33%), manitol (42,67%), hidrogenofosfato de calcio dihidrato (42,67%), almidón glicolato sódico (5,00%), estearato magnésico (1,00%), ciclamato monosódico (1,00%), mentol (0,33%), extracto de anís (1,00%) e hipromelosa (5,00%).
- **Formulación nº 15:** Comprimido de 200 mg de peso compuesto por LHCl (1,00%), manitol (42,835%), hidrogenofosfato de calcio dihidrato (42,835%), almidón glicolato sódico (5,00%), estearato magnésico (1,00%), ciclamato monosódico (1,00%), mentol (0,33%), extracto de anís (1,00%) e hipromelosa (5,00%).

En esta etapa se aplicaron estudios de compatibilidad entre principio activo y los excipientes finalmente seleccionados de cara a garantizar la aprobación de futuros ensayos de estabilidad. Para ello se emplearon estudios de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microscopía electrónica de barrido (SEM). También se estudió la densidad aparente, densidad golpeada, fluidez, ángulo de reposo, y disgregación en saliva artificial (9) para conocer el comportamiento de cada materia prima y comprender su influencia en el proceso de mezcla. La selección de una fórmula u otra (ambas con 2 mg/comprimido bucodispersable) dependió de los tamaños de punzones disponibles, como ya se verá, para que la relación del diámetro-altura del comprimido fuese la adecuada, manteniendo los porcentajes de los excipientes, con lo cual todos los estudios de compatibilidad de mezclas en

DSC y en validación de proceso industrial eran compatibles al analizar la mezclas y medir la riqueza del principio activo puesto que su variación en porcentaje era muy pequeña entre una formulación y otra.

Una vez garantizada la homogeneidad del principio activo y compatibilidad de la materia prima en ambas formulaciones se efectuó una **prueba piloto** previa al **escalado industrial** con 3 kg de mezcla y con un muestreo representativo en cuatro puntos distintos de ésta donde se evidenció la homogeneidad del fármaco en la mezcla, y su cantidad en los comprimidos bucodispersables resultantes tras la fase de compresión. En último lugar, se llevó a cabo un escalado industrial con 20 kg de mezcla para evidenciar que ambas fórmulas seleccionadas cumplen con los criterios de calidad en sus distintas etapas de fabricación destacando la fórmula nº 15 por sus mejores resultados en cuanto a la caracterización farmacotécnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogler S., Zimmermann N., Leopold C., Joncheere KD. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. *South. Med. Rev.* 2011, 482, 69–79
2. Nenni ME., Giustiniano L., Pirolo L. Improvement of manufacturing operations through a lean management approach: A case study in the pharmaceutical industry. *Int. J. Eng. Bus. Manag.* 2014, 6, 1–6.
3. Haleem RM., Salem MY., Fatahalla FA., Abdelfattah LE. Quality in the pharmaceutical industry. A literature review. *Saudi Pharm. J.* 2015, 23, 463–469.
4. Anexo 15. Cualificación y validación. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Ministerio de Sanidad, servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2015. Disponible en URL: <https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/anexo-15.pdf>
5. Korakianiti E., Rekkas D. Statistical Thinking and Knowledge Management for Quality Driven Design and Manufacturing in Pharmaceuticals. *Pharm Res.* 2011, 28, 1465–1479.
6. Connor P., Porter C.K., Swierczewskic B., Riddle MS. Diarrhoea during military deployment: current concepts and future directions. *Curr Opin Infect Dis.* 2012, 25, 546-554.
7. FICHA TÉCNICA Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
8. FICHA TÉCNICA Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
9. Torrado G., Aberturas MR., Molpeceres J., Peña MA., Villarrubia A. Estudio comparativo de disgregación de diferentes formulaciones de olanzapina. *An. R. Acad. Farm.* 2011, 77, 58–75.

**DESARROLLO DE FORMULACIONES GALÉNICAS DE
AZITROMICINA Y LOPERAMIDA**

Objetivos y
Plan de
trabajo

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. MATERIALES, EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

En los siguientes subapartados se exponen y desarrollan los **materiales, equipos e instrumentos** empleados en el desarrollo de esta Memoria:

III.1.1. Reactivos.

III.1.2. Soluciones.

III.1.3. Materias primas.

III.1.4. Equipos e instrumentos.

III.1.1. Reactivos.

III.1.1.1. Reactivos empleados en el desarrollo de método analítico para determinación de Azitromicina dihidrato por método HPLC.

- Acetonitrilo (ACN). Merck.
- Ácido orto fosfórico (H_3PO_4). Panreac.
- Agua destilada.
- Agua Milli-Q.
- Fosfato de potasio dibásico (K_2HPO_4). Quimipur.

III.1.1.2. Reactivos empleados en el desarrollo de método analítico para determinación de Loperamida hidrocloreuro por método HPLC.

- Acetonitrilo (ACN). Scharlau.
- Ácido fosfórico. Sigma-Aldrich.
- Agua Milli-Q.
- Hidrógeno fosfato dipotásico trihidrato. Quimipur.

III.1.1.3. Reactivos empleados para la preparación de saliva artificial.

- Cloruro amónico (0,178 g/L agua purificada).
- Cloruro de calcio dihidrato (0,228 g/L agua purificada).

- Cloruro potásico (0,964 g/L agua purificada).
- Cloruro sódico (0,126 g/L agua purificada).
- Fosfato de potasio monobásico (0,655 g/L agua purificada).
- Sulfato de sodio (0,763 g/L).
- Tiocianuro de potasio (0,189 g/L agua purificada).
- Urea (0,200 g/L agua purificada).

III.1.2. Soluciones.

III.1.2.1. Soluciones empleadas en el desarrollo de método analítico para determinación tanto de Azitromicina dihidrato como Loperamida hidrocloreuro por método HPLC.

- Acetonitrilo 70% / agua miliQ 30%.
- Tampón pH 9.
- Tampón pH 6,8.
- Tampón pH 4.
- Tampón pH 7.
- Tampón pH 10.

III.1.3. Materias primas.

III.1.3.1. Materias primas empleadas en el desarrollo de método analítico para determinación de Azitromicina dihidrato mediante la técnica HPLC.

- AEROSIL®. Degussa.
- Azitromicina dihidrato. Fagron.
- Celulosa microcristalina 102. Vivapur®. JRS Pharma.
- Comprimidos AZITROMICINA RATIO (CN: 698033). Lote 21105 con caducidad 06/2018. Lote 21105 con caducidad 06/2018. Lote 801046 con caducidad: 02/2019. Lote: 843017 con caducidad: 10/2019.

- Comprimidos Azitromicina DEF. Lote 2-1; fecha de fabricación: 14/09/2010.
- Croscarmelosa sódica *VIVASOL*[®]. JRS Pharma.
- Estearil fumarato sódico. PRUV/Brenntag.

Conviene puntualizar que los comprimidos AZITROMICINA DEF presentan los siguientes excipientes en su fórmula: Avicel PH-102, croscarmelosa, estearil fumarato sódico y Aerosil 200 (1). Por otro lado, la AZITROMICINA RATIO 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG presentan los siguientes excipientes (2-3):

- En el núcleo: hidrogenofosfato de calcio anhidro, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina e hipromelosa.
- En la cubierta: hipromelosa, laca de indigotina, carmín de índigo (E132), dióxido de titanio (E171), polisorbato 80 y talco.

III.1.3.2. Materias primas empleadas en el desarrollo galénico de Loperamida hidrocioruro.

- Almidón. Guinama.
- Almidón glicolato sódico tipo A (*Explotab*[®]). JRS Pharma.
- Ciclamato sódico. Guinama.
- Croscarmelosa sódica *Vivasol*[®], JRS Pharma.
- Crospovidona PVP. Sigma-Aldrich.
- Estearato magésico. Guinama.
- Extracto de anís. Disproquima S.A.
- Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato (*EMCOMPRESS*[®]). Fagron.
- Hidroxipropil celulosa (*KLUGEL*[®] G). Sigma-Aldrich.
- Hidroxipropilmetilcelulosa. Guinama.
- Hipromelosa. VivaPHARM[®].
- Loperamida hidrocioruro. Brenntag Química S.A.
- Manitol. Mannoge, EZ spray Dried, SPI Pharma.

- Manitol. Fagron.
- Mentol. Fagron.
- Sacarina sódica. Guinama.
- Talco. Fagron.
- Xylitol. UPSA S.A.

III.1.3.3. Características principales de la materia prima.

A continuación, se particularizan las **características principales de la materia prima** previamente expuesta por orden alfabético a excepción de los principios activos AZM y LHCl cuyo estudio se ha desarrollado inicialmente en la presente Memoria.

III.1.3.3.1. Aerosil® o dióxido de sílice coloidal.

El **dióxido de sílice coloidal o Aerosil** presenta un pequeño tamaño de partícula y una gran área de superficie específica que le confieren características de flujo idóneas para la elaboración de comprimidos y para el llenado de cápsulas (4). El dióxido de silicio coloidal se puede emplear para estabilizar emulsiones o actuar como agente espesante y suspensivo tixotrópico en geles y preparaciones semisólidas. Además, con otros excipientes de índice de refracción similar, pueden formarse geles transparentes. Desde un punto de vista organoléptico es un polvo amorfo, ligero, de color azul blanquecino, inodoro, insípido y con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm. En términos generales, en cuanto a su toxicidad se considera como un excipiente esencialmente no tóxico y no irritante. Sin embargo, la inyección intraperitoneal y subcutánea puede producir reacciones tisulares locales y/o granulomas. Por lo tanto, el dióxido de silicio coloidal no debe ser administrado por vía parenteral. En el ámbito laboral, se recomienda la protección de los ojos y guantes, y se deben tomar precauciones para evitar su inhalación, ya que, puede causar irritación del tracto respiratorio, pero no está asociado con la fibrosis de los pulmones (silicosis). Ésta sí puede darse tras la exposición a sílice cristalina. El dióxido de sílice coloidal presenta

incompatibilidad con las preparaciones de dietilestilbestrol. En cuanto a sus especificaciones de la Farmacopea Europea (PhEur 6.0), Americana (USP) y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.1**.

Tabla III.1. Especificaciones farmacopea dióxido de sílice coloidal (4)

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
pH (4% w/v dispersion)	—	3.5–5.5	3.5–5.5
Arsenic	≤ 5 ppm	—	≤ 8 µg/g
Chloride	≤ 0.011%	≤ 250 ppm	—
Heavy metals	≤ 40 ppm	≤ 25 ppm	—
Aluminum	+	—	—
Calcium	+	—	—
Iron	≤ 500 ppm	—	—
Loss on drying	≤ 7.0%	—	≤ 2.5%
Loss on ignition	≤ 12.0%	≤ 5.0%	≤ 2.0%
Volume test (5 g sample)	≥ 70 mL	—	—
Assay (on ignited sample)	≥ 98.0%	99.0–100.5%	99.0–100.5%

III.1.3.3.2. Almidón glicolato sódico tipo A.

El **almidón glicolato sódico** es empleado en la industria farmacéutica como agente disgregante en cápsulas y comprimidos obtenidos por compresión directa o bien por granulación húmeda (5). Su mecanismo de acción no se ve afectado por la presencia de excipientes hidrófobos como lubricantes produciéndose una rápida absorción del agua cuando entra en contacto con la misma seguida por una gran y rápida hinchazón siendo su concentración habitual en la formulación de entre 2-8% con la concentración óptima alrededor del 4%.

Por otro lado, no se ha evidenciado efecto sobre el tiempo de disgregación o elementos del proceso de fabricación como el aumento de la presión de compresión del comprimido. Se trata de un polvo muy fluido, higroscópico blanco o casi blanco observándose al microscopio como gránulos de forma irregular o con forma ovoide o redondeada, de 30 a 100 µm de tamaño, o redondeada, de 10 a 35 µm de tamaño. En su proceso de manufactura,

marcas comerciales como *Vivasta*[®] P son fabricadas en medio metanólico y *Explotab*[®] en medio etanólico. La Farmacopea Americana, así como su Formulario Nacional (USP-NF, USP32–NF27) describen dos tipos de almidón glicolato sódico, Tipo A y Tipo B. Conjuntamente, la PhEur describe tres tipos de material, Tipo A y Tipo B y Tipo C. Los Tipo A y Tipo B se presentan como la sal de sodio de un almidón de patata parcialmente carboximetilado reticulado. El tipo C, por otro lado, como sodio sal de un almidón parcialmente O-carboximetilado, reticulado por deshidratación física. Los tipos A, B y C se diferencian por su contenido de sodio y cloruro de sodio. En este sentido, se han armonizado las monografías Ph Eur y USP – NF para las variantes tipo A y tipo B (**Tabla III.2**).

Tabla III.2. Especificaciones farmacopea almidón glicolato sódico (5)

Test	PhEur 6.0	USP32–NF27
Identification	+	+
Characters	+	–
Appearance of solution	+	–
pH	+	+
Type A	5.5–7.5	5.5–7.5
Type B	3.0–5.0	3.0–5.0
Type C	5.5–7.5	–
Heavy metals	≤ 20 ppm	≤ 0.002%
Iron	≤ 20 ppm	≤ 0.002%
Loss on drying	+	≤ 10%
Type A	≤ 10.0%	–
Type B	≤ 10.0%	–
Type C	≤ 7.0%	–
Microbial limits	+(a)	+(a)
Sodium chloride	+	≤ 7.0%
Type A	≤ 7.0%	–
Type B	≤ 7.0%	–
Type C	≤ 1.0%	–
Sodium glycolate	+	≤ 2.0%
Type A	≤ 2.0%	–
Type B	≤ 2.0%	–
Type C	≤ 2.0%	–
Assay (of Na)	+	+
Type A	2.8–4.2%	2.8–4.2%
Type B	2.0–3.4%	2.0–3.4%
Type C	2.8–5.0%	–

(a) Complies with tests for *Salmonella* and *Escherichia coli*.

Se recomienda protección ocular y el uso de guantes y mascarilla antipolvo o respirador para procesos que generan una gran cantidad de polvo. Incluido en la FDA como materia prima para cápsulas y comprimidos, en medicamentos no

parenterales en Reino Unido y en la lista canadiense de ingredientes aceptables no medicinales.

III. 1.3.3.3. Almidón de maíz y almidón de maíz pregelatinizado.

Tanto el **almidón de maíz como el almidón de maíz pregelatinizado** son excipientes que pueden emplearse en cápsulas y comprimidos para mejorar la fluidez, la disgregación y dureza actuando como diluyentes, aglutinantes y disgregantes (6). Desde un punto de vista organoléptico se trata de un polvo blanco de flujo libre. Es una mezcla coprocesada de almidón de maíz (en mayor concentración) junto con almidón de maíz pregelatinizado. En cuanto a condiciones de almacenamiento, deben almacenarse en recipientes sellados por debajo de 38°C evitando la alta humedad.

III. 1.3.3.4. Carmín de índigo.

El **carmín de índigo** desde un punto de vista organoléptico se define como un polvo azul oscuro siendo en soluciones acuosas azules o púrpura azulado. Las lacas se preparan precipitando un tinte soluble en una base o sustrato insoluble como: alúmina, óxido de zinc, carbonato de calcio o talco. El contenido en colorante puro puede oscilar desde 1 al 40%. Sus propiedades y aspecto final dependerán de factores como el proceso de fabricación, estructura cristalina o el tamaño de las partículas, entre otros (7-8). El color de una laca se manifiesta al dispersarse en un medio y, en comparación con tintes puros, las lacas tienen una opacidad superior y una mayor estabilidad hacia la luz y el calor.

Su naturaleza insoluble y excelente uniformidad en la distribución del color evita problemas como la migración y el moteado, lo que las hace idóneas para el recubrimiento de comprimidos. Es poco compatible con soluciones de ácido cítrico y sacarosa y es incompatible con ácido ascórbico, gelatina, glucosa, lactosa, agentes oxidantes y solución saturada de bicarbonato sódico. Asimismo, es un excipiente sensible a la luz.

III. 1.3.3.5. Celulosa microcristalina.

El **avicel o celulosa microcristalina** se emplea principalmente en la fabricación de medicamentos como aglutinante/diluyente en cápsulas y comprimidos obtenidos por granulación húmeda o compresión directa.

Tabla III.3. Propiedades de la celulosa microcristalina comerciales (9)

Grade	Nominal mean particle size (µm)	Particle size analysis		Moisture content (%)
		Mesh size	Amount retained (%)	
Avicel PH-101 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
Avicel PH-102 ^(a)	100	200	≤ 30.0	≤ 5.0
Avicel PH-103 ^(a)	50	60	≤ 8.0	≤ 5.0
Avicel PH-103 ^(a)	50	200	≥ 45.0	≤ 3.0
Avicel PH-105 ^(a)	20	60	≤ 1.0	≤ 3.0
Avicel PH-112 ^(a)	100	200	≤ 30.0	≤ 5.0
Avicel PH-113 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
Avicel PH-200 ^(a)	180	200	≤ 8.0	≤ 1.5
Avicel PH-301 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 1.5
Avicel PH-302 ^(a)	100	200	≤ 30.0	≤ 1.5
Celex 101 ^(b)	75	60	≤ 1.0	≤ 1.5
Ceolus KG-802 ^(b)	50	200	≥ 45.0	≤ 5.0
Emcocel 50M ^(c)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
Emcocel 90M ^(c)	91	200	≥ 30.0	≤ 5.0
MCC Sanaq 101 ^(d)	50	60	≤ 8.0	≤ 5.0
MCC Sanaq 102 ^(d)	100	200	≥ 45.0	≤ 6.0
MCC Sanaq 200 ^(d)	180	60	≥ 10.0	≤ 6.0
MCC Sanaq 301 ^(d)	50	60	≤ 5.0	≤ 6.0
MCC Sanaq 302 ^(d)	100	200	≥ 30.0	≤ 6.0
MCC Sanaq UL-002 ^(e)	50	60	≤ 8.0	≤ 6.0
Vivapur 101 ^(b)	50	200	≥ 45.0	≤ 6.0
Vivapur 102 ^(b)	90	60	≤ 0.5	≤ 6.0
Vivapur 12 ^(b)	160	38	≤ 5.0-30.0	≤ 5.0
		94	≤ 1.0	≤ 5.0
			≤ 50.0	

Suppliers:
(a) FMC Biopolymer
(b) International Specialty Products
(c) Asahi Kasei Corporation
(d) JRS Pharma
(e) Pharmatrans Sanaq AG

Además, también tiene algunas propiedades lubricantes y disgregantes que la hacen útil en la formación de comprimidos. Se trata de una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada, que se presenta como un polvo blanco, inodoro, insípido y cristalino compuesto de partículas porosas (9). Desde el punto de vista comercial está disponible en diferentes tamaños de partículas y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones, como puede apreciarse en la **Tabla III.3**. La celulosa microcristalina es un material estable, aunque higroscópico. Por ello, el material a granel debe almacenarse en un

recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco. Por otro lado, se considera como un material relativamente no tóxico y no irritante. No obstante, el consumo de grandes cantidades de celulosa puede tener un efecto laxante y el abuso deliberado de formulaciones de administración por inyección o inhaladas que contienen celulosa puede dar lugar a la formación de granulomas de celulosa.

Puede ser irritante para los ojos. Por ello, a nivel laboral en su manipulación se recomiendan guantes, protección para los ojos y una máscara contra el polvo. En cuanto a sus incompatibilidades, no debe usarse con agentes oxidantes fuertes. Finalmente, las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.4**.

Tabla III.4. Especificaciones farmacopea celulosa microcristalina (9)

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
pH	5.0–7.5	5.0–7.5	5.0–7.5
Bulk density	+	—	+
Loss on drying	≤7.0%	≤7.0%	≤7.0%
Residue on ignition	≤0.1%	—	≤0.1%
Conductivity	+	+	+
Sulfated ash	—	≤0.1%	—
Ether-soluble substances	≤0.05%	≤0.05%	≤0.05%
Water-soluble substances	+	≤0.25%	≤0.25%
Heavy metals	≤10 ppm	≤10 ppm	≤0.001%
Microbial limits	+	+	+
Aerobic	≤10 ³ cfu/g	≤10 ³ cfu/g	≤10 ³ cfu/g
Molds and yeasts	≤10 ² cfu/g	≤10 ² cfu/g	≤10 ² cfu/g
Solubility	—	+	—
Particle size distribution	—	—	+

III.1.3.3.6. Ciclamato sódico.

El ciclamato de sodio se utiliza como un agente edulcorante intenso en formulaciones farmacéuticas con el objetivo de enmascarar un sabor desagradable. En solución diluida, hasta aproximadamente 0,17% p/v, siendo el poder edulcorante de aproximadamente 30 veces mayor que el de la sacarosa. Sin embargo, a concentraciones más altas esto se reduce notándose

en concentraciones de 0,5% p/v, un sabor amargo. Al mismo tiempo, también se puede combinar con sacarina en una proporción de 10:1 (10). El ciclamato de sodio se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro o casi inodoro con un sabor intensamente dulce.

Generalmente es estable al calor, a la luz y al aire, siendo recomendable el uso de protectores oculares en su manipulación. A continuación, se exponen las especificaciones de la PhEur del ciclamato de sodio (**Tabla III.5**). La FDA admite su empleo en comprimidos masticables, polvos orales, soluciones y suspensiones. Está incluido en la lista de medicamentos no parenterales con licencia en Reino Unido y en la lista canadiense de ingredientes aceptables no medicinales.

Tabla III.5. Especificaciones farmacopea ciclamato de sodio (10)

Test	PhEur 6.0
Identification	+
Characters	+
Appearance of solution	+
pH (10% w/v aqueous solution)	5.5–7.5
Absorbance at 270 nm	≤0.10
Sulfamic acid	+
Aniline	≤ 1 ppm
Cyclohexylamine	≤ 10 ppm
Dicyclohexylamine	≤ 1 ppm
Sulfates	≤0.1%
Heavy metals	≤ 10 ppm
Loss on drying	≤ 1.0%
Assay (dried basis)	98.5–101.0%

III.1.3.3.7. Croscarmelosa sódica.

La **croscarmelosa sódica** se emplea en formulaciones farmacéuticas orales como un disgregante para cápsulas (concentración 10-25%), comprimidos (concentración 0,5-5%) y gránulos. En el caso de formulaciones de comprimidos, dicho excipiente, puede emplearse en procedimientos de compresión directa y para técnicas de granulación en húmedo (11). En función de su concentración, la croscarmelosa de sodio puede actuar como

disgregante en comprimidos (5% p/p), en el caso de compresión directa al 2% p/p y si el comprimido se obtiene por granulación por vía húmeda en un 3% p/p.

La croscarmelosa sódica es incompatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y algunos metales como aluminio, mercurio y zinc. Puede estar ligeramente reducida en formulaciones (11) de comprimidos preparadas por el procedimiento de granulación húmeda o compresión directa, que contienen excipientes higroscópicos, tales como sorbitol. Se presenta como un polvo inodoro, blanco o grisáceo siendo un material estable, aunque higroscópico y debe almacenarse en recipientes bien cerrados y en un lugar fresco y seco. Las especificaciones de PhEur 6,0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.6**.

Tabla III.6. Especificaciones farmacopea croscarmelosa sódica (11)

Test	JP XV	PhEur 6.5	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
pH (1% w/v dispersion)	5.0–7.0	5.0–7.0	5.0–7.0
Loss on drying	≤ 10.0%	≤ 10.0%	≤ 10.0%
Heavy metals	≤ 10 ppm	≤ 20 ppm	≤ 0.001%
Sodium chloride and sodium glycolate	≤ 0.5%	≤ 0.5%	≤ 0.5%
Sulfated ash	—	14.0–28.0%	—
Residue on ignition	14.0–28.0%	—	14.0–28.0%
Degree of substitution	0.60–0.85	0.60–0.85	0.60–0.85
Content of water-soluble material	1.0–10%	≤ 10.0%	≤ 10.0%
Settling volume	10.0–30.0 mL	10.0–30.0 mL	10.0–30.0 mL
Microbial contamination	—	+	+
Aerobic	—	10 ³ cfu/g	10 ³ cfu/g
Fungi	—	10 ² cfu/g	10 ² cfu/g

La croscarmelosa sódica se considera como un material esencialmente no tóxico. Puede ser irritante para los ojos por lo que se recomienda protección ocular. Sin embargo, el consumo oral de grandes cantidades puede tener un efecto laxante, aunque es poco probable que las cantidades usadas en formulaciones de dosificación sólidas causen tales problemas.

III.1.3.3.8. Crospovidona.

La **crospovidona** actúa como agente disgregante en comprimidos. Se trata de una sustancia insoluble en agua que se emplea a una concentración del 2-5% en comprimidos obtenidos por compresión directa, o por granulación húmeda o en seco. Presenta una alta actividad capilar y una pronunciada capacidad de hidratación, con poca tendencia a formar geles, donde el tamaño de partícula influye notablemente en la disgregación del comprimido. Las partículas más grandes proporcionan una desintegración más rápida (12). La crospovidona también se puede emplear como potenciador de la solubilidad de fármacos poco solubles. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.7**.

Tabla III.7. Especificaciones farmacopea crospovidona (12)

Test	PhEur 6.3	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	—
pH (1% suspension)	—	5.0–8.0
Water	—	≤5.0%
Residue on ignition	≤0.1%	≤0.4%
Water-soluble substances	≤1.0%	≤1.50%
Peroxides	≤400 ppm	—
Heavy metals	≤10 ppm	≤0.001%
Vinylpyrrolidinone	≤10 ppm	≤0.1%
Loss on drying	≤5.0%	—
Nitrogen content (anhydrous basis)	11.0–12.8%	+

Organolépticamente hablando se trata de una sustancia con aspecto de polvo de color blanco a blanco cremoso, finamente dividido, de flujo libre, prácticamente insípido, inodoro o casi inodoro e higroscópico. Por ello, debe almacenarse en un recipiente hermético, en un lugar fresco y seco, siendo compatible con la mayoría de las sustancias orgánicas e inorgánicas de carácter farmacéutico. Cuando se expone a un nivel alto de agua puede formar aductos moleculares. La crospovidona es una sustancia aceptada para su uso como aditivo alimentario en Europa. Incluido en la FDA como materia prima

para inyecciones intramusculares, cápsulas, comprimidos, preparaciones tópicas, transdérmicas y vaginales. Está incluido en la lista de medicamentos no parenterales con licencia en Reino Unido y en la lista canadiense de ingredientes aceptables no medicinales. En cuanto a su manipulación, se aconseja protección ocular, guantes y mascarilla que retenga adecuadamente el tamaño de partícula.

III.1.3.3.9. Dióxido de titanio.

El **dióxido de titanio** puede emplearse en formulaciones farmacéuticas tópicas y orales como un pigmento blanco. De igual forma se utiliza en preparaciones dermatológicas y cosméticas, como en protectores solares (13). Presenta un alto índice de refracción, por lo que tiene propiedades de dispersión de la luz que pueden ser explotadas en su uso como pigmento blanco y opacificante. La gama de luz que se dispersa puede ser alterada variando el tamaño de partícula del polvo de dióxido de titanio. Por ejemplo, el dióxido de titanio con un tamaño medio de partícula de 230 nm refleja la luz visible, mientras que con un tamaño de partícula de 60 nm dispersa la luz ultravioleta y refleja la luz visible. En formulaciones farmacéuticas, el dióxido de titanio se emplea como pigmento blanco en suspensiones de revestimiento «*film-coating*», en comprimidos revestidos con azúcar y en cápsulas de gelatina, pudiéndose mezclar con otros pigmentos.

Desde un punto de vista organoléptico se presenta como un polvo no higroscópico blanco, amorfo, inodoro e insípido. Aunque el contenido de partículas de dióxido de titanio es inferior a 1 μm , el dióxido de titanio comercial generalmente se presenta como partículas agregadas de aproximadamente 100 μm de diámetro. Puede presentarse en varias formas cristalinas diferentes: rutilo, anatasa y brookita. De éstos, rutilo y anatasa son las únicas formas de importancia comercial. El rutilo es la forma cristalina más termodinámicamente estable, aunque la anatasa es la forma comúnmente empleada en aplicaciones farmacéuticas. Resulta un excipiente extremadamente estable a altas

temperaturas. Esto se debe a la fuerte unión entre el ion de titanio tetravalente y los iones de oxígeno bivalentes. Sin embargo, el dióxido de titanio puede perder cantidades pequeñas y no pesadas de oxígeno por interacción con la energía radiante. Este oxígeno puede recombinarse fácilmente de nuevo como parte de una reacción fotoquímica reversible, en particular si no hay material oxidable disponible. Las pérdidas de oxígeno pueden causar cambios significativos en las propiedades ópticas y eléctricas del pigmento, por lo que debe almacenarse en un recipiente bien cerrado, protegido de la luz, en un lugar fresco y seco. Las especificaciones de la PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.8**.

Tabla III.8. Especificaciones farmacopea dióxido de titanio (13)

Test	JP XV	PhEur 6.4	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Appearance of solution	—	+	—
Acidity or alkalinity	—	+	—
Water-soluble substances	≤5.0 mg	≤0.5%	≤0.25%
Antimony	—	≤100 ppm	—
Arsenic	≤10 ppm	≤5 ppm	≤1 ppm
Barium	—	+	—
Heavy metals	—	≤20 ppm	—
Iron	—	≤200 ppm	—
Loss on drying	≤0.5%	—	≤0.5%
Loss on ignition	—	—	≤13%
Acid-soluble substances	—	—	≤0.5%
Lead	≤60 ppm	—	—
Assay	≥98.5%	98.0–100.5%	99.0–100.5%

En cuanto a sus incompatibilidades, el dióxido de titanio puede interactuar con ciertas sustancias activas, por ejemplo, con el fármaco famotidina debido a un efecto fotocatalítico de dicho excipiente (13). Además, el dióxido de titanio puede degradar las propiedades mecánicas de la película y aumentar la permeabilidad al vapor de agua de los recubrimientos alcohol polivinílicos cuando se usa como un relleno inerte y blanqueador. Por último, también se ha demostrado que favorece la oxidación de los lípidos insaturados. En términos generales, se trata de un excipiente no tóxico y no irritante, pero se recomienda

protección de ojos, empleo de guantes y una máscara contra el polvo ya que puede ser irritante para las vías respiratorias.

III.1.3.3.10. Estearato magnésico.

El **estearato de magnesio** es ampliamente utilizado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. En el caso de comprimidos, actúa como agente lubricante a concentraciones entre 0,25% y 5,0% p/p. El estearato magnésico es hidrófobo y puede retardar la disolución del fármaco de una forma farmacéutica sólida, y por ello, debe emplearse la menor concentración posible a la hora de formular el comprimido (14). Desde un punto de vista organoléptico es un polvo muy fino, blanco claro, precipitado o molido y de baja densidad aparente, con un ligero olor a ácido esteárico y un sabor característico. Es graso al tacto y se adhiere fácilmente a la piel. En cuanto a su almacenamiento, es estable y se debe almacenar en un recipiente bien cerrado, en un lugar fresco y seco. Se trata de una materia prima incompatible con ácidos fuertes, sales alcalinas y sales de aluminio. Se debe evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes y magnesio, no se puede utilizar en productos que contienen aspirina, algunas vitaminas y la mayoría de las sales alcaloideas. La administración oral de estearato magnésico en grandes cantidades puede producir un efecto laxante o irritación de la mucosa. No se dispone de información sobre toxicidad relativa a las vías normales de exposición profesional. Las evaluaciones de toxicidad en ratas han indicado que no es irritante para la piel y no es tóxico por vía oral o inhalado. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.9**.

Test	JP XV	PhEur 6.5	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	-	+	-
Microbial limits	+	+	+
Aerobic microbes	≤ 1000 cfu/g	≤ 10 ³ cfu/g	≤ 1000 cfu/g
Fungi and yeasts	≤ 500 cfu/g	≤ 10 ² cfu/g	≤ 500 cfu/g
Acidity or alkalinity	+	+	+
Acid value of the fatty acid	-	195-210	-
Freezing point	-	≥ 53°C	-
Nickel	-	≤ 5 ppm	-
Cadmium	-	≤ 3 ppm	-
Specific surface area	-	-	+
Loss on drying	≤ 6.0%	≤ 6.0%	≤ 6.0%
Chloride	≤ 0.1%	≤ 0.1%	≤ 0.1%
Sulfate	≤ 1.0%	≤ 1.0%	≤ 1.0%
Lead	-	≤ 10 ppm	≤ 0.001%
Heavy metals	≤ 20 ppm	-	-
Relative stearic/palmitic content	+	+	+
Assay (dried, as Mg)	4.0-5.0%	4.0-5.0%	4.0-5.0%

Tabla III.9. Especificaciones farmacopea estearato de magnesio (14)

Por lo tanto, se recomienda la protección de los ojos y los guantes. La inhalación excesiva de polvo de estearato de magnesio puede causar molestias en las vías respiratorias superiores, tos y asfixia. Además, dicho excipiente debe ser manejado en un ambiente bien ventilado.

III.1.3.3.11. Estearil fumarato sódico de sodio.

En la industria farmacéutica **el estearil fumarato de sodio** se emplea como lubricante en formulaciones en cápsulas y comprimidos a una concentración de 0,5-2,0% p/p (15). Desde un punto de vista organoléptico se presenta como un polvo blanco fino con aglomerados de partículas planas y de forma circular. A temperatura ambiente, el estearil fumarato de sodio es estable hasta 3 años cuando se almacena en recipientes de vidrio ámbar con tapones de rosca de polietileno. Es por ello que el recipiente debe estar bien cerrado y almacenarse en un lugar fresco y seco. Se considera como un material no tóxico y no irritante. No obstante, debe ser manipulado en un ambiente debidamente ventilado y se recomienda protección ocular.

El estearil fumarato de sodio presenta incompatibilidad con el acetato de clorhexidina. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.10**.

Tabla III.10. Especificaciones farmacopea estearil fumarato de sodio (15)

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	—
Water	≤5.0%	≤5.0%
Lead	—	≤0.001%
Heavy metals	—	≤0.002%
Related substances	≤5.0%	—
Sodium stearyl maleate	—	≤0.25%
Stearyl alcohol	—	≤0.5%
Saponification value (anhydrous basis)	—	142.2–146.0
Assay (anhydrous basis)	99.0–101.5%	99.0–101.5%

III.1.3.3.12. Extracto de anís.

El **extracto de anís** es un excipiente que puede ser empleado en distintas formas farmacéuticas como agente organoléptico (16-18) para enmascarar, por ejemplo, el sabor amargo de un principio activo como puede ser la Loperamida hidrocioruro (19-20) y con ello facilitar el cumplimiento terapéutico del paciente, en especial en niños y ancianos.

Generalmente los saborizantes y aromatizantes se limitan a comprimidos masticables u otros destinados a ser disueltos o disgregados en la boca (21). Los aromatizantes pueden presentarse bajo distintas formas ya sea en líquida, sólida o en forma de pasta (22) y la elección de esta en la formulación del medicamento es esencial para garantizar la homogeneidad de la misma y proporcionar el éxito del análisis sensorial. Cabe distinguir entre aromatizantes naturales, naturales-sintéticos y artificiales. En este último caso, se trata de aromatizantes que no son idénticos a los naturales y que generalmente son obtenidos por síntesis química o procedimientos combinados que incluyen manipulación química. En el caso del anetol (nº CAS 4180-23-8) es una sustancia aromatizante responsable del paladar característico del producto natural anís (22-23). En cuanto a su manipulación se recomienda protección ocular, guantes (23) y respirador adecuados.

III.1.3.3.13. Hidrogenofosfato de calcio anhidro.

El **hidrogenofosfato de calcio anhidro** se puede emplear en medicamentos, productos alimenticios y pastas dentífricas. En referencia a sus propiedades organolépticas se trata de un polvo blanco o solido cristalino, inodoro e insípido. Se presenta como cristales triclinicos (24). Generalmente, se emplea como excipiente o como fuente de calcio en suplementos nutricionales. Se usa como diluyente en la elaboración de comprimidos debido a sus propiedades de compactación y a las buenas propiedades de flujo del material de grano grueso. Cuando se compacta a altas presiones puede producir laminación y taponado. Este fenómeno parece ser independiente de la velocidad de

compactación, pero se puede producir cuando dicho excipiente se encuentra en una proporción sustancial en la formulación y se ve agravado por el uso de herramientas cóncavas profundas.

El fosfato de calcio dibásico anhidro es abrasivo. Por tanto, se requiere un lubricante para la formación de comprimido, lo que explica la presencia del estearato magnésico. Es un material no higroscópico, estable a temperatura ambiente y no se hidrata para formar el dihidrato. Se puede almacenar bajo condiciones de alta humedad en recipientes correctamente cerrados y lugares secos. En la industria farmacéutica se suele trabajar con dos grados de tamaño de partícula de hidrogenofosfato de calcio anhidro: el material molido en formulaciones que requieran una granulación húmeda o compactación con rodillo. El material “no molido” o de grano grueso se usa típicamente en formulaciones de compresión directa. Los grados finos pueden generar polvos molestos por lo se recomienda el uso de un respirador o máscara de polvo. En cuanto a sus incompatibilidades, no debe usarse para formular antibióticos de tetraciclina (24). Las especificaciones de PhEur aparecen recogidas en la **Tabla III.11**.

Tabla III.11. Especificaciones farmacopea hidrogenofosfato de calcio anhidro (24)

Test	JP XV	PhEur 6.4	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Loss on ignition	—	6.6–8.5%	6.6–8.5%
Loss on drying	≤1.0%	—	—
Acid-insoluble substances	≤0.05%	≤0.2%	≤0.2%
Heavy metals	≤31 ppm	≤40 ppm	≤0.003%
Chloride	≤0.248%	≤0.25%	≤0.25%
Fluoride	—	≤100 ppm	≤0.005%
Sulfate	≤0.200%	≤0.5%	≤0.5%
Carbonate	+	+	+
Barium	+	+	+
Arsenic	≤2 ppm	≤10 ppm	≤3 µg/g
Iron	—	≤400 ppm	—
Assay (dried basis)	≥98.0%	98.0–103.0%	98.0–103.0%

La superficie del hidrogenofosfato de calcio anhidro molido es alcalina y, por consiguiente, no debe utilizarse con fármacos sensibles al pH alcalino. Sin embargo, se han demostrado que existen diferencias en la alcalinidad / acidez superficial entre los grados molido y no molido de fosfato de calcio dibásico anhidro; la forma no molida tiene un entorno superficial ácido. Igualmente, es incompatible con varios fármacos y excipientes.

III.1.3.3.14. Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato.

El **hidrógeno fosfato de calcio dihidrato** se emplea en la formulación de comprimidos, en formulaciones dentífricas por sus propiedades abrasivas, así como una fuente de calcio y fósforo en suplementos nutricionales, siendo una materia prima conocida en el sector de la alimentación nutricional por ser un reconocido aditivo alimentario aceptado en Europa (25). Presenta buenas propiedades de compactación y de flujo, y una fractura frágil que reduce la sensibilidad a la velocidad de deformación, lo que permite una transición más fácil a la escala de producción. Sin embargo, es abrasivo siendo necesaria la presencia de un lubricante para la formulación de comprimidos como bien puede ser, aproximadamente, un 1% p/p de estearato magnésico o alrededor del 1% p/p de estearil fumarato de sodio.

Desde un punto de vista organoléptico se trata de una sustancia blanca, inodora e insípida, con aspecto de polvo o sólido cristalino con forma de cristales monoclinicos. Existen dos grados principales de tamaño de partícula en relación al excipiente estudiado en el área de la industria farmacéutica: el molido empleado en granulación húmeda, compactado con rodillo o formulaciones «*slugged*», y el excipiente sin moler o de grado grueso, que se emplea en formulaciones de compresión directa. El hidrógeno fosfato de calcio dihidrato no es higroscópico siendo estable a temperatura ambiente. Sin embargo, bajo ciertas condiciones de temperatura y humedad, puede perder agua de cristalización por debajo de 100°C. Este hecho afecta a ciertos tipos de envases y para recubrimientos de película acuosa por la pérdida de agua de

cristalización por lo que se debe tener en cuenta en su almacenamiento. No debe utilizarse para formular antibióticos de tetraciclina (25) y se ha evidenciado su incompatibilidad con indometacina, aspirina, aspartamo, ampicilina, cefalexina y eritromicina. La superficie del fosfato cálcico dibásico dihidrato es alcalina y por lo tanto no debe formularse con fármacos sensibles al pH alcalino. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.12**.

Tabla III.12. Especificaciones farmacopea de hidrógeno fosfato de calcio dihidrato (25)

Test	JP XV	PhEur 6.4	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Loss on ignition	—	24.5–26.5%	24.5–26.5%
Loss on drying	19.5–22.0%	—	—
Acid-insoluble substances	≤0.05%	≤0.2%	≤0.2%
Heavy metals	≤31 ppm	≤40 ppm	≤0.003%
Chloride	≤0.248%	≤0.25%	≤0.25%
Fluoride	—	≤100 ppm	≤0.005%
Sulfate	≤0.160%	≤0.5%	≤0.5%
Carbonate	+	+	+
Barium	+	+	+
Arsenic	≤2 ppm	≤10 ppm	≤3 µg/g
Iron	—	≤400 ppm	—
Assay	≥98.0%	98.0–105.0%	98.0–105.0%

III.1.3.3.15. Hidroxipropil celulosa.

La **hidroxipropil celulosa** se emplea fundamentalmente en formas farmacéuticas orales y tópicas pudiendo ejercer funciones de agente emulsionante, estabilizador y espesante, bien para aumentar la viscosidad o, en el caso de comprimidos, como agente aglutinante (2-6% p/p) o como agente de recubrimiento (5% p/p). En el caso de comprimidos de liberación prolongada se emplean a una concentración del 15-35% p/p (26). Se trata de un excipiente polvoriento inodoro e insípido de aspecto blanquecino a ligeramente amarillento e higroscópico. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.13**. Es un excipiente no tóxico y no irritante siendo raras la notificación en cuanto a sus reacciones adversas. La ingesta diaria aceptable es de 1500 mg/kg de peso corporal. Es aceptado en Europa como aditivo alimentario y está incluido en la base de datos de ingredientes inactivos

de la FDA para cápsulas orales, comprimidos, preparaciones tópicas y transdérmicas. En último lugar indicar que, está incluido en la lista de medicamentos no parenterales autorizados en Reino Unido y en la lista canadiense de ingredientes no medicinales aceptables (26). En cuanto a su manipulación se recomienda protección ocular y respiratoria.

Tabla III.13. Especificaciones farmacopea de hidroxipropil celulosa (26)

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Apparent viscosity	—	+	+
Appearance of solution	+	+	—
pH ^(a)	5.0–7.5	5.0–8.5	5.0–8.0
Loss on drying	≤5.0%	≤7.0%	≤5.0%
Residue on ignition	≤0.5%	—	≤0.2%
Sulfated ash	—	≤1.6%	—
Arsenic	≤2 ppm	—	—
Chlorides	≤0.142%	≤0.5%	—
Lead	—	—	≤0.001%
Heavy metals	≤20 ppm	≤20 ppm	≤20 µg/g
Silica	—	≤0.6%	—
Sulfate	≤0.048%	—	—
Assay of hydroxypropoxy groups	53.4–77.5%	—	≤80.5%

(a) pH: 1 g in 50 mL for JPXV; 1 g in 100 g for PhEur 6.0; 1 g in 100 mL for USP32–NF27.

III.1.3.3.16. Hidroxipropil metil celulosa.

La **hidroxipropil metil celulosa o hipromelosa** se emplea en formulaciones farmacéuticas orales, oftálmicas, nasales y tópicas. Se utiliza en cosméticos y productos alimenticios (27). En los medicamentos de administración oral se usa principalmente como aglutinante para comprimidos, revestimientos con película y como matriz en comprimidos de liberación prolongada.

Desde el punto de vista de formas orales sólidas, en concentraciones entre 2% y 5% p/p se pueden emplear como aglutinantes en procesos de granulación en húmedo o en seco. En concentraciones de 10-80% p/p pueden utilizarse para liberar fármacos de una matriz en comprimidos y cápsulas. En formas farmacéuticas orales líquidas pueden emplearse como agente de suspensión

y/o espesamiento en concentraciones de 0,25-5,0%. Por otra parte, dependiendo del grado de viscosidad se usan concentraciones de 2-20% p/p para formar soluciones filmógenas para comprimidos con película. Los grados de menor viscosidad se utilizan en soluciones acuosas de revestimiento de película, mientras que los grados de mayor viscosidad se utilizan con disolventes orgánicos. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.14**.

Tabla III.14. Especificaciones farmacopea hidroxipropil metilcelulosa (27)

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Appearance of solution	—	+	—
pH (2% w/w solution)	5.0–8.0	5.0–8.0	5.0–8.0
Apparent viscosity	+	+(a)	+
< 600 mPa s	80–120%	80–120%	80–120%
≥ 600 mPa s	75–140%	75–140%	75–140%
Loss on drying	≤ 5.0%	≤ 5.0%	≤ 5.0%
Residue on ignition	≤ 1.5%	—	≤ 1.5%
Sulfated ash	—	≤ 1.5%	—
Heavy metals	≤ 20 ppm	≤ 20 ppm	≤ 20 ppm
Methoxy content	+	+(a)	+
Type 1828	16.5–20.0%	16.5–20.0%	16.5–20.0%
Type 2208	19.0–24.0%	19.0–24.0%	19.0–24.0%
Type 2906	27.0–30.0%	27.0–30.0%	27.0–30.0%
Type 2910	28.0–30.0%	28.0–30.0%	28.0–30.0%
Hydroxypropoxy content	+	+(a)	+
Type 1828	23.0–32.0%	23.0–32.0%	23.0–32.0%
Type 2208	4.0–12.0%	4.0–12.0%	4.0–12.0%
Type 2906	4.0–7.5%	4.0–7.5%	4.0–7.5%
Type 2910	7.0–12.0%	7.0–12.0%	7.0–12.0%

(a) May be a functionality related characteristic.

Según su organoléptica se describe como un polvo fibroso o granular inodoro y sin sabor, de color blanco o cremoso-blanco. Dicho excipiente es incompatible con algunos agentes oxidantes. Dado que no es iónica, la hipromelosa no se compleja con sales metálicas u orgánicos iónicos para formar precipitados insolubles. La hipromelosa es un material estable, aunque es higroscópico después del secado y se debe almacenar en un recipiente bien cerrado, en un lugar fresco y seco. Puede ser irritante para los ojos por lo que se recomienda protección ocular. Se debe evitar la generación excesiva de polvo para minimizar los riesgos de explosión y se debe tener en cuenta que es un

material combustible. Generalmente, la hipromelosa es un material no tóxico y no irritante, aunque el consumo oral excesivo puede tener un efecto laxante.

III.1.3.3.17. Lauril sulfato de sodio.

El **lauril sulfato de sodio** es un tensioactivo aniónico empleado en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas no parentales y productos cosméticos. Además es un agente detergente y humectante eficaz tanto en condiciones alcalinas como ácidas. En comprimidos puede actuar como de agente lubricante en una concentración de un 1-2% p/p o como agente tensioactivo en una concentración mayor a 0,025% y también se suele emplear para mejorar el perfil de disolución. Desde un punto de vista organoléptico está constituido por cristales, escamas o polvo de color blanco o de color crema a amarillo pálido, de un tacto suave y un sabor jabonoso y amargo con un ligero olor a sustancias grasas. Presenta acción bacteriostática contra las bacterias GRAM+ pero es ineficaz contra muchos GRAM-. Potencia la actividad fungicida de ciertas sustancias como sulfanilamida y sulfatiazol.

Al mismo tiempo, es estable en condiciones normales de almacenamiento. Sin embargo, en solución, bajo condiciones extremas (véase pH 2,5 o inferior) se somete a hidrólisis a alcohol laurílico y bisulfato de sodio. Por lo tanto, el material a granel debe almacenarse en un recipiente bien cerrado lejos de agentes oxidantes fuertes y en un lugar fresco y seco. En cuanto a sus incompatibilidades, el lauril sulfato de sodio reacciona con tensioactivos catiónicos causando pérdida de actividad. Además, dicho excipiente es incompatible con sales de iones metálicos polivalentes, tales como aluminio, plomo, estaño o zinc y se precipita con sales de potasio. Sin embargo, a diferencia de los jabones es compatible con ácidos diluidos e iones de calcio y magnesio. Las soluciones de lauril sulfato sódico (pH 9,5-10,0) son ligeramente corrosivas para el acero, cobre, latón, bronce y aluminio. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen en la **Tabla III.15** (28). Las reacciones adversas al lauril sulfato sódico en las formulaciones cosméticas y

farmacéuticas se producen principalmente en la piel y los ojos tras la aplicación tópica. La exposición repetida y prolongada a soluciones diluidas puede causar secado y agrietamiento de la piel pudiendo desarrollarse dermatitis de contacto. La inhalación prolongada de lauril sulfato de sodio daña los pulmones, y la sensibilización pulmonar puede dar como resultado una disfunción hiperactiva de las vías respiratorias así como una alergia pulmonar. Se estima que la dosis oral letal humana probable es de 0,5-5,0 g/kg de peso corporal.

Tabla III.15. Especificaciones lauril sulfato de sodio (28)

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	-	+	-
Alkalinity	+	+	+
Heavy metals	-	-	≤0.002%
Sodium chloride and sodium sulfate combined content	≤8.0%	≤8.0%	≤8.0%
Unsulfated alcohols	≤4.0%	-	≤4.0%
Nonesterified alcohols	-	≤4.0%	-
Total alcohols	≥59.0%	-	≥59.0%
Water	≤5.0%	-	-
Assay (as C ₁₂ H ₂₅ NaO ₄ S)	-	≥85.0%	-

Por lo tanto, se debe evitar la inhalación y el contacto con la piel y los ojos. Para mayor seguridad es necesaria la protección ocular, guantes y otras prendas de protección, según las circunstancias. Se debe proporcionar ventilación adecuada o se debe usar un respirador de polvo y debe evitarse la exposición prolongada o repetida.

III.1.3.3.18. Manitol.

El **manitol** es comúnmente empleado como diluyente en comprimidos del orden de 10-90% p/p siendo ideal en los procesos por compresión directa. Se trata de un excipiente muy versátil puesto que acompaña a las formulaciones de comprimidos masticables debido a la sensación de dulzor que producen y, por otro lado, debido a su carácter diluyente facilita una rápida dispersión del comprimido. Se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro o en gránulos siendo además un producto estable y no higroscópico. Como se ha

mencionado presenta un sabor dulce (aproximadamente tan dulce como glucosa y la mitad de dulce que la sacarosa) y proporciona una sensación de frescor en la boca. Administrado por vía oral, el manitol no se absorbe significativamente en el tracto gastrointestinal, pero en grandes dosis puede causar diarrea osmótica. Por otro lado, se pueden llegar a producir reacciones alérgicas por hipersensibilidad al manitol. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen en la **Tabla III.16** (29).

Tabla III.16. Especificaciones del manitol (29)

Test	JP XV	PhEur 6.4	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Appearance of solution	+	+	—
Melting range	166–169°C	165–170°C	164–169°C
Specific rotation	+137° to +145°	+23° to +25°	+137° to +145°
Conductivity	—	≤20 μS·cm ⁻¹	—
Acidity	+	—	+
Loss on drying	≤0.3%	≤0.5%	≤0.3%
Chloride	≤0.007%	—	≤0.007%
Sulfate	≤0.01%	—	≤0.01%
Arsenic	≤1.3 ppm	—	≤1 ppm
Lead	—	≤0.5 ppm	—
Nickel	+	≤1 ppm	—
Heavy metals	≤5 ppm	—	—
Reducing sugars	+	≤0.2%	+
Residue on ignition	≤0.10%	—	—
Related substances	—	+	—
Bacterial endotoxins ^(a)	—	≤4 IU/g ^(b)	—
Microbial contamination	—	≤2.5 IU/g ^(c) ≤100 cfu/g	—
Assay (dried basis)	≥98.0%	98.0–102.0%	96.0–101.5%

(a) Test applied only if the mannitol is to be used in the manufacture of parenteral dosage forms.

(b) For parenteral preparations having a concentration of 100 g/L or less of mannitol.

(c) For parental preparations having a concentration of more than 100 g/L of mannitol.

Se requiere protección ocular ya que puede producir irritación en dicha zona, así como otras prendas de protección, según las circunstancias. En Europa el manitol es aceptado como aditivo alimentario y está incluido en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA en administraciones iv, im, sc, en infusiones, o bien, en comprimidos bucales y sublinguales, polvos, cápsulas,

preparaciones oftálmicas y soluciones tópicas. Está incluido en la lista de medicamentos no parenterales y parenterales autorizados en Reino Unido y en la lista canadiense de materias primas monomedicinales.

III.1.3.3.19. Mentol.

En las competencias de la industria farmacéutica el **mentol** se emplea como aromatizante o potenciador del olor, proporciona una sensación refrescante al gusto siendo muy empleado en preparaciones tópicas y, en el caso de preparaciones orales, como en el caso de comprimidos, el mentol tiene una acción carminativa (30). A diferencia del manitol, que ejerce un efecto similar debido al calor negativo de la solución, l-mentol interactúa directamente con los receptores de frío del cuerpo. Por otro lado, d-mentol no tiene ningún efecto refrescante, mientras que el mentol racémico ejerce un efecto aproximadamente la mitad que el del l-mentol.

Por otro lado, son diversas las investigaciones en torno al mentol como potenciador de la penetración cutánea y también se utiliza en perfumería, productos de tabaco, chicles y como agente terapéutico. Cuando se aplica sobre la piel, el mentol dilata los vasos sanguíneos, provocando una sensación de frialdad seguida de un efecto analgésico. Alivia la picazón y se usa en cremas, lociones y ungüentos.

Además de lo mencionado, organolépticamente se presenta como un aglomerado de polvo cristalino o cristales incoloros, prismáticos o aciculares brillantes o masas hexagonales o fusionadas con un fuerte olor característico y gusto. La forma cristalina puede cambiar con el tiempo debido a sublimación dentro de un recipiente cerrado. Presenta incompatibilidades con hidrato de butilcloral, alcanfor; hidrato de cloral, trióxido de cromo, b-naftol, fenol, permanganato de potasio, pirogalol, resorcinol y timol. No obstante, es fundamental tener en cuenta que puede ser nocivo por inhalación o ingesta de grandes cantidades por lo que es necesario protección en ojos, guantes

resistentes a productos químicos y respiradores adecuados a la hora de su manipulación. Está incluido en la denominada «*Inactive Ingredients database*» de la FDA para preparaciones, inhalaciones, aerosoles orales, cápsulas, soluciones, suspensiones, jarabes, comprimidos y preparaciones tópicas. Por otro lado, está incluido en medicamentos no parenterales autorizados en Reino Unido y aceptado para su uso en alimentos y confitería como aromatizante de origen natural. Finalmente está incluido en la lista canadiense de ingredientes aceptables no medicinales. Casi todos los datos toxicológicos del mentol se relacionan con su uso como agente terapéutico en lugar de como excipiente. Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.17** (30).

Tabla III.17. Especificaciones farmacopea mentol (30)

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Acidity or alkalinity	—	+	—
Congeeing range	27–28°C	—	27–28°C
Melting point			
<i>d</i> -menthol	—	≈34°C	—
<i>l</i> -menthol	42–44°C	≈43°C	41–44°C
Specific optical rotation			
<i>d</i> -menthol	–2° to +2°	–0.2° to +0.2°	–2° to +2°
<i>l</i> -menthol	–45° to –51°	–48° to –51°	–45° to –51°
Readily oxidizable substances	—	—	+
Chromatographic purity	—	—	+
Related substances	—	+	—
Appearance of solution	—	+	—
Nonvolatile residue	+	—	≤0.05%
Residue on evaporation	—	≤0.05%	—
Thymol	+	—	—
Nitromethane or nitroethane	+	—	—
Assay	≥98.0%	—	—

III.1.3.3.20. Polisorbato 80.

Los **polisorbatos** forman series de ésteres de ácidos grasos parciales de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20, 5 ó 4 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y sus anhídridos. El producto resultante es, por lo tanto, una mezcla de moléculas de tamaños

variables en lugar de un sólo compuesto uniforme. Los polisorbatos que contienen 20 unidades de oxietileno son tensioactivos no iónicos hidrófilos que se usan ampliamente como agentes emulsionantes en la preparación de emulsiones farmacéuticas de aceite en agua estables. Se pueden emplear como agentes solubilizantes para una diversidad de sustancias incluyendo aceites esenciales y vitaminas solubles en aceite y como agentes humectantes en la formulación de suspensiones orales y parenterales, así como en comprimidos siendo en éste último caso para mejorar la velocidad de disolución (31). Desde un punto de vista organoléptico, los polisorbatos presentan un olor característico y un sabor cálido y algo amargo. Los polisorbatos son estables a los electrolitos y a los ácidos y bases débiles (31).

Por otra parte, la saponificación gradual se produce con ácidos y bases fuertes. Los ésteres ácidos son sensibles a la oxidación siendo los polisorbatos higroscópicos, por lo que se debe examinar su contenido de agua antes de su uso y secarse si es necesario. En común con otros tensioactivos de polioxietileno, un almacenamiento prolongado puede conducir a la formación de peróxidos. Por ello, los polisorbatos se deben almacenar en un recipiente bien cerrado, protegido de la luz, en un lugar fresco y seco. Generalmente, los polisorbatos son considerados como materiales no tóxicos y no irritantes. No obstante, el polisorbato 80 es moderadamente tóxico por vía iv, ligeramente tóxico por ingestión y puede producir irritación ocular. Por ello se recomienda protección ocular y uso de guantes en el caso de su manipulación. En cuanto a sus incompatibilidades, la decoloración y/o precipitación pueden darse con diversas sustancias, especialmente fenoles, taninos, alquitranes y materiales similares al alquitrán. La actividad antimicrobiana de los conservantes parabenos se reduce en presencia de polisorbatos (31).

III.1.3.3.21. Sacarina sódica.

La **sacarina sódica** es un agente edulcorante intenso empleado en comprimidos, polvos, geles, suspensiones, líquidos y enjuagues bucales o

preparaciones vitamínicas, entre otros. Tal excipiente es considerablemente más soluble en agua que sacarina, y su poder edulcorante es aproximadamente 300 a 600 veces mayor que el de sacarosa (32). Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.18** (32).

Tabla III.18. Especificaciones farmacopea sacarina sódica (32)

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Clarity and color of solution	+	+	+
Acidity or alkalinity	+	+	+
Water	≤ 15.0%	≤ 15.0%	≤ 15.0%
Benzoate and salicylate	+	—	+
Toluenesulfonamides	+	+	+
Heavy metals	≤ 10 ppm	≤ 20 ppm	≤ 0.001%
Readily carbonizable substances	+	+	+
Assay (anhydrous basis)	99.0–101.0%	99.0–101.0%	99.0–101.0%

Se presenta como un polvo cristalino eflorescente y blanquecino, inodoro o ligeramente aromático. Tiene un sabor intensamente dulce, con un regusto metálico o amargo que a niveles normales de uso puede ser detectado por aproximadamente el 25% de la población. No obstante, el regusto se puede enmascarar mezclando sacarina sódica con otros edulcorantes. La sacarina sódica es estable en el rango normal de condiciones empleado en formulaciones. Solo cuando se expone a una alta temperatura (125°C) a un pH bajo (pH 2) durante más de 1 h se produce una descomposición significativa. En cuanto a su conservación la sacarina sódica debe almacenarse en un recipiente bien cerrado en un lugar seco.

Está aceptado para su uso como aditivo alimentario en Europa, «E954», aplicado tanto sacarina como sales de sacarina. Incluido en la base de datos de la FDA denominada «*Inactive Ingredients database*» para preparaciones bucales y dentales, inyecciones im e iv, y en preparaciones orales y tópicas.

Está incluido en la lista de medicamentos no parenterales con licencia en el Reino Unido y en la lista canadiense de Ingredientes aceptables no medicinales. La OMS ha establecido una ingesta diaria aceptable temporal de hasta 2,5 mg/kg de peso corporal, incluidas sus sales siendo de 5 mg/kg de peso corporal, expresada como sacarina sódica, en Reino Unido por el «Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products, and the Environment» (COT). En cuanto a las medidas de protección se recomienda protección en ojos y una mascarilla antipolvo.

III.1.3.3.22. Talco.

El **talco** es un agente antiaglomerante y deslizante. Puede actuar como diluyente en comprimidos y cápsulas, o como lubricante y diluyente. Se emplea como agente retardante en medicamentos de liberación controlada, en este sentido, se puede incorporar como revestimiento y como adsorbente (33). Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa aparecen recogidas en la **Tabla III.19** (33).

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Acid-soluble substances	≤2.0%	—	≤2.0%
Acidity or alkalinity	—	+	+
Production	—	+	—
pH	—	—	—
Water-soluble substances	—	≤0.2%	≤0.1%
Aluminum	—	≤2.0%	2.0%
Calcium	—	≤0.9%	0.9%
Iron	—	≤0.25%	0.25%
Lead	—	≤10 ppm	≤0.001%
Magnesium	—	17.0–19.5%	17.0–19.5%
Loss on ignition	≤5.0%	≤7.0%	≤7.0%
Microbial contamination	—	+	≤500 cfu/g
Aerobic bacteria	—	≤10 ² cfu/g	10 ² cfu/g ^(a) 10 ³ cfu/g ^(b)
Fungi	—	≤10 ² cfu/g	50 cfu/g ^(a) 10 ² cfu/g ^(b)
Acid and alkali-soluble substances	≤4.0 mg	—	≤2.0%
Water-soluble iron	+	—	—
Arsenic	≤4 ppm	—	≤3 ppm
Heavy metals	—	—	≤0.004%
Absence of asbestos	—	—	+

(a) If intended for topical administration.

(b) If intended for oral administration.

Tabla III.19. Especificaciones farmacopea talco (33)

El talco es un material natural, estable y puede contener microorganismos, por lo que se debe esterilizar calentando a 160°C durante no menos de 1 h o por exposición a óxido de etileno o irradiación gamma. Por ello, el talco debe almacenarse en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco. Organolépticamente se trata de un polvo cristalino muy fino, blanco a grisáceo, inodoro y untuoso. Se adhiere fácilmente a la piel y es suave al tacto. El talco es irritante si se inhala y la exposición prolongada excesiva puede causar neumoconiosis. Por tanto, en su manipulación se recomienda protección ocular, guantes y respirador adecuados. En cuanto a sus incompatibilidades, resulta ser incompatible con compuestos de amonio cuaternario.

III.1.3.3.23. Xilitol.

El **xilitol** desde un punto de vista farmacotecnológico es una materia prima versátil que puede actuar como agente de recubrimiento, emoliente, humectante, edulcorante o diluyente en comprimidos y cápsulas. En preparaciones líquidas, como agente edulcorante y vehículo para formulaciones sin azúcar (34). Las especificaciones de PhEur 6.0, USP y Japonesa se recogen en la **Tabla III.20** (34).

Tabla III.20. Especificaciones farmacopea xilitol (34)

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	+	+	—
Clarity and color of solution	+	+	—
Water	≤ 1.0%	≤ 1.0%	≤ 0.5%
pH (50% w/w solution)	5.0–7.0	—	—
Melting point	93.0–95.0°C	92–96°C	—
Residue on ignition	≤ 0.1%	—	≤ 0.5%
Chloride	≤ 0.005%	—	—
Sulfate	≤ 0.006%	—	—
Nickel	+	≤ 1 ppm	—
Arsenic	≤ 1.3 ppm	—	—
Heavy metals	≤ 5 ppm	—	≤ 0.001%
Reducing sugars (as dextrose)	+	≤ 0.2%	≤ 0.2%
Other polyols	—	—	≤ 2.0%
Related substances	—	≤ 2.0%	—
Lead	—	≤ 0.5 ppm	—
Bacterial endotoxins ^(a)	≤ 0.50 EU/mL	≤ 2.5 IU/g	—
Conductivity	—	≤ 20 μS cm ⁻¹	—
Assay (anhydrous basis)	≥ 98.0%	98.0–102.0%	98.5–101.0%

(a) If intended for use in parenteral products.

Presenta la misma intensidad de dulzor que la sacarosa y, a diferencia de ésta, el xilitol no se fermenta en ácido cariogénico ni en productos finales y se ha demostrado que reduce la caries dental al inhibir el crecimiento de la bacteria cariogénica *Streptococcus mutans*. El xilitol tiene una respuesta glucémica relativa extremadamente baja y es metabolizado independientemente de la insulina. Tras la ingestión de xilitol, las respuestas de glucosa en sangre e insulina sérica son significativamente menores que después de la ingestión de glucosa o sacarosa. Estos factores hacen que el xilitol sea un edulcorante adecuado para su uso en diabéticos o dietas controladas en carbohidratos. Dado su efecto refrescante resulta eficaz en la mejora del sabor de comprimidos y enmascarar los sabores desagradables o amargos asociados con algunos principios activos y excipientes farmacéuticos.

Desde un punto de vista organoléptico se presenta como un sólido granular cristalino blanco, con partículas equidimensionales de diámetro medio aproximadamente 0,4-0,6 mm. Está disponible comercialmente en forma de polvo y varias formas granulares, directamente comprimibles. Se comercializan varias formas que contienen otros excipientes, «*Xylitab 100*» (3,5% de povidona) y «*Xylitab 200*» (2,0% de carboximetilcelulosa). Es químicamente muy estable, lo que significa que no interactúa con principios activos o excipientes y puede emplearse en un amplio rango de pH (pH 1-11). No obstante, es incompatible con agentes oxidantes. Dosis únicas de 20 a 30 g y dosis diarias de 0,5 a 1,0 g/kg suelen ser bien toleradas por la mayoría de los pacientes. Aproximadamente entre el 25-50% del xilitol ingerido se absorbe, y el 50- 75% restante pasa al intestino grueso, donde sufre un metabolismo indirecto a través de la degradación fermentativa por la microbiota intestinal. El xilitol ingerido en grandes cantidades puede causar molestias gastrointestinales transitorias y, por otro lado, también puede ser irritante para los ojos. Por ello se recomiendan guantes y protección para los ojos en su manipulación. Es estable al calor pero ligeramente higroscópico y puede producirse caramelización si se calienta durante varios minutos cerca de su punto de

ebullición. Los granulados de xilitol tienen tendencia a apelmazarse, se aconseja emplearlos en un período comprendido de 9 a 12 meses.

III.1.4. Equipos e instrumentos.

III.1.4.1. Etapas comprendidas desde el desarrollo galénico al escalado industrial del comprimido bucodispersable de Loperamida hidrócloruro.

Pesada.

En la **Figura III.1** se muestran las balanzas analíticas que se han empleado en la experimentación y que reúnen las siguientes especificaciones:

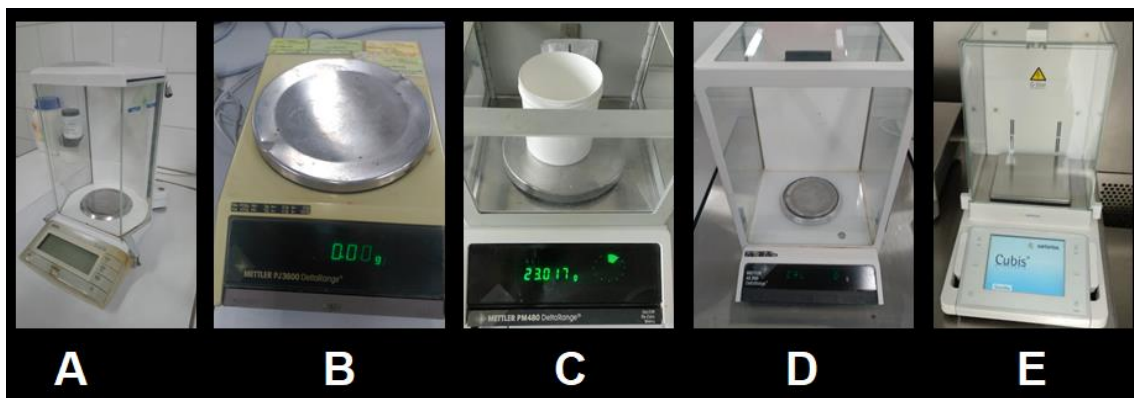


Figura III.1. Balanzas analíticas: (A) Mettler Toledo AG245, (B) Mettler Toledo PJ 3600 DeltaRange®, (C) Mettler Toledo PM 480 DeltaRange®, (D) Mettler Toledo AE 260 DeltaRange®, (E) Sartorius Cubis MSA323S-100-DI

- Balanza de precisión Mettler Toledo AG245.
- Balanza de precisión Mettler Toledo PJ 3600 DeltaRange®.
- Balanza de precisión Mettler Toledo PM 480 DeltaRange®.
- Balanza de precisión Mettler Toledo AE 260 DeltaRange®.
- Balanza de precisión Sartorius Cubis MSA323S-100-DI.

Tamizado.

Tamizadora CISA (Barcelona, España) (**Figura III.2**) con tamaño tamiz 0,8 mm, 1,00 mm y 1,5 mm.



Figura III.2. Tamizadora

Mezclado.

Mezclador en uve P Prat tipo B nº 41412 (izda.) (Barcelona, España).

Mezclador bicónico Glatt (dcha.) Labortecnic (España) (**Figura III.3**).



Figura III.3. Mezcladores en uve y bicónico

Compresión.

Máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508, con punzones 7 mm (drcha.).

Máquina de comprimir rotatoria Kilian RTS 21 (Berlín, Alemania), con punzones de 8 mm (**Figura III.4**) (izqda.).



Figura III.4. Máquinas de comprimir

Caracterización farmacotécnica y estudio de compatibilidad.

Estudio uniformidad de masa:
Balanza de precisión Mettler Toledo
AG245 (**Figura III.5**).



Figura III.5. Balanza de precisión

Estudio dimensiones comprimido:
Calibrador Vernier (superior),
Pharmatest PTB 311E (inferior)
(**Figura III.6**).



Figura III.6. Calibradores

Estudio friabilidad: Tambor Pharma
Test PTF E® (**Figura III.7**).

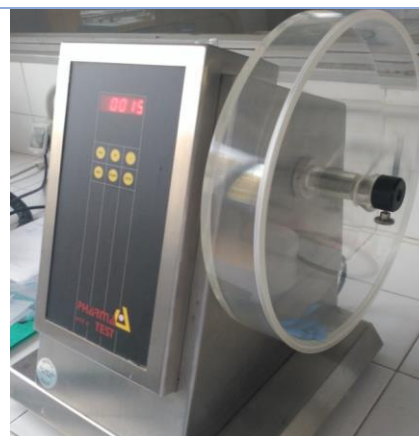


Figura III.7. Friabilómetro

Estudio dureza: Mordaza portátil Bonals (superior), durómetro Pharma Test modelo PTB-411E (inferior) (Figura III.8).



Figura III.8. Durómetros

Estudio disgregación: Aparato de disgregación Turu-Grau (Figura III.9).



Figura III.9. Aparato de disgregación

Estudio contenido en humedad: Balanza Mettler Toledo LJ16 Moisture Analyzer. Mortero y pistilo de laboratorio de cerámica (Figura III.10).



Figura III.10. Balanza infrarrojos y mortero

Estudio disolución: Hanson Research SR8 SR11 8-Flask dissolution test station (**Figura III.11**).



Figura III.11. Baño disolución

Estudio disolución saliva artificial: placas Petri (**Figura III.12**).



Figura III.12. Placas Petri

Estudio de divisibilidad: Balanza de precisión Mettler Toledo AG245 (**Figura III.5**).



Figura III.5. Balanza de precisión

Estudio calorimetría diferencial de barrido: Equipo Mettler TA 4000 DSC Star System (**Figura III.13a**), equipo sellador crisol y crisoles aluminio (**Figura III.13b**).



Figura III.13a. DSC



Figura III.13b. Selladora y crisoles

Preparación muestras espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier: Prensadora IR Fred S. Carver Inc (**Figura III.14a**) y mortero de ágata para preparación muestras, cilindros metálicos para prensa y ejemplo de una muestra (**Figura III.14b**).



Figura III.14a. Prensadora

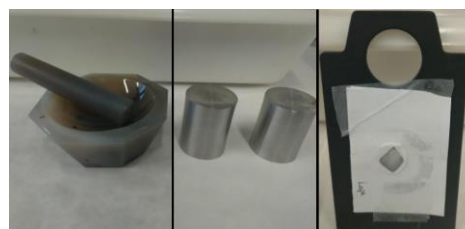


Figura III.14b. Mortero de ágata, cilindros metálicos y muestra

Estudio espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier: Espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier Spectrum 2000 spectrometer Perkin Elmer® (Figura III.15).

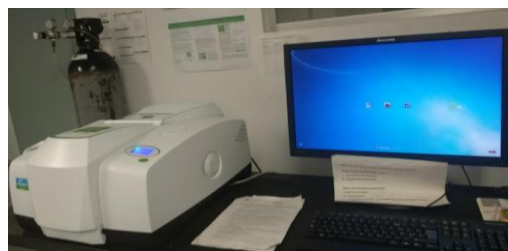


Figura III.15. Espectrofotómetro infrarrojo

Estudios microscopía electrónica de barrido: equipo Zeiss DSM 950 (Figura III.16).



Figura III.16. Microscopio

III.1.4.2. Desarrollo y validación HPLC Loperamida hidrocloreto.

Balanzas de precisión.

- Balanza de precisión Mettler Toledo AG245.
- Balanza de precisión Mettler Toledo PJ 3600 DeltaRange®.
- Balanza de precisión Mettler Toledo AE 260 DeltaRange®.

Preparación muestras.

- Filtro KX Syringe filter, Nylon; 25 mm 0,45 μm .
- Filtro Nylon syringe filter 13 mm 0,45 μm .
- Máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508 con punzón 7 mm diámetro.
- Máquina de comprimir Kilian RTS 21 (Berlin, Alemania) con punzón 8 mm diámetro.
- Matraces aforados 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL.

- Mezclador en V P Prat tipo B nº 41412 (Barcelona, España)
- Ph-metro Crison glp 21.
- Pipeta automática Eppendorf Research 1000.
- Punzón 8 mm diámetro.
- Sonicador PENTA. Nº1109; CD 0814111624; V 200; A 0,6; Hz 50; W 150.

Cromatografía líquida de alta resolución.

Equipo HPLC Hewlett-Packard GMBH Series 1050 (Boeblingen, Alemania).
Columna cromatográfica ACE Excel 5 C18 150 x 4,6, 5 mm.
(Figura III.17).



Figura III.17. Equipo HPLC

III.1.4.3. Desarrollo y validación HPLC Azitromicina.

Balanzas de precisión.

- Balanza de precisión Mettler Toledo AG245.
- Balanza de precisión Mettler Toledo PJ 3600 DeltaRange®.
- Balanza de precisión Mettler Toledo AE 260 DeltaRange®.

Preparación muestras.

- Filtro KX Syringe filter, Nylon; 25 mm 0,45 µm; ESF-NY-25-045; A9.
- Filtro Nylon syringe filter 13 mm 0,45 µm; Catalogue Nº: NY13045200; Lot Nº: G9764139; Shelf life: 4/2017.
- Máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508.
- Matraces aforados 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL.
- Ph-metro Crison glp 21.
- Pipeta automática Eppendorf Research 1000.
- Sonicador PENTA. Nº1109; CD 081411; V 200; A 0,6; Hz 50; W 150.

Cromatografía líquida de alta resolución.

HPLC Agilent 1100 Binary DAD

HPLC System con detector UV.

Columna cromatográfica ACE

Excel 5 C18 250x4,6 mm

(Figura III.18).



Figura III.18. Equipo HPLC

Caracterización farmacotécnica comprimidos AZM.

- Estudio uniformidad de masa: Balanza de precisión Mettler Toledo.
- Estudio dimensiones comprimido: Calibrador Vernier.
- Estudio friabilidad: Tambor Pharmatest PTF E[®].
- Estudio dureza: Mordaza portátil Bonals.
- Estudio disgregación: Aparato de disgregación Turu-Grau[®].
- Estudio contenido en humedad: Balanza Mettler Toledo LJ16. Moisture Analyzer. Mortero y pistilo de laboratorio de cerámica.
- Estudio disolución: Hanson Research SR8 SR11 8-Flask dissolution test station.
- Estudio de divisibilidad: Balanza de precisión Mettler Toledo AG245.

III.2. MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN.

III.2.1. Métodos de caracterización física de materias primas y producto terminado en comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto.

La industria farmacéutica emplea distintas técnicas de carácter térmico, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) o espectroscópicas, como la espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), que en su combinación con estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) ofrecen una oportunidad interesante para la caracterización de incompatibilidades de las materias primas que componen un medicamento (35), y así, garantizar su calidad, seguridad y eficacia. En este trabajo se han aplicado a los excipientes, principios activos y productos terminados de las formulaciones nº 14 y nº 15 del CBD-LH.

III.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La **calorimetría diferencial de barrido (DSC)** es una técnica analítica térmica (RFE, *apartado 2.2.34*) comúnmente empleada para conocer los fenómenos energéticos producidos durante el calentamiento o enfriamiento de una sustancia o de mezcla de sustancias, consiguiendo determinar la diferencia del flujo de calor con el tiempo o la temperatura desprendida o absorbida por la muestra problema, además de los cambios de entalpía y la capacidad calorífica (36). La capacidad calorífica es una propiedad física intrínseca que determina el nivel de calor necesario para cambiar la temperatura de una sustancia en una cantidad predeterminada. El equipo empleado es el Equipo Mettler TA 4000 DSC Star System y para su la calibración de este en cuanto a la temperatura y cambio de entalpía se llevó a cabo utilizando indio y zinc de alta pureza. En la **Tabla III.21** se describen las condiciones empleadas en esta investigación con el objetivo de contribuir al cumplimiento **del sexto y octavo**

objetivo y evidenciar la compatibilidad entre principios activos y los excipientes seleccionados.

Tabla III.21. Condiciones experimentales DSC

EQUIPO METTLER TA 4000 DSC STAR SYSTEM	
Calibración	Indio y zinc de alta pureza
Programa de temperatura	20-280°C
Velocidad de calentamiento	10°C / min
Peso muestras	≈ 3 mg
Tipo muestras	API individual, excipiente individual y mezclas binarias 1:1 API-excipiente
Gas de purga	20 mL/min
Crisoles	Standard aluminio (40 o 100 µL)

El sector farmacéutico industrial persigue una mejora continua para certificar la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado (medicamento), en las distintas fases en su producción, y de la materia prima, o bien, en el desarrollo e investigación de productos y procesos. En esta línea de argumentación, dado el fundamento expuesto, el DSC presenta una gran variedad de aplicaciones (35-39), permitiendo la caracterización de temperaturas (fusión, transición polimórfica y vítrea, cristalización), conocer la descomposición y estabilidad térmica, determinación de pureza, calor específico, estudio de compatibilidad entre distintos componentes, estudio polimorfismo, entre otras. Por ello, es una técnica empleada no sólo como control de calidad, sino en el ámbito de la investigación, desarrollo y gestión de riesgos para la calidad. En cuanto a la calibración del equipo se utilizó indio de alta pureza. Las muestras de 3 mg aproximadamente se depositaron en un crisol de aluminio (capacidad de 40-100 µL) y se sellaron herméticamente. Las muestras preparadas fueron en primer lugar la materia prima de manera individual (Loperamida hidrocloreuro y los excipientes seleccionados de las fórmulas nº 14 y nº 15) y mezclas binarias 1:1

API-excipientes. Todas ellas se sometieron a diferentes intervalos de temperaturas y velocidades de calentamiento empleando las condiciones de la **Tabla III.21**.

III.2.1.2. Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).

La **espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)** constituye un método esencial dentro del ámbito de la industria farmacéutica, puesto que, ofrece distintas aplicaciones como el análisis cualitativo de materias primas, producto intermedio, producto terminado o la identificación del polimorfismo de fármacos (40) ya sea como un control en proceso o en el área de la investigación y desarrollo donde este método espectroscópico contribuye a la predicción de interacciones físicas fármaco-excipientes y por ende, a la selección de la materia prima apropiada en la fórmula de una forma farmacéutica (35, 39).

Los espectrofotómetros con transformada de Fourier utilizan una radiación policromática y calculan el espectro en el dominio de frecuencia, a partir de los datos originales, por la transformación de Fourier (40) empleando un interferómetro de Michelson para codificar el espectro policromático de la fuente luminosa (41). Mediante un ordenador y un programa apropiado el interferograma (espectro de dominio en el tiempo) puede ser transformado en un espectro de números de onda (espectro de dominio de frecuencias). Cada compuesto presenta un espectro IR, es decir, esta técnica permite identificar una “huella dactilar” propia de cada compuesto a partir de la lectura de una pequeña cantidad de muestra. En este aspecto, este método permite realizar la identificación mediante la comparación del espectro de la muestra con una gran cantidad de compuestos contenidos en una biblioteca (41). Por ello, la preparación de muestras sólidas requiere su dilución con un sólido cristalino siendo el más empleado el bromuro potásico (KBr), el cual se pulveriza, y la mezcla se somete a presión para generar una lámina muy fina y casi transparente (41).

En el presente estudio los espectros infrarrojos se examinaron en el rango de barrido de 500 a 4000 cm^{-1} obtenidos con un Espectrómetro Fourier Spectrum 2000 Perkin Elmer® System 20.000 FT-IR (Shelton, EE.UU.) y una resolución de 1 cm^{-1} (**Figura III.15**). Los espectros se registraron para el fármaco y cada excipiente de la fórmula nº 14 y nº 15, y de las mezclas físicas API-excipientes y los comprimidos fórmula nº 14 y nº 15 para una comparación precisa del infrarrojo. Las muestras trituradas en un mortero de ágata constaron de 2 mg y 100 mg de KBr y posteriormente se prensaron en discos de unos 13 mm de diámetro con la ayuda de una prensa hidrostática con una fuerza de 5 T durante 2 min (**Tabla III.22**).

Tabla III.22. Muestras FT-IR

MUESTRAS FT-IR				
MUESTRA API	LOPERAMIDA HIDROCLORURO			
MUESTRAS EXCIPIENTES	HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	MANITOL	SACARINA SÓDICA	MENTOL
	ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	CICLAMATO SÓDICO	ESTEARATO MAGNÉSICO	EXTRACTO ANÍS
MUESTRAS MEZCLAS	API + HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	API + MANITOL	API + SACARINA SÓDICA	API + MENTOL
	API + ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	API + CICLAMATO SÓDICO	API + ESTEARATO MAGNÉSICO	API + EXTRACTO ANÍS
MUESTRAS COMPRIMIDO	COMPRIMIDO FÓRMULA Nº 14		COMPRIMIDO FÓRMULA Nº 15	

III.2.1.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM).

El **microscopio electrónico de barrido (SEM)** es una técnica que aporta valor en las etapas del desarrollo de un nuevo medicamento, y puede ser de gran utilidad para el estudio morfológico de partículas de muy pequeño tamaño, ya que permite una visión tridimensional que puede ser identificativa (42) aportando datos complementarios que facilita la toma de decisiones en torno a la correcta caracterización del medicamento como pueda ser un comprimido. La superficie y el tamaño de partícula son parámetros a tener en cuenta desde

el punto de vista tecnológico pues resultan esenciales en etapas como el mezclado para consecución de un comprimido homogéneo que resulte de la calidad y eficacia deseada para garantizar un adecuado tratamiento del paciente. En términos generales, la microscopía permite la obtención de resultados únicos en torno a la forma de las partículas, o bien, la posible formación de aglomerados (43). La preparación de las muestras requieren de un proceso de metalización (43), es decir, aplicar sobre ellas una fina capa metálica porque la técnica es un bombardeo de electrones que provocan la aparición de diferentes señales que, captadas con detectores adecuados, proporcionan información sobre la naturaleza de la muestra como, por ejemplo, garantizar que las partículas mantengan las características físicas y deseadas durante la fabricación por compresión en el proceso de fabricación y de una evaluación cualitativa de tamaño, forma, morfología, porosidad, distribución de tamaño, forma cristalina y consistencia. En este estudio se empleó un microscopio electrónico de barrido Zeiss DSM 950 (Alemania) (**Figura III.16**) aplicando una señal de electrones secundarios y una señal de retrodispersión a una resolución de 3 nm. Las muestras se recubrieron con oro en su proceso de metalización y se analizaron entre 5-200 μm de la materia prima de las fórmulas seleccionadas, y de la disección de los comprimidos fórmulas nº 14 y nº 15.

III.2.2. Métodos de elaboración y ensayos de comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreuro y su comparación con comprimidos bucodispersables de Loperamida comercial.

III.2.2.1. Fases del proceso.

III.2.2.1.1. Proceso de pesada.

El **proceso de pesada** para las distintas etapas (preformulación, formulación, escala piloto, escala industrial) se llevó a cabo de acuerdo a la tolerancia de las balanzas analíticas empleadas, expuestas en el punto III.1.4.1 y de la correcta

calibración de las mismas. Se empleó un utillaje limpio entre las distintas materias primas con el objetivo de evitar una posible contaminación cruzada. Se admitió una tolerancia de $\pm 1\%$ para los excipientes y de un $\pm 0,5\%$ de API en cada una de las formulaciones estudiadas.

III.2.2.1.2. Proceso de tamizado.

El **proceso de tamizado** se llevó a cabo en las distintas etapas de formulación y escalado piloto con el objetivo de garantizar una estandarización en el tamaño de partícula a fin de asegurar un mezclado controlado y homogéneo. En el escalado industrial este paso no pudo llevarse a cabo debido a los procesos productivos acontecidos en la Planta de fabricación del CEMILFARDEF. No obstante, para garantizar la homogeneidad en dicha etapa un indicador de calidad fue el análisis de las muestras representativas de la mezcla en distintos puntos del equipo mezclador (**Figura III.3**) por el método HPLC en la determinación de la LHCl y en los comprimidos seleccionados teniendo en cuenta que tal principio activo representa un componente muy reducido en las formulaciones seleccionadas, es decir, un 1,33% del comprimido de la fórmula nº 14 y un 1,00% de la fórmula nº 15. Previamente se llevó a cabo un estudio de caracterización del sólido pulverulento en la etapa de formulación de cada una de las materias primas de las formulaciones seleccionadas con estudios de densidad aparente y densidad después del apelmazamiento de los polvos (RFE, 2.9.34), ángulo de reposo y fluidez (RFE, 2.9.36) (44).

III.2.2.1.3. Proceso de mezclado.

En la etapa de formulación quedaron definidos los parámetros críticos del proceso como son el orden de mezclado, la velocidad y el tiempo de mezclado de tal manera que las condiciones comenzaron con un **mezclado** de los componentes minoritarios (LHCl, ciclamato sódico, extracto de anís, mentol y almidón glicolato sódico tipo A) a 30 rpm durante 5 min con el objetivo de garantizar una mezcla homogénea de los mismos y asegurar un enmascaramiento desde un punto de vista organoléptico del principio activo. A

continuación, se añadió hidrogenofosfato de calcio dihidrato durante 5 min a 30 rpm. A continuación, el manitol en las mismas condiciones y el estearato magnésico a 3 min y 30 rpm. Estas condiciones se aplicaron en la etapa de escalado piloto con 3 kg de mezcla en un mezclador en uve P Prat tipo B n° 41412 (Barcelona, España) en la cual se tomaron una serie de muestras (**Figura III.19**) a partir de puntos representativos de la mezcla en el mezclador.

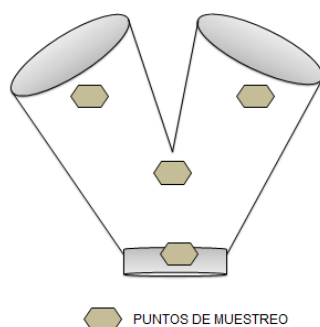


Figura III.19. Cuatro puntos muestreo de mezcla en escalado piloto

En último lugar, en el escalado industrial se empleó un mezclador bicónico Glatt Labortechnik (España). A pesar de ser un equipo distinto al mezclador en uve, presentan una misma rotación en su eje, por lo que los atributos críticos de la mezcla (fluidez, ángulo de reposo, distribución y tamaño de partícula), sus propiedades físicas, biológicas y microbiológicas no se vieron afectadas. Durante esta etapa se mezclaron 20 kg de mezcla comenzando por los componentes minoritarios (LHCl, ciclamato sódico, extracto de anís, mentol y almidón glicolato sódico tipo A) a 20 rpm durante 7 min.

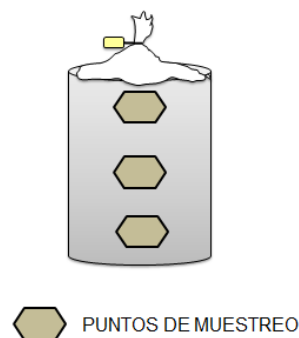


Figura III.20. Puntos muestreo mezcla en escalado industrial

Posteriormente, se añadió hidrogenofosfato de calcio dihidrato durante 7 min a 20 rpm. A continuación, el manitol durante 10 min y 20 rpm. Para finalizar, el estearato magnésico durante 3 min y 20 rpm. En cuanto a la toma de muestras de la mezcla, se tomaron de la parte superior, mitad e inferior de la mezcla en el propio bidón de descarga. Véase **Figura III.20**.

III.2.2.1.4. Proceso de compresión.

Para un adecuado proceso de compresión directa fue primordial la selección del pull inicial de excipientes durante la fase de preformulación seleccionando un total de ocho excipientes. Teniendo como objetivo la compresión directa referenciada anteriormente fue necesario que los excipientes mayoritarios cumplieran los requisitos para tal fin, como son el hidrogenofosfato de calcio dihidrato y el manitol.

El hidrogenofosfato de calcio dihidrato tiene como características principales buenas propiedades de flujo y de compresión, sin embargo, dado su carácter abrasivo fue necesario emplear un lubricante como es el estearato magnésico, excipiente empleado por excelencia en muchas formulaciones de comprimidos. Por otro lado, el manitol resultó ser un buen candidato por sus óptimas propiedades organolépticas siendo ideal para un comprimido bucodispersable, así como su solubilidad en agua, que facilitó la disgregación de la forma farmacéutica junto con la sinergia de otros excipientes, la hipromelosa, manitol, y el almidón glicolato sódico tipo A. La selección del almidón glicolato sódico tipo A fue trascendental dado su carácter superdisgregante. La hipromelosa fue necesaria por sus propiedades aglutinantes, para evitar posibles problemas tecnológicos como el «*capping*» resultante del tipo de proceso de fabricación seleccionado, y finalmente, los aditivos como mentol, extracto de anís y ciclamanto sódico representaron un bajo porcentaje en las formulaciones seleccionadas, pero teniendo una gran relevancia en la palatabilidad de la formulación. Con todo ello, una vez definidas las condiciones de mezclado expuestas en el punto III.2.2.1.3. se empleó en la etapa de formulación y

escalado piloto la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508 con unos punzones ranurados de 7 mm, observando en el horizonte del escalado industrial el empleo de unos punzones ranurados de 8 mm (**Figura III.21**), es decir, durante las fases previas a la fase industrial se pretendía obtener unos comprimidos de menor diámetro y mayor altura, por lo que, al ampliar el diámetro del comprimido en la etapa del escalado industrial era previsible que la fórmula nº 14 (un comprimido bucodispersable de 150 mg) iba a ser sometida a ligeros cambios en sus componentes mayoritarios (hidrogenofosfato de calcio dihidrato y el manitol) para la consecución de un comprimido bucodispersable de 200 mg (fórmula nº 15) al que se iba a someter tanto a los mismos controles en proceso que la fórmula nº 14 (determinación de la LHCl por HPLC, estudios DSC, FT-IR, IR y SEM), y a los ensayos geométricos y farmacotécnicos pertinentes.

Máquina de comprimir rotatoria Kilian RTS 21. (**Figura III.21**). Punzón 8 mm (izqda.) empleado en escalado industrial y punzón de 7 mm (drcha.) empleado en etapa formulación y escalado piloto.



Figura III.21. Punzones

III.2.2.2. Caracteres organolépticos.

III.2.2.2.1. Palatabilidad.

Al tratarse de un comprimido bucodispersable, uno de los objetivos primordiales fue conseguir una adecuada palatabilidad del comprimido bucodispersable para facilitar la adherencia del paciente en el tratamiento farmacológico. Los excipientes seleccionados para esta adecuación organoléptica de la forma farmacéutica debían ser una combinación tal que

enmascarase lo más discretamente posible al sabor amargo de la LHCI sin llegar a ser elementos notorios en las formulaciones más idóneas que desvirtuasen el carácter farmacológico del comprimido bucodispersable.

En este contexto, se estudiaron las distintas etapas a las que iban a estar sometidos los sentidos del gusto y el olfato: fase previa a la toma de comprimido (desde una posible apertura del blíster a la toma del comprimido), fase de disgregación (desde la administración del comprimido bucodispersable hasta la desintegración de su núcleo) y fase posterior (desde la absorción de sus componentes en el organismo y minutos posteriores). Durante la fase previa a la toma se contemplaron dos índices de calidad, el aspecto y el olor. En la fase de disgregación se contemplaron tres índices de calidad, el factor tiempo, la textura en la boca de la materia prima disgregándose y el sabor. Finalmente, en la fase posterior se contempló un índice de calidad, el gusto latente en la cavidad bucal. Tanto en la formulación nº 14 como en la nº 15 se obtuvieron comprimidos de aspecto blanquecino y homogéneo, brillantes y con un olor ligeramente mentolado. El mentol, pese a su baja concentración (0,33% en ambas formulaciones) aporta un ligero aroma dejando en un segundo plano al olor del extracto de anís (1,00% en ambas formulaciones), también perceptible, pero en menor medida. Resulta, por tanto, un aroma agradable y discreto sin llegar a ser embriagador.

En cuanto al tiempo de disgregación se llevaron a cabo estudios en saliva artificial sobre placas Petri simulando el movimiento bucal (ligeras vibraciones con la mano sujetando firmemente la placa Petri, separadas en el tiempo y descoordinadas). Por otro lado, se probaron placebos de dos formulaciones iniciales (nº 3 y nº 4) en distintos sujetos, con el objetivo de corregir y fijar el porcentaje de excipientes edulcorantes. Las formulaciones seleccionadas (nº 14 y nº 15) resultaron tener una textura ligeramente arenosa posiblemente debido a la insolubilidad de la hipromelosa a 35°C de la cavidad bucal, con un sabor dulce proporcionado por el manitol, la sacarina sódica y el aroma de

anís, además proporciona frescor por el mentol que enmascara el sabor de la LHCl, y que, proporcionan una sensación agradable y continuada.

III.2.2.3. Caracteres geométricos.

Se hizo un estudio de los caracteres geométricos tanto de los CBD-LH creados como de los comercializados con el objetivo de comparar el comprimido propio con respecto a un referente en el mercado nacional español.

III.2.2.3.1. Altura.

El parámetro de la altura se relaciona directamente con el peso y dureza del comprimido bucodispersable de LHCl. Se midió la altura de 10 unidades con el equipo Pharmatest PTB 311E (**Figura III.6**).

III.2.2.3.2. Diámetro.

El parámetro diámetro se obtuvo tras medir 10 unidades empleando el equipo Pharmatest PTB 311E (**Figura III.6**).

III.2.2.4. Características farmacotécnicas.

Se hizo un estudio de las características farmacotécnicas tanto de los comprimidos bucodispersables de LHCl de las formulaciones seleccionadas (nº 14 y nº 15) como de comprimidos bucodispersables de Loperamida comercial, con el objetivo de comparar el comprimido propio con los referentes en el mercado nacional español.

III.2.2.4.1. Uniformidad de contenido.

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo al método de «uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis» de la RFE 2.9.6 (45) y se basa en la valoración del contenido individual de sustancia o sustancias activas de las unidades unidosis que componen una muestra, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al contenido medio de la muestra. La preparación satisface el ensayo si cada

contenido individual está comprendido entre el 85%-115% del contenido medio. El ensayo no es satisfactorio si más de un contenido individual está fuera de estos límites o si un contenido individual está fuera de los límites del 75%-125% del contenido medio. Finalmente, si un contenido individual está fuera de los límites del 85-115% pero dentro de los límites del 75-125% del contenido medio se debe determinar los contenidos individuales de otras 20 unidades tomadas al azar. En tal caso la preparación satisface el ensayo si no más de uno de los contenidos individuales de las 30 unidades está fuera de los límites del 85%-115% del contenido medio y ninguno está fuera de los límites del 75%-125% del contenido medio. Se seleccionaron al azar diez comprimidos bucodispersables y se pesaron individualmente usando una balanza electrónica (balanza Mettler Toledo AG 245, Schwerzenbach, Suiza) (**Figura III.5**). El peso medio de todos los comprimidos y se determinó el porcentaje de desviación del valor medio para cada comprimido bucodispersable.

III.2.2.4.2. Uniformidad de masa.

Este ensayo se efectuó conforme al método de «uniformidad de masa de las preparaciones unidosis» de la RFE 2.9.5 (46). La prueba de uniformidad de masa se determinó tomando veinte unidades. Se analizaron comprimidos con un peso teórico de 150 mg (fórmula nº 14 y comprimido comercial), 200 mg (fórmula nº 15). Se pesó individualmente 20 unidades tomadas al azar. El ensayo debiera ser satisfactorio si no más de 2 de las 20 masas individuales se desvían de la masa media en un porcentaje más elevado que el porcentaje de desviación de 7,5% y ninguna se desvía en más del doble de ese porcentaje.

III.2.2.4.3. Friabilidad.

Este ensayo se llevó a cabo de según la especificación de la RFE 2.9.7 (47) (**Figura III.7**). Al tratarse de comprimidos bucodispersables de una masa unitaria igual o inferior a 650 mg se tomaron una muestra de comprimidos enteros que correspondía lo más aproximadamente posible a una masa de 6,5 g. Los comprimidos bucodispersables fueron cuidadosamente desempolvados antes

de realizar el ensayo. Se pesaron y acomodaron en el tambor del equipo Pharmatest PTF E®, Hainburg, Alemania. A continuación, se hizo girar el tambor 100 veces a 25 rpm, se sacaron y se eliminó el polvo libre de los comprimidos bucodispersables, y se pesaron. Generalmente, el ensayo se realiza una sola vez. Si después del ciclo de rotaciones, se observara en la muestra comprimidos bucodispersables resquebrajados, agrietados o rotos, la muestra no cumpliría el ensayo. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso fuese superior al valor límite especificado, se tendría que repetir el ensayo 2 veces y calcular la media de los 3 ensayos. Para la mayoría de los productos, la máxima pérdida de masa (obtenida de un único ensayo o de la media de 3 ensayos) que se considera aceptable no es superior al 1,0%.

III.2.2.4.4. Dureza.

Este ensayo llevó a cabo de según la especificación de la RFE 2.9.8 (48) «resistencia de los comprimidos a la rotura». En la etapa de de preformulación, la dureza expresada como la fuerza en Newton requirió el empleo de la mordaza portátil Bonals (España). La dureza del producto final y de los comprimidos bucodispersables comerciales se evaluó utilizando del equipo Pharmatest PTB 311E (Hainburg, Alemania) (**Figura III.8**).

III.2.2.4.5. Ensayo de disgregación.

Se llevó a cabo según la especificación de la RFE 2.9.1 (49) (**Figura III.9**) «disgregación de comprimidos y cápsulas» empleando unas condiciones de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de agua purificada para 6 comprimidos bucodispersables empleando el aparato de disgregación Turu-Grau®. Se estudió el tiempo medio de disgregación siendo satisfactorio el ensayo si la disgregación se produce en menos de tres minutos.

III.2.2.4.6. Ensayo de disgregación en saliva artificial.

Se llevó a cabo un estudio de disgregación en saliva artificial (50) empleando una placa Petri de 10 cm de diámetro conteniendo 20 mL en unas condiciones

de temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de agua purificada (**Figura III.12**). Este ensayo se llevó a cabo de manera independiente con 6 unidades de cada fórmula seleccionada, y con 6 unidades del medicamento comercial.

III.2.2.4.7. Contenido en humedad.

Se determinaron tres lecturas empleando la balanza Mettler Toledo LJ16 Moisture Analyzer (**Figura III.10**). Se pulverizaron comprimidos bucodispersables obteniendo un peso aproximado de 1,5 g para cada lectura.

III.2.2.4.8. Ensayo de disolución.

Se llevó a cabo según la especificación de la RFE 2.9.3 (51) «ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas» empleando el equipo Hanson Research SR8 SR11 8-Flask dissolution test station (**Figura III.11**). Se empleó un tampón de acetato de 500 mL 0,2 M pH 4,7 y se mantuvo a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, siendo la velocidad de rotación de 50 ± 2 rpm. Se procesaron 6 comprimidos bucodispersables, uno en cada vaso de disolución. Las «*sink conditions*» o condiciones de exceso de disolución quedaron verificadas mediante el análisis de muestras de disolución extraídas en un vaso de disolución, donde se administraron cantidades del fármaco equivalentes a tres veces las del comprimido adicional. Todas las muestras se filtraron a través de un filtro de membrana de $0,45 \mu\text{m}$ y el fármaco disuelto fue analizado por el método HPLC creado y validado (**Figura III.17**).

III.2.2.4.9. Estudio de divisibilidad.

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo al estudio «divisibilidad de los comprimidos» de la RFE (52). Se pesa cada mitad de las 30 unidades. El ensayo debiera ser satisfactorio si la masa individual de como máximo una fracción estaba fuera de los límites del 85-115% de la masa promedio. Por el contrario, no debiera ser satisfactorio si la masa individual de más de una fracción estuviera fuera de esos límites o si la masa individual de una fracción estuviera fuera de los límites del 75-125% de la masa promedio.

III.2.2.5. Identificación.

III.2.2.5.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La cantidad de principio activo en los comprimidos bucodispersables se determinó mediante un método validado de HPLC. El método resultó preciso, exacto, selectivo y rápido para la determinación de la materia prima de Loperamida. El método comenzó con la búsqueda de diferentes tipos de estudios de diferentes autores (53-57) y finalmente fue validado con la guía ICH Q2 (R1) (CPMP / ICH / 381/95) (58) para la determinación de los CBD-LH. Para ello, se empleó una columna ACE Excel 5 C18 150 × 4,6; 5 mm. La fase móvil fue ACN: ácido acético 1% a un caudal de 1,2 mL/min. La temperatura de la columna se fijó en 25 ± 5°C y la presión en 200 bar, con un volumen de inyección de 15 µL aplicando una longitud de onda de 224 nm y empleando un equipo Hewlett-Packard GMBH Series 1050 (Boeblingen, Alemania) (**Figura III.17**).

El método presentó un tR 1,9 min y demostró ser selectivo con una curva de calibración ($y = 15,825 x + 45,91$), $r^2 = 0,995$ ($n = 9$). Este método se realizó agregando 20 µL de diferentes concentraciones de Loperamida con 80 µL de fase móvil. El método tenía un rango de concentración de 2,0 a 60,0 µg/mL y fue selectivo, con un límite de detección de 0,3 ng/mL y un límite de cuantificación de 1,0 ng/mL. Se encontró que el RSD para la precisión del método era inferior al 2,8%. La precisión fue del 97,56 al 102,01%.

III.2.3. Métodos de caracterización fármaco-técnica y ensayo de producto terminado en comprimidos de Azitromicina DEF y Azitromicina comercial.

III.2.3.1. Características geométricas.

Se hizo un estudio de los caracteres geométricos de los comprimidos militares y comerciales de AZM con el objetivo de comparar el comprimido propio con respecto a un referente en el mercado internacional.

III.2.3.1.1. Altura.

El parámetro de altura se relaciona directamente con peso y dureza. Se midió la altura de 10 unidades con un calibrador de vernier (**Figura III.6**).

III. 2.3.1.2. Longitud y anchura.

Los parámetros de longitud y anchura se obtuvieron tras medir 10 unidades empleando un calibrador de vernier (**Figura III.6**).

III.2.3.2. Características farmacotécnicas.

III.2.3.2.1. Uniformidad de contenido.

El ensayo se ejecutó como se ha indicado en el punto III.2.2.4.1. (45). Se seleccionaron al azar diez comprimidos y se pesaron individualmente usando una balanza electrónica (balanza Mettler Toledo AG 245, Schwerzenbach, Suiza) (**Figura III.5**). Se determinó peso medio de todos los comprimidos y porcentaje de desviación del valor medio para cada bucodispersable.

III.2.3.2.2. Uniformidad de masa.

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo a lo expuesto en el punto III.2.2.4.2. (46). Se analizaron comprimidos con un peso superior a 250 mg (comprimido militar y comprimido comercial). Por ello se pesaron individualmente 20 unidades tomadas al azar siendo el ensayo satisfactorio si no más de 2 de las 20 masas individuales se desvían de la masa media en un porcentaje más elevado que el porcentaje de desviación de 7,5% y ninguna se debe desviar en más del doble de tal porcentaje.

III.2.3.2.3. Friabilidad.

Este ensayo se realizó como se expuso en el punto III.2.2.4.3. (47). Sin embargo, al tratarse de comprimidos de una masa unitaria superior a 650 mg

se tomaron una muestra de comprimidos enteros que correspondía aproximadamente a una masa de 10 g (**Figura III.7**).

III.2.3.2.4. Dureza.

Este ensayo se efectuó como se indicó en el punto III.2.2.4.4. (48) empleando la mordaza portátil Bonals (España) (**Figura III.8**).

III.2.3.2.5. Ensayo de disgregación.

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo a lo expuesto en el punto III.2.2.4.5. (49). El ensayo es satisfactorio si los 6 comprimidos se disgregan (**Figura III.9**).

III.2.3.2.6. Ensayo de disolución.

Este ensayo se hizo conforme a la especificación de la RFE 2.9.3. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas empleando el equipo Hanson Research SR8 SR11 8-Flask dissolution test station (**Figura III.11**) (51). Se trabajó con un tampón de acetato de 900 mL 0,2 M pH 6,8 y se mantuvo a una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, y velocidad de rotación de 50 ± 2 rpm. Los intervalos de toma de muestras se fijaron a los siguientes tiempos, 2,5; 5; 10; 15; 20; 30; 45 y 60 min, y se tomaron a 10 mm mínimo de la pared del recipiente. Todas las muestras se filtraron con un filtro de membrana de 0,45 μm y el fármaco disuelto fue analizado por el método HPLC creado y validado (**Figura III.18**).

III.2.3.2.7. Contenido en humedad.

Este ensayo se llevó a cabo según lo expuesto en el punto III.2.2.4.7.

III.2.3.2.8. Estudio de divisibilidad.

Este ensayo se realizó conforme a lo expuesto en el punto III.2.2.4.9 (52).

III.2.3.3. Identificación.

III.2.3.3.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La cantidad de principio activo en los comprimidos se determinó mediante un método validado de HPLC. El método resultó preciso, exacto, selectivo y rápido para la determinación de la materia prima AZM. El desarrollo del método validado por HPLC de AZM comenzó con la búsqueda de diferentes tipos de estudios elaborados por diferentes autores (59-61) y finalmente fue validado con la guía ICH Q2 (R1) (CPMP / ICH / 381/95) (58) para la determinación de AZM. Para ello se empleó una columna ACE Excel 5 C18 250 x 4,6mm. La fase móvil fue K₂HPO₄ (30Mm):ACN [30:70] a un caudal de 1,5 mL/min. La temperatura de la columna se fijó en 50°C y la presión en 131 bar aprox con un volumen de inyección de 20 µL, aplicando una longitud de onda de 215 nm, y empleando un equipo HPLC Agilent 1100 Binary DAD HPLC System con detector UV (**Figura III.18**). El método presentó un tR 8,5 min y demostró ser selectivo con una curva de calibración ($y = 0,539805 x + 0,245552$), $r^2=0,99987$ (n= 5). Este método se realizó agregando 20 µL de diferentes concentraciones de Azitromicina disueltas en fase móvil. El método presentó un límite de detección de 12,5 en una concentración de 23,22 mg/L y un límite de cuantificación de límite de cuantificación = 37,99 en una concentración de 70,38 mg/L. Se encontró que el porcentaje de RSD para la precisión intermedia del método fue de 2,41%. La precisión fue del 99,20 al 102,83%.

BIBLIOGRAFÍA

1. PROSPECTO Azitromicina DEF 500 mg E/3 comprimidos. España. Ministerio de Defensa.
2. FICHA TÉCNICA Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
3. PROSPECTO Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
4. Hapgood K. Colloidal Silicon Dioxide. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
5. Young PM. Sodium starch glycolate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
6. Quinn M. and –Rowe, R. Corn Starch and Pregelatinized Starch. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ªed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
7. Mroz C. Coloring agents. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
8. Boix A. Materias primas de uso farmacéutico. En: Manual de tecnología farmacéutica. Lozano M., Córdoba D. y Córdoba M. Ed. Elsevier España S.L. 2012.
9. Guy A. Cellulose, Microcrystalline. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
10. Goggin PL. Sodium cyclamate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.

11. Guest R. Croscarmellose Sodium. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
12. Kibbe AH. Crospovidone. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
13. Mroz C. Titanium dioxide. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
14. Allen L. y Luner P. Magnesium stearate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
15. Weller P. Sodium Stearyl Fumarate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
16. Chauhan R. Taste masking: A unique approach for bitter drugs. J. Stem.Cell. Bio. Transplant. 2017, 1, 2–12.
17. Thoke S., et al. Review On: Taste masking approaches and Evaluation of Taste Masking. Int J Ph Sci. 2012, 3, 1895-1907.
18. Sohi H., Sultana Y., Khar RK. Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. Drug Dev Ind Pharm. 2004, 30, 5, 429-448.
19. Inoue Y., Funato S., Suzuki R., Morita Y., Murata I., Kanamoto I. Human sensory testing of loperamide hydrochloride preparations for children to improve their palatability. World J. Pharm. Sci. 2015, 3, 570–579.
20. Deepak S., Dinesh K. et al. Taste Masking Technologies: A Novel Approach for the improvement of Organoleptic Property of Pharmaceutically Active Substance. Inter Res J Pharm. 2012, 3, 4, 108-116.
21. Sayalero ML., Maderuelo, C. Formas sólidas orales de liberación inmediata. En: Tratado de tecnología Farmacéutica. Volumen III: formas de dosificación. Ed. Síntesis. 2017.

22. García N., del Barrio P. Corrección de propiedades organolépticas. En: Tratado de tecnología Farmacéutica. Volumen III: formas de dosificación. Ed. Síntesis. 2017.
23. Ficha seguridad 261003 - ANISE 1003 FLAVOUR. Flavours & Technology. 2017.
24. Moretom R. Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
25. Moreton R. Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
26. Kabir MA., Reo JP. Hydroxypropyl cellulose. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
27. Rogers T. Hypromellose. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
28. Plumb, P. Sodium Lauryl Sulfate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
29. Armstrong NA. Mannitol. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
30. Langdon BA, Mullarney MP. Menthol. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
31. Zhang D. Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.

32. Hoppu P. Saccharin sodium. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
33. Kibbe A. Talc. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
34. Bond M. Xylitol. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
35. Chadha R., Swati BS. Drug–Excipient compatibility screening. Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014, 87, 82–97.
36. 2.2.34. Análisis térmico. Análisis calorimétrico diferencial (DSC). Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 12 de octubre de 2020].
37. Leyva-Porras C., Cruz-Alcantar P., Espinosa-Solís V., Martínez-Guerra E., Balderrama C., Martínez IC., Saavedra-Leos MZ. Application of Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Modulated Differential Scanning Calorimetry (MDSC) in Food and Drug Industries. *Polymers.* 2019, 12, 1, 5.
38. Attia A., Abdelmoety M., Abdel-Hamid S. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. *Arab J Chem.* 2012, in press.
39. Sachin TV., Deodhar MN., Prakya V. Advances in analytical techniques used in predicting drug-excipient interactions. *Int. J. Pharm. Tech.* 2014, 6, 6388–6417.
40. 2.2.24. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
41. Blanco M. Espectrofotometría infrarroja (IR). En: Análisis y control de medicamentos. Ed. Ramón Salazar Macías. 2005.

42. Gámiz E., Soriano M., Delgado G., Párraga J., Delgado R. Estudio morfológico de talcos con microscopio electrónico de barrido (sem). Aplicaciones farmacéuticas. *Ars Pharmaceutica*. 2002, 43,1-2, 173-185.
43. Gómez JL. Caracterización de sólidos pulverulentos. Tratado de tecnología farmacéutica. Volumen I: sistemas farmacéuticos. Ed. Síntesis. 2017.
- 44.2.9.34. Densidad aparente y densidad después de asentamiento de los polvos. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 21 de octubre de 2020].
- 45.2.9.6. Uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
- 46.2.9.5. Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
- 47.2.9.7. Friabilidad de los comprimidos no recubiertos. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
- 48.2.9.8. Resistencia de los comprimidos a la rotura. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
- 49.2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
50. Torrado G.; Aberturas MR., Molpeceres J., Peña, MA., Villarrubia A. Estudio comparativo de disgregación de diferentes formulaciones de olanzapina. *An. R. Acad. Farm.* 2011, 77, 58–75.
- 51.2.9.3. Ensayo de disolución de las formas farmacéuticas sólidas. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].

52. Divisibilidad de los comprimidos. Comprimidos. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 21 de octubre de 2020].
53. Halder A., Behera A., Si S., Biswal I., Dinda A. Preparation of loperamide hydrochloride chewable tablet: Method validation by HPLC. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012, 4, 372–381.
54. Sujatha T., Balmuralikrishna K., Raju R. A validated RP-HPLC method for the estimation of loperamide hydrochloride in tablet dosage forms. *Int. J. Chem Tech Res.* 2014, 6, 1097–1102.
55. Sonawane AM., Dudhe PB., Chalke NH., Bhagat KB. Development and validation RP-HPLC method for the simultaneous determination of loperamide hydrochloride and norfloxacin in pharmaceutical formulation. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2016, 7, 3441–3445.
56. Kabir H., Paul RK., Rahaman MS., Ahmad MF., Bhattacharjya DK., Rahaman MS. Method validation for assay of loperamide hydrochloride by HPLC in loperamide hydrochloride tablets. *Int. J. Adv. Res. Chem. Sci.* 2017, 4, 11–27.
57. Suneetha A., Sharmila N., Purnima M. Stability indicating RP-HPLC method for the determination & validation of loperamide hydrochloride & simethicone in pharmaceutical dosage form. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2017, 6, 955–971.
58. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. (CPMP/ICH/381/95). European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology#current-effective-version-section>
59. Shaikh KA., et al. Development and validation of a reversed-phase HPLC method for simultaneous estimation of ambroxol hydrochloride and azithromycin in Tablet dosage form. *J Pharm Biomed Anal.* 2008, 48, 1481-1484.

60. Gouda A., et al. Spectrophotometric Determination of Certain Macrolide Antibiotics in Pharmaceutical Preparations. *Int J TechnoChem Res.* 2015, 01, 11-24.
61. Nageswara R., Nagaraju V. An overview of the recent trends in development of HPLC methods for determination of impurities in drugs. *J Pharm Biomed Anal.* 2003, 33, 335-377.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. INTRODUCCIÓN.

En este capítulo se exponen y analizan los resultados de los estudios del **objetivo general** y los **objetivos específicos** descritos en el *Capítulo II. Objetivos y plan de trabajo*, y representados en la **Figura IV.1**.

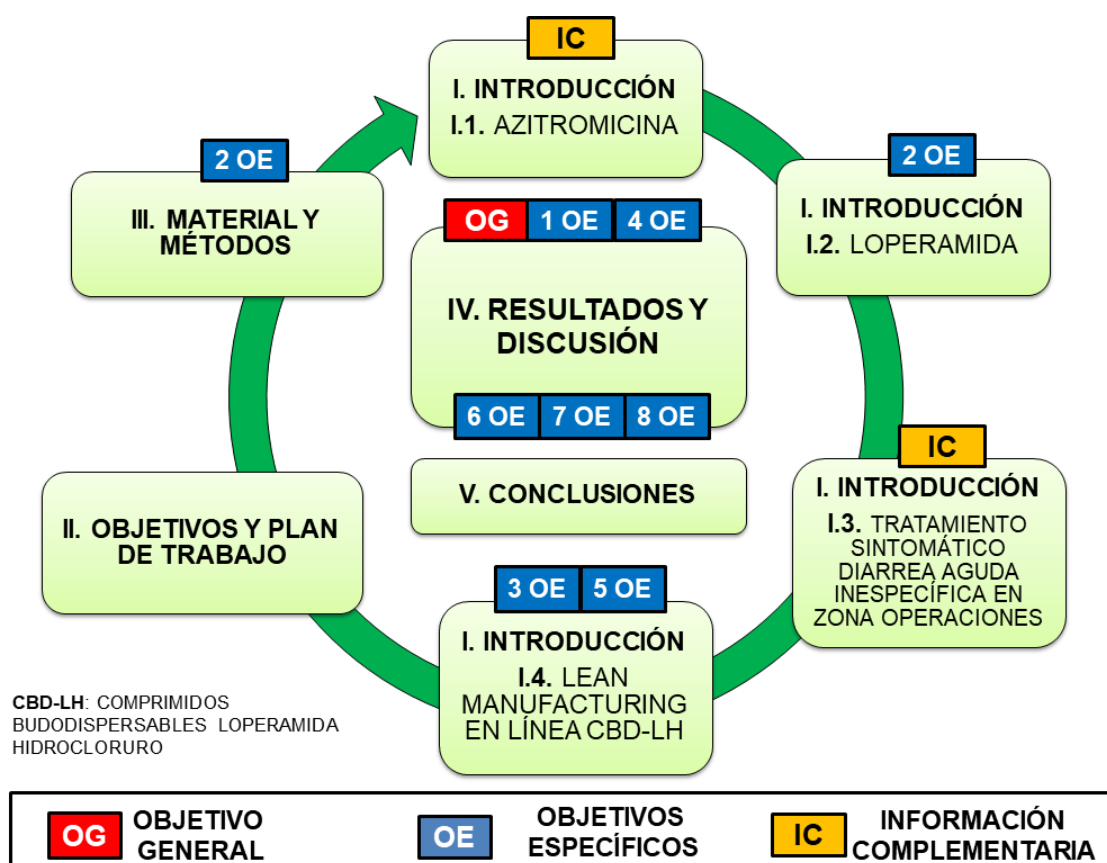


Figura IV.1. Esquema principal Tesis

Los fármacos Loperamida y Azitromicina (AZM) se engloban en el tratamiento terapéutico sintomático de la diarrea aguda inespecífica bajo distintas formas farmacéuticas y por este motivo se ha considerado profundizarlo en el *Capítulo I. Introducción, Apartado I.3.* desde un punto de vista táctico militar que justifica la necesidad de ambos fármacos en la terapéutica mencionada.

Las FFAA disponen de un Petitorio que engloba el arsenal terapéutico considerado básico para la atención a la salud de los miembros de las FFAA en los campos logístico-operativos y asistenciales (1). En este aspecto, el Centro Militar de Farmacia de la Defensa (CEMILFARDEF), integrado en la red Sanitaria Militar, dispone de dos laboratorios operativos (**Figura IV.2**) situados en la localidad de Colmenar Viejo (Madrid) y en Burgos (2).



Figura IV.2. Laboratorios que componen el Centro Militar de Farmacia de la Defensa (CEMILFARDEF)

En cuanto a las principales funciones que desempeña el CEMILFARDEF, representadas de manera esquemática en la **Figura IV.3**, se señalan las actividades de producción, abastecimiento y mantenimiento de recursos sanitarios a la Red Sanitaria Militar y a las organizaciones correspondientes de los ejércitos, realizando cuantas misiones se le encomienden de acuerdo a la legislación vigente y a los convenios suscritos por el Ministerio de Defensa. Conjuntamente, desde el punto de vista docente se trata de un centro de apoyo a la enseñanza, instrucción y adiestramiento para los oficiales farmacéuticos en el ámbito de sus competencias técnicas (2-8). Se considera al CEMILFARDEF como único laboratorio productor de medicamentos adscrito a la Administración General del Estado y es el centro de referencia para la fabricación de medicamentos por causas excepcionales relacionadas con la salud pública, y para la elaboración de antídotos ante agresiones nucleares y químicas (1, 9),

teniendo un amplio abanico de diversas formas farmacéuticas que engloban a antídotos, medicamentos de interés logístico-operativo y asistenciales.



Figura IV.3. Principales funciones del CEMILFARDEF

Desde otro punto de vista, contribuye como parte del eslabón logístico farmacéutico al suministro y almacenamiento de recursos sanitarios, de acuerdo a las directrices de las Normas de Correcta Fabricación y Normas de Correcta Distribución, por lo que tiene la capacidad de almacenamiento considerando el consumo de la población militar, el mantenimiento de las reservas estratégicas del Ministerio de Defensa y las reservas estratégicas del Ministerio de Sanidad. Otra de sus principales funciones, es la de reaccionar frente a emergencias sanitarias como una pieza más del engranaje de la Defensa Nacional. Al hilo de lo mencionado cabe señalar el papel desempeñado por el CEMILFARDEF en territorio nacional tanto al final de la primera década del siglo XXI durante la pandemia de la gripe A (H1N1), como recientemente, en el año 2020, durante la Operación BALMIS en el transcurso de la pandemia ocasionada por el SARS-cov 2 o «*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*» (10-15).

En tal Petitorio están incluidos comprimidos de Loperamida y comprimidos de AZM. Por ello se realiza un desarrollo galénico que incluye el escalado

industrial de un nuevo comprimido bucodispersable de Lopermida hidrocloreto (CBD-LH), que permiten afrontar los problemas ocasionados por episodios de diarrea en zonas hostiles de despliegue táctico de tropas militares, en el que la AZM puede estar indicada en una posible combinación con la Loperamida. Para definir y ahondar la gestión de un proceso de fabricación de CBD-LH, con un prisma del siglo XXI, es necesario abordarlo en un capítulo distinto, el *Capítulo I. Introducción, Apartado 1.4. Aplicación metodología lean manufacturing en una línea de comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto*. Cabe señalar que la AZM no sólo tiene relevancia en un contexto militar logístico-operativo, sino que, se trata de un principio activo que forma parte del abanico de medicamentos que se emplean para tratar la enfermedad COVID-19. La AZM, además de lo expuesto en el *Capítulo I* ha tenido un especial interés para la comunidad científica en el tratamiento de la COVID-19 desde el comienzo de la enfermedad del coronavirus (16-17). En este aspecto el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España considera la Azitromicina como un fármaco imprescindible dentro de la terapéutica expuesta (18, 19). A continuación, se esquematizan los resultados obtenidos y su discusión en la **Tabla IV.1.**

Tabla IV.1. Esquema resultados y discusión

IV.1. Introducción	
IV.2. Comprimido bucodispersable de Loperamida hidrocloreto (CBD-LH)	IV.2.1. CBD-LH: desde etapa de preformulación hasta el escalado industrial. IV.2.2. Métodos de caracterización y cuantificación. IV.2.3. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH. IV.2.4. Métodos de elaboración y ensayos de CBD-LH y su comparación con CBD-LH comercial.
IV.3. Comprimido de Azitromicina DEF (CAZMDEF)	IV.3.1. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CAZMDEF. IV.3.2. Métodos de caracterización farmacotécnica y ensayo de producto terminado en CAZMDEF y CAZMCIV.

IV.2. COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE DE LOPERAMIDA HIDROCLORURO (CBD-LH).

IV.2.1. CBD-LH: Desde etapa de preformulación hasta el escalado industrial.

IV.2.1.1. Preformulación.

Durante las fases iniciales de la preformulación para disponer de un adecuado punto de partida se realizó un exhaustivo análisis del mercado nacional e internacional de los comprimidos bucodispersables para localizar los países donde se dispensan y los laboratorios farmacéuticos responsables.



Figura IV.4. Loperamida DEF 2 mg comprimidos: estuche, blíster y prospecto

Igualmente, se podrán localizar los nichos de mercado global, las entidades que tienen más representatividad y la materia prima empleada, para hacer un estudio comparativo con los excipientes del comprimido Loperamida DEF (véase **Figura IV.4**).

En la **Tabla IV.2** se han resumido los países y laboratorios donde se comercializa tal medicamento (20- 21).

Tabla IV.2. Comprimidos bucodispersables de Loperamida hidroclicuro en el mercado internacional (20-21)

MEDICAMENTO (NOMBRE LOCAL)	PAÍS	LABORATORIO
MODIUM AKUT LINGUAL SCHMELZTABLETTE 2 MG	ALEMANIA	EURIM-PHARM ARZNEIMITTEL GMBH
IMODIUM SCHMELZTABLETTE 2 MG	ALEMANIA	JANSSEN-CILAG GMBH
IMODIUM INSTANT COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	BÉLGICA	JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
SALVACOLINA FLAS COMP. BUCODISPERSABLE 2 MG	ESPAÑA	LABORATORIOS SALVAT
IMODIUM ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	GRECIA	JANSSEN-CILAG AEBE
IMODIUM INSTANT ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	IRLANDA	JANSSEN-CILAG LIMITED
IMODIUM INSTANT COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	LUXEMBURGO	JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
DIACURE ORODISPERGEERBARE TABLET 2 MG	PAÍSES BAJOS	TAXANDRIA PHARMACEUTICA
IMODIUM RAPID COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEL 2 MG	PORTUGAL	JOHNSON & JOHNSON
IMODIUM INSTANT MELTS ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	REIUNO UNIDO	MCNEIL PRODUCTS LTD
DIARRHOEA RELIEF INSTANT MELTS ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	REINO UNIDO	THE BOOTS COMPANY PLC
LOPERA ORODISPERSIBLE TABLET 0.5 MG	REPÚBLICA DE COREA	KWANG DONG PHARM
IMODIUM COMPRIMAT ORODISPERSABIL 2 MG	RUMANÍA	MCNEIL PRODUCTS LIMITED
IMODIUM MUNSÖNDERFALLANDE TABLETT 2 MG	SUECIA	JANSSEN CILAG AB
IMODIUM LINGUAL DIARRHEE AIGUE COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	SUIZA	JANSSEN-CILAG AG
IMODIUM LINGUAL COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	SUIZA	JANSSEN-CILAG AG

De acuerdo a lo observado en el panorama internacional la Loperamida en forma farmacéutica comprimido bucodispersable (CBD) se comercializa en trece países, abarcando el 84,62% de los mismos la empresa multinacional estadounidense *Johnson & Johnson* gracias a sus filiales (*Janssen-Cilag*

GMBH, Johnson & Johnson Consumer, Janssen-Cilag Aebe, Janssen-Cilag Limited, Taxandria Pharmaceutica, Mcneil Products LTD, Mcneil Products Limited, Janssen Cilag AB y Janssen-Cilag AG) (22), mientras que el resto de entidades (Laboratorios Salvat, Eurim-Pharm Arzneimittel GMBH, the Boots Company PLC y Kwng Dong Pharm) abarcan el 15,4% de la totalidad de zona geográfica (20, 21, 22), como queda recogido en la **Figura IV.5**.

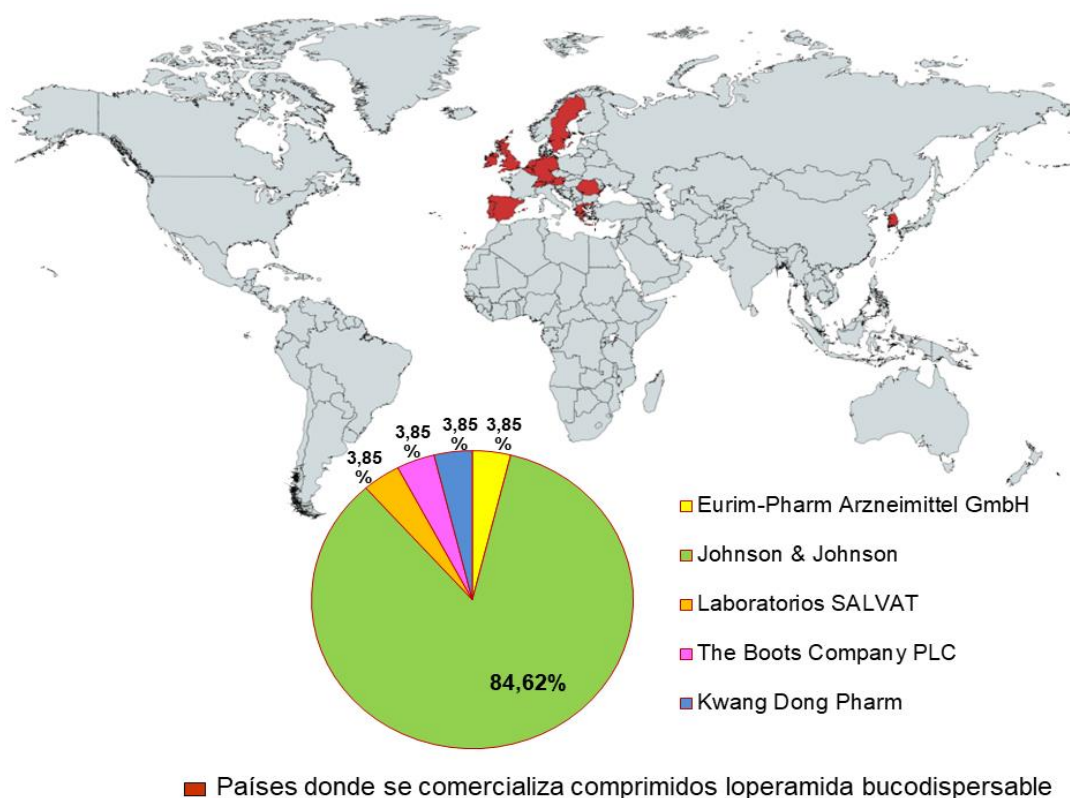


Figura IV.5. Localización geográfica del mercado internacional de comprimidos bucodispersables de Loperamida y sus principales entidades

Por tanto, dada la amplia comercialización de Loperamida bajo la forma farmacéutica CBD de la entidad líder (23-28), se decidió estudiar detenidamente los excipientes de tales medicamentos como se representan en la **Tabla IV.3**. La gelatina puede emplearse como aglutinante en comprimidos (29-30) y en el caso de CBD junto con el manitol son responsables de generar

una matriz altamente porosa (31) al igual que el bicarbonato de sodio (32) que facilita la disgregación del mismo en la cavidad bucal. El manitol podría proporcionar, además, una cristalinidad, aspecto, dureza y adecuadas características organolépticas junto con el aspartamo y el aroma de menta. El bicarbonato de sodio, también denominado hidrogeno de sodio carbonatado, hidrogenocarbonato de sodio, bicarbonato sódico, bicarbonato de soda o carbonato ácido es un compuesto de sólido de color blanquecino y cristalino soluble en agua que actúa a modo de disgregante al generar dióxido de carbono en contacto con ésta provocando efervescencia.

Tabla IV.3. Excipientes medicamentos de la entidad líder (23-28)

MEDICAMENTO (NOMBRE LOCAL)	EXCIPIENTES
IMODIUM AKUT LINGUAL SCHMELZTABLETTE 2 MG	Gelatina, manitol (Ph. Eur.), aspartamo, bicarbonato de sodio, aroma de menta (contiene maltodextrina y levomentol).
IMODIUM INSTANT COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), aroma de menta y bicarbonato de sodio.
IMODIUM INSTANT ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), aroma de menta e hidrogenocarbonato de sodio.
IMODIUM RAPID COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEL 2 MG	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), aroma de menta, bicarbonato de sodio, agua purificada.
IMODIUM COMPRIMAT ORODISPERSABIL 2 MG	Gelatina, manitol, aspartamo (E 951), aroma de menta, hidrógeno de sodio carbonatado.
IMODIUM MUNSÖNDERFALLANDE TABLETT 2 MG	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), sabor (menta), bicarbonato de sodio.

El empleo de los excipientes analizados se tuvo en cuenta a la hora de la selección de los mismos en el impulso de un nuevo CBD-LH, como se verá a lo largo de la presente discusión. En el caso del mercado español, únicamente un candidato de estudio, «SALVACOLINA FLAS 2 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES», presentaba un estatus de autorización (desde el 11 de septiembre de 2017), alcanzando su comercialización durante el desarrollo de la presente Memoria (21). En consecuencia y en virtud a su facilidad de adquisición mediante dispensación en Oficina de Farmacia se tomó como

referencia en el inicio de la preformulación, para comparar sus excipientes con los del comprimido de Loperamida hidrocioruro del Petitorio de Farmacia Militar (comprimido Loperamida DEF), tal como se aprecia en la **Tabla IV.4**. Del mismo modo, como ya se podrá evidenciar, se hizo un estudio comparativo de los CBD de las fórmulas seleccionadas y del CBD comercial mencionado.

Tabla IV.4. Comparativa excipientes comprimidos bucodispersables Loperamida hidrocioruro y comprimido Loperamida DEF

NOMBRE	LAB. TITULAR	API	EXC 1	EXC 2	EXC 3	EXC 4	EXC 5	EXC 6	EXC 7
LOPERAMIDA DEF 2 MG E/20 COMPRIMIDOS	CEMILFAR DEF	LHCI	Estearato magnésico	Celulosa microcrist.	Fosfato cálcico dibásico dihidrato	Talco	-	-	-
SALVACOLINA FLAS 2 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES, 6 E /12 E	LABORATO RIOS SALVAT, S.A.	LHCI	Estearato magnésico (e-572)	Celulosa microcrist. (e-460 i)	Manitol (e-421)	Croscarmelosa sódica	Aspartamo (e-951)	Aroma de anis	Aroma de manzana
LEYENDA: API= ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT; EXC= EXCIPIENTE; LHCI= LOPERAMIDA HIDROCLORURO									

En una primera apreciación entre sendos medicamentos cabe destacar que la relación de excipientes resulta similar diferenciándose fundamentalmente en el ajuste organoléptico que se asume en un comprimido bucodispersable, como son los excipientes manitol, aspartamo, aroma de anís y aroma de manzana (que además enmascaran el sabor amargo de la Loperamida hidrocioruro). Igualmente, el manitol se comporta como un agente diluyente siendo ideal en compresiones directas.

Sin embargo, son de gran interés los excipientes que presentan en común, no sólo por el conocimiento ya adquirido por el CEMILFARDEF, en cuanto a su comportamiento, desde un punto de vista tecnológico, sino por vislumbrar un punto de partida en la formulación del CBD-LH. En el presente caso

presentaron en común la celulosa microcristalina y el estearato magnésico. La primera ejerce una acción aglutinante y diluyente, con propiedades lubricantes y disgregantes, por lo que resultó un candidato ideal, para un CBD por compresión directa, aunque se tuvo en cuenta su higroscopicidad en la adecuada selección del resto de excipientes. Cabe señalar que tal excipiente puede generar un aspecto arenoso a nivel de cavidad bucal debido a la dificultad de que solubilice a 35°C, no obstante, desde un punto de vista militar, priman los costes y rapidez en fabricación y no un aspecto publicitario como pueda ser el de una distinción de la competencia.

En otro orden de ideas, el estearato magnésico, al ser un agente lubricante es ideal para un proceso de compresión directa y, en el caso del comprimido Loperamida DEF, éste palia el carácter abrasivo del fosfato cálcico dibásico dihidrato, que presenta buenas propiedades de compactación y de flujo, aparte de una fractura frágil, que reduce la sensibilidad a la velocidad de deformación, lo que permite una adaptación sencilla del desarrollo galénico a una producción industrial, es decir, el objetivo deseado.

El talco, dadas sus propiedades antiaglomerantes y deslizantes constituye un gran candidato para este tipo de proceso productivo. Por su parte, la croscarmelosa presente en el comprimido comercial resulta un agente de utilidad en procesos por compresión directa siendo compatible con excipientes higroscópicos.

V.2.1.2. Formulación.

En este contexto se desarrollaron, analizaron y estudiaron con especial esmero un total de quince formulaciones de CBD-LH empleándose a lo largo del estudio toda una amalgama de excipientes para la consecución final de las fórmulas seleccionadas: hidrogenofosfato de calcio dihidrato, almidón de maíz, talco, estearato magnésico, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa, sacarina sódica, mentol, extracto de anís, hipromelosa, xilitol, crospovidona, manitol, almidón glicolato sódico tipo A y ciclamato monosódico.

Tabla IV.5. Formulaciones comprimido bucodispersable Loperamida hidrocloreuro durante la etapa de formulación

FORMULA	LOPERAMIDA	HFCd	ALMIDÓN DE MAÍZ	TALCO	ESTEARATO MAGNÉSICO	HC	C S	SACARINA SÓDICA	MENTOL	EXTRACTO ANIS	HPMC	XILITOL	CROSPOLVIDONA	MANITOL	ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	MONOSÓDICO	CICLAMATO	OBJETIVO	FALLOS	FOTOGRAFÍAS	
Nº1 150 mg	1.33 %	89.67 %	5.00 %	3.00 %	1.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	CAPPING + CHIPPING	
Nº2 150 mg	1.33 %	79.67 %	5.00 %	3.00 %	1.00 %	10.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	CAPPING	
Nº3 150 mg	1.33 %	89.67 %	-	3.00 %	1.00 %	-	5.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T + AE	DISGREGACIÓN NÚCLEO CBD-LH	
Nº4 150 mg	1.33 %	86.67 %	-	3.00 %	1.00 %	-	5.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	T + P	CAPPING + P	
Nº5 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	7.50 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	10.00 %	74.84 %	-	-	-	-	-	-	T + P	TEST FRIABILIDAD	
Nº6 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	7.50 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	24.92 %	49.92 %	10.00 %	-	-	-	-	-	T	TEST FRIABILIDAD	
Nº7 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	7.50 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	25.00 %	30.00 %	29.84 %	-	-	-	-	-	T	TEST DISGREGACIÓN	
Nº8 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	15.00 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	25.00 %	22.50 %	29.84 %	-	-	-	-	-	T	TEST DISGREGACIÓN	
Nº9 150 mg	1.33 %	-	15.00 %	3.00 %	1.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	15.00 %	33.34 %	29.00 %	-	-	-	-	-	T	CAPPING + CHIPPING	
Nº10 150 mg	1.33 %	44.42 %	-	3.00 %	3.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	-	-	-	44.42 %	1.50 %	-	-	-	T	TEST DISGREGACIÓN	
Nº11 150 mg	1.33 %	46.17 %	-	-	1.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	-	-	-	46.17 %	3.00 %	-	-	-	% AGSTA	INTERFERENCIA LECTURA HPLC POR SACARINA SÓDICA	
Nº12 150 mg	1.33 %	45.17 %	-	-	1.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	-	-	-	45.17 %	5.00 %	-	-	-	% AGSTA	INTERFERENCIA LECTURA HPLC POR SACARINA SÓDICA	
Nº13 150 mg	1.33 %	45.17 %	-	-	1.00 %	-	-	-	0.33 %	1.00 %	-	-	-	45.17 %	5.00 %	1.00 %	-	-	T	CAPPING	
Nº14 150 mg	1.33 %	42.67 %	-	-	1.00 %	-	-	-	0.33 %	1.00 %	5.00 %	-	-	42.67 %	5.00 %	1.00 %	-	-	T	-	
Nº15 200mg	1.00 %	42.835 %	-	-	1.00 %	-	-	-	0.33 %	1.00 %	5.00 %	-	-	42.835 %	5.00 %	1.00 %	-	-	T	-	

AE= AHORRO ECONÓMICO; CBD-LH= COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE LOPERAMIDA HIDROCLORURO;
 CS= CROSCARMELOSA SÓDICA; HC= HIDROXIPROPIL CELULOSA; HFCd= HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO
 HPMC= HIPROMELOSA; P= PALATABILIDAD; T= TECNOLÓGICO; %AGSTA= %ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A

Sirva la **Tabla IV.5** como guía de referencia para facilitar el seguimiento de los resultados y la discusión de la sucesión de propuestas mencionadas. Una vez analizada la composición de los comprimidos Loperamida DEF y el CBD-LH

comercial, así como los excipientes empleados en los medicamentos de la **Tabla IV.3**, se determinó el peso final del comprimido seleccionando hidrogenofosfato de calcio dihidrato, almidón de maíz, talco y estearato magnésico.

Se tomó como excipiente mayoritario el hidrogeno fosfato de calcio dihidrato y se realizó la compresión de un comprimido placebo compuesto por tal excipiente, en la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508, para calcular el peso final del comprimido empleando la balanza de precisión Mettler Toledo AG245, y calcular, con ello, las cantidades del resto de excipientes de acuerdo a la primera fórmula propuesta (**Tabla IV.5**). Para medir el diámetro y la altura del comprimido resultante se empleó el calibrador Vernier (**Tabla IV.6**).

Tabla IV.6. Peso, diámetro y altura de comprimido placebo hidrogenofosfato de calcio dihidrato

	Peso (mg)	164
	Diámetro (mm)	6
	Altura (mm)	4

En base a los resultados se decidió que el peso final del CBD-LH fuera de 150 mg. Pese a que el comprimido presentaba demasiada altura, tal como se observa en la **Tabla IV.6**, no afectaba al fin perseguido; el cálculo de las cantidades del resto de excipientes. Éstos quedan resumidos en la **Tabla IV.7**.

Una vez conocidas las cantidades de la primera fórmula propuesta, se decidió realizar una mezcla para 100 comprimidos con el fin de ejecutar un estudio de disgregación y dureza, de observar el comportamiento de la mezcla a la hora

de comprimir, de conocer los posibles problemas tecnológicos que pudiesen surgir, y si fuera necesario, de llevar a cabo una modificación de la fórmula.

Tabla IV.7. Cálculos cantidades excipientes CBD-LH «fórmula propuesta nº 1»

MATERIA PRIMA		PORCENTAJE (%)	CANTIDAD TEÓRICA (mg)
PRINCIPIO ACTIVO	Loperamida hidrocloreuro	1,33	2
EXCIPIENTES	Estearato magnésico	1	1,5
	Talco	3	4,5
	Almidón	5	7,5
	Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato	89,67	134,5
TOTAL		100	150

Simulando las condiciones de un mezclador en V se estableció el siguiente orden de mezclado:

- 1º) API-almidón-hidrogenofosfato de calcio dihidrato (A).
- 2º) Estearato magnésico-talco (B).
- 3º) (B) sobre (A).

Como se puede apreciar, se formalizó una primera mezcla del API con el excipiente mayoritario, una segunda mezcla de los excipientes minoritarios y, en último lugar, un proceso de mezclado con sendas mezclas. Las cantidades necesarias se pesaron en una balanza de precisión Mettler Toledo AG245.

Los datos para el cálculo de las cantidades necesarias de API y de excipientes de la primera fórmula, propuesta para 100 comprimidos bucodispersables, aparecen en la **Tabla IV.8**. Una vez obtenida la mezcla, se elaboraron los primeros comprimidos bucodispersables, empleando la máquina de comprimir

excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508, así como punzones de 4 mm de diámetro, biconvexos y sin ranura.

Tabla IV.8. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 1»

MATERIA PRIMA		PESO (g)	
		CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL
PRINCIPIO ACTIVO	Loperamida hidrocloruro	0,2000	0,2040
EXCIPIENTES	Estearato magnésico	0,1500	0,1506
	Talco	0,4500	0,4511
	Almidón	0,7500	0,7517
	Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato	13,4500	13,4505
TOTAL		15,0000	15,0079

Se obtuvieron los dos primeros comprimidos, con un peso de 0,1485 g y 0,1418 g, y se aumentó la presión en la búsqueda de un peso más próximo al objetivo del comprimido (150 mg). Con una presión de ≈ 5 , en la escala Bonals, se obtuvo un peso de 0,1529 g, y en el otro, se encontró un fenómeno de «*capping*», lo que era un indicativo de necesidad para añadir un aglutinante. A pesar de ello, se decidió elaborar 6 comprimidos bucodispersables a presión de ≈ 5 (escala Bonals), y realizar un primer ensayo de disgregación (**Tabla IV.9**).

Como se puede apreciar en la **Tabla IV.9**, algunos de los comprimidos sufrieron otro fenómeno distinto, descamaciones en la superficie o en los bordes de los comprimidos conocido en inglés como «*chipping*» o **descamado en los bordes** (marcado en color rojo), asociado con baja compactabilidad de la mezcla, gránulos resacos, exceso de aglutinante, defecto de lubricante o escasa fuerza en los punzones.

Tabla IV.9. CBD-LH «fórmula propuesta nº1»: pesos, ensayo disgregación y errores tecnológicos

Nº COMPRIMIDO	PESO (g)	DISGREGACIÓN
1	0,1481	< 10 s en los 6 comprimidos.
2	0,1424	
3	0,1426	
4	0,1503	
5	0,1443	
6	0,1433	
MEDIA	0,1451	



De tal forma, con esta primera fórmula se obtuvo un adecuado ajuste del peso del comprimido, así como, de los porcentajes de los excipientes y se decidió emplear para la siguiente fórmula propuesta hidroxipropilcelulosa (Klucel G) a un 10%. Con el fin de economizar materia prima se tomaron 3 g de la mezcla obtenida de la «fórmula propuesta nº 1» para incorporar el 10% del nuevo excipiente. Para ello se llevaron a cabo los cálculos apropiados y se pesaron 0,3052 g de hidroxipropilcelulosa y se mezclaron con 2,7196 g de la mezcla mencionada con la que se elaboraron 19 comprimidos empleando la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508 con punzones de 6 mm. Tal como se puede apreciar en la **Figura IV.6** no se detectaron los defectos tecnológicos acontecidos en la primera fórmula. Los datos de tales comprimidos se enumeran en la **Tabla IV.10**.



Figura IV.6. Comprimidos «fórmula propuesta nº 2»

El comprimido nº 1 de la «fórmula propuesta nº 2» se desvió un 5,02% mientras que el nº 12 se desvió un 5,01% respecto a la media, ambos señalados en color naranja en la **Tabla IV.10**.

Tabla IV.10. Pesos CBD-LH «fórmula propuesta nº 2»

COMPRIMIDO	PESOS (g)	COMPRIMIDO	PESOS (g)
1	0,1330	11	0,1383
2	0,1348	12	0,1467
3	0,1393	13	0,1403
4	0,1381	14	0,1394
5	0,1347	15	0,1416
6	0,1411	16	0,1417
7	0,1435	17	0,1362
8	0,1392	18	0,1410
9	0,1414	19	0,1389
10	0,1391		
		MEDIA	0,1394
		DESVIACIÓN ± 5%	0,1324 - 0,1464

Por otro lado, los valores de diámetro, altura, dureza y disgregación se recogen en la **Tabla IV.11**.

Tabla IV.11. Datos generales CBD-LH «fórmula propuesta nº 2»

DIÁMETRO (mm)	ALTURA (mm)	DUREZA (escala Bonals)	DISGREGACIÓN (segundos)
6	0,32	11	16

En base a los resultados se decidió realizar la misma operación empleando punzones de 7 mm ranurados, es decir, los más próximos a los que se emplearán en la producción industrial (8 mm ranurados). No obstante, se produjo de nuevo «capping» aunque esta vez se generó una separación laminar superficial facilitada por la ranura del punzón pudiéndose observar en la **Figura IV.7.**

**Figura IV.7.** Fallo tecnológico «fórmula propuesta nº 2»

Para tratar de solventar este problema se decidió aumentar ligeramente la cantidad de hidrogenofosfato de calcio dihidrato (de un 79,67% a un 89,67%), dada sus buenas propiedades de compactación, en sustitución de la hidroxipropil celulosa (además, ésta última tiene un precio económicamente superior) y, desde otra perspectiva, sustituir el almidón de maíz por el superdisgregante croscarmelosa (a un 5,00%), compatible con procesos de compresión directa, siendo el resto de la formulación, Loperamida hidrocloreto (1,33%), talco (3,00%) y estearato magnésico (1,00%). Se compuso una

mezcla para 20 comprimidos con el orden y los tiempos de mezclado simbolizados en la **Tabla IV.12**.

Tabla IV.12. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 3»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO
A	CROSCARMELOSA + LOPERAMIDA HIDROCLORURO		3 MINUTOS
B	A + HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO		3 MINUTOS
C	A + B		3 MINUTOS
D	TALCO + ESTEARATO MAGNÉSICO		2 MINUTOS
E	C + D		3 MINUTOS

Los pesos obtenidos durante las pesadas de la materia prima señalada están representados en la **Tabla IV.13**.

Tabla IV.13. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 3»

MATERIA PRIMA	PESO (g)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL
CROSCARMELOSA	0,15	0,1506
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	2,69	2,6909
TALCO	0,09	0,0922
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,03	0,0370
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	0,04	0,0413

La fase de compresión se llevó a cabo en una presión 7 en la escala Bonals y en los comprimidos obtenidos (**Figura IV.8, A**) no se observaron defectos tecnológicos con respecto a los detectados en la formulación anterior. Por lo cual, antes de realizar cualquier ensayo farmacotécnico se decidió estudiar su comportamiento en cuanto a disgregación se refiere mediante ensayos de disgregación con saliva artificial.

En este sentido, se hizo un estudio comparativo con los comprimidos obtenidos de la «fórmula propuesta nº 3» y los comprimidos ranurados de la «fórmula propuesta nº 2» (**Figura IV.8, B**), que no presentaban fallos tecnológicos para conocer el cambio cualitativo más importante entre ambas, determinar cómo afecta la presencia/ausencia del superdisgregante croscarmelosa en uno de los elementos clave que define a todo CBD, la disgregación en la cavidad bucal.

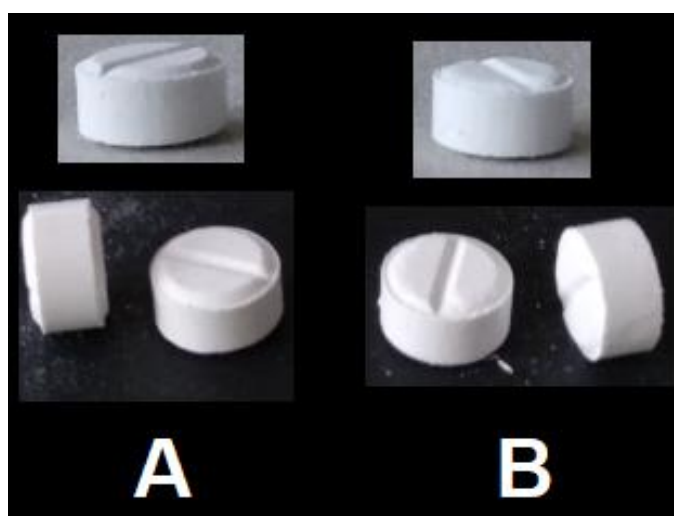


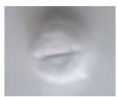
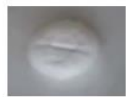






























Figura IV.8. CBD-LH «fórmula propuesta nº 2» (**B**) y «fórmula propuesta nº 3» (**A**)

En cuanto a su apariencia, los CBD de la «fórmula propuesta nº 3» presentaban un mejor aspecto tras su compresión siendo su superficie más brillante y nítida, lo cual evidencia a priori, un adecuado rumbo en la búsqueda de la formulación ideal con las modificaciones mencionadas entre las propuestas. Se llevaron a cabo tres ensayos de disgregación por cada tipo de

formulación empleando saliva artificial en las siguientes condiciones: placa Petri con 30 mL de saliva artificial a 35°C y placa Petri con 10 mL de saliva artificial a 35°C.

Tabla IV.14. Ensayo estático disgregación en saliva artificial fórmulas «propuestas nº 2» y «nº 3»

TIEMPO (segundos)	FÓRMULA PROPUESTA Nº2		FÓRMULA PROPUESTA Nº3	
	Placa 30 ml	Placa 10 ml	Placa 30 ml	Placa 10 ml
5				
10				
20				
30				
40				
50				
60				
70				

En este caso el ensayo se realizó sin simular los movimientos de la cavidad bucal por lo que la disgregación se produjo en un estado estático de las placas tal como se observa en la anterior **Tabla IV.14**. En términos generales los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 2» se disgregan de manera homogénea perdiendo la integridad de su núcleo en condiciones estáticas, entre los 40-50

segundos tanto en 30 mL como en 10 mL, lo cual es un buen indicativo de la correcta disgregación en forma y tiempo. En los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 3» se evidenció a los 10 segundos una disgregación casi total gracias a la incorporación del supedisgregante croscarmelosa. No obstante, no se produjo disgregación total del núcleo central, sirva el detalle de la **Figura IV.9.**



Figura IV.9. Disgregación en saliva artificial CBD-LH «fórmula propuesta nº 3»

Por otro lado, en ambas formulaciones se evidencia una adecuada disgregación incluso con una menor cantidad de saliva artificial por lo que es de especial interés ante una situación peor, como la sequedad bucal en situación estática. Al mismo tiempo, en los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 3» se evidencia una disgregación en un menor espacio. La generación de un cilindro central del núcleo del CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 3» probablemente se deba al exceso de hidrogenofosfato de calcio dihidrato de acuerdo a sus propiedades no higroscópicas que impide la penetración del agua. Sin embargo, los excipientes seleccionados fueron acordes a la forma farmacéutica deseada y se tuvo en cuenta que el porcentaje de tal diluyente iría disminuyendo en la medida que se incrementasen los excipientes saborizantes y aromatizantes en su próxima incorporación para la «fórmula propuesta nº 4». Por todo ello, el objetivo con esta nueva fórmula no sólo fue el de conseguir

unos resultados óptimos de disgregación, sino el de obtener unas adecuadas características organolépticas. Para ello, se estudió la posible incorporación a la formulación de los excipientes aspartamo, mentol y extracto de anís, a un 1,00% cada uno. Tanto el aspartamo como el mentol son excipientes empleados en la entidad líder (véase **Tabla IV.3**). De acuerdo al CBD-LH comercializado español (**Tabla IV.4**) se emplea aspartamo, aroma de anís, aroma de manzana y manitol. Éste último tiene un uso común como diluyente y también mejora las cualidades organolépticas del CBD al generar una sensación de dulzor. Por todo ello, se decidió combinar mentol, extracto de anís y sacarina sódica. La «fórmula propuesta nº 4» contiene Loperamida hidroclicuro (1,33%), hidrogenofosfato de calcio dihidrato (86,67%), croscarmelosa (5,00%), talco (3,00%), estearato magnésico (1,00%), sacarina sódica (1,00%), mentol (1,00%) y aroma de anís (1,00%).

Tabla IV.15. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 4»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA		TIEMPO
A	CROSCARMELOSA + LOPERAMIDA HIDROCLORURO	3 MINUTOS
B	ADITIVOS * * Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís	2 MINUTOS
C	A + B	3 MINUTOS
D	C + HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	5 MINUTOS
E	TALCO + ESTEARATO MAGNÉSICO	2 MINUTOS
F	D + E	1 MINUTO

Se formalizaron las pesadas correspondientes para elaborar 30 CBD placebo de acuerdo a la **Tabla IV.16**. El nuevo proceso de mezclado, con la incorporación de los nuevos excipientes se realizó de acuerdo a la **Tabla IV.15**, obviando la adición del principio activo.

Tabla IV.16. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 4»

MATERIA PRIMA	PESO (g)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL
CROSCARMELOSA	0,2250	0,2249
HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	3,9600	3,9002
TALCO	0,1350	0,1354
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,0450	0,0454
SACARINA SÓDICA	0,0450	0,0464
MENTOL	0,0450	0,0461
EXTRACTO DE ANÍS	0,0450	0,0451
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	-	-

Nota: los 60 mg del API fueron sustituidos por el excipiente mayoritario, es decir, por hidrogenofosfato de calcio dihidrato.

Como se puede observar la mezcla teórica se basó en la mezcla inicial de los componentes minoritarios, en un primer paso Loperamida hidrocloreuro se mezclaría con el superdisgregante croscarmelosa (es decir, un 6,33%), posteriormente se le adicionó la mezcla de los aditivos sacarina sódica, mentol y extracto de anís (3,00%). A continuación, se mezcló con el componente mayoritario, es decir, el diluyente, hidrogenofosfato de calcio dihidrato (86,67%) para finalmente, incorporar en la etapa la mezcla de talco y estearato magnésico (4,00%). Este criterio de mezclar los componentes minoritarios se aplicó a lo largo de todos los procesos de mezclado en todas y cada una de las fórmulas propuestas, como se verá a lo largo del presente estudio.

La fase de compresión se acometió a una presión 7 en la escala Bonals y en algunos CBD obtenidos se observó de nuevo el mismo fallo tecnológico, «capping» (**Figura IV.10, C**) acontecido en la «fórmula propuesta nº 2» lo que supuso un replanteamiento de la fórmula. No obstante, con aquellos CBD placebo que presentaron un aspecto idóneo (**Figuras IV.10, A, B**) se realizó, por un lado, un ensayo de disgregación en saliva artificial con las mismas

condiciones que la fórmula propuesta anterior y, por otro lado, un estudio de la palatabilidad en la cavidad bucal.

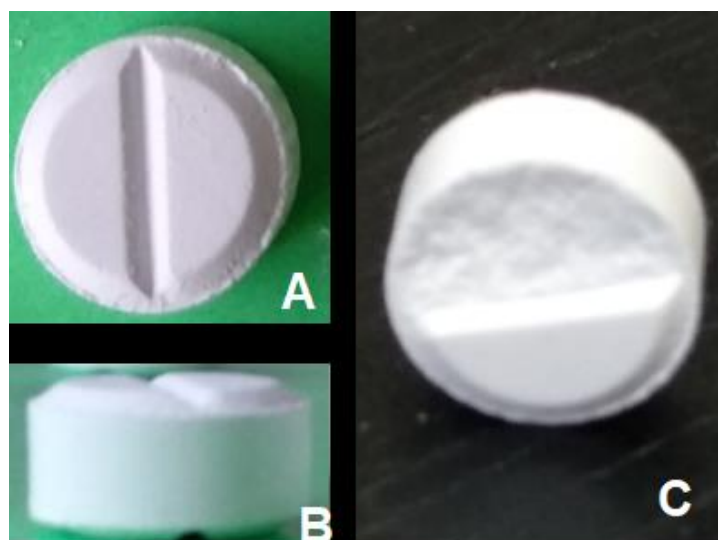


Figura IV.10. CBD placebo «fórmula propuesta nº4» sin presencia de fallo tecnológico (A, B) y con evidencia de «capping» (C)

El ensayo de disgregación en saliva artificial (**Tabla IV.17**) obtuvo unos resultados satisfactorios puesto que todos los CBD, tanto en 30 mL como en 10 mL se disgregaron por completo entre los 10 y 15 s.

Tabla IV.17. Ensayo estático disgregación en saliva artificial «fórmula propuesta nº 4»

TIEMPO (segundos)	FÓRMULA PROPUESTA Nº4	
	Placa 30 ml	Placa 10 ml
5		
10		
15		
20		

Tabla IV.18. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 5»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO
A	CROSCARMELOSA + LOPERAMIDA HIDROCLORURO	3 MINUTOS	
B	ADITIVOS *	2 MINUTOS	
* Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís			
C	A + B	3 MINUTOS	
D	C + HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA	5 MINUTOS	
E	D + XILITOL	5 MINUTOS	
F	TALCO + ESTEARATO MAGNÉSICO	2 MINUTOS	
G	E + F	1 MINUTO	

En cuanto a su palatabilidad presentaron un excesivo sabor a mentol que no permitía detectar adecuadamente el extracto de anís. El tiempo de disgregación en boca fue similar, de unos 20 segundos aproximadamente, al ensayo en saliva artificial realizado previamente. Con el fin de evitar el defecto de los CBD-LH tras compresión, se decidió sustituir el hidrogenofosfato de calcio dihidrato (86,67%) por xilitol (74,84%) y por hidroxipropil metil celulosa (10,00%) e incrementar el porcentaje de croscarmelosa (de un 5,00% a un 7,50%). Asimismo, se disminuyó el mentol (de un 1,00% a un 0,33%) siendo el resto, talco (3,00%), estearato magnésico (1,00%), sacarina sódica (1,00%), extracto de anís (1,00%) y, por último, Loperamida hidrocloreuro (1,33%). Con ello se confeccionó la «fórmula propuesta nº 5» y el proceso de mezclado se

realizó de acuerdo a la mezcla teórica planteada (**Tabla IV.18**) obviando la incorporación del principio activo ya que en un primer momento se planteó realizar CBD placebo como la anterior fórmula. En la **Tabla IV.19** se indican las pesadas para la posterior compresión de 60 CBD-LH placebo.

Tabla IV.19. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 5»

MATERIA PRIMA	PESO (g)		
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH PLACEBO	CANTIDAD REAL CBD-LH
CROSCARMELOSA	0,6750	0,6756	0,6782
HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA	0,9000	0,8846	0,8945
XILITOL	6,7400	6,7300	6,7407
TALCO	0,2700	0,2667	0,2798
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,0900	0,0903	0,0912
SACARINA SÓDICA	0,0900	0,0900	0,0908
MENTOL	0,02900	0,0303	0,0293
EXTRACTO DE ANÍS	0,0900	0,0885	0,0890
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	0,1200	-	0,1205

Dado el cambio del excipiente mayoritario, la fase de compresión se verificó a 6 en la escala Bonals y en los CBD-LH placebo no se detectaron los errores tecnológicos acontecidos en las formulaciones anteriores (**Figura IV.11**).



Figura IV.11. CBD placebo «fórmula propuesta nº 5»

Esta vez no se hizo un ensayo de disgregación en saliva artificial. Únicamente un estudio de disgregación en la cavidad bucal con 6 comprimidos de manera individual y una evaluación de su palatabilidad. El resultado resultó satisfactorio puesto que los comprimidos se disgregaron en unos 20 segundos aproximadamente. Para evaluar su palatabilidad se comparó la misma con la de los CBD placebo de la «fórmula propuesta nº 4» en 6 sujetos y el 100% de los mismos seleccionaron la «fórmula propuesta nº 5» como la más idónea por lo que se evidenció la proporción adecuada de mentol (0,33%) y extracto de anís (1,00%), la cual se mantuvo hasta la consecución de las fórmulas seleccionadas. Además, el carácter edulcorante del xilitol, compuesto mayoritario, contribuyó a la mejora de la misma. En este punto, se pesaron los componentes de la «fórmula propuesta nº 5» expresados en la **Tabla IV.19** para la consecución de 60 CBD-LH y se aplicó del mismo modo una presión de 6 en la escala Bonals. Los CBD-LH (**Figuras IV.12, A, B**) no presentaron problemas tecnológicos aparentes, pese a lo cual, exhibieron un aspecto mate, no brillante y rugoso en su superficie (**Figura IV.12, B**). Se decidió someter 6 unidades a una leve fricción en las paredes de un Erlenmeyer, bajo un suave movimiento de agitación. Ninguna de las unidades mantuvo una integridad tal que permitiera cumplir un posible ensayo de friabilidad (**Figura IV.12, C**).



Figura IV.12. CBD-LH «fórmula propuesta nº5» (**A, B**), detalle superficie (**B**) y falta integridad (**C**)

Ello se debe a la excesiva cantidad del diluyente xilitol la cual no contribuye a mantener una adecuada integridad del CBD. Para corregir este defecto se decidió disminuir la cantidad de xilitol (de un 74,84% a un 49,92%), aumentar ligeramente la hidroxipropil metil celulosa (de un 10% a un 24,92%) y añadir el disgregante crospovidona (10,00%) con el fin de mantener los buenos resultados que hasta el momento se obtuvieron con las fórmulas anteriores siendo el proceso de mezclado según lo especificado en la **Tabla IV.20**.

Tabla IV.20. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 6»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO
A	CROSCARMELOSA + LOPERAMIDA HIDROCLORURO		3 MINUTOS
B	CROSPVIDONA + HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA		2 MINUTOS
C	A + B		2 MINUTOS
D	ADITIVOS *		2 MINUTOS
* Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís			
E	C + D		2 MINUTOS
F	E + XILITOL		5 MINUTOS
G	TALCO + ESTEARATO MAGNÉSICO		2 MINUTOS
H	F + G		1 MINUTO

Con estas nuevas perspectivas, de acuerdo a la **Tabla IV.21** se pesaron las materias primas de la «fórmula propuesta nº 6» con el objetivo de comprimir 60 CBD-LH.

Tabla IV.21. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 6»

MATERIA PRIMA	PESO (g)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH
CROSCARMELOSA	0,6750	0,6753
HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA	2,2400	2,2407
CROSPVIDONA	0,9000	0,1214
XILITOL	4,4900	4,4912
TALCO	0,2700	0,2768
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,0900	0,0951
SACARINA SÓDICA	0,0900	0,0905
MENTOL	0,0300	0,0304
EXTRACTO DE ANÍS	0,0900	0,0906
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	1,1200	0,1214

Los CBD-LH obtenidos expuestos en la **Figura IV.13** presentaron un aspecto similar a la anterior formulación.

**Figura IV.13.** CBD-LH «fórmula propuesta nº6» (A, B) y detalle superficie (B)

En el presente caso se realizaron los siguientes ensayos: dimensiones, uniformidad de masa (**Tabla IV.22**) y friabilidad. Ninguna de las 20 unidades estudiadas se desvía de la masa media en un porcentaje más elevado que el porcentaje de desviación de 7,50%, con una desviación media de 3,21%, alcanzando un máximo de 6,84% y un mínimo de 0,19%. Luego cumplen el

ensayo de uniformidad de masa obteniendo una masa media de 216,2 mg siendo su valor máximo de 229,10 mg y su valor mínimo de 202,00 mg.

Tabla IV.22. Dimensiones y uniformidad de masa «fórmula propuesta nº 6»

UNIDADES CBD-LH	DIMENSIONES (mm)		UNIFORMIDAD DE MASA	
	ALTURA	LONGITUD	PESO (g)	DESVIACIÓN ABSOLUTO (VALOR)
1	4,90	7,05	0,21530	0,70
2	5,02	7,05	0,21900	1,01
3	4,90	7,10	0,22450	3,54
4	5,00	7,10	0,21350	1,53
5	4,80	7,05	0,20770	4,21
6	4,80	7,05	0,20890	3,65
7	4,80	7,05	0,21080	2,78
8	4,95	7,10	0,20970	3,28
9	5,00	7,10	0,20430	5,77
10	4,85	7,10	0,20200	6,84
11	-	-	0,20990	3,19
12	-	-	0,2178	0,45
13	-	-	0,21640	0,19
14	-	-	0,22820	5,25
15	-	-	0,22910	5,66
16	-	-	0,22890	5,57
17	-	-	0,22700	4,70
18	-	-	0,2177	0,41
19	-	-	0,21940	1,19
20	-	-	0,22630	4,37
VALOR PROMEDIO	4,89	7,07	0,21682	3,21
VALOR MÁXIMO	5,02	7,10	0,22910	6,84
VALOR MÍNIMO	4,80	7,05	0,20200	0,19

Con ello, distan de los 150 mg teóricos, pero si es un dato prometedor de cara al estudio de friabilidad ya que todos presentan una adecuada uniformidad de masa y no se producirían movimientos anómalos en tal ensayo que enmascare una no calidad del CBD-LH.

De las 10 unidades estudiadas se obtuvo una altura promedio de 4,89 mm, siendo el valor máximo de 5,02 mm y el valor mínimo 4,80 mm. Finalmente, de las mismas se obtuvo una longitud promedio de 7,07 mm, siendo el valor máximo 7,10 mm y el valor mínimo 7,05 mm.

Con los datos recabados se llevó a cabo el ensayo de friabilidad obteniendo un peso inicial de 6,5216 g y un peso final de 6,3240 g. Por tanto, la pérdida obtenida fue de 3,03% y, en consecuencia, se obtuvo un no cumplimiento lo cual evidenció la sospecha inicial en el estudio visual de los CBD-LH. En base a lo expuesto se decidió aumentar el porcentaje de croscarmelosa (de un 10,00% a un 29,84%), disminuir el de xilitol (de un 49,92% a un 30,00%) siendo ambas las modificaciones más significativas de la «fórmula propuesta nº 7». Se llevó a cabo la determinación del peso de 100 CBD-LH, los cuales se exponen en la **Tabla IV.23** de acuerdo al proceso de mezclado explicado en la anterior **Tabla IV.20**.

Tabla IV.23. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 7»

MATERIA PRIMA	PESO (g)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH
CROSCARMELOSA	1,2500	1,1259
HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA	3,7500	3,7500
CROSPROVIDONA	4,4760	4,4759
XILITOL	4,5000	4,5248
TALCO	0,4500	0,4538
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,1500	0,1518
SACARINA SÓDICA	0,1500	0,1505
MENTOL	0,0490	0,0457
EXTRACTO DE ANÍS	0,1500	0,1551
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	0,2000	0,2026

Los CBD-LH, con presión 6 en la escala Bonals presentaron un aspecto algo más brillante (**Figura IV.14**) siendo significativa la altura de los mismos, inferior al de la formulación anterior, en la búsqueda del peso medio ideal de 150 mg.

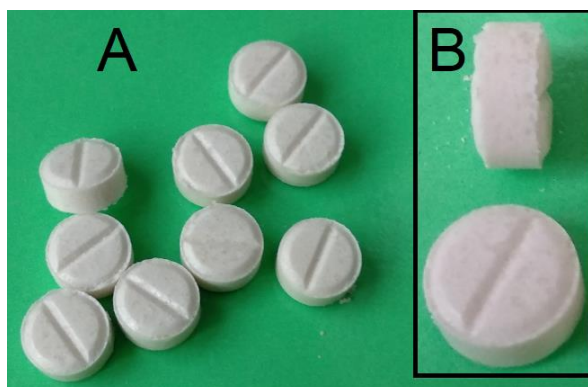


Figura IV.14. CBD-LH «fórmula propuesta nº 7» (A, B) y detalle superficie (B)

Se llevó a cabo directamente un ensayo de friabilidad a partir del peso inicial 6,5972 g, con un total de 42 unidades, es decir, el peso medio de 42 CBD-LH fue de 157,08 mg, aproximadamente. El peso medio fue más aproximado a los 150 mg que el peso medio de la formulación anterior debido al ajuste del punzón inferior. No obstante, ello no afecta al fin perseguido en torno a la corrección de los defectos tecnológicos cosechados hasta el momento.

El peso final tras el ensayo fue de 6,5322 g, es decir, se produjo una pérdida del 0,99% por lo que cumplió ajustadamente el ensayo al ser inferior al 1,00%. En este sentido, se llevó a cabo un nuevo ensayo de friabilidad tomando 42 CBD-LH con un peso inicial de 6,6094 g (peso medio 157,37 mg) y el peso final de 6,5472 g. Esto supuso una pérdida de 0,94%, un resultado mejor que el anterior, pero con la misma tendencia de estar ajustado en el límite del cumplimiento.

Se efectuó un ensayo de disgregación de acuerdo a lo especificado en la Real Farmacopea Española 2.9.1., sin embargo, el resultado no fue satisfactorio debido a que no se disgregó el núcleo central del CBD-LH (**Figuras IV.15, A y B**). La crospovidona en contacto con el agua generó un gel (**Figura IV.15, C**) que provocó el hinchamiento de la matriz del CBD-LH y la posterior erosión, que se produjo por desprendimiento superficial, sin disgregar totalmente debido

a una insuficiente cantidad de disgregante y una cantidad excesivamente alta de aglutinante.

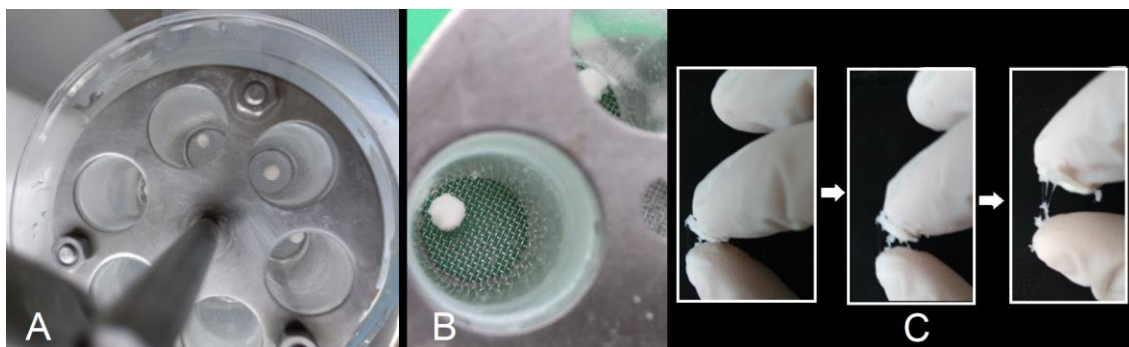


Figura IV.15. Ensayo disgregación «fórmula propuesta n°7» (A, B). Detalle gelificación núcleo (C)

En esta línea de argumentación se llevó a cabo un ensayo de disgregación empleando saliva artificial (**Figura IV.16**), para consolidar la evidencia en las siguientes condiciones: 30 mL saliva artificial, temperatura 35°C y movimientos repetitivos simulando la cavidad bucal.

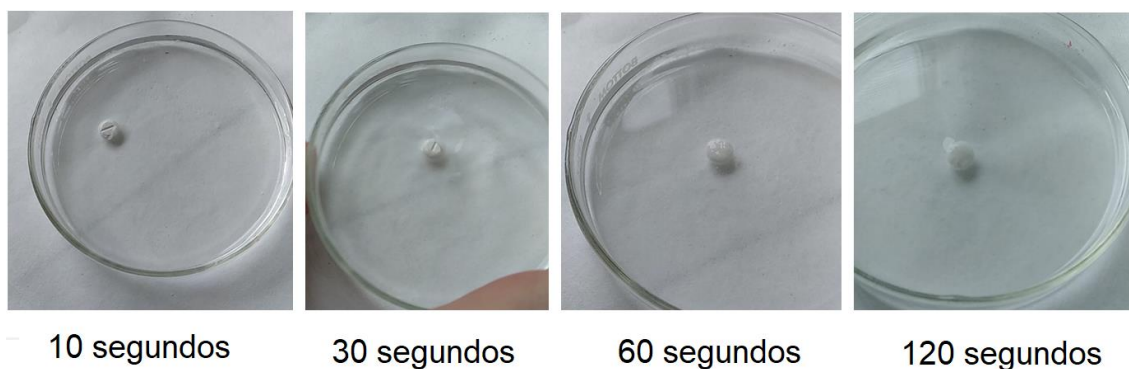


Figura IV.16. Ensayo disgregación en saliva artificial «fórmula propuesta n° 7»

Entre los 40-60 s se generó una matriz gelificada la cual ya no se disgregó en el siguiente minuto de estudio. Por ello, se hizo necesario cambiar la matriz en una nueva fórmula, no sólo para corregir el problema de la disgregación, sino para mejorar la friabilidad de los CBD-LH. La solución fue aumentar el

disgregante, la croscarmelosa (de un 7,50% a un 15,00%) y disminuir el diluyente xilitol (de un 30,00% a un 22,50%), manteniendo el porcentaje del disgregante crospovidona. Con la consecución de esta nueva fórmula, la correspondiente a la «fórmula propuesta nº 8», se llevó a cabo nuevamente, las pesadas de materia prima (**Tabla IV.24**) correspondientes a 60 unidades de CBD-LH placebo, con el fin de comprobar la disgregación en la cavidad bucal.

Tabla IV.24. Pesadas materia prima CBD-LH placebo «fórmula propuesta nº 8»

MATERIA PRIMA	PESO (g)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH PLACEBO
CROSCARMELOSA	1,3500	1,3521
HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA	2,2500	2,2503
CROSPROVIDONA	2,6856	2,6879
XILITOL	2,0250	2,0257
TALCO	0,2700	0,2706
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,0900	0,0921
SACARINA SÓDICA	0,0900	0,0910
MENTOL	0,0294	0,0300
EXTRACTO DE ANÍS	0,0900	0,0894

La disgregación en la cavidad bucal de los CBD-LH placebo se produjo en torno a los 90 s, presentando, además, una agradable palatabilidad. La acción de la crospovidona, pese a suplir la sensación terrosa sigue generando un gel por lo que podrían aumentar las probabilidades de que el paciente ingiriera tal matriz gelificada antes de su total disgregación. Aparte de que no cumplieron el ensayo de disgregación marcado en la RFE 2.9.1. (33).

Se presentó, por tanto, un punto de inflexión ya que cuando se mejoraba la palatabilidad, por un lado, se empeoraba la disgregación y la friabilidad del CBD-LH por otra, y viceversa. En consecuencia, se decidió cambiar el superdisgregante croscarmelosa (15,00%) por almidón de maíz (15,00%),

disminuir el aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa (de un 25,00% a un 15,00%), disminuir ligeramente el disgregante crospovidona (de un 29,84% a un 29,00%) y aumentar ligeramente el diluyente xilitol (de un 22,50% a un 33,34%).

Con estas nuevas directrices se llevó a cabo una nueva pesada de materia prima para 1000 CBD-LH placebo, que queda expuesta en la **Tabla IV.25**.

Tabla IV.25. Pesadas materia prima CBD-LH placebo «fórmula propuesta nº 9»

MATERIA PRIMA	PESO (GRAMOS)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH PLACEBO
ALMIDÓN DE MAÍZ	22,5000	22,5100
HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA	22,500	22,5056
CROSPVIDONA	43,5000	43,5227
XILITOL	50,0000	50,0206
TALCO	4,5000	4,5015
ESTEARATO MAGNÉSICO	1,5000	1,5182
SACARINA SÓDICA	1,5000	1,508
MENTOL	0,5000	0,5012
EXTRACTO DE ANÍS	1,5000	1,4759

El orden de mezclado se produjo de acuerdo a la **Tabla IV.26** y con una presión de 5 en la escala Bonals se obtuvieron los CBD-LH placebo (**Figura IV.17, A**). Algunos de ellos presentaron defectos tecnológicos como los acontecidos en formulaciones anteriores, se decidió llevar a cabo un ensayo de friabilidad con un peso inicial de 6,4734 g en un total de 39 unidades, es decir, el peso medio del CBD-LH placebo fue de 165,98 mg, aproximadamente. Como era presumible, se produjeron deterioros en los comprimidos sometidos a tal ensayo en distinto grado de magnitud (**Figuras IV.17, B, C**). Se decidió retomar el hidrogenofosfato de calcio dihidrato, empleado por última vez en la «fórmula propuesta nº 4», pero esta vez, en un porcentaje inferior (en lugar de un 86,67% un 44,42%). Por otro lado, se omitió tanto el empleo del almidón de maíz como el de xilitol y crospovidona.

Tabla IV.26. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 9»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO
A	ALMIDÓN DE MAÍZ + LOPERAMIDA HIDROCLORURO		3 MINUTOS
B	CROSPROVIDONA + HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA		2 MINUTOS
C	A + B		2 MINUTOS
D	ADITIVOS * * Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís		2 MINUTOS
E	C + D		2 MINUTOS
F	E + XILITOL		5 MINUTOS
G	TALCO + ESTEARATO MAGNÉSICO		2 MINUTOS
H	F + G		1 MINUTO

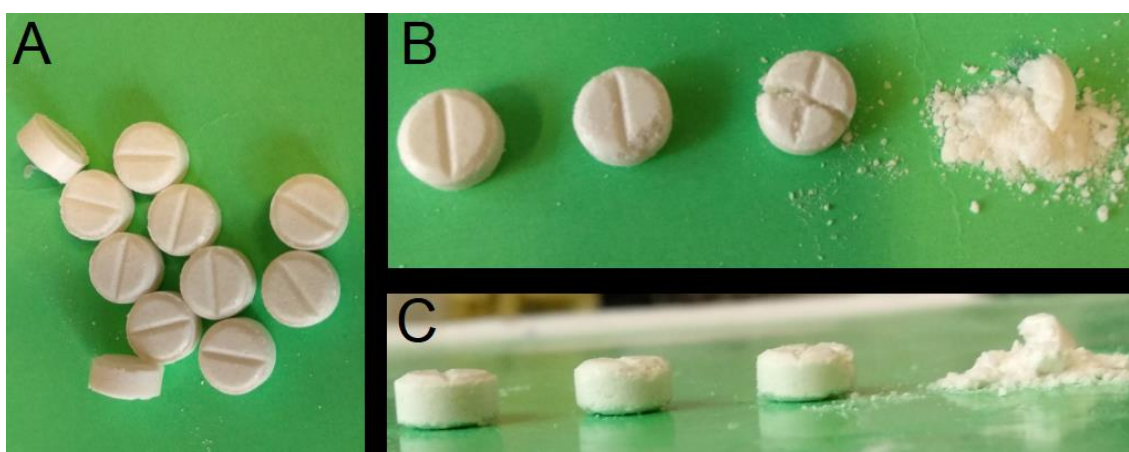


Figura IV.17. CBD-LH placebo «fórmula propuesta nº 9» (A) y grado de magnitud de defectos tras ensayo friabilidad (B, C)

Finalmente, se incorporaron nuevos excipientes a la formulación hasta el momento no empleados, como son el aglutinante manitol (en un 44,42%) y el almidón glicolato sódico tipo A (en un 1,50%), siendo el resto de excipientes talco, estearato magnésico, extracto de anís, mentol y sacarina sódica, todos ellos en el mismo porcentaje que en los de la anterior fórmula salvo el estearato magnésico (de un 1,00% a un 3,00%).

Tabla IV.27. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 10»

MATERIA PRIMA	PESO (GRAMOS)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH
MANITOL	133,2600	133,2970
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	133,2600	133,2753
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	4,5000	4,4981
TALCO	9,0000	9,0232
ESTEARATO MAGNÉSICO	9,0000	9,0305
SACARINA SÓDICA	3,0000	2,9824
MENTOL	0,9800	0,9634
EXTRACTO DE ANÍS	3,0000	3,0957
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	4,0000	4,0269

Por lo cual se decidió emplear el diluyente, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, junto con el manitol, ambos en la misma proporción (44,42%), éste último resulta ideal en compresión directa y podría proporcionar una palatabilidad compatible a los saborizantes ya empleados (extracto de anís, mentol y sacarina sódica), dado su sabor dulce y la sensación de frescor que proporciona en la cavidad bucal. Además, resulta ser uno de los excipientes en las distintas formulaciones tanto de la entidad líder (**Tabla IV.3**) como del único CBD-LH comercializado en España (**Tabla IV.4**) actualmente. Como novedad se introdujo un nuevo superdisgregante, el almidón glicolato sódico tipo A, para evitar la gelificación de la matriz generada por la crospovidona y en una proporción bastante inferior a la empleada en comparación con el

superdisgregante mencionado. De nuevo, se llevó a cabo una pesada para 2.000 CBD-LH (Tabla IV.27). El proceso de mezclado se llevó a cabo de acuerdo a la Tabla IV.28 donde los componentes mayoritarios (manitol, hidrogeno fosfato de calcio dihidrato) se incorporan de manera fraccionada.

Tabla IV.28. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 10»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO	
A	ALMIDON GLICOLATO SÓDICO TIPO A	+	LOPERAMIDA HIDROCLORURO	3 MINUTOS
B	MANITOL 31,89 %	+	HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO 31,89%	2 MINUTOS
C	A	+	B	5 MINUTOS
D	MANITOL 68,11%	+	HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO 68,11%	2 MINUTOS
E	C	+	D	6 MINUTOS
F	ADITIVOS *			2 MINUTOS
* Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís				
G	E	+	F	2 MINUTOS
H	TALCO	+	ESTEARATO MAGNÉSICO	2 MINUTOS
I	G	+	H	1 MINUTO

Con los comprimidos obtenidos (Figura IV.18, A) se realizó un ensayo de uniformidad de masa (Tabla IV.29). Se obtuvo un peso medio de 152,97 mg, ninguna de las 20 unidades estudiadas se desvió de la masa media en un porcentaje más elevado que el porcentaje de desviación de 7,50% (con una desviación media de 1,73%), alcanzando un máximo de 5,34% y un mínimo de 0,04%. Por tanto, se cumplió el ensayo de uniformidad de masa obteniendo

una masa media de 152,90 mg (valor cercano al ideal = 150 mg), siendo su valor máximo de 158,70 mg y su valor mínimo de 147,90 mg.

Tabla IV.29. Uniformidad de masa «fórmula propuesta nº 10»

UNIDADES CBD-LH	UNIFORMIDAD DE MASA	
	PESO (g)	DESVIACIÓN (VALOR ABSOLUTO)
1	0,1554	1,59
2	0,1515	0,95
3	0,1564	2,25
4	0,1587	3,75
5	0,1523	0,43
6	0,1486	2,85
7	0,1522	0,50
8	0,1522	0,50
9	0,1563	2,18
10	0,1554	1,59
11	0,1535	0,35
12	0,1545	1,00
13	0,1526	0,24
14	0,1555	1,66
15	0,1567	2,44
16	0,1481	3,18
17	0,1538	0,55
18	0,1529	0,04
19	0,1479	3,11
20	0,1448	5,34
VALOR PROMEDIO	0,1529	1,73
VALOR MÁXIMO	0,1587	5,34
VALOR MÍNIMO	0,1479	0,04

Posteriormente, se llevó a cabo un ensayo de disgregación (**Figura IV.18, B**) dando una no conformidad, ya que a pesar de haber evitado la gelificación de la matriz, no se produjo una disgregación de los CBD-LH y apareciendo un núcleo de aspecto terroso (**Figura IV.18, C**). Por otro lado, en el transcurso del

ensayo de friabilidad se produjeron desprendimientos parciales de los CBD-LH (Figuras IV.18, D y E).

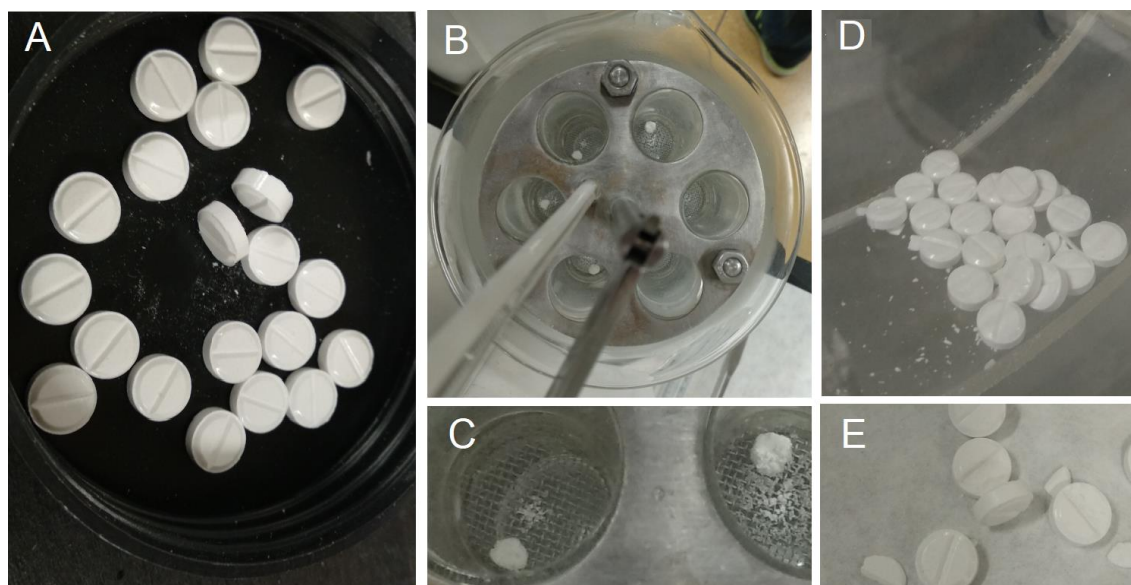


Figura IV.18. CBD-LH «fórmula propuesta nº 10» (A). Matrices tras ensayo de disgregación (B) y detalle (C). Desprendimientos integridad CBD-LH (D) y detalle (E)

Ante esta situación se plantearon dos nuevas formulaciones. Por un lado, en la «fórmula propuesta nº 11» se decidió aumentar el superdisgregante almidón glicolato sódico tipo A (de un 1,50% a un 3,00%), el diluyente hidrogeno fosfato de calcio dihidrato (de un 44,420% a un 46,17%), así como, el diluyente manitol en el mismo incremento que el anterior. En último lugar, se disminuyó el estearato magnésico (de un 3,00% a un 1,00%) y se eliminó el talco. Por otro lado, en la «fórmula propuesta nº 12», con respecto a la «fórmula propuesta nº 10», se decidió aumentar el superdisgregante almidón glicolato sódico tipo A (de un 1,50% a un 5,00%), pero fue menos significativo el aumento de los diluyentes (de un 44,420% a un 45,17% tanto el hidrogeno fosfato de calcio dihidrato como el manitol) para finalmente, mantener el estearato magnésico y eliminando también el talco. Se efectuó la determinación del peso de 100 CBD-LH para ambas formulaciones con los resultados expresados en la **Tabla IV.30**.

Tabla IV.30. Pesadas materia prima CB-LH «fórmula propuesta nº 11» y «fórmula propuesta nº 12»

MATERIA PRIMA	PESO (g)			
	FÓRMULA PROPUESTA Nº11		FÓRMULA PROPUESTA Nº12	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH
MANITOL	6,9250	6,9255	6,7755	6,7754
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	6,9250	6,9259	6,7755	6,7715
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	0,4500	0,4513	0,7500	0,7610
ESTEARATO MAGNÉSICO	0,1500	0,1520	0,1500	0,1515
SACARINA SÓDICA	0,1500	0,1507	0,1500	0,1516
MENTOL	0,0500	0,0509	0,0500	0,0508
EXTRACTO DE ANÍS	0,1500	0,1509	0,1500	0,1512
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	0,2000	0,2001	0,2000	0,2003

Tabla IV.31. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta nº 11 y nº 12»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO
A	ALMIDON GLICOLATO SÓDICO TIPO A + LOPERAMIDA HIDROCLORURO		3 MINUTOS
B	MANITOL 31,89% + HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO 31,89%		2 MINUTOS
C	A + B		5 MINUTOS
D	MANITOL 68,11% + HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO 68,11%		2 MINUTOS
E	C + D		6 MINUTOS
F	ADITIVOS *		2 MINUTOS
* Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís			
G	E + F		2 MINUTOS
H	G + ESTEARATO MAGNÉSICO		1 MINUTO

El proceso de mezclado tanto para la «fórmula propuesta nº 11» como para la «fórmula propuesta nº 12» se resume en la **Tabla IV.31**. Los CBD-LH de sendas formulaciones se obtuvieron a una presión de 5 en la escala Bonals (**Figura IV.19**). Se llevaron a cabo los estudios de dimensiones, uniformidad de masa (**Tabla IV.32**) y el ensayo de dureza (**Tabla IV.33**).

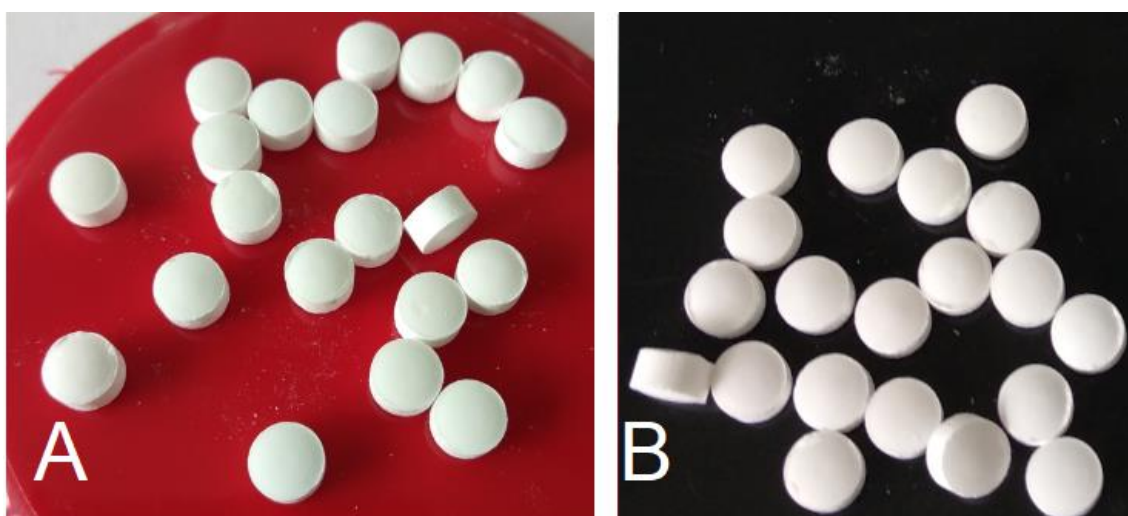


Figura IV.19. CBD-LH «fórmula propuesta nº 11» (A) y «fórmula propuesta nº 12» (B)

En la **Tabla IV.32** se aprecia que ambas formulaciones cumplieron con el ensayo de uniformidad de masa, todas las masas individuales presentaban una desviación inferior al 7,5%. En concreto, «fórmula propuesta nº 11» mostró una desviación promedio de 0,1527%, con un peso medio de CBD-LH de 152,70 mg, una longitud media de 0,60 mm y una altura media de 0,40 mm. Por otro lado, la «fórmula propuesta nº 12» mejoró con respecto al anterior, puesto que se obtuvo una desviación promedio de 0,10815%, con un peso medio de CBD-LH de 151,6 mg, valor mucho más cercano al ideal (150,00 mg), una longitud media de 0,60 mm y una altura media de 0,39 mm. A continuación, con 10 comprimidos de cada una de las formulaciones se realizó el ensayo de dureza, colocando el comprimido entre las mordazas del durómetro *Pharma Test* modelo *PTB-411E* (**Figura IV.20**) y orientándolo con respecto a la dirección de

aplicación de la fuerza y teniendo en cuenta la eliminación de los fragmentos de los mismos.

Tabla IV.32. Dimensiones y uniformidad de masa CBD-LH «fórmula propuesta nº 11» y «fórmula propuesta nº 12»

UNIDADES CBD-LH	DIMENSIONES (MILÍMETROS)				UNIFORMIDAD DE MASA			
	«FÓRMULA PROPUESTA Nº11»		«FÓRMULA PROPUESTA Nº12»		«FÓRMULA PROPUESTA Nº11»		«FÓRMULA PROPUESTA Nº12»	
	ALTURA	LONGITUD	ALTURA	LONGITUD	PESO (g)	DESVIACIÓN (VALOR ABSOLUTO)	PESO (g)	DESVIACIÓN (VALOR ABSOLUTO)
1	0,40	0,60	0,37	0,60	0,155	1,51	0,152	0,26
2	0,45	0,60	0,39	0,60	0,150	1,77	0,151	0,40
3	0,40	0,60	0,39	0,60	0,155	1,51	0,150	1,06
4	0,38	0,60	0,40	0,60	0,156	2,16	0,152	0,26
5	0,40	0,60	0,37	0,60	0,155	1,51	0,150	1,06
6	0,41	0,60	0,40	0,60	0,153	0,20	0,150	1,06
7	0,40	0,60	0,39	0,60	0,152	0,46	0,154	1,58
8	0,40	0,60	0,40	0,60	0,152	0,46	0,150	1,06
9	0,39	0,60	0,39	0,60	0,150	1,77	0,154	1,58
10	0,38	0,60	0,38	0,60	0,154	0,85	0,153	0,92
11	0,39	0,60	0,39	0,60	0,153	0,20	0,153	0,92
12	0,40	0,60	0,40	0,60	0,150	1,77	0,154	1,58
13	0,38	0,60	0,39	0,60	0,155	1,51	0,150	1,06
14	0,38	0,60	0,39	0,60	0,152	0,46	0,153	0,92
15	0,40	0,60	0,39	0,60	0,151	1,11	0,148	2,37
16	0,39	0,60	0,40	0,60	0,154	0,85	0,150	1,06
17	0,39	0,60	0,40	0,60	0,150	1,77	0,152	0,26
18	0,38	0,60	0,38	0,60	0,151	1,11	0,149	1,72
19	0,45	0,60	0,39	0,60	0,152	0,46	0,153	0,92
20	0,45	0,60	0,38	0,60	0,154	0,85	0,154	1,58
VALOR PROMEDIO	0,40	0,60	0,39	0,60	0,1527	1,1145	0,1516	1,0815
VALOR MÁXIMO	0,45	0,60	0,40	0,60	0,156	2,16	0,154	2,37
VALOR MÍNIMO	0,38	0,60	0,37	0,60	0,150	0,20	0,148	0,26



Figura IV.20. Detalle ensayo dureza con CBD-LH «fórmula propuesta nº 12»

Tabla IV.33. Ensayo resistencia de los CBD-LH a la rotura «fórmula propuesta nº 11» y «fórmula propuesta nº 12»

UNIDADES CBD-LH	RESISTENCIA DE LOS COMPRIMIDOS A LA ROTURA.	
	DUREZA (NEWTONS)	
	FÓRMULA PROPUESTA Nº 11	FÓRMULA PROPUESTA Nº 12
1	38,31	36,71
2	61,59	42,43
3	58,18	33,78
4	55,68	33,36
5	57,11	46,36
6	46,55	60,88
7	45,25	65,89
8	59,80	34,19
9	37,42	56,40
10	58,18	60,51
VALOR PROMEDIO	51,81	47,05
VALOR MÁXIMO	61,59	65,89
VALOR MÍNIMO	37,42	33,36

Dado los mejores resultados obtenidos con la «fórmula propuesta nº 12» y en base a unos mejores resultados del ensayo de disgregación, se realizó un ensayo de friabilidad, a partir de un peso inicial de 6,4447 g, con un total de 43 comprimidos, el peso final resultó de 6,3925 g (pérdidas del 0,81%), por lo que

se obtuvo un mejor resultado. Paralelamente, como parte de los estudios de formulación, en el método analítico de HPLC para la determinación del principio activo, se llevaron a cabo los análisis de cada uno de los excipientes de las «fórmulas propuestas» (nº 11 y nº 12). Se evidenció la dificultad para la lectura de la sacarina sódica, como se verá en el *apartado IV.2.3. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH*. Esta última evidencia propició que se eliminase la sacarina sódica de la «fórmula propuesta nº 13».

IV.2.1.3. Escala piloto.

Con los resultados prometedores cosechados desde el punto de vista farmacotécnico con la «fórmula propuesta nº 12» y en virtud a la dificultad de lectura de la muestra de sacarina sódica con el método HPLC, se definió la «fórmula propuesta nº 13», sustituyéndola por el ciclamato monosódico, y se elaboró en el propio escalado piloto.

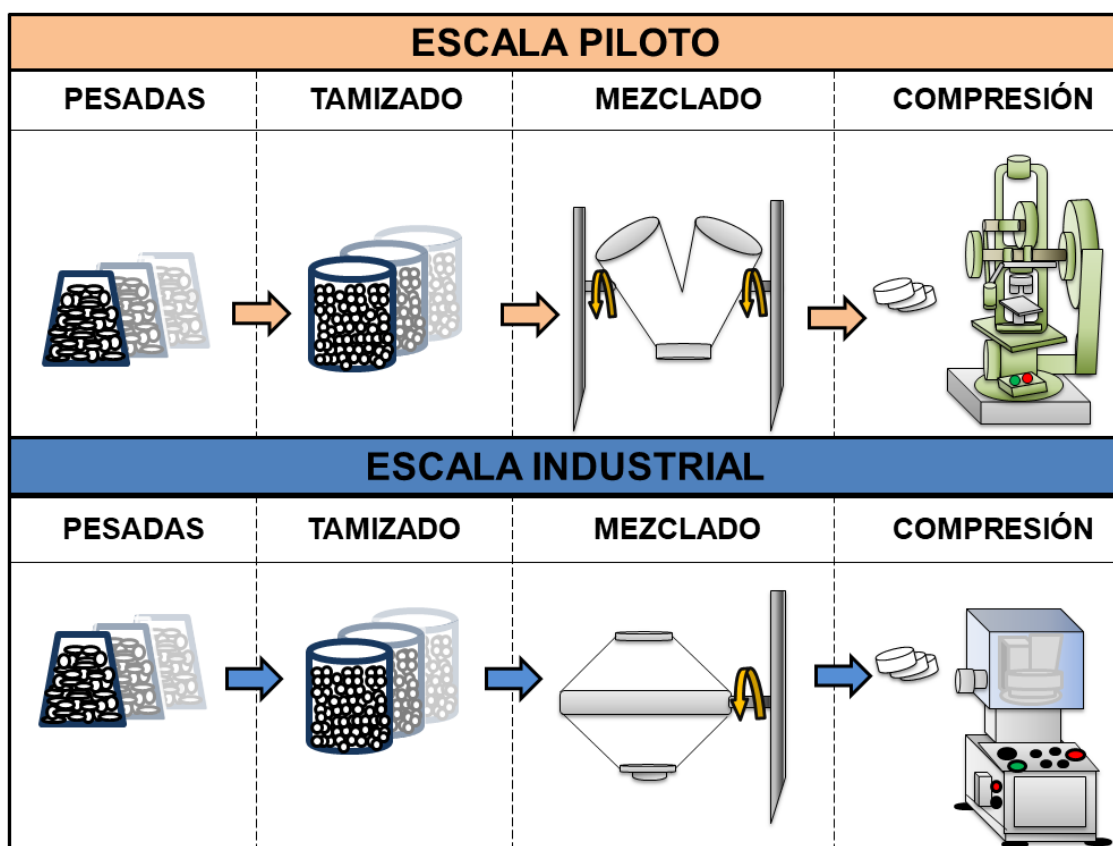


Figura IV.21. Proceso teórico y su comparativa de las etapas de compresión directa entre escala piloto e industrial

Para el diseño de esta etapa se tuvo en cuenta el planteamiento realizado en la etapa de formulación de acuerdo a un proceso productivo por compresión directa (**Figura IV.21**), basado en cuatro fases como son pesadas, tamizado, mezclado y compresión. En primer lugar, se llevaron a cabo estudios de densidad aparente (DA) y densidad después del apelmazamiento de los polvos (RFE, 2.9.34), ángulo de reposo y fluidez, de cada materia prima de acuerdo a los métodos de caracterización reológica de sólidos pulverulentos.

La densidad se entiende como la relación existente entre la masa y el volumen que ocupa tal masa. No obstante, esta propiedad en los sólidos pulverulentos puede llegar a ser un parámetro variable puesto que se deben tener en cuenta factores como el tamaño de partícula, forma o capacidad de empaquetamiento. Una densidad constante puede indicar un comportamiento de flujo independiente al manejo (presencia en tolva de alimentación, almacenamiento en bulk, etc.) de la materia prima previo o durante un proceso productivo y este comportamiento puede caracterizarse tanto por la DA como por la densidad apelmazada (DC) (34) y resulta de interés su conocimiento para controlar tales parámetros y disminuir con ello la variabilidad de un futuro proceso productivo de CBD-LH.

Se entiende por DA a «la relación entre la masa de una muestra de este polvo no asentado y el volumen que ocupa, incluyendo la contribución del volumen vacío interparticular» (35), es decir, la densidad del polvo una vez se le haya permitido fluir o airear y depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la disposición espacial de las partículas en el lecho de polvo. En el presente estudio se llevó a cabo de acuerdo al «Método 1: medida en una probeta graduada» de la RFE (35) empleando un tamiz de 1 mm quedando los resultados expresados en la **Tabla IV.34**.

Por otra parte, la DC corresponde a «una densidad aparente aumentada que se obtiene tras provocar, por medios mecánicos, el asentamiento de la muestra de polvo contenida en un recipiente» (35), es decir, es la DA después de

sedimentar o densidad del producto compactado tras 10, 500 y 1250 caídas sobre la misma muestra quedando los resultados expresados en la **Tabla IV.34** para 1250 caídas. Paralelamente, se llevaron a cabo estudios en torno al flujo de la materia prima como son el cálculo de índices estrechamente relacionados con las densidades aparente y apelmazada como son el IC y de Hausner.

Tabla IV.34. Caracterización reológica materia prima «fórmula propuesta nº 13» (36-40)

MATERIA PRIMA	P (gramos)	VOLUMEN (cm ³)		DENSIDAD APARENTE (g/cm ³)		VOLUMEN APELMAZADO		DENSIDAD APELMAZADA		ÍNDICE DE CARR	ÍNDICE DE HAUSNER
		T	R	T	R	T	R	T	R	R	R
MANITOL	50,0010	92-106	99	0,430 (35)	0,5051	62-66	64	0,734 (35)	0,7813	35,3513	1,5468
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	50,006	56-70	63	0,78 (36)	0,7937	44-60	52	0,82 (36)	0,9616	17,4605	1,2115
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	49,9024	60-66	63	GLY: 0,756 PRI: 0,810 TAB: 0,670 (37)	0,7921	ND	54	GLY: 0,945 PRI: 0,980 TAB: 0,830 (37)	0,9241	14,2842	1,1666
ESTEARATO MAGNÉSICO	50,0170	202-204	203	0,159 (38)	0,2464	ND	144	0,286 (38)	0,3473	29,0527	1,4095
CICLAMATO MONOSÓDICO	32,5637	ND	68	0,6-0,7	0,4789	ND	50	ND	0,6513	26,4698	1,3600
MENTOL	25,8579	60-74	67	ND	0,3864	ND	42	ND	0,6164	37,3134	1,5952
EXTRACTO DE ANÍS	50,0010	114-118	116	ND	0,4310	70-70	70	ND	0,7143	39,6612	1,6573
LOPERAMIDA HIDRO-CLORURO	50,0000	120-190	195	ND	0,2546	ND	100		0,5000	49,08	1,9639

Gly: Glicol. R: Real. T: Teórica. ND: No disponible

El IC relaciona las DA y DC, de tal manera que, cuanto mayor sea la diferencia entre ambos parámetros, mayor es la tendencia del material a apelmazarse, siendo peor su flujo. En la **Tabla IV.34** quedan expresados dichos valores de acuerdo a la ecuación $IC = [(DC-DA) / DC] \times 100$. Por otro lado, el índice de Hausner (IH) permite interpretar la capacidad de un polvo para fluir y es la relación existente entre la DC y la DA. Generalmente, valores superiores a 1,5

indican una fluidez deficiente. En la **Tabla IV.34** se detalla tal parámetro de acuerdo a la ecuación $IH = DC/DA$ por cada materia prima.

En cuanto al ángulo de reposo, es un parámetro relacionado con la resistencia al movimiento entre las partículas y no es un índice intrínseco del polvo, sino que depende del método empleado. En el presente estudio se llevó a cabo un estudio tanto del ángulo de reposo como de la fluidez de la materia prima correspondiente a la «fórmula propuesta nº 13», tal como queda reflejado en la **Tabla IV.35**.

Tabla IV.35. Estudio ángulo de reposo y fluidez materia prima «fórmula propuesta nº 13»

MATERIA PRIMA	Φ X (mm)	Φ Y (mm)	Φ prom (mm)	Radio prom (mm)	Radio real (mm)	h (mm)	Tan ángulo	ángulo	Fluidez (20 g)
MANITOL	85,00	85,00	85,00	42,50	38	10,00	0,267	14,9	3''
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	78,00	84,00	81,00	40,50	36,00	5,00	0,141	8,0	1''
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	105,00	110,00	107,50	53,75	49,00	3,00	0,062	3,5	1''
ESTEARATO MAGNÉSICO	no	no	no	no	no	no	no	no	No fluye
CICLAMATO MONOSÓDICO	117,00	110,00	113,50	56,75	52,00	5,00	0,097	5,5	4''
MENTOL	No	No	No	No	No	No	No	No	No fluye
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	No	No	No	No	No	No	No	No	No fluye

Extracto anís: no cantidad suficiente. Se reserva para escalado Industrial.

En La Loperamida hidrocloreuro, mentol y estearato magnésico presentaron una ausencia de fluidez siendo el resto, en orden decreciente ciclamato monosódico, manitol, hidrogenofosfato de calcio dihidrato y almidón glicolato sódico tipo A. Se reservó el extracto de anís para el escalado Industrial. Se obtuvo un mayor ángulo de reposo con manitol, seguido de hidrogenofosfato de calcio dihidrato, ciclamato monosódico y almidón glicolato sódico tipo A.

Paralelamente a la caracterización reológica de la materia prima se llevaron a cabo las fases de pesada y tamizado.

En la fase de pesada en la escala piloto se procedió de acuerdo a un tamaño teórico de lote de 20.000 comprimidos, es decir, el equivalente a 3 kg de mezcla de materia prima (**Tabla IV.36**).

Tabla IV.36. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 13»

MATERIA PRIMA	PESO (g)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH
MANITOL	1.355,0000	1355,0000
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	1.355,0000	1355,0000
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	150,0000	150,0000
ESTEARATO MAGNÉSICO	30,0000	30,0100
CICLAMATO MONOSÓDICO	30,0000	30,0064
MENTOL	10,0000	10,0566
EXTRACTO DE ANÍS	30,0000	30,0030
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	40,0000	40,0030

La etapa de mezclado se realizó de acuerdo a la teoría de adiciones sucesivas, es decir, ninguna materia prima debiera mezclarse dos veces su peso (la referencia el principio activo Loperamida hidroclicloruro) (**Tabla IV.37**).

En primer lugar, se mezclaron los componentes minoritarios suponiendo un total del 8,66% de la «fórmula propuesta nº 13», a una velocidad de 30 rpm durante 5 min, con la finalidad de conseguir una mezcla homogénea de los mismos y enmascarar el sabor amargo del principio activo. A continuación, se añadió el hidrogenofosfato de calcio dihidrato, a una velocidad de 30 rpm durante 5 min, y posteriormente el manitol (representando ambos el 90,34% de la fórmula) en las mismas condiciones para, finalmente, añadir el estearato magnésico (1,00% de la fórmula) a una velocidad de 30 rpm durante 3 min.

Tabla IV.37. Orden, tiempo y velocidad de mezclado «fórmula propuesta nº 13»

ORDEN MEZCLADO	MATERIA PRIMA	TIEMPO	VELOCIDAD
A	ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A LOPERAMIDA HIDROCLORURO CICLAMATO MONOSÓDICO EXTRACTO ANIS MENTOL	5 MINUTOS	30 RPM
B	A + HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	5 MINUTOS	30 RPM
C	B + MANITOL	5 MINUTOS	30 RPM
D	C + ESTEARATO MAGNÉSICO	3 MINUTOS	30 RPM

En la fase de mezclado se empleó un mezclador en uve P Prat tipo B nº 41412 (Barcelona, España), es decir, un mezclador distinto al que se iba a emplear en la fase industrial (mezclador bicónico), no obstante al presentar una misma rotación en su eje (**Figura IV.21**) los atributos críticos de la mezcla (fluidez, ángulo de reposo, distribución y tamaño de partícula), sus propiedades físicas, biológicas y microbiológicas no deberían verse afectadas, tal como quedó evidenciado en la etapa del propio escalado industrial.



Figura IV.22. Puntos de muestreo mezcla «fórmula propuesta nº 13» (A), mezcla final en equipo mezclador (B) y detalle de la misma (C)

Con el fin de justificar la homogeneidad de la mezcla se tomaron muestras de la misma de acuerdo a una serie de zonas representativas en el propio mezclador en uve (**Figura IV.22, A**), para su análisis de acuerdo al método HPLC de Loperamida hidrocloreto, tal como se expone en el apartado IV.2.3. *Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH.*

La mezcla presentó un aspecto homogéneo tanto en el tamaño de partícula como en su color blanquecino. Por otro lado, no se adhirió a las paredes del equipo una vez finalizada la etapa de mezclado (**Figura IV.22, B**) siendo un indicativo a priori de buena fluidez. En esta línea se estudiaron su DA, DC, IC e IH. Para ello se pesaron 50,0241 g de la mezcla y se obtuvo un volumen en la probeta de 70 mL, DA 0,71469 g/cm³, DC tras 1250 caídas (volumen 56 mL) 0,89329 g/cm³. El IC calculado 19,99 mientras que el IH 1,25.

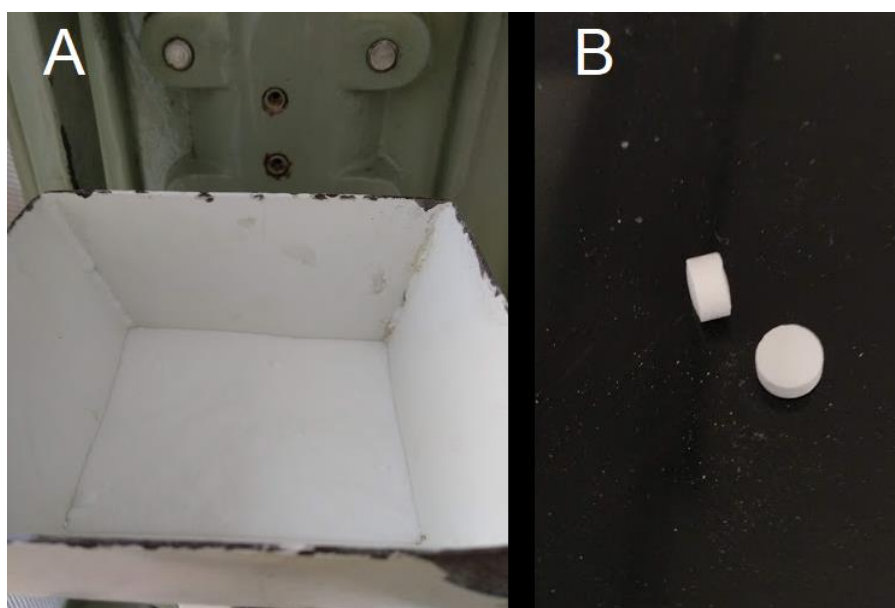


Figura IV.23. Detalle tolva de alimentación mezcla (**A**) y CBD-LH «fórmula propuesta nº 13» sin defectos tecnológicos (**B**)

Durante la etapa de compresión se produjo el fenómeno de «capping» en algunos de los comprimidos. Probablemente se debió a la disminución del tamaño de partícula en la búsqueda de homogeneizar el tamaño de partícula de la mezcla tras el tamizado. En la **Figura IV.23** se representan los CBD-LH

que no presentaron este fenómeno. En base a los resultados se decidió la posible necesidad de adicionar un 5% de hidroxipropil metil celulosa, un excipiente que se empleó en las «fórmulas propuestas» de la nº 4 a la nº 9 en unas cantidades muy superiores a la planteada para la nueva fórmula propuesta. Para ello se llevó a cabo una nueva mezcla partiendo de un 95,00% de la mezcla de la «fórmula propuesta nº 13» + 5,00% de hidroxipropil metil celulosa + 10,00% g Loperamida hidrocloreuro siendo la cantidad de API a pesar, de acuerdo a los cálculos apropiados, de 0,13 g.

La mezcla generada («mezcla 1») se llevó a cabo con 95,000 g de mezcla «fórmula propuesta nº 13», con 5,0020 g de hidroxipropil metil celulosa y con 1,3250 g de Loperamida hidrocloreuro. Así mismo, se determinó su DA, DC, IC e IH (**Figura IV.24**). Para ello se pesaron 50,0623 g de la «mezcla 1» y se obtuvo un volumen en la probeta de 70 mL, DA $0,71517 \text{ g/cm}^3$, DC tras 1250 caídas (volumen 56 mL) $0,89397 \text{ g/cm}^3$. El IC calculado fue de 20,00 mientras que el IH de 1,25. Valores todos ellos bastante similares a la mezcla de la «fórmula propuesta nº 13».



Figura IV.24. Detalle estudio métodos de caracterización reológica de la «mezcla 1»

Sin embargo, el proceso de compresión con la mezcla generada, «mezcla 1», aconteció sin ningún defecto tecnológico en los CBD-LH, tal como queda evidenciado en la **Figura IV.25**.



Figura IV.25. Comprimidos bucodispersables Loperamida hidrocloreuro de «mezcla 1»

Con los nuevos datos cosechados se abrió un camino prometedor a la futura «fórmula propuesta nº 14» que se elaboró en el escalado industrial, con la incorporación del aglutinante hidroxipropil metil celulosa al 5,00% y restando 2,50% a cada excipiente mayoritario de la fórmula propuesta anterior (manitol e hidrogenofosfato de calcio dihidrato), y además, teniendo en cuenta la disposición de un punzón de 8,00 mm en el escalado industrial, que iban a generar un CBD-LH de mayor diámetro y menor altura con el empleo de una máquina de comprimir rotatoria y, probablemente, se obtuvieran mejores resultados desde un punto de vista farmacotécnico.

IV.2.1.4. Escala Industrial.

Para la fase de escala industrial se llevaron a cabo pesadas de materias primas para una mezcla de 20 kg de acuerdo a la «fórmula propuesta nº 14» expuesta en la **Tabla IV.38**. El proceso de tamizado planificado (**Figura IV.21**) no pudo llevarse a cabo en las instalaciones del CEMILFARDEF, no obstante, los resultados obtenidos tras los estudios de caracterización reológica llevados a cabo en la escala piloto (materia prima, mezcla «fórmula propuesta nº 13» y «mezcla 1») evidenciaron una adecuada fluidez.

Tabla IV.38. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 14»

MATERIA PRIMA	PESO (GRAMOS)	
	CANTIDAD TEÓRICA	CANTIDAD REAL CBD-LH
MANITOL	8533,33	8533,00
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	8533,33	8533,30
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	1000,00	1000,10
ESTEARATO MAGNÉSICO	200,00	200,30
CICLAMATO MONOSÓDICO	200,00	200,10
MENTOL	66,67	66,70
EXTRACTO DE ANÍS	200,00	200,00
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	266,67	266,70

Se tomaron puntos representativos (parte superior, intermedia e inferior) del bulk de la mezcla obtenida para su análisis por el método HPLC en la determinación de Loperamida hidrocloreuro, así como, en muestras de CBD-LH obtenidos teniendo la consideración de que tal principio activo se encontraba en una pequeña proporción en la «fórmula propuesta nº 14» (representando un 1,33%) y en la «fórmula propuesta nº 15» (representando un 1,00%). Los resultados del ángulo de reposo de la mezcla obtenida quedan representados en la **Tabla IV.39**.

Tabla IV.39. Ángulo reposo mezcla escala industrial

ΘX (mm)	ΘY (mm)	Θ prom (mm)	Radio prom (mm)	Radio real (mm)	h (mm)	Tan ángulo	ángulo
55	57	56,00	28,00	23	18	0,783	38,0
54	54	54,00	27,00	22	18	0,818	39,3
55	56	55,50	27,75	23	18	0,791	38,4
Promedio ángulo de reposo							38,36

Posteriormente, se tamizó una muestra de mezcla para estudiar la distribución de tamaño de partícula y argumentar con ello su grado de impacto en los

atributos de la calidad de los CBD-LH de la siguiente fase productiva, la compresión quedando, los resultados expresados en la **Tabla IV.40**.

Tabla IV.40. Distribución tamaño partícula mezcla escala industrial

	TAMIZ	GRAMOS	%
1	0,8	2,95	7,85
2	0,6	7,47	19,88
3	0,3	13,87	36,92
4	finos	13,28	35,35
TOTAL		37,57	100

La etapa de mezclado se realizó con el mismo planteamiento que en la escala piloto de acuerdo a la **Tabla IV.41** introduciendo la materia prima manualmente (**Figura IV.26, A, B**).

Tabla IV.41. Orden, tiempo y velocidad de mezclado «fórmula propuesta nº 14»

ORDEN MEZCLADO		MATERIA PRIMA	TIEMPO	VELOCIDAD
A		ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A LOPERAMIDA HIDROCLORURO CICLAMATO MONOSÓDICO EXTRACTO ANIS MENTOL	7 MINUTOS	20 RPM
B	A +	HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	7 MINUTOS	20 RPM
C	B +	MANITOL	10 MINUTOS	20 RPM
D	C +	ESTEARATO MAGNÉSICO	3 MINUTOS	20 RPM

Una vez llevada a cabo la fase de mezclado (**Figura IV.26, C-E**) se obtuvo una mezcla similar a la esperada (**Figura IV.26, F**).

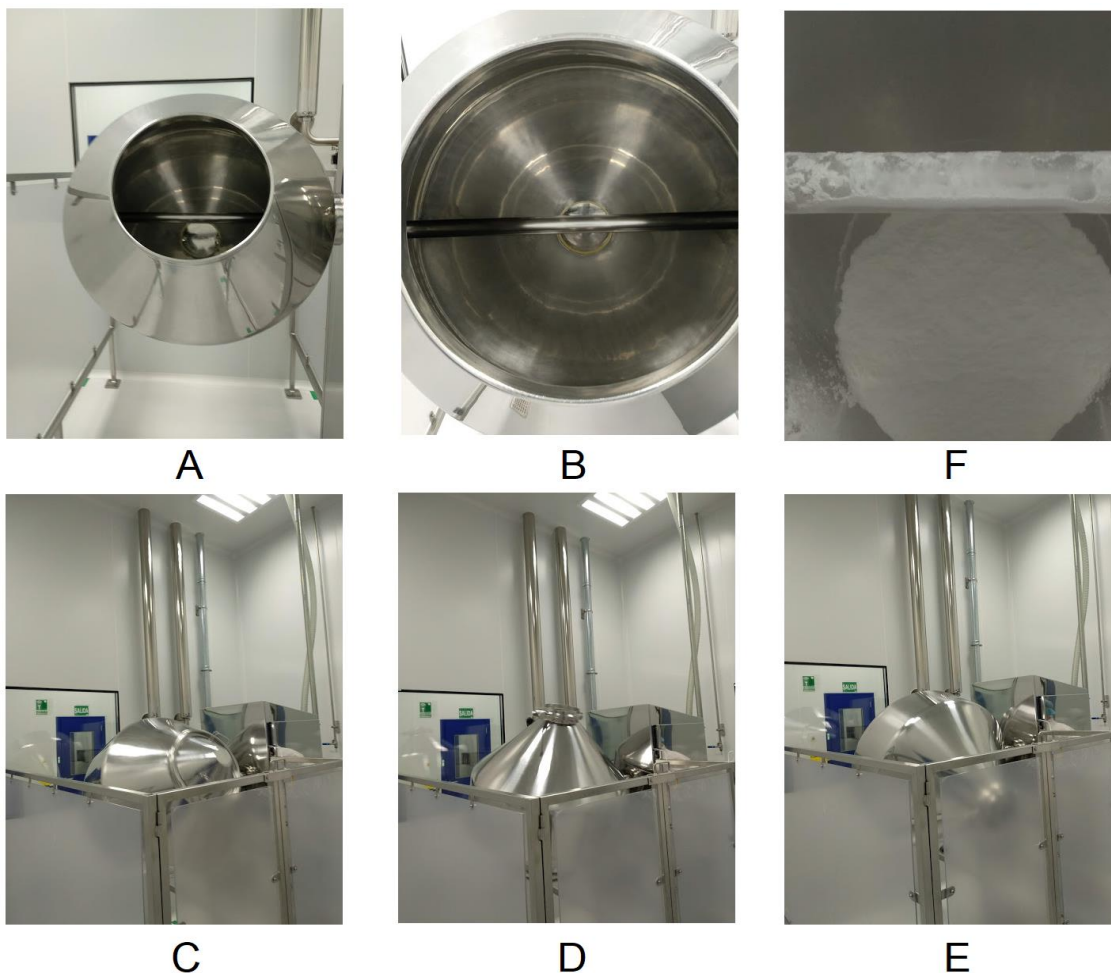


Figura IV.26. Mezclador bicónico Glatt Labortecnic (España) durante la fase de mezclado. Boca de alimentación (A) y detalle (B), procesos de mezclado (C, D, E) y mezcla final (F)

La fase de compresión se efectuó en la máquina de comprimir rotatoria Kilian RTS 21 (**Figura IV.27**) con punzones ranurados de 8 mm en las siguientes condiciones: se aplicó una profundidad de 3,5 mm y una presión de 1,8 kN, con una velocidad de 35.000 unidades/ hora.



Figura IV.27. Fase compresión escala industrial

Una vez obtenidos CBD-LH de 150 mg teóricos (1,33% teórico de principio activo) por unidad tras ajuste inicial de equipo se modificaron las condiciones de compresión con el objetivo de generar CBD-LH de 200 mg. En las nuevas condiciones las únicas modificaciones fueron la aplicación de una profundidad de 5,5 mm y una presión de 2,2 kN siendo el resto de parámetros idénticos a las condiciones de partida.

Estos nuevos cambios se tradujeron en la fabricación de CBD-LH basados en una nueva formulación, la «fórmula propuesta nº 15», prácticamente igual a la anterior salvo el incremento de los 50 mg teóricos del peso final del CBD-LH, lo que se traduce en que el principio activo supondría un 1,00% de la fórmula y los 0,33% restantes se añadirían en los excipientes mayoritarios, es decir, el manitol y el hidrogenofosfato de calcio dihidrato (ambos tendrían un incremento del 0,165% respectivamente con respecto a la anterior formulación). Los CBD-LH obtenidos en las «fórmulas propuestas» nº 14 y nº 15 quedan representados en la **Figura IV.28**.

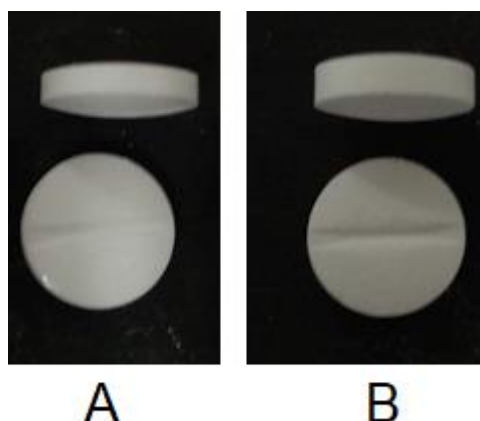
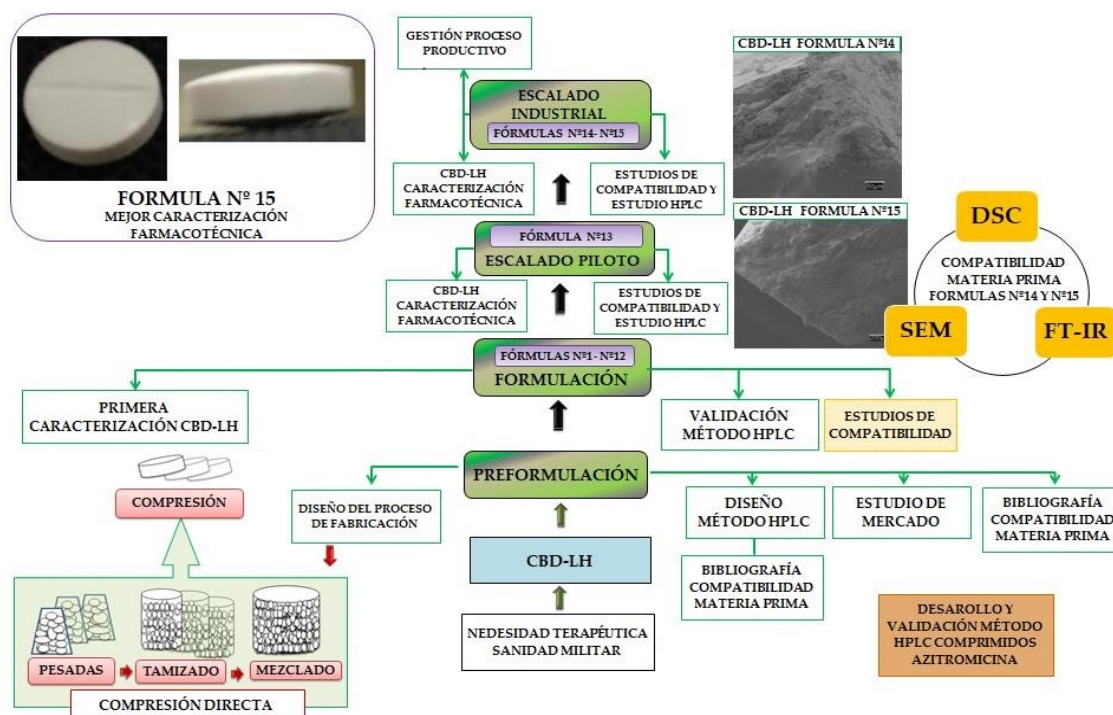


Figura IV.28. Comprimido bucodispersable Loperamida hidroclicuro «fórmula propuesta nº 14» (A) y «fórmula propuesta nº 15» (B)

El objetivo de esta decisión fue debido a la búsqueda de un CBD-LH de mayor altura de tal manera que se pudiese realizar un estudio comparativo para la caracterización de sendas formulaciones (nº 14 y nº 15) así como con el CBD-LH presente en el mercado farmacéutico español (**Tabla IV.2**) como un referente de calidad en tal estudio. El análisis mencionado se explica en el apartado *IV.2.4. Métodos de elaboración y ensayos de CBD-LH y su comparación con CBD-LH comercial* donde se discuten, entre otros aspectos, los resultados obtenidos en el mismo. Por tanto, ante una posible necesidad terapéutica detectada dentro del campo logístico operativo de la sanidad militar española (desarrollado en el *Capítulo I. Introducción, Apartado I.3.*) se presentaron los CBD-LH como una propuesta de mejora en en el Petitorio de Farmacia Militar tras el desarrollo farmacéutico mostrado en las diversas etapas de preformulación, formulación, escala piloto e industrial ya desglosadas.

En esta dirección, tal como queda expresado en la **Figura IV.29**, fueron necesarios no sólo la caracterización farmacotécnica del producto terminado de las «fórmula propuestas nº 14 y nº 15», y del medicamento mencionado, sino de una serie de estudios de caracterización y cuantificación, además de la

necesidad de desarrollar y validar métodos analíticos por HPLC para los medicamentos estudiados y paralelamente para comprimidos de Azitromicina DEF.



LEYENDA:

CBD-LH: COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE LOPERAMIDA HIDROCLORURO; DSC= CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO; HPLC= HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY; FT-IR= ESPECTROSCOPIA INFRARROJA POR TRANSFORMADA DE FOURIER; SEM= MICROSCOPIO ELECTRÓNICO DE BARRIDO

Figura IV.29. Resumen gráfico resultados y discusión

Todo ello, permitió proporcionar una base científica basada en la filosofía «*Quality by design*» (QbD) que incluye la identificación del perfil de calidad del producto objetivo (QTPP por sus siglas en inglés «*quality target product profile*»), que consta de atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés «*critical quality attributes*»), atributos de críticos de la materia prima (CMA, por sus siglas en inglés «*critical material attributes*») y parámetros críticos del proceso (CPP, por sus siglas en inglés «*critical process parameters*») mediante evaluación de riesgos para la calidad de acuerdo a la Figura IV.30. En el presente capítulo se explica la adecuada gestión del proceso productivo referenciado en el Capítulo I. Introducción, Apartado I.4.

con el fin de asegurar unos CPP adecuados, unos CMA y CQA aptos, así como un QTPP perfectamente definido y alcanzable mediante un flujo de valor estandarizado bajo una estructura robusta de un SCF.

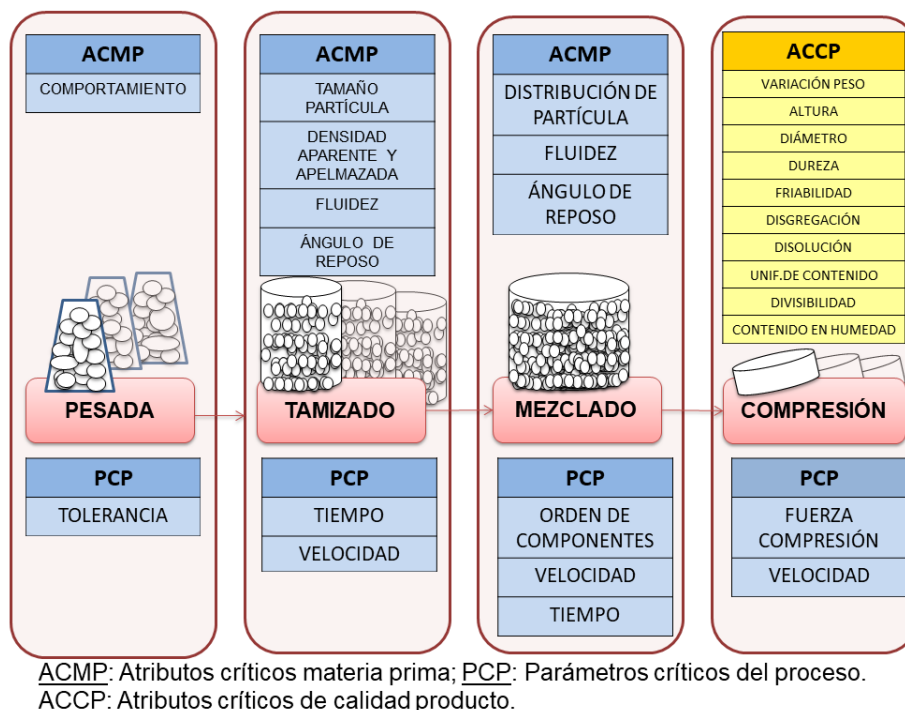


Figura IV.30. Aspectos del proceso productivo CBD-LH por compresión directa

IV.2.2. Métodos de caracterización y cuantificación.

IV.2.2.1. Métodos de caracterización física de materias primas y producto terminado en comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreuro.

IV.2.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Los estudios de compatibilidad de fármaco-excipiente representan una fase importante en las etapas iniciales del desarrollo de una forma de dosificación debido a que las potenciales interacciones pueden afectar a la estabilidad o a la biodisponibilidad de los medicamentos y, por ende, a su eficacia y seguridad. En el presente estudio se llevó a cabo un análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para investigar posibles incompatibilidades entre el

fármaco y los excipientes seleccionados en proporción 1:1 (p/p). El equipo se calibró empleando indio y zinc de alta pureza como material de referencia para estandarizar las señales de temperatura y flujo de calor. Las muestras de aproximadamente 3 mg se sometieron a un calentamiento programado bajo purga dinámica de gas nitrógeno de acuerdo a las condiciones experimentales expuestas en la **Tabla III.21 Condiciones experimentales DSC del Capítulo III. Materiales y Métodos**. Como se puede apreciar en la **Figura IV.31** se obtuvieron los termogramas de Loperamida hidrocloreto polvo original y de cada uno de los excipientes que formaban parte en la composición del CBD-LH de las «fórmula propuestas nº 14 y nº 15». El principio activo cristaliza bajo tres formas cristalinas diferentes, como se ha explicado.

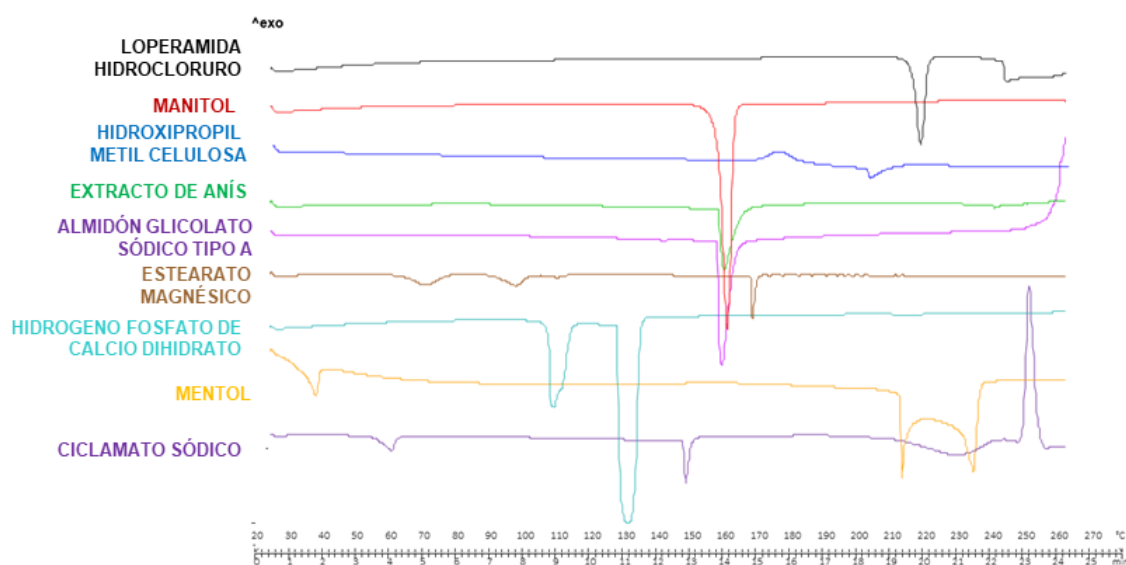


Figura IV.31. DSC de loperamida hidrocloreto y los excipientes manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, extracto anís, almidón glicolato sódico tipo A, estearato magnésico, hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, mentol y ciclamato monosódico

El DSC-termograma de la Loperamida hidrocloreto polvo original seleccionada para el desarrollo farmacéutico de los CBD-LH exhibió un único pico endotérmico localizado a $T_{\text{onset}} = 229,48^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H^{\text{F}} = 1480,48 \text{ J/g}$), que indica fusión siendo un evento típico de compuestos anhidros cristalinos, en este caso

correspondiente a la forma polimórfica I, seguido de un proceso de descomposición endotérmico a temperaturas superiores a la fusión ($T_{\text{onset}} = 259,65^{\circ}\text{C}$). En todo el presente estudio se empleó el dato del «onset» en lugar de la temperatura de fusión o descomposición porque en ese caso la masa no influye.

El manitol presentó un amplio pico endotérmico correspondiente a la fusión a $T_{\text{onset}} = 165,81^{\circ}\text{C}$ y el área bajo pico revela una entalpía de fusión a $286,07 \text{ J/g}$. Es conocido que el manitol coexiste bajo tres modificaciones polimórficas diferentes: forma cristalina I que es termodinámicamente estable y que está monotrópicamente relacionada con la forma II, la forma III es la forma metaestable que revierte a los polimorfos I ó II durante el calentamiento (puntos de fusión $166,5^{\circ}\text{C}$, 166°C y 155°C , respectivamente). Se empleó la forma II en esta investigación ($T_{\text{onset}}=165,81^{\circ}\text{C}$), asimismo la compactabilidad de este polimorfo es más alta en comparación con las otras dos formas cristalinas. Para caracterizar el comportamiento térmico y determinar la transición vítrea de la hidroxipropilmetilcelulosa, se utilizaron nuevas condiciones experimentales, se diseñó un ciclo de 0 a 200°C a una velocidad de calentamiento de $200^{\circ}\text{C}/\text{min}$, lo que permitió observar que la T_g de la hidroxipropilmetilcelulosa ocurrió a 178°C .

El DSC-extracto de anís y DSC-almidón glicolato sódico tipo A exhibieron un único evento endotérmico localizado a $166,29^{\circ}\text{C}$ y a $165,83^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Por otro lado, el estearato magnésico presentó varios picos a $62,57^{\circ}\text{C}$ y $92,73^{\circ}\text{C}$ debido a la pérdida de agua superficial y próximo a 112°C debido a la fusión del palmitato magnésico, ya que en su composición aparece ácido esteárico y ácido palmítico (frecuentemente se presenta esta impureza en los lotes comerciales de estearato magnésico), seguido de una degradación a 178°C . El hidrógeno fosfato de calcio dihidrato mostró dos eventos endotérmicos, uno alrededor de 110°C correspondiente al «onset» de la evaporación del agua de hidratación y otro alrededor de 135°C que se puede

asociar con una transición de fase del cristal. Por su parte, en los estudios de Landin et al. (41) se afirma que la deshidratación tiene lugar en dos pasos y que se produce de acuerdo con el tamaño de partícula. El mentol se presenta en dos formas L-mentol y dL-mentol, con diferente polimorfismo α , β , γ y δ para L-mentol y los polimorfos α , β , γ para dL-mentol. Las temperaturas de fusión son para el L-mentol, 42,45°C, 36,85°C, 35,55°C y 35,15°C y para el dL-mentol, 32°C, 27,55°C y 22,75°C. Con respecto al DSC-mentol del presente estudio, dada la endoterma tan amplia que se obtuvo, fue necesario diseñar un nuevo ciclo de calor-frío, a elevadas velocidades de calentamiento y de enfriamiento (100°C/min). Tras el primer ciclo de calentamiento, la muestra se enfrió a una gran velocidad lo que hizo que no se pudiera cristalizar por completo hasta una temperatura de -60°C. En el segundo ciclo de calentamiento se observó una transición vítrea a aproximadamente -27°C seguida de una fusión que comienza alrededor de los 30°C.

En último lugar, con respecto al ciclamato monosódico, de acuerdo a la bibliografía consultada (42), existe en dos formas pseudopolimórficas, como ciclamato de sodio dihidratado y ciclamato de sodio anhidro. En el termograma apareció una señal endotérmica a 154,8°C, con un hombro a 55°C, referente al proceso de deshidratación, por tanto, en este estudio se empleó la forma hidratada. La deshidratación del ciclamato sódico es un proceso que transcurre en múltiples pasos de forma espontánea a temperatura ambiente seguido de un proceso de descomposición alrededor de 190-200°C debido a un proceso de dimerización que conduce a la formación de N,N'-diclohexilsulfamida y de sulfato de sodio. Las interacciones entre las mezclas en estos estudios calorimétricos se deducen por la aparición o desaparición de picos, saltos de picos especialmente en el asociado a la fusión y/o variaciones en los valores de entalpía (éstas pueden ser mayores o menores), indistintamente, pueden producirse cambios en la forma del pico (43), aunque hay que tener presente que algunas ampliaciones de pico se deben a un descenso de la pureza o de la cristalinidad de cada componente en la mezcla.

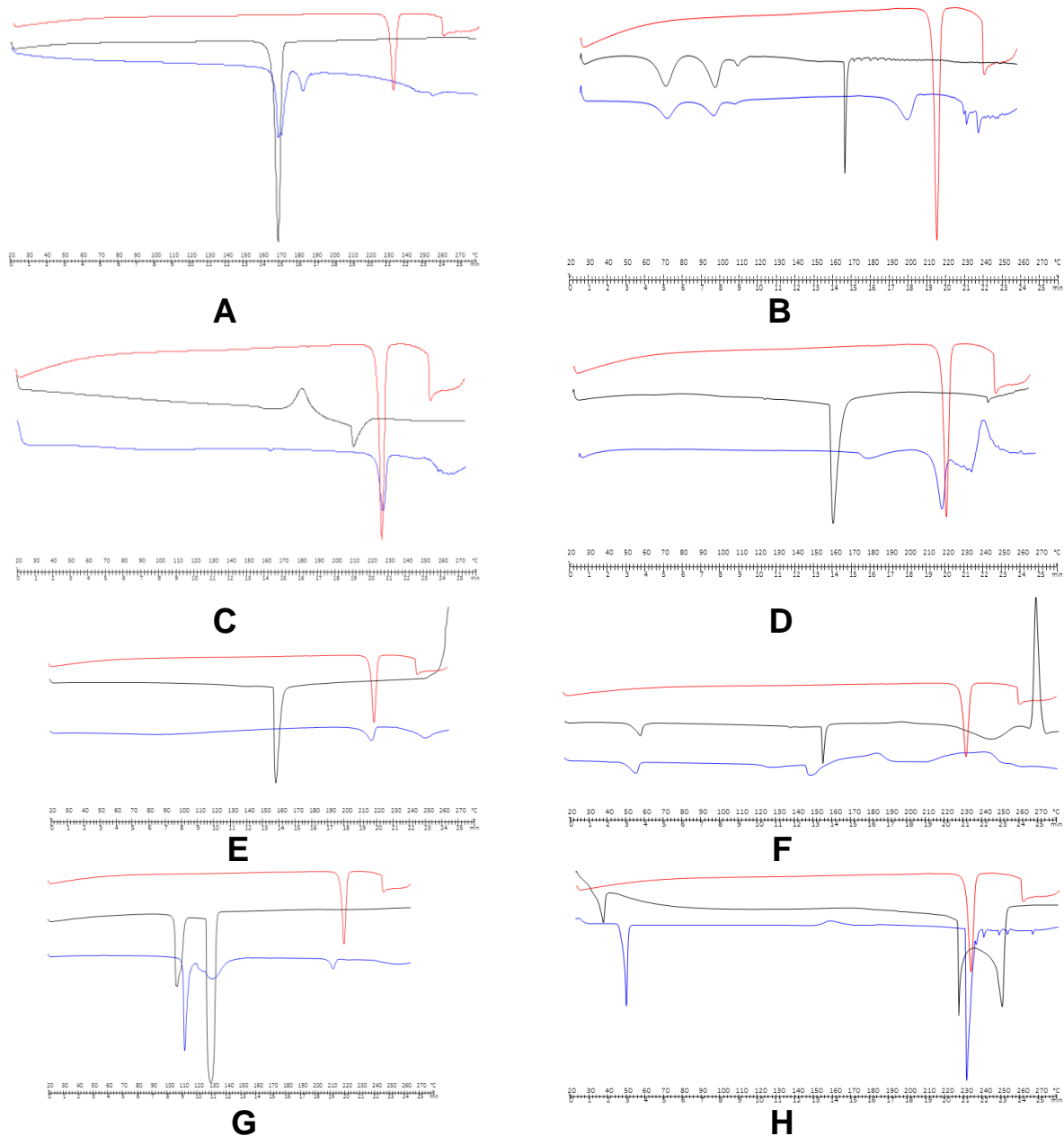


Figura IV.32. DSC de API, manitol y mezcla física (A); DSC de API, estearato magnésico y mezcla física (B); DSC de API, hidroxipropil metil celulosa y mezcla física (C); DSC de API, anís y mezcla física (D); DSC de API, Almidón glicolato sódico tipo A y mezcla física (E); DSC de API, ciclamato sódico y mezcla física (F); DSC de API, hidrogeno fosfato de calcio dihidrato y mezcla física (G); DSC de API, mentol y mezcla física (H)

En la **Figura IV.32**, se describen los resultados de las mezclas binarias (1:1) del principio activo con cada uno de los excipientes utilizados. Las curvas exhibieron un comportamiento característico para cada compuesto.

En el caso de la mezcla física de Loperamida HCl con manitol (**Figura IV.32, A**) y la mezcla física con estearato magnésico (**Figura IV.32, B**), se observó un salto a temperaturas inferiores del evento endotérmico correspondiente a la fusión del principio activo, desde 229,48°C a 185,73°C y 198,75°C, respectivamente; estos saltos han sido descritos para otros fármacos como la nateglinida o el ibuprofeno con polivinil pirrolidona (PVP) y se pueden atribuir a alguna interacción sólido-sólido o a una reducción de la pureza individual pero no significa necesariamente una incompatibilidad.

En las **Figuras IV.32, C, D y E** se presentan los resultados correspondientes a la mezcla física con hidroxipropilmetilcelulosa, anís y almidón glicolato sódico tipo A, en todos estos casos, la endoterma de fusión del excipiente ha desaparecido, este resultado tiene que ser contrastado con los estudios de IR y SEM para conseguir una conclusión correcta, es decir, con estos resultados calorimétricos ninguna explicación puede ser definitiva, se podría pensar que la hidroxipropilmetilcelulosa, se degrada a 210°C lo que produciría un enmascaramiento de la endoterma de fusión del fármaco en esta mezcla física. Estos resultados también se han encontrado para otros fármacos como, por ejemplo, la atovacona (44) o bien a la completa solubilidad del fármaco en el excipiente, que fundido a una temperatura inferior a la del fármaco (45).

Por otro lado, en las **Figuras IV.32, F y G** se presentan los resultados correspondientes a la mezcla física con ciclamato sódico y el hidrogeno fosfato de calcio dihidrato y se observó un cambio en el evento de fusión correspondiente al principio activo, mucho más notable en el caso del ciclamato sódico, para el hidrogeno fosfato de calcio dihidrato se produjo un salto a temperaturas ligeramente inferiores del evento endotérmico, pero a diferencia

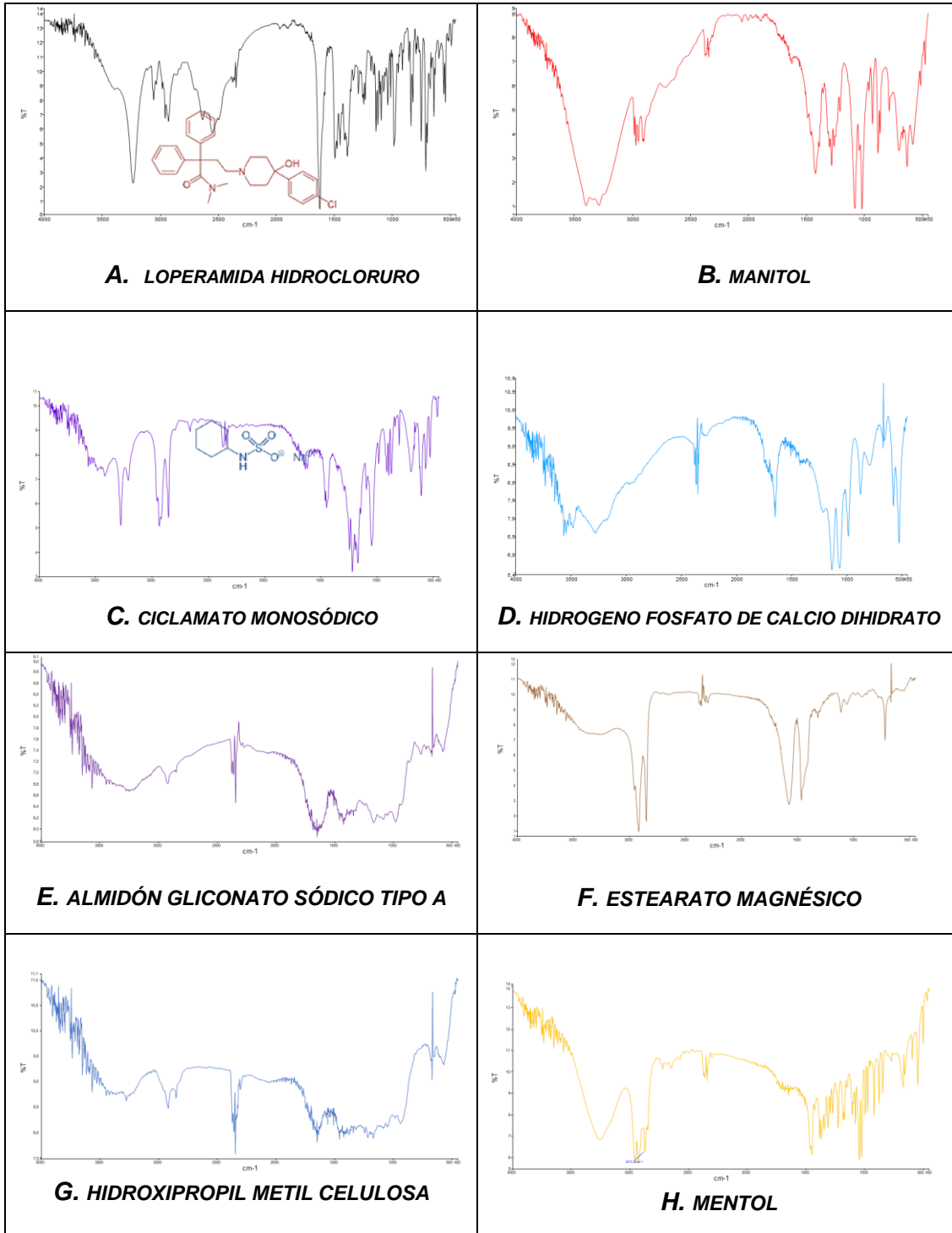
de los excipientes manitol y estearato magnésico, el pico presentó una menor área de fusión, lo que claramente indica que el agua de cristalización del hidrógeno fosfato de calcio disuelve parcialmente al fármaco y el entorno básico resultante podría contribuir a ello.

Esto se verificó mediante un nuevo estudio con un segundo calentamiento y éste mostró un amplio pico de fusión correspondiente al fármaco cambiando a una temperatura más baja con un ligero cambio de entalpía asociado. Son muchos los principios activos que son incompatibles con este excipiente como, por ejemplo, la famotidina (46), quinapril (47) o metronidazol (48).

Finalmente, en la **Figura IV.32, H** se presentan los resultados correspondientes a la mezcla física con mentol, donde la ligera reducción de la temperatura de fusión del fármaco puede representar una interacción física entre ambos elementos sin indicar una incompatibilidad, porque el valor medio de entalpía para la mezcla es estadísticamente igual al encontrado para la Loperamida HCl sola. Cambios más significativos en los valores de entalpía indicarían una posible incompatibilidad química entre ellos, lo que podría conducir a la pérdida parcial o total de la actividad farmacológica del futuro medicamento.

IV.2.2.1.2. Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).

La utilización de los métodos espectroscópicos como FT-IR en los estudios de preformulación ha contribuido significativamente a una caracterización exacta de posibles interacciones físicas o químicas entre fármaco-excipiente y a ayudar en la selección racionalizada de los excipientes más apropiados en el diseño de las formas de dosificación (49, 50). Se examinaron en el rango de barrido de 500 a 4000 cm^{-1} obtenidos con un Espectrómetro Fourier Spectrum 2000 Perkin Elmer® System 20.000 FT-IR (Shelton, EE.UU.) y una resolución de 1 cm^{-1} . En la **Figura IV.33** se presentan los infrarrojos obtenidos para la materia prima correspondiente a las «fórmulas propuestas» n° 14 y n° 15.



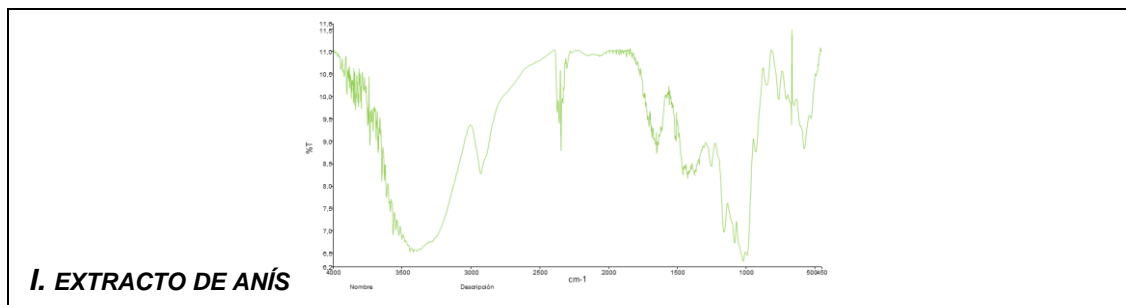
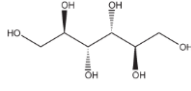
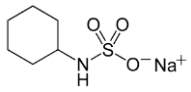
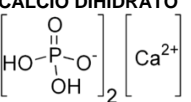
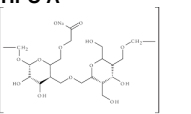
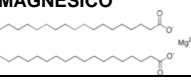
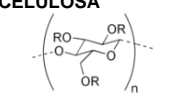
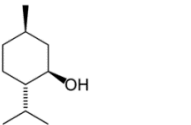
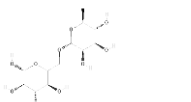


Figura IV.33. IR de Loperamida hidrocloreto y los excipientes seleccionados en KBr en la composición del comprimido bucodispersable diseñado «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15»

El espectro IR de la Loperamida HCl (**Figura IV.33, A**) reveló picos de absorción característicos similares a los publicados con anterioridad (51), asegurando la presencia de determinados grupos funcionales. Se obtuvo un pico muy amplio alrededor de 3200 cm^{-1} , lo que indica la presencia de un estiramiento de protones intercambiables (-OH). Alrededor de 2900 cm^{-1} aparecieron nuevos picos que indican la presencia de carbonos saturados confirmando la presencia del grupo -CH. Por debajo de 2000 cm^{-1} , que es la región de la huella digital, se observaron muchos picos característicos de distintos grupos funcionales de la molécula, como son los grupos -CO (1475 cm^{-1}), -CH₃ (1386 cm^{-1}), -R-Cl (1037 cm^{-1}), y un área característica situada entre $770\text{-}735\text{ cm}^{-1}$ para los hidrocarburos aromáticos. En las **Figuras IV.33, B-I** se detallan los infrarrojos de los excipientes seleccionados en las formulaciones mencionadas de los CBD-LH y en la **Tabla IV.42** un resumen los principales picos de absorción. Tras realizar una comparativa precisa de los infrarrojos de las mezclas físicas principio activo + excipientes y los obtenidos para las materias primas individuales (véase **Tabla III.22 Muestras FT-IR** del **Capítulo III. Materiales y métodos**), se evidenció que los infrarrojos de manitol, ciclamato sódico e hidrogeno fosfato de calcio mostraron las mayores diferencias con una clara ampliación de la región más alta, posiblemente debida a una superposición fármaco-excipiente (52).

Tabla IV.42. Picos de absorción característicos de los excipientes «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15»

EXCIPIENTES	OH	CH	CO	CADENA ALQUÍLICA	ANIÓN CARBOXILATO	NH	SO	(H ₂ PO ₄)	COO ⁻	GRUPO AROMÁTICO	C-O-C
MANITOL 	3200	2947	1520								
CICLAMATO MONOSÓDICO 						3400	1220				
HIDRÓGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO 								1040-1100			
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A 									1002		
ESTEARATO MAGNÉSICO 				2916 y 2849	1446 y 1570				1567 - 1464		
HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA 		1900	1400								
MENTOL 	3256,24			2872,22							
EXTRACTO DE ANÍS 				2346,36						2930,29	

Para diferenciarlo en mayor detalle se ha resaltado dicha región donde aparecieron tales divergencias en las características espectrales con respecto a cada espectro individual (**Figura IV.34**).

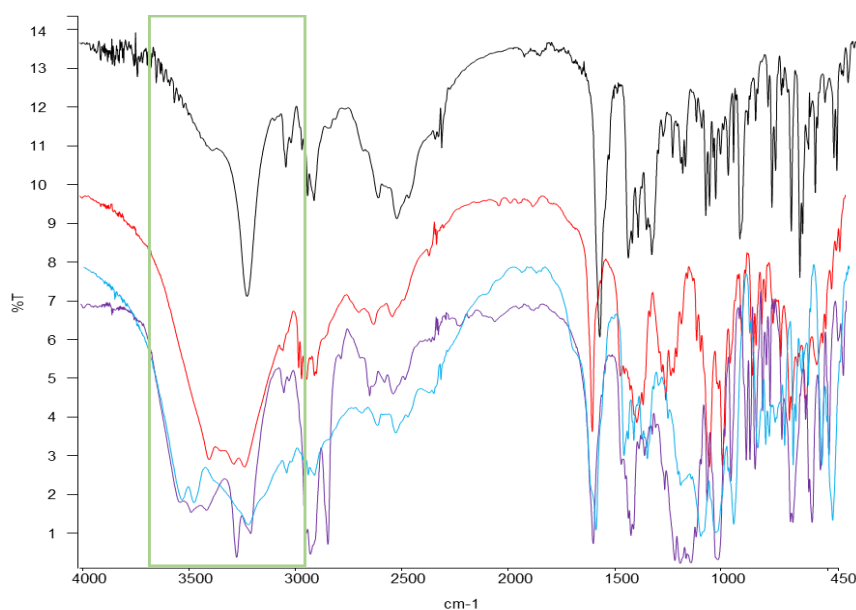


Figura IV.34. IR de Loperamida HCl y excipientes manitol (rojo), ciclato sódico (morado) e hidrogenofosfato de calcio dihidrato (azul)

Por otro lado, en la **Tabla IV.43** se han resumido los valores de los picos más destacados en la región señalada. Los picos $3402,8\text{ cm}^{-1}$, $3419,72\text{ cm}^{-1}$ y $3736,9\text{ cm}^{-1}$, de cada uno de esos tres excipientes, tienen un valor superior al $3235,93\text{ cm}^{-1}$ de la Loperamida hidrocloreuro. Una posible razón podría ser por la formación de enlaces de hidrógeno con el fármaco (53).

Tabla IV.43. Picos (cm^{-1}) de Loperamida hidrocloreuro y los excipientes manitol, ciclato sódico e hidrogenofosfato de calcio dihidrato

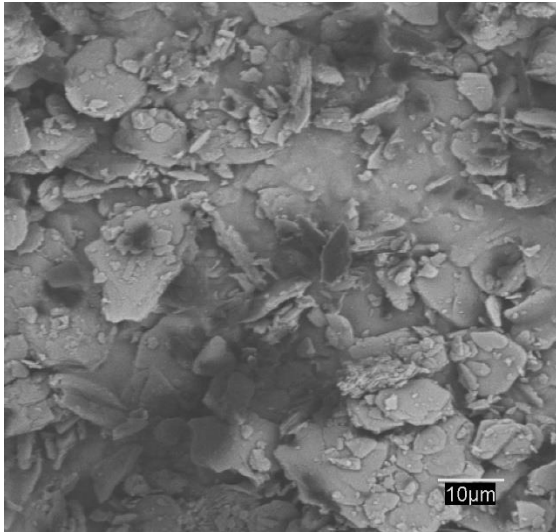
LOPERAMIDA	MANITOL	CICLAMATO SÓDICO	EMCOMPRESS
	3402,8	3419,72	3736,9
3235,93	3286,08	3278,31	3275,76
2959,11	3059,19	2935,42	
2635,49	2637,2	2854,09	
2497,04		2366,01	2368,92

En el caso del edulcorante, se puede explicar por la posible existencia de interacción entre el grupo -NH del ciclamato sódico que interactúa con el grupo -CH₃ de la Loperamida hidrocloreuro. De estos valores se desprende que fue la mezcla física con ciclamato sódico e hidrogenofosfato de calcio dihidrato, en los estudios calorimétricos, los que evidenciaron cambios más significativos en el evento de fusión del principio activo, y de menor importancia para el manitol, que únicamente supuso un desplazamiento a temperaturas inferiores a la de fusión.

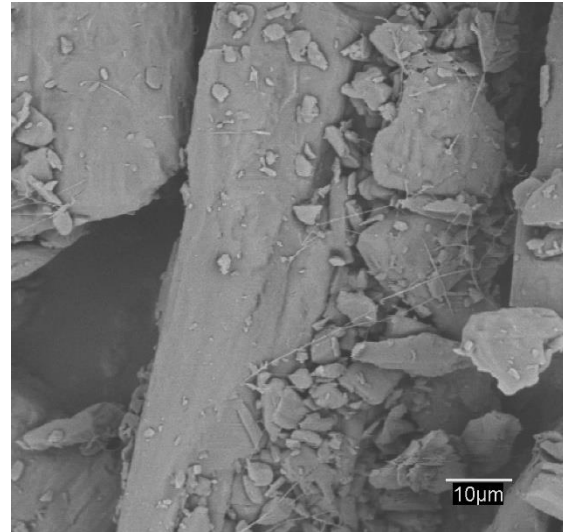
IV.2.2.1.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM).

La combinación de estudios SEM con otras técnicas térmicas y espectroscópicas, como, por ejemplo, las ya expuestas en torno a DSC o FT-IR proporciona interesantes oportunidades para la caracterización de incompatibilidades entre materias primas (49). Por ello, con el fin de asegurar que las partículas mantuvieran las características físicas deseadas durante la fase de compresión directa de acuerdo al diseño de fabricación, se realizó una prueba SEM. Esta técnica también facilitó una evaluación cualitativa de tamaño, forma, morfología, porosidad, distribución de tamaño, forma cristalina y consistencia (54) de tal manera que la información proporcionada por SEM pudiera proporcionar una orientación para asegurar el la QTPP definida para el CBD-LH y con ello afianzar los CQA, CMA y CPP.

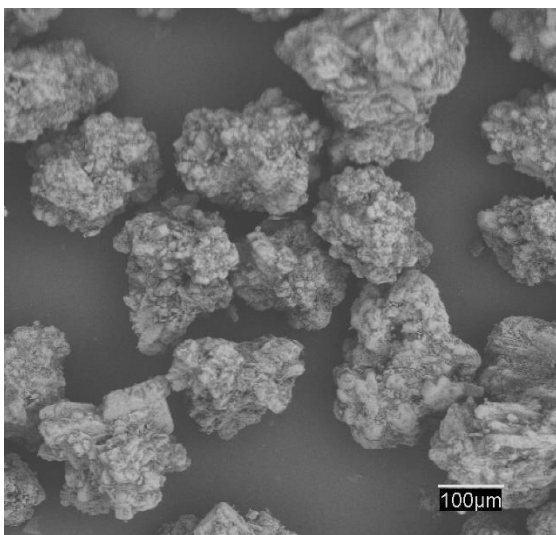
En este trabajo el análisis SEM se realizó utilizando un microscopio electrónico de barrido de acuerdo a lo expuesto en *apartado* III.2.1.3. *Microscopía electrónica de barrido (SEM)*, del *Capítulo Materiales y métodos*. En la **Figura IV.35** se muestran las microfotografías obtenidas de Loperamida hidrocloreuro y los excipientes seleccionados de las «fórmulas propuestas n° 14 y n° 15». La técnica esencialmente consiste en hacer incidir en la muestra un haz de electrones. Este bombardeo de electrones provoca la aparición de diferentes señales que, captadas con detectores adecuados, nos proporcionan información acerca de la naturaleza de la muestra.



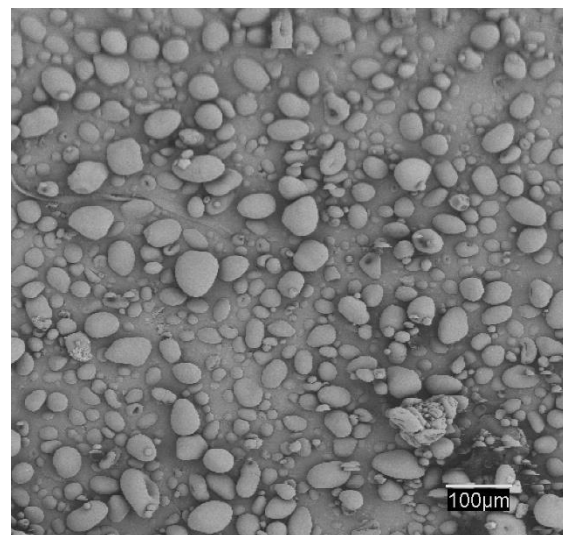
A. LOPERAMIDA HIDROCLORURO (10 μm)



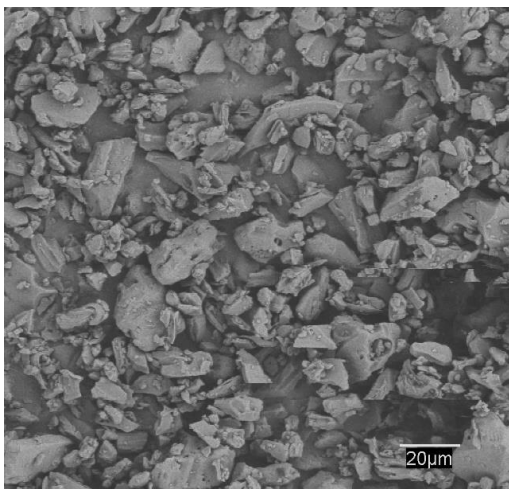
B. MANITOL (10 μm)



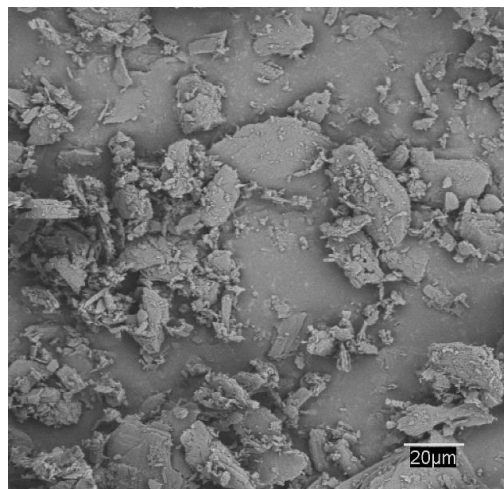
C. HIDRÓGENO FOSFATO DE CALCIO
DIHIDRATO (100 μm)



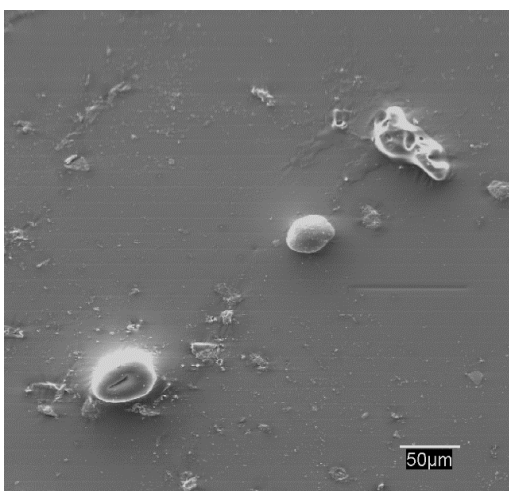
D. ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A (100 μm)



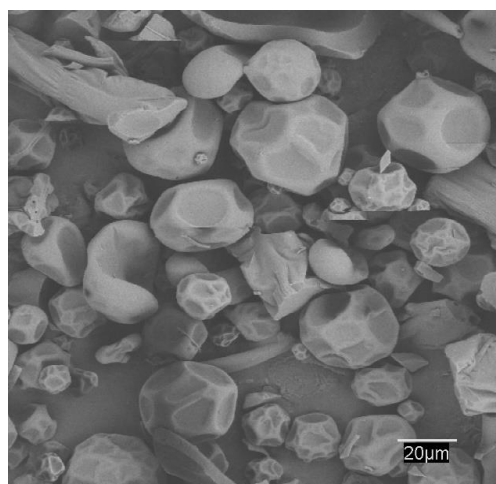
E. ESTEARATO MAGNÉSICO (20 μm)



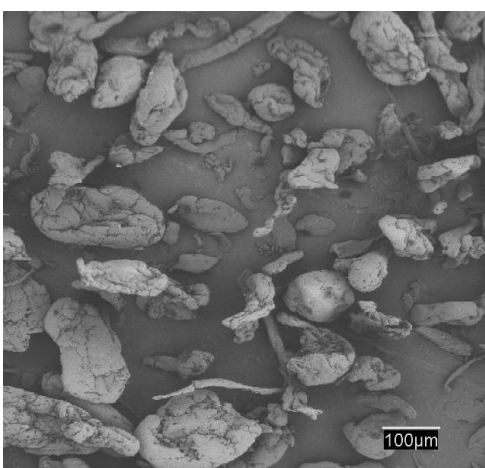
F. CICLAMATO SÓDICO (20 μm)



G. MENTOL (50 μm)



H. HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA. (20 μm)



I. EXTRACTO DE ANÍS (100 μm)

Figura IV.35. SEM de loperamida hidrocloreto y los excipientes seleccionados en la composición del CBD-LH para las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15»

En este análisis se ha empleado una señal de electrones secundarios (SE) que proporcionó una imagen de la morfología superficial de la muestra y una señal de retrodispersados (BSE) que dio una imagen cualitativa de zonas con distinto número atómico medio. En la **Figura IV.35, A** se observaron los cristales irregulares del fármaco con superficies regulares planas y los bordes agudos (55). Por otro lado, el manitol (**Figura IV.35, B**) apareció como agujas ortorrómbicas características cuando se cristaliza a partir de alcohol y el excipiente hidrogeno fosfato de calcio dihidrato apareció como un polvo blanco en forma de cristales triclinicos (**Figura IV.35, C**).

En la **Figura IV.35, D** el almidón glicolato sódico tipo A se mostraba como un polvo higroscópico en forma de gránulos de formas irregulares, ovoide o en forma de pera, de tamaño 30–100 mm, o incluso redondeado. El estearato magnésico y ciclamato sódico se descubrieron como polvos muy finos, de color blanco claro y con bordes muy irregulares (**Figuras IV.35, E y F**). El mentol es un polvo de cristales aciculares o hexagonales, en el que resultó de difícil observación debido a que la forma cristalina puede cambiar con el tiempo por la sublimación que se llega a producir durante el período de observación en el microscopio (**Figura IV.35, G**).

Sin embargo, en la **Figura IV.35, H** mostró la forma redonda y la superficie lisa y homogénea de la hidroxipropil metil celulosa, sin duda esto podría permitir una excelente dispersión e influiría como modificador de la liberación del fármaco. Finalmente, el extracto de anís (**Figura IV.35, I**) se reveló como un polvo muy heterogéneo de formas suaves y con tamaños muy diferentes. También se realizaron estudios microscópicos con las mezclas físicas fármaco-excipientes, pero no proporcionaron ningún dato revelador.

En las **Figura IV.36 y IV.37**, se exponen los resultados de las microfotografías obtenidas con el corte transversal del CBD-LH de 150 mg, y del CBD-LH de

200 mg, empleando dos aumentos 50 μm y 200 μm que proporcionaron datos complementarios reveladores.

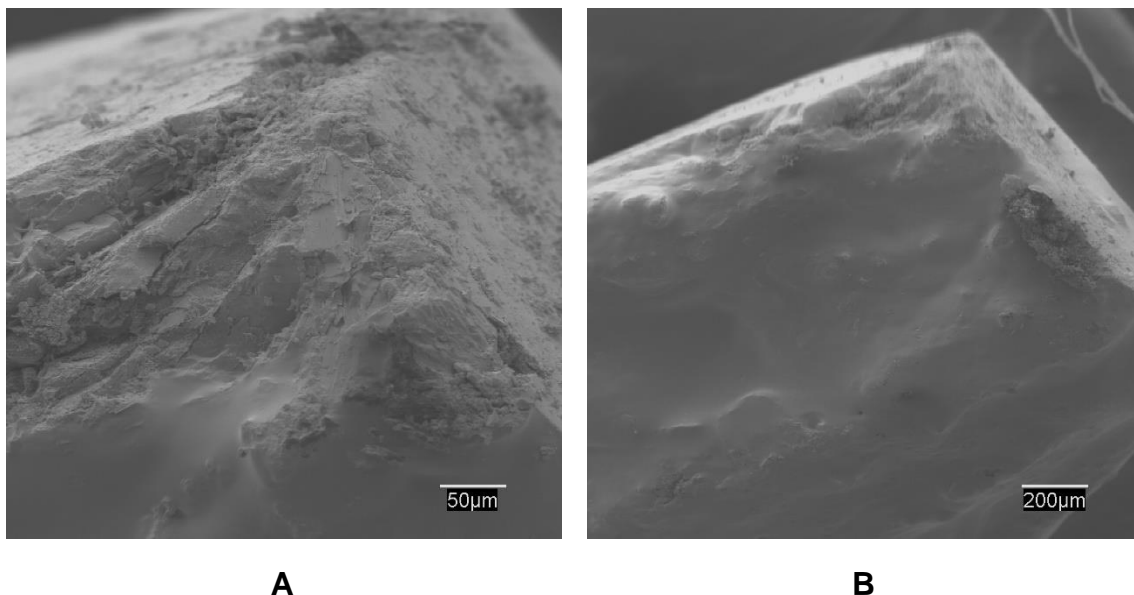


Figura IV.36. Corte transversal de CBD-LH «fórmula propuesta nº14» a 50 μm (A) y 200 μm (B) de resolución respectivamente

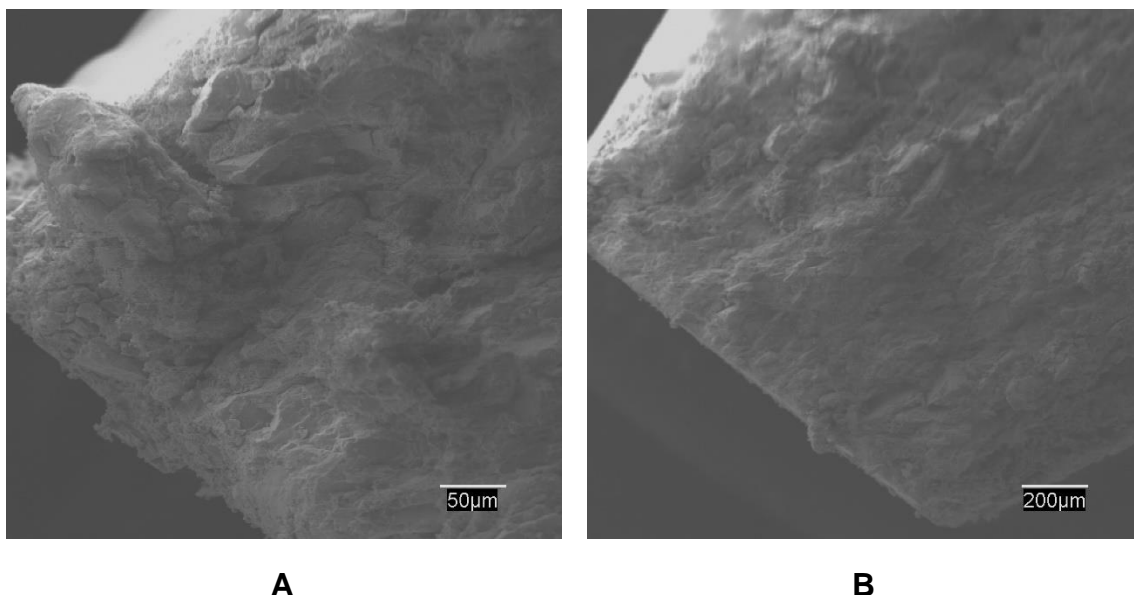


Figura IV.37. Corte transversal de CBD-LH «fórmula propuesta nº15» a 50 μm (A) y 200 μm (B) de resolución respectivamente

En ambos casos, se observó una mezcla bien compactada en cuya superficie se apreciaron grandes partículas esféricas correspondientes al almidón glicolato sódico tipo A perfectamente disperso en el interior pese a que, en el caso del CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» no se pudo llevar a cabo un proceso de tamización (45).

IV.2.3. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH.

La técnica de HPLC puede ser útil en determinadas fases del ciclo de vida de un medicamento, desde las etapas iniciales de investigación pasando por el escalado industrial donde se establecen controles en proceso en etapas clave de los procesos productivos, siendo además una de las técnicas que evidencian la caducidad del medicamento.

Tabla IV.44. Condiciones método HPLC Loperamida API en CBD-LH

Columna fase móvil	ACE Excel 5 C18 150 × 4.6, 5 mm
Fase móvil	50% ácido acético1%: 50%Acetonitrilo
pH fase móvil	≈ 4,00
Flujo	1.2 mL/min
Temperatura	25 ± 5 °C
Presión	200 bar
Longitud de onda	224 nm
Volumen inyección	15 µL

El desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación de Loperamida API en CBD-LH fue necesario como acción soporte en las etapas de formulación, escalado piloto y escalado industrial, asentando también en esta última los controles en proceso de la etapa de mezclado y producto terminado. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de las fórmulas seleccionadas tras 20,5 meses desde su fabricación, es decir, tras 1,71 años aplicando las condiciones de la **Tabla IV.44**. El tratamiento de las

muestras se explica en la **Figura IV.38** y posteriormente el desarrollo, validación del método, y los resultados obtenidos.

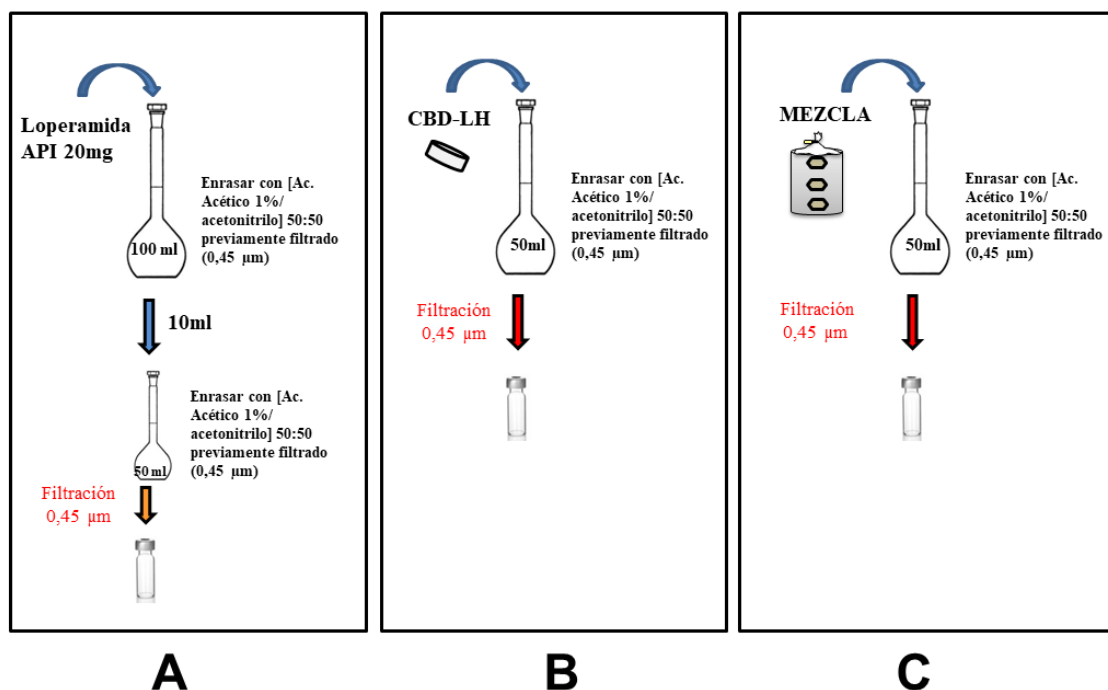


Figura IV.38. Preparación muestra a partir de Loperamida API (A), a partir de CBD-LH (B) y a partir de mezcla de la «fórmula propuesta nº 14» y «fórmula propuesta nº 15» (C) empleadas en el método por HPLC

IV.2.3.1. Preparación muestra API Loperamida.

Se tomaron 20 mg de API y se disolvieron en 100 mL de solución fase móvil previamente filtrada con filtro 0,45 µm (**Figura IV.38, A**). De la disolución generada se tomaron 10 mL y se enrasó a 50 mL con fase móvil previamente filtrada (0,45 µm). Los viales se prepararon a partir de ésta con filtro 0,45 µm.

IV.2.3.2. Preparación muestras a partir de producto terminado CBD-LH.

Sirviendo como guía la **Figura IV.38, B**, se tomó un CBD-LH, se trituró y se disolvió en 50 mL de fase móvil previamente filtrada (0,45 µm). De la disolución generada se prepararon los viales de muestra filtrando previamente el producto intermedio.

IV.2.3.3. Preparación muestras a partir de producto intermedio mezcla.

Según lo especificado en la **Figura IV.38, C**, se tomaron 150 mg de mezcla (el equivalente en peso a un CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14») y se disolvió en 50 mL de fase móvil previamente filtrada con filtro 0,45 µm. De la disolución generada se prepararon los viales de muestra siendo el producto intermedio previamente filtrado con 0,45 µm.

IV.2.3.4. Validación método analítico.

La **validación** de un método analítico es el proceso por el cual mediante estudios de laboratorio se conocen las características de desempeño de un método (56), es decir, se trata de demostrar mediante pruebas documentadas que la aplicación de un método produce resultados aceptables dentro de unas especificaciones de calidad establecidas (57). Por ello, para la determinación de API Loperamida en los CBD-LH se validó el método analítico de HPLC de acuerdo a la ICHQ2 (R1) (58) y para considerar su validez se estudió (59-61):

- Especificidad/selectividad.
- Linealidad.
- Exactitud.
- Precisión:
 - o Repetibilidad.
 - o Reproducibilidad.
 - o Precisión intermedia.
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.
- Robustez.

Especificidad/ selectividad: La **selectividad analítica** se relaciona con el grado en el que un método puede ser utilizado para determinar analitos particulares en mezclas o matrices sin interferencias de otros componentes de

comportamiento similar (62). La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés, «*International Union of Pure and Applied Chemistry*») recomienda el término «selectividad». En el ámbito farmacéutico (58) se suele emplear el término «especificidad» o «especificidad analítica». Por tanto, la **especificidad** es la capacidad de evaluar en forma inequívoca al analito en presencia de los componentes cuya presencia cabría esperar, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz (56, 58). En la **Figura IV.39** se presentan las gráficas tras tres lecturas de CBD-LH placebo en comparación con una muestra de API 40 µ/mL.

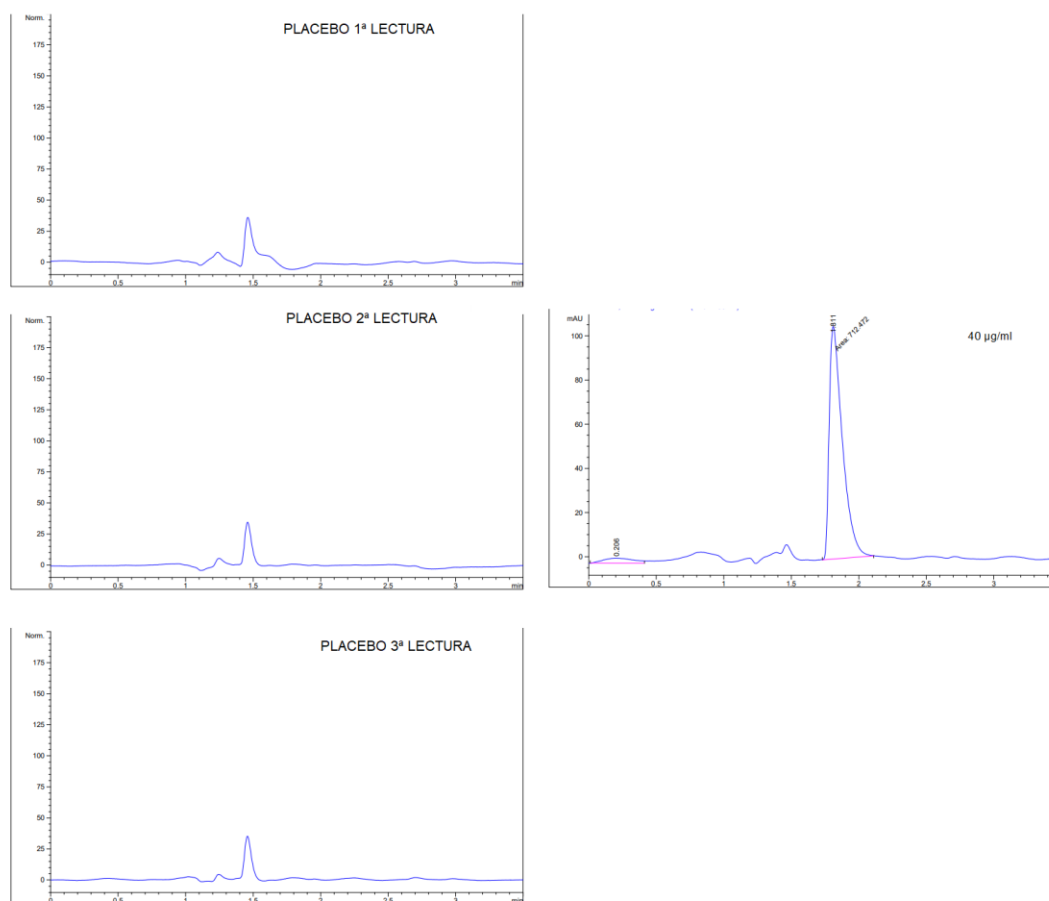


Figura IV.39. Gráficas placebo (izquierda) vs gráfica API 40 µ/mL

Las lecturas de los excipientes correspondientes a la «fórmula propuesta nº14» y «fórmula propuesta nº15» se muestran en la **Figura IV.40**.

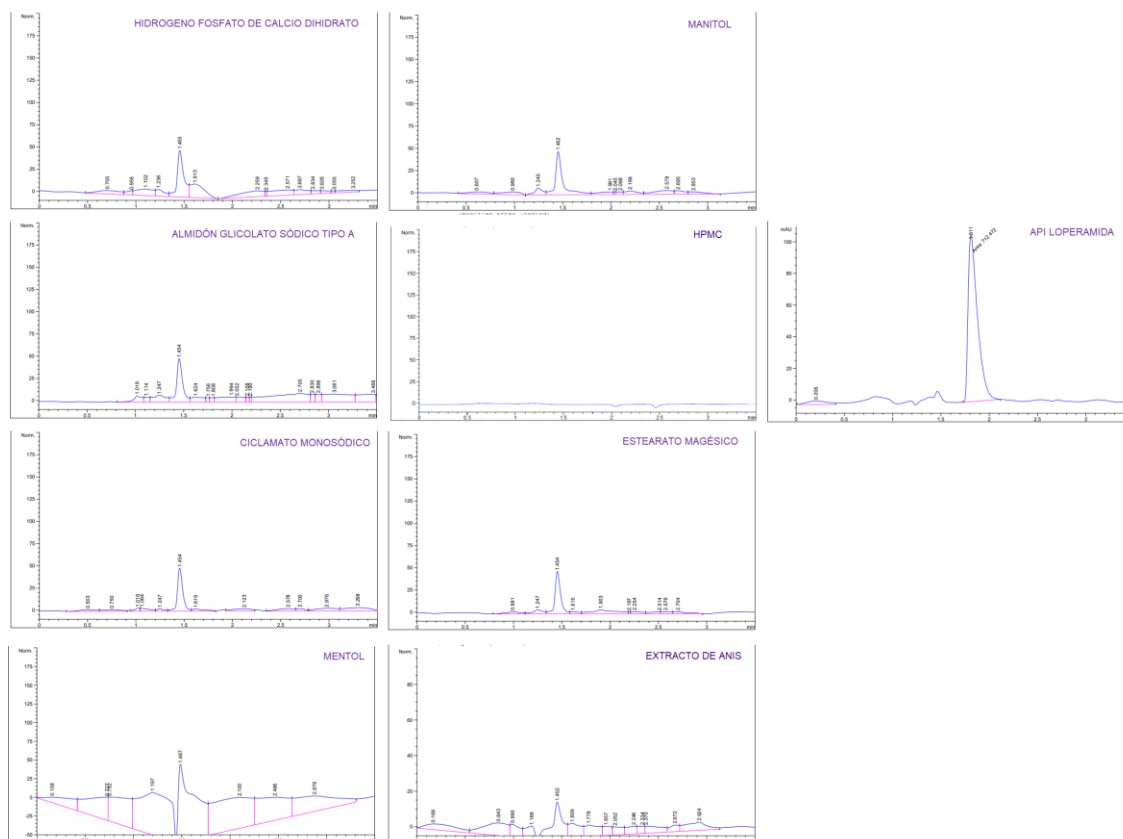


Figura IV.40. Gráficas de los excipientes presentes en la «fórmula propuesta nº14» y «fórmula propuesta nº15»

Linealidad: La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad, dentro de un rango dado, para obtener resultados de prueba que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra (58).

A continuación, se expone, en la **Tabla IV.45**, las áreas obtenidas a distintas concentraciones de API Loperamida (10 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL, 40 µg/mL, 50 µg/mL, 60 µg/mL) resultando representado en la recta de calibrado de la **Figura IV.41** donde se obtiene una correlación de 0,9945.

Tabla IV.45. Áreas obtenidas en distintas concentraciones 10 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL, 40 µg/mL, 50 µg/mL, 60 µg/mL de API Loperamida

µg/mL	AREA	MEDIA
10	189,7	190,7
	189,8	
	192,3	
	191	
	189,6	
	191,8	
20	360,1	357,6
	354,2	
	360,5	
	354,6	
	360,4	
	355,6	
30	539,2	538,1
	536,8	
	539,2	
	533,8	
	540	
	539,5	
40	709,8	710,9
	709	
	712,5	
	713,1	
	709	
	712,2	
50	805	807,4
	805,9	
	807,3	
	808,8	
	809,6	
	808	
60	998,3	993,9
	993	
	993,1	
	991	
	994	
	994,2	

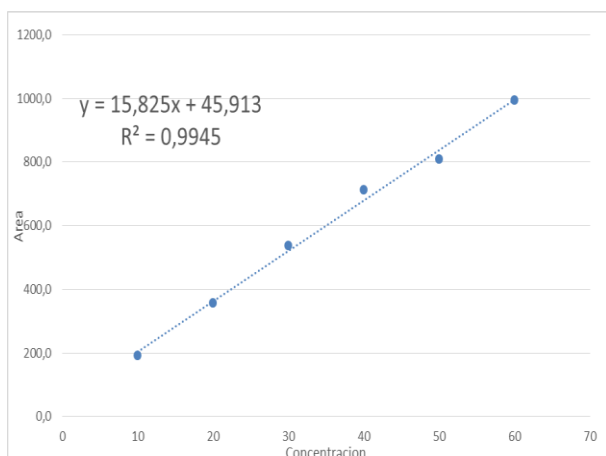


Figura IV.41. Recta de calibrado método HPLC Loperamida API en CBD-LH

Tabla IV.46. Áreas obtenidas con distintas concentraciones de API Loperamida

CONCENTRACIONES	ÁREA	MEDIA
75%	535,873	533,877111
	536,356	
	532,833	
	537,376	
	530,729	
	532,247	
	537,831	
	531,64	
	530,009	
100%	710,549	710,186556
	710,515	
	709,373	
	708,457	
	712,166	
	709,592	
	709,742	
	709,853	
	711,432	
150%	989,923	991,058111
	991,638	
	991,677	
	999,216	
	986,305	
	996,752	
	980,207	
	991,099	
	992,706	

Exactitud: La exactitud es el grado de concordancia entre el resultado obtenido (valor individual o un valor medio) y el valor verdadero de la magnitud medida o un valor de referencia aceptado como tal (58). En la **Tabla IV.46** y **Figura IV.42** quedan expresadas las áreas obtenidas tras la lectura a distintas concentraciones.

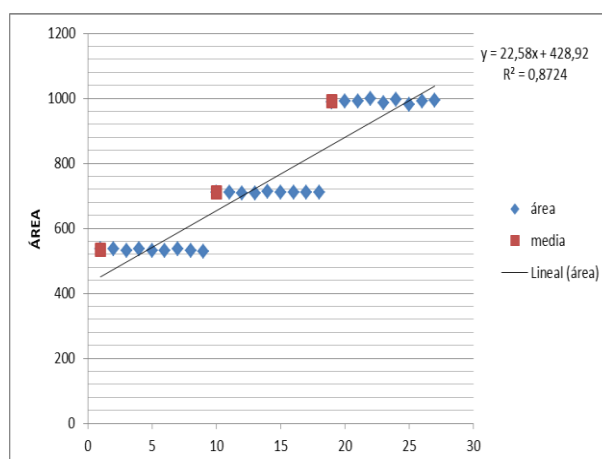


Figura IV.42. Áreas obtenidas con distintas concentraciones de API Loperamida

Precisión: La precisión de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre una serie de mediciones obtenidas del muestreo múltiple de la misma muestra homogénea bajo condiciones prescritas. La precisión se puede considerar en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad (58).

Por otro lado, la repetibilidad expresa la precisión en las mismas condiciones de operación en un corto intervalo de tiempo, es decir, en el presente caso expresa la precisión obtenida cuando las medidas se obtienen con un mismo método, mismo instrumental y analista, aplicado a una misma muestra, en una serie de análisis consecutivos. En este marco, en la **Tabla IV.47** se expresan los resultados obtenidos de nueve lecturas y en la **Tabla IV.48** los resultados obtenidos de otras nueve lecturas consecutivas.

Tabla IV.47. Repetibilidad 9 primeras lecturas en método HPLC Loperamida API en CBD-LH

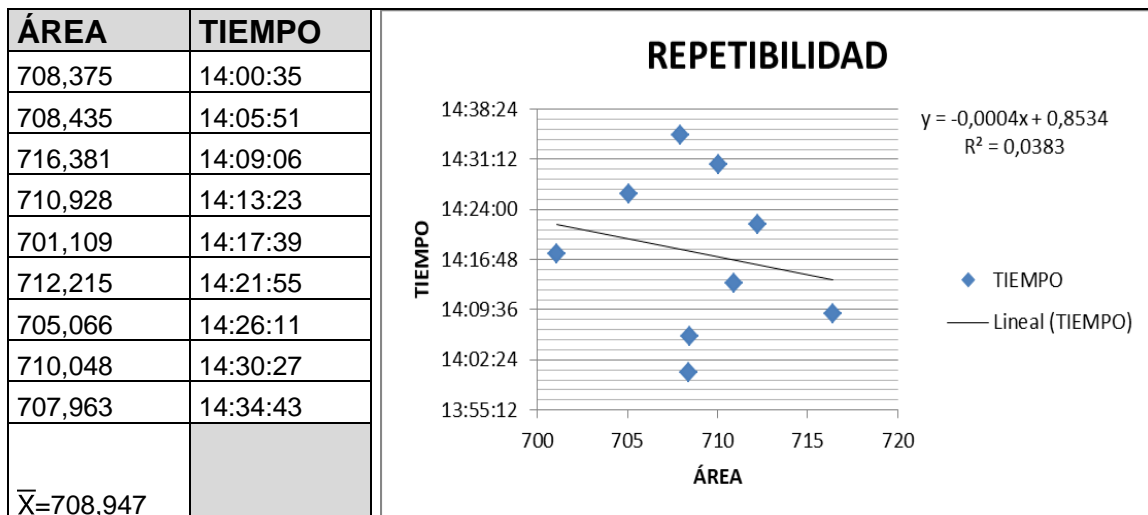
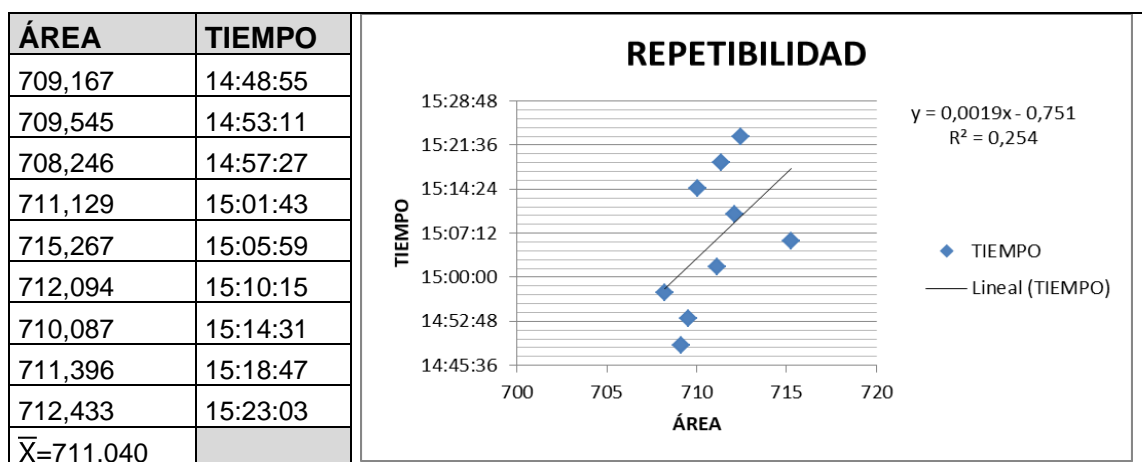


Tabla IV.48. Repetibilidad 9 lecturas posteriores en método HPLC Loperamida API en CBD-LH



Por otro lado, la reproducibilidad expresa la precisión cuando las medidas se obtienen con un mismo método, aplicado a una misma muestra, pero llevado a cabo en diferentes laboratorios. Finalmente, la precisión intermedia expresa la precisión obtenida cuando las medidas se obtienen con un mismo método, aplicado a una misma muestra. En el presente caso, se lleva a cabo en distintos días, de acuerdo a lo expuesto en la **Tabla IV.49** donde se representa también de manera gráfica las medias.

Tabla IV.49. Precisión intermedia método HPLC Loperamida API en CBD-LH

TIEMPO 0	TIEMPO 24H	TIEMPO 48 H
712,525	709,38	708,767
702,431	711,524	710,557
709,386	706,382	705,593
705,623	711,391	709,775
708,274	705,075	705,167
708,174	708,826	703,717
707,126	701,764	706,478
705,436	706,223	703,166
709,086	710,993	701,145
$\bar{X} =$ 707,562	$\bar{X} =$ 707,951	$\bar{X} =$ 706,041

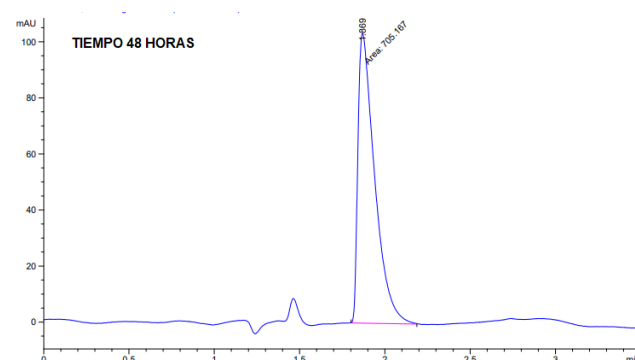
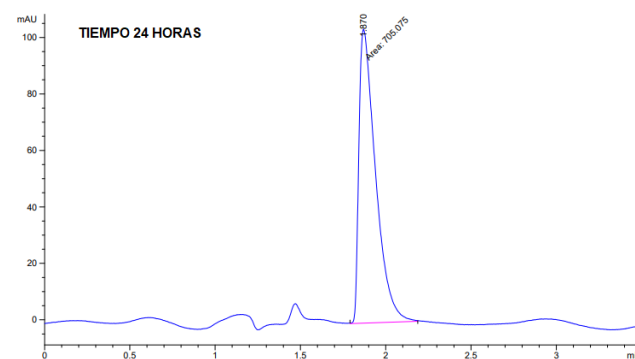
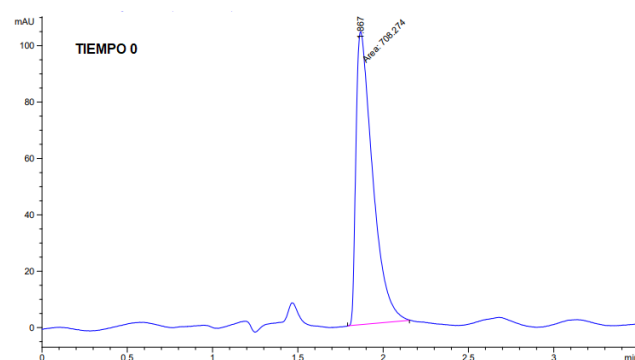
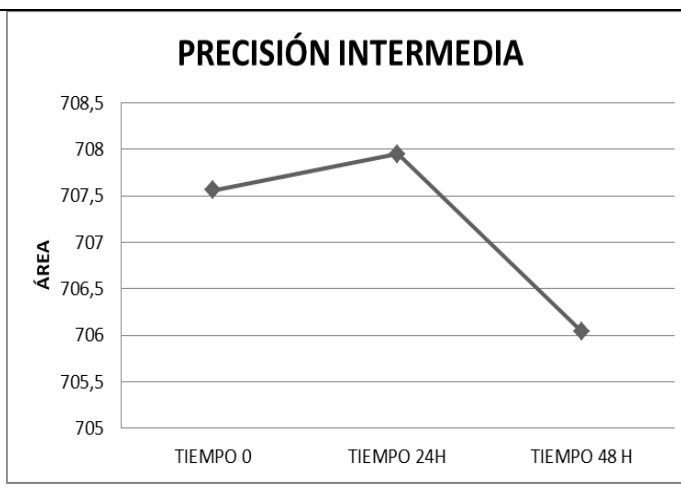


Figura IV.43. Gráficas quinta lectura a tiempo 0, tiempo 24 horas y tiempo 48 horas en método HPLC Loperamida API en CBD-LH

Las gráficas obtenidas de la quinta lectura de tiempo 0, tiempo 24 h y tiempo 48 h se representan en la anterior **Figura IV.43**.

Límites de detección: Se define como la cantidad más baja de analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada como un valor exacto (58). Límite de cuantificación: es la mínima concentración de analito en una muestra que se puede determinar cuantitativamente con precisión adecuada. En base a lo expuesto y de acuerdo a la recta de calibrado de la **Figura IV.41** se obtuvieron los siguientes datos de la **Tabla IV.50**.

Tabla IV.50. Límites de detección y cuantificación de Loperamida hidrocloreuro

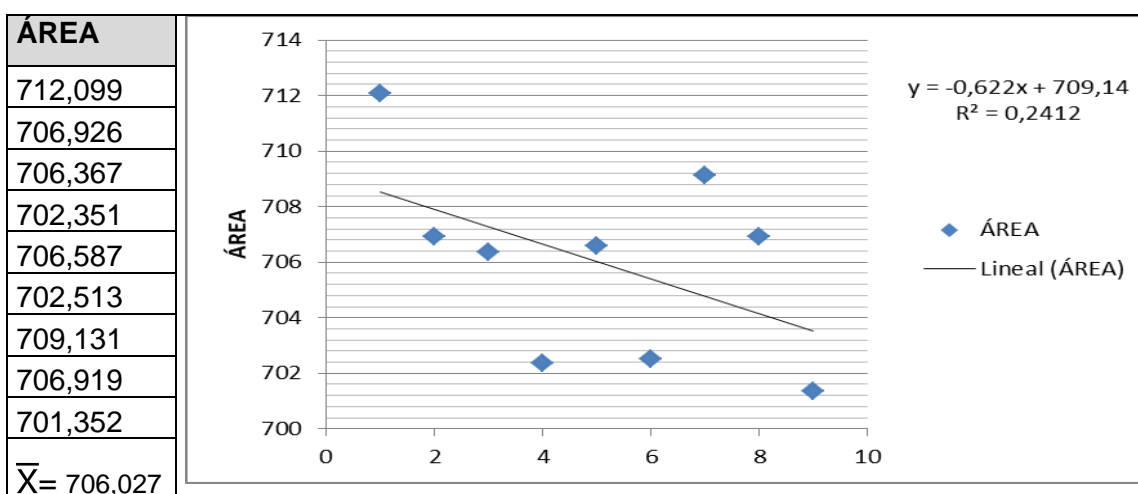
CONCENTRACIÓN	AREAS	AREA MEDIA	µG/ML	MG/COMPRIMIDO	COMENTARIOS
0,04 µg/mL (0,10%)	Sin pico	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
0,2 µg/mL (0,50%)	Sin pico	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
0,4 µg/mL (1,00%)	11,2	11,9	- 2,1	-0,1	Límite detección
	11,7				
	11,9				
0,6 µg/mL (1,50%)	10,6	9,9	-2,3	-0,1	No aplica
	9,5				
	9,6				
1 µg/mL (2,50%)	24,4	25,5	-1,3	-0,1	No aplica
	26,4				
	25,6				
2 µg/mL (5,00%)	50,8	51,0	0,3	0,0	No aplica
	51,1				
	51,0				
4 µg/mL (10,00%)	113,7	114,0	4,3	0,2	límite cuantificación
	114,1				
	114,3				
6 µg/mL (15,00%)	157,3	154,0	6,8	0,3	No aplica
	153,5				
	151,2				

Robustez: La robustez de un procedimiento analítico es «una medida de su capacidad para permanecer no afectado por pequeñas variaciones premeditadas de los parámetros del método», por tanto, proporciona una indicación de la fiabilidad del método durante su uso normal. En general, existen etapas en los métodos que si no se llevan a cabo con suficiente cuidado pueden tener un efecto significativo en el desempeño del propio método. En base a ello, dichas etapas deben ser identificadas como parte del desarrollo del método, y si es posible, su influencia utilizando esta prueba (58).

En alusión a este último concepto, un ensayo de robustez implica hacer cambios deliberados en el método, investigando sus efectos. Al mismo tiempo, se deben identificar las variables que tienen el efecto más significativo y garantizar que, cuando se utiliza el método, están controladas estrictamente. Se han llevado a cabo diversos análisis, de acuerdo a un cambio de analista seguido de un análisis en distintos días, cambio en el volumen de inyección y, finalmente, cambio de longitud de onda.

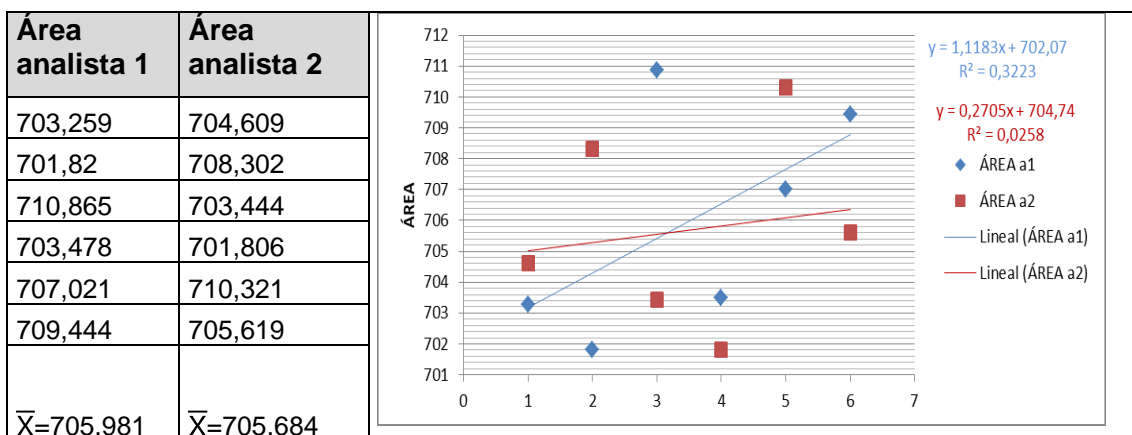
En la **Tabla IV.51** se exponen los resultados aplicando el método de acuerdo a las condiciones normales, indicadas en la **Tabla IV.44**.

Tabla IV.51. Resultados obtenidos sin modificar condiciones del método HPLC Loperamida API en CBD-LH



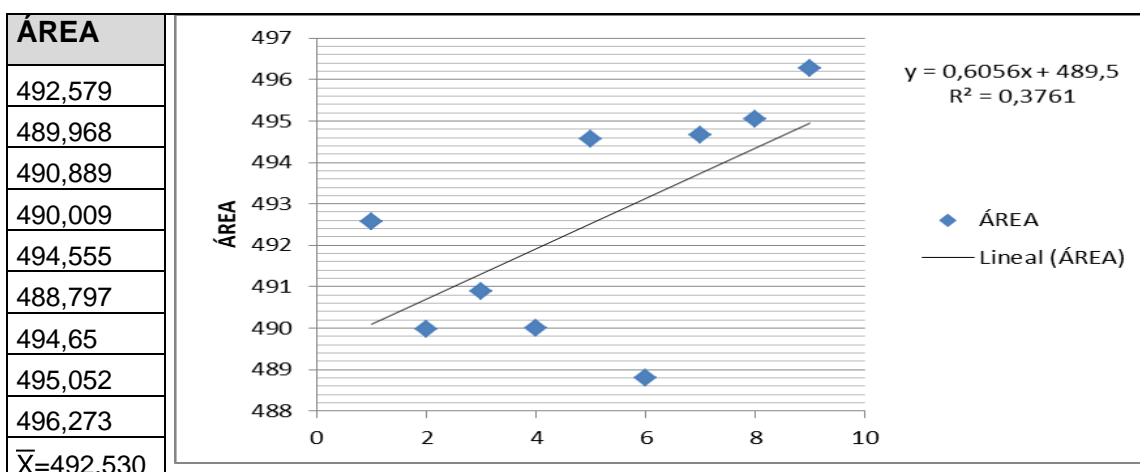
Los resultados alcanzados en cuanto a la aplicación del método cambiando el analista quedan expuestos en la **Tabla IV.52**.

Tabla IV.52. Resultado robustez cambio de analista en método HPLC Loperamida API en CBD-LH



En la **Tabla IV.53** se muestran los resultados obtenidos en cuanto a la aplicación del método modificando el volumen de inyección (10 µL en lugar de 15 µL).

Tabla IV.53. Resultado robustez cambio de volumen inyección en método HPLC Loperamida API en CBD-LH



Los resultados obtenidos en cuanto a la aplicación del método modificando la longitud de onda (250 nm en lugar de 224 nm) se expresan en la **Tabla IV.54**.

Tabla IV.54. Resultado robustez cambio de longitud de onda en inyección en método HPLC Loperamida API en CBD-LH

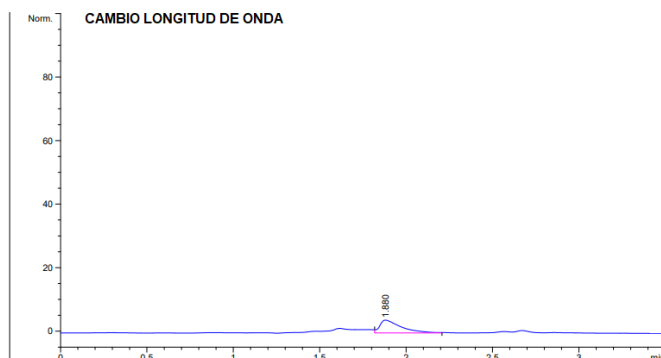
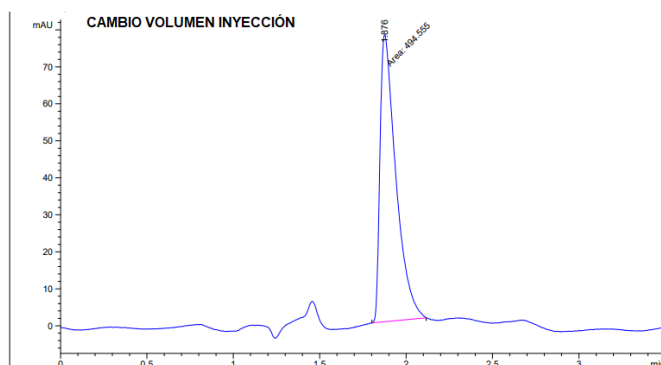
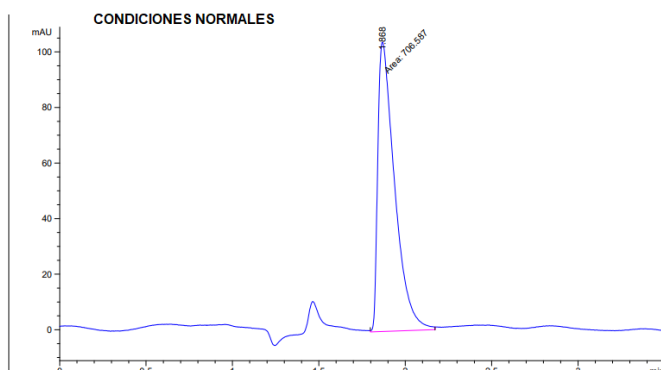
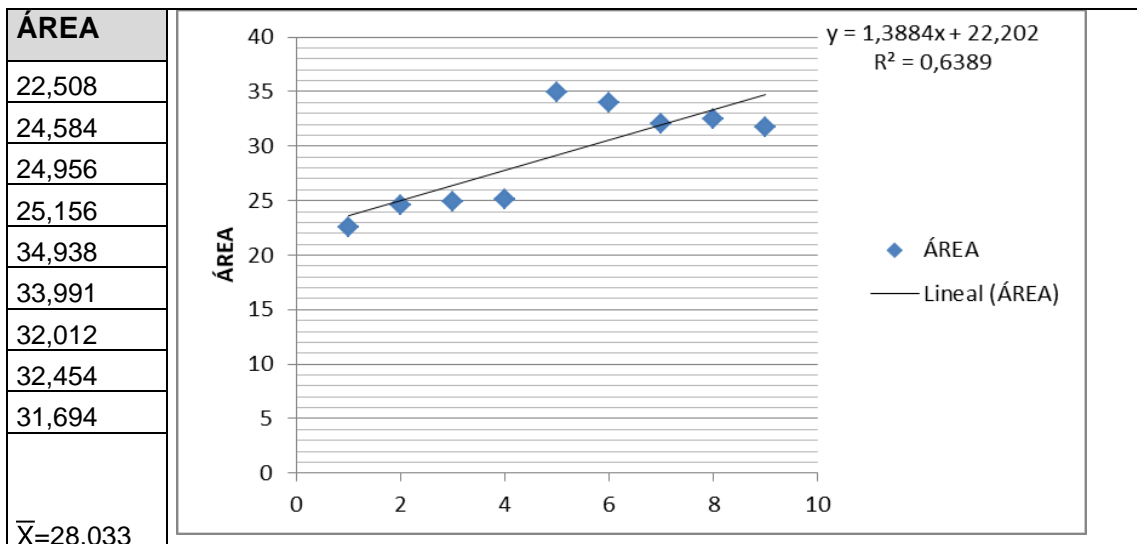


Figura. IV.44. gráficas obtenidas en quinta lectura empleando condiciones normales (superior), cambio de volumen de inyección (medio) y cambio de longitud de onda (inferior).

Finalmente, en la **Figura IV.44** se representan los resultados de la quinta lectura en condiciones normales del método frente a la quinta lectura, tras modificación de volumen inyección y cambio de longitud de onda pudiéndose de nuevo evidenciar, cómo el cambio del último afecta en mayor medida.

IV.2.3.5. Método HPLC aplicado en etapa de formulación.

Durante la etapa de formulación en la lectura de los excipientes presentes en la «fórmula propuesta nº11» y «fórmula propuesta nº12» se evidenció una notable distinción en tiempo de la lectura de sacarina sódica con respecto al resto de excipientes.

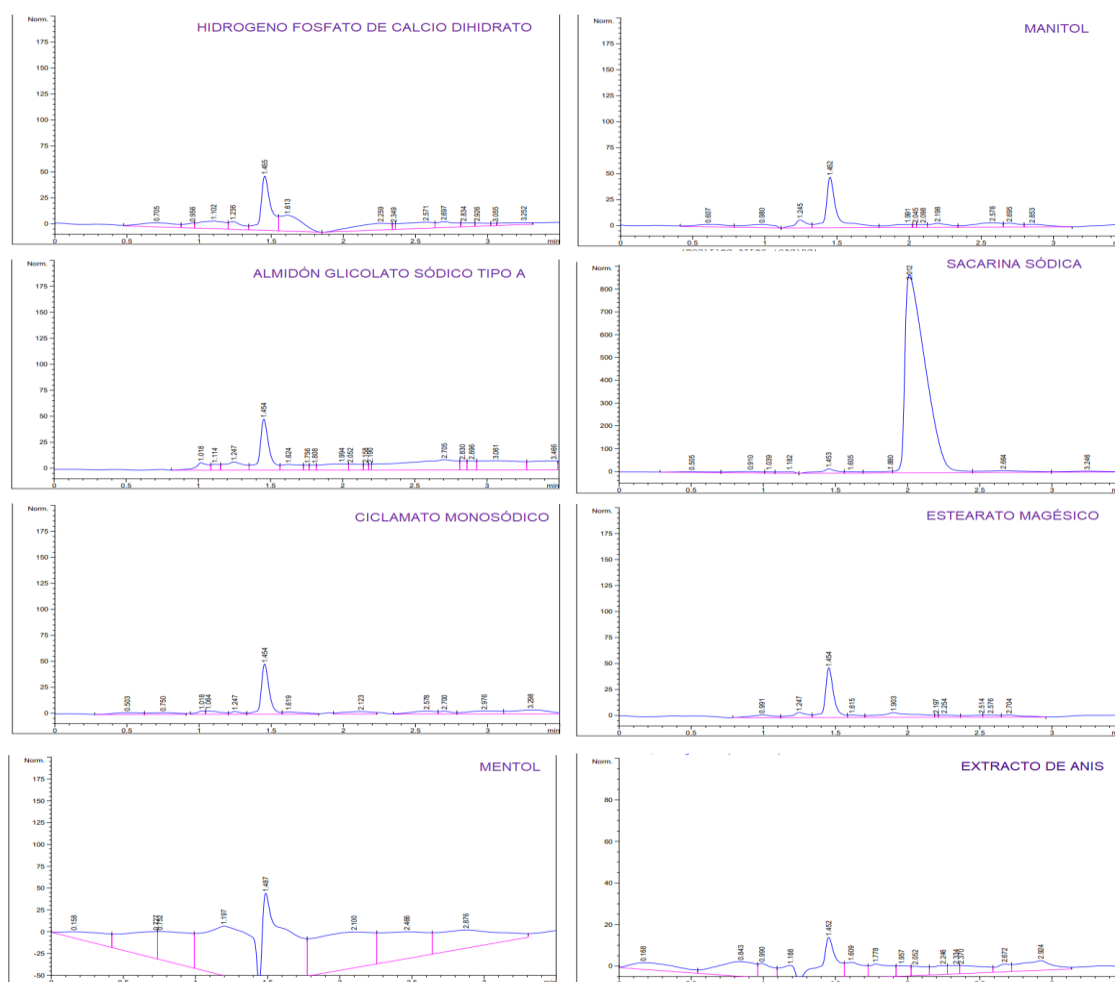


Figura IV.45. Gráficas obtenidas de los excipientes de la «fórmula propuesta nº11» y «fórmula propuesta nº12»

En las **Figuras IV.45** y **IV.46** se observa que se podría producir interferencias con la lectura del API loperamida. Este evento resultó significativo puesto que supuso un motivo de cambio que dio lugar a la siguiente fórmula y los problemas tecnológicos en la misma derivaron a las formulaciones finales nº14 y nº15 con la adición de hidroxipropil metil celulosa.

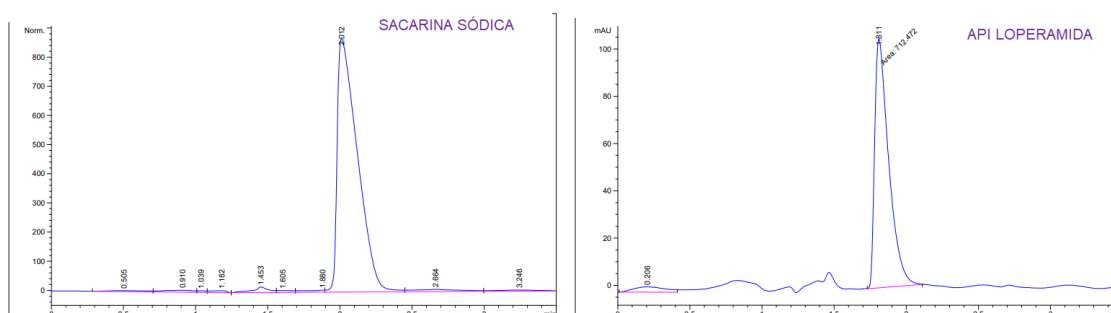


Figura IV.46. Comparación gráficas excipiente sacarina sódica / API Loperamida

Finalmente, durante la fase de formulación quedó establecida la validación del método HPLC para la determinación de API Loperamida en los CBD-LH «fórmula propuesta nº13», «fórmula propuesta nº14» y «fórmula propuesta nº15» así como en las mezclas para evidenciar su homogeneidad como control en proceso, como se expondrá en los siguientes puntos *IV.2.3.6* y *IV.2.3.7* respectivamente.



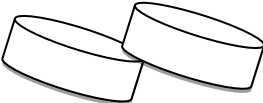
IV.2.3.6. Método HPLC aplicado en etapa de escalado piloto.

Durante la fase del escalado piloto se determinó la cantidad de API tanto en la mezcla como en los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº13», con el fin de asentar las bases de un escalado industrial controlado no llegándose a apreciar diferencias significativas, lo cual, facilitó la obtención futura de valores adecuados en la cantidad de API tanto en la mezcla como en los CBD-LH en la etapa de escalado industrial siendo favorable el ensayo de uniformidad de contenido.

IV.2.3.7. Método HPLC aplicado en etapa de escalado industrial.

En el escalado industrial, a modo de control en proceso, se determinó la cantidad de API de distintas alturas de la mezcla (superior, medio e inferior) así como de los CBD-LH de las «fórmulas propuestas» n°14 y n°15 aplicando la recta de calibrado de la **Figura IV.41** tal como se aprecia en la **Tabla IV.55**.

Tabla IV.55. Determinación cantidad API en mezcla y CBD-LH «fórmulas propuestas» n°14 y n°15

LOCALIZACIÓN/ MUESTRA	ÁREA	ÁREA MEDIA	µG/ML	MG API TOTALES	% API	
Extremo 1 Muestra 1 (201,4mg)	927,4	919,1	55,2	2,76	1,37	
	912,8					
	917,0					
Extremo 1 Muestra 2 (200,8mg)	915,3	917,6	55,1	2,75	1,37	
	917,3					
	920,1					
Extremo 2 Muestra 1 (200,6mg)	936,4	942,5	56,7	2,83	1,41	
	942,5					
	948,7					
Extremo 2 Muestra 2 (201,9mg)	922,1	921,2	55,3	2,77	1,37	
	915,1					
	926,5					
Centro Muestra 1 (200,4mg)	927,1	928,1	55,7	2,79	1,39	
	931,1					
	926,1					
Centro Muestra 2 (201,9mg)	925,0	921,2	55,3	2,77	1,37	
	922,6					
	916,0					
CBD-LH «fórmula n°14» (Peso=154 mg)	710,8	711,9	42,1	2,10	1,37	
	709,2					
	715,6					
CBD-LH «fórmula n°14» (Peso=144,4 mg)	673,2	676,9	39,9	1,99	1,38	
	683,9					
	673,5					
CBD-LH «fórmula n°15» (Peso=201,9 mg)	887,8	891,3	53,4	2,67	1,32	
	893					
	893					
CBD-LH «fórmula n°15» (Peso=200,8 mg)	917,6	917,5	55,1	2,75	1,37	
	918,1					
	916,8					

Como se puede apreciar en la **Tabla IV. 55**, se tomaron seis muestras de la mezcla del Bulk a tres alturas distintas en el rango de 200,4 mg - 201,9 mg. Se debe tener en cuenta que la mezcla se elaboró para CBD-LH de 150 mg. En base a ello, mediante los cálculos apropiados, se determinó que, tanto en una mezcla como en un CBD-LH de 200 mg debían contener 2,67 mg de API teóricos.

Por tanto, del rango 200,4 mg - 201,9 mg de la mezcla mencionada representan un rango teórico de 2,672 a 2,692 mg de API Loperamida. Los resultados obtenidos fueron de un rango de 2,75 mg – 2,83 mg de API Loperamida representando un 1,37% - 1,45% API Loperamida.

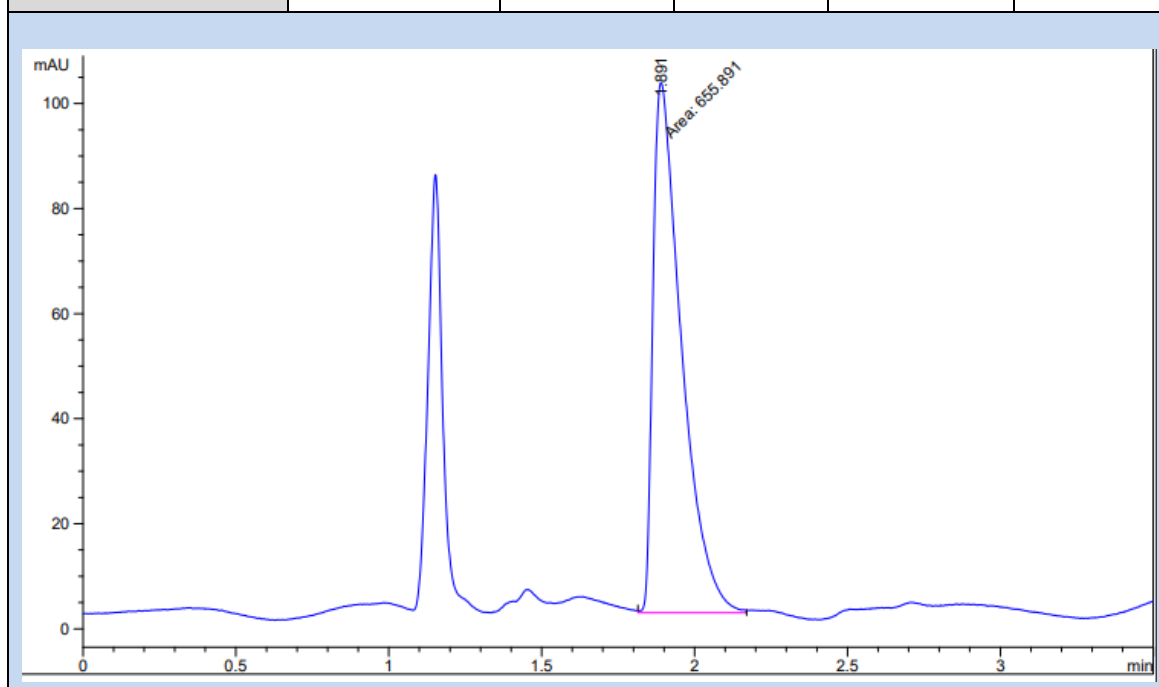
Por otro lado, se tomaron dos CBD-LH de la «fórmula propuesta nº14» obteniendo un 2,10 mg de API Loperamida (1,37%) en la primera de las muestras y un 1,99 mg de API de Loperamida (1,38%) en la segunda de ellas.

Posteriormente, se tomaron dos CBD-LH de la «fórmula propuesta nº15» siendo la primera muestra un CBD-LH de 201,9 mg la cual representaba (de acuerdo al mismo criterio que el establecido con la mezcla) 2,69 mg teóricos de API Loperamida. Se obtuvieron 2,67 mg de API (1,32%). Por su parte, la segunda muestra del CBD-LH de la «fórmula propuesta nº15» partió de un peso de 200,8 mg la cual representaba 2,67 mg teóricos de API Loperamida. Se obtuvieron 2,75 mg de API (1,37%).

Además, de manera paralela, en el método validado de HPLC se analizaron CBD-LH comerciales de SALVACOLINA FLAS 2 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES aplicando de nuevo la recta de calibrado de la **Figura IV.41** obteniendo los resultados expuestos en la **Tabla IV.56**.

Tabla IV.56. Determinación cantidad API en CBD-LH comerciales y detalle gráfica lectura CBD-LH comercial muestra 2

LOCALIZACIÓN/ MUESTRA	ÁREA	ÁREA MEDIA	µG/ML	MG TOTALES	API	% API
CBD-LH COMERCIAL MUESTRA 1	681,833	683,4	40,3	2,01		1,01
	686,365					
	682,084					
CBD-LH COMERCIAL MUESTRA 2	661,199	660,4	38,8	1,94		0,96
	655,891					
	664,18					
CBD-LH COMERCIAL MUESTRA 3	660,392	663,7	39,0	1,95		0,97
	664,838					
	665,747					



En las tres muestras se obtuvieron un rango de 1,94 mg – 2,01 mg de API Loperamida, de acuerdo a las especificaciones del medicamento.

IV.2.3.8. Método HPLC aplicado en estudio de estabilidad.

En último lugar, se llevó a cabo un análisis de los CBD-LH de las fórmulas seleccionadas, «fórmulas propuestas nº14 y nº15», para determinar la cantidad de API en los mismos, así como la posibilidad de degradación. Para ello se tomaron CBD-LH fabricados en el escalado industrial y que fueron

debidamente almacenados durante 624 días, el equivalente a 20,5 meses. Aplicando la recta de calibrado de la **Figura IV.41** se llevó a cabo el método analítico por HPLC de tres muestras de la «fórmula propuesta nº14» y de la «fórmula propuesta nº15», cuyos resultados se exponen en la **Tabla IV.57**.

Tabla IV.57. Estudio estabilidad «fórmulas propuestas nº14 y nº15»

«Fórmula propuesta nº14» (150 mg)	Áreas	Área Media	µg/mL	mg Loperamida totales	% Loperamida
CBD-LH Muestra 1	691	682,2	40,2	2,0	1,0
	683,7				
	672				
CBD-LH Muestra 2	696	697,5	41,2	2,1	1,0
	699				
	697,5				
CBD-LH Muestra 3	709,2	693,5	40,9	2,0	1,0
	689,2				
	682,2				
«Fórmula propuesta nº15» (200 mg)	Áreas	Área Media	µg/mL	mg Loperamida totales	% Loperamida
CBD-LH Muestra 1	907,9	894,4	53,6	2,7	1,3
	884,2				
	891				
CBD-LH Muestra 2	921,4	936,8	56,3	2,8	1,4
	934,2				
	954,7				
CBD-LH Muestra 3	896,2	896,8	53,8	2,7	1,3
	901,4				
	892,7				

En la **Figura IV.47** se compara la gráfica obtenida en el tiempo 0, correspondiente al tiempo 0 de la **Figura IV.43**, y la obtenida tras 20,5 meses de la «fórmula propuesta nº14» correspondiente a la muestra denominada «CBD-LH Muestra 3» de la **Tabla IV.57**.

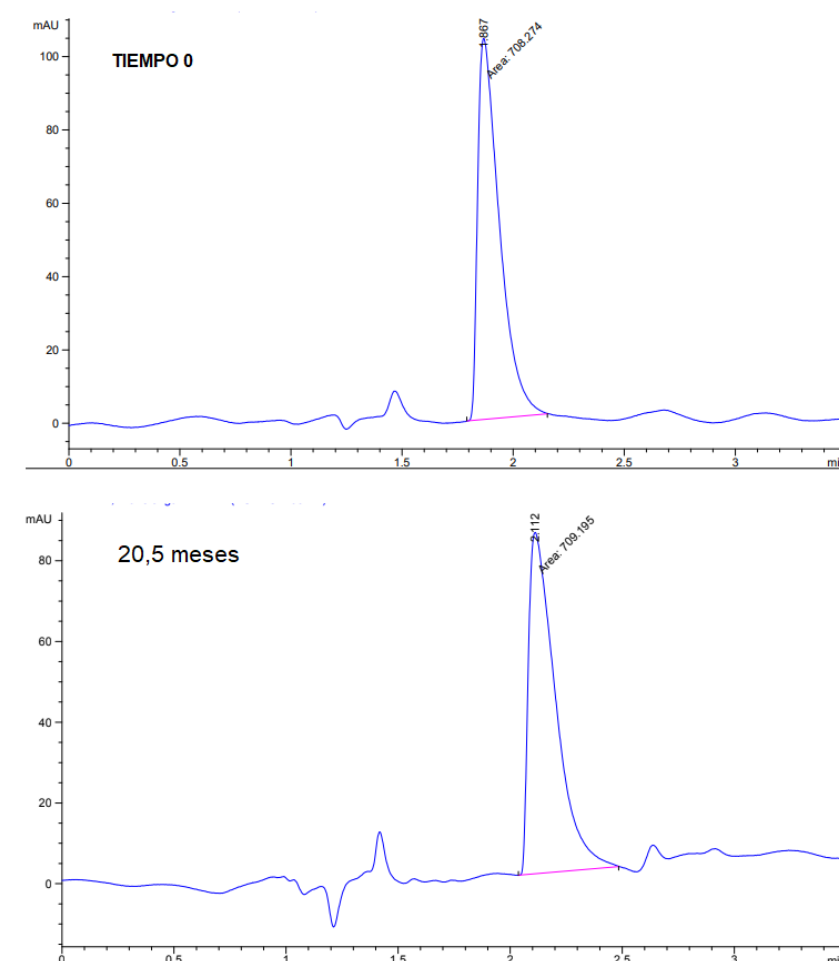


Figura IV.47. Comparativa gráfica a Tiempo 0 y Tiempo 20,5 meses de «fórmula propuesta nº14»

Al comparar los resultados obtenidos en las **Tabla IV.57** y **Tabla IV.55**, se observa que la cantidad de API es constante en sendas formulaciones de CBD-LH no apreciándose anomalías que evidencien una posible degradación.

IV.2.4. Métodos de elaboración y ensayos de CBD-LH y su comparación con CBD-LH comercial.

Una vez obtenidos tanto los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» como de la «fórmula propuesta nº 15» en la etapa de escalado industrial, se efectuaron una serie de ensayos para comparar los atributos de calidad de los productos terminados, así como su comparativa con un modelo de referencia, el

comprimido bucodispersable SALVACOLINA FLAS COMP. BUCODISPERSABLE 2 MG. Para esbozar los perfiles de calidad de cada uno de los tres sujetos objeto de estudio se ejecutaron los pertinentes análisis de caracteres geométricos (altura, diámetro), caracteres organolépticos (palatabilidad) y características farmacotécnicas: uniformidad de contenido (RFE 2.9.6), uniformidad de masa (RFE 2.9.5), friabilidad (RFE 2.9.7), dureza (RFE 2.9.8), ensayo de disolución (RFE 2.9.3), ensayo de disolución en saliva artificial, contenido en humedad, disgregación y estudio de divisibilidad (Figura IV.48).

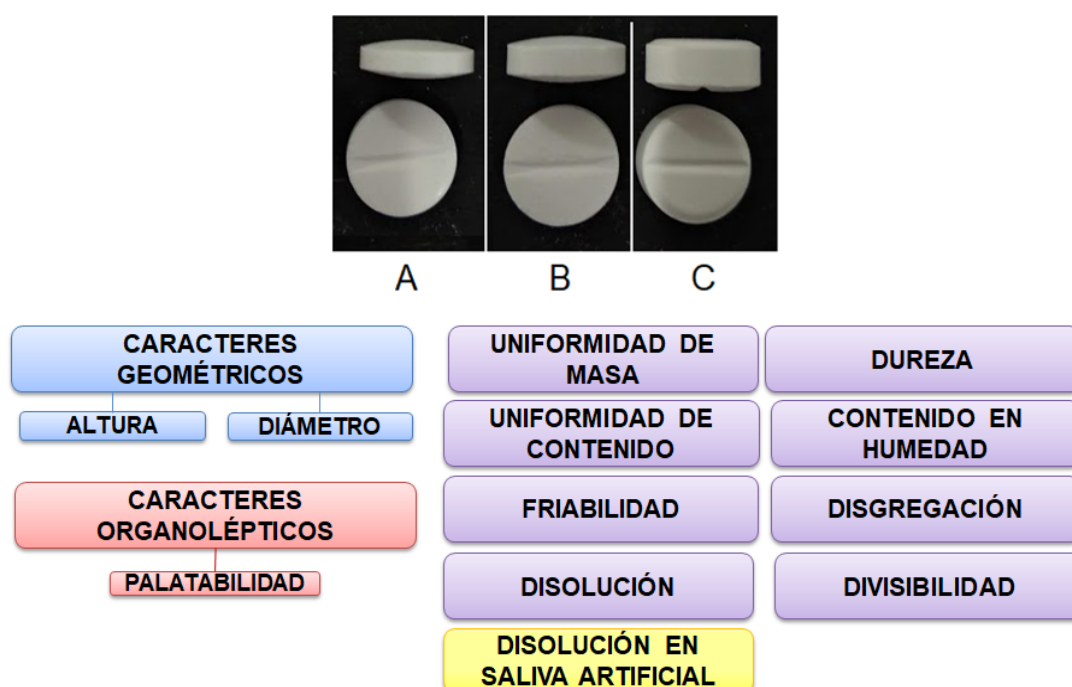


Figura IV.48. Esquema ensayos comprimidos bucodispersables «fórmula propuesta nº 14» (A), «fórmula propuesta nº 15» (B) y comprimido budosipersable comercial (C)

IV.2.4.1. Estudio caracteres geométricos.

Los estudios geométricos de los tres tipos de CBD-LH giraron en torno a la medición de la altura y diámetro de diez unidades de los mismos, la recopilación de datos aparece en la **Tabla IV.58**.

Tabla IV.58. Resultados estudios caracteres geométricos

MUESTRAS CBD-LH	«FÓRMULA PROPUESTA N° 14»		«FÓRMULA PROPUESTA N° 15»		CBD-LH COMERCIAL	
	ALTURA (mm)	DIÁMETRO (mm)	ALTURA (mm)	DIÁMETRO (mm)	ALTURA (mm)	DIÁMETRO (mm)
1	2,440	8,020	3,040	8,020	3,35	8,20
2	2,500	8,030	2,970	8,030	3,35	8,15
3	2,400	8,010	3,050	8,020	3,40	8,15
4	2,420	8,030	3,030	8,020	3,35	8,15
5	2,410	8,020	3,000	8,030	3,30	8,15
6	2,420	8,030	3,210	8,050	3,35	8,20
7	2,380	8,030	3,030	8,020	3,30	8,15
8	2,470	8,030	2,970	8,020	3,30	8,15
9	2,440	8,040	3,030	8,020	3,30	8,10
10	2,430	8,020	2,960	8,040	3,30	8,15
Media	2,431	8,026	3,029	8,027	3,33	8,16

La evidencia de la altura es notoria a nivel visual (**Figura IV.48**) y se trata de un parámetro que se relaciona con el peso y dureza del CBD-LH. Como se evidenciará posteriormente los CBD-LH de mayor altura, es decir, los de la «fórmula propuesta n° 15» y CBD-LH comercial, presentaron un mayor peso y dureza que los de la «fórmula propuesta n° 14». Los datos obtenidos se representan gráficamente en la **Figura IV.49** donde cabe destacar la similitud en cuanto al diámetro de los tres CBD-LH y una ligera variación en cuanto a la altura.

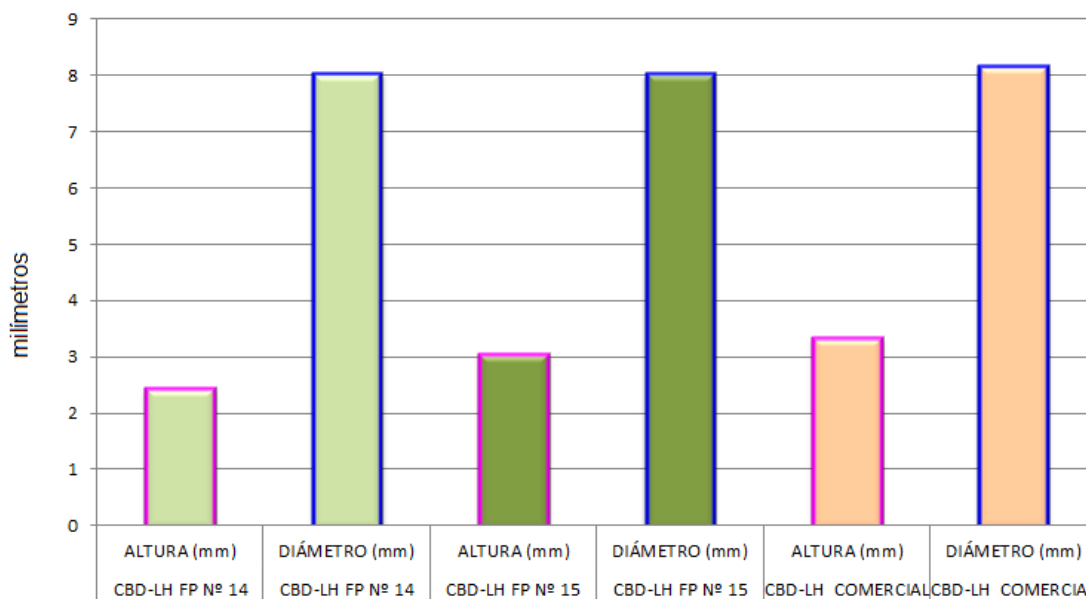


Figura IV.49. Estudio caracteres geométricos CBD-LH «fórmula propuesta nº 14», CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» y CBD-LH comercial

IV.2.4.2. Estudio caracteres organolépticos.

Los tres tipos de CBD-LH presentaron un aspecto blanquecino y homogéneo como se puede observar en la **Figura IV.50**.



Figura IV.50. Aspecto CBD-LH de «fórmula propuesta nº 14» (A), «fórmula propuesta nº 15» (B) y comercial (C)

La palatabilidad de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» como de la «fórmula propuesta nº 15» presentó un sabor agradable con la armonización

cosechada durante la fase de formulación con los porcentajes de extracto de anís, mentol y sacarina sódica, complementado por la incorporación en gran proporción de manitol. No se detectó una desvirtualización de su carácter farmacoterapéutico en el sentido que enmascaró el amargor del principio activo sin la necesidad de emplear un exceso de anís y mentol, saborizantes que destacan sobre el resto. Desde el punto de vista olfativo, tanto en la «fórmula propuesta nº 14» como en la «fórmula propuesta nº 15» predomina un agradable olor a mentol pese a su baja concentración. En cuanto al sabor durante la disgregación en la cavidad bucal destaca el mentol sobre el aroma de anís produciéndose una rápida disgregación durante la cual se aprecia una sensación arenosa.

En el recuerdo que se percibe minutos posteriores a la pérdida del núcleo cabe destacar la combinación mentol-anís predominando el mentol sobre éste último. Por otro lado, el CBD-LH comercial destacó la presencia olfativa del aroma de manzana. Los excipientes como el aspartamo, aroma de anís, aroma de manzana y manitol lograron enmascarar, al igual que los CBD-LH expuestos, el amargor de la Loperamida hidrocloreuro. La combinación de estos excipientes resultó agradable durante la administración, subrayando el sabor al aroma de manzana y la sensación arenosa, en menor medida, que los CBD-LH diseñados. El sabor latente destacó el recuerdo de aroma de manzana-anís.

IV.2.4.3. Ensayos farmacotécnicos.

IV.2.4.3.1. Uniformidad de masa.

Se llevaron a cabo los estudios de uniformidad de masa de acuerdo a la RFE 2.9.5, tomándose 20 unidades de cada uno de los tres tipos de CBD-LH. Los resultados se explican en la **Tabla IV.59**. El ensayo de cada uno de los tipos de CBD-LH analizados es satisfactorio si no más de dos de las veinte masas individuales se desvían de la masa media en un porcentaje más elevado que el

porcentaje de desviación de 7,5% y ninguna en más del doble de tal porcentaje. En el caso de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» todas las unidades analizadas se encontraron dentro del rango $\pm 7,5\%$. Por otro lado, en las unidades analizadas del CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» se observó en una de las lecturas (213,20 mg) una desviación de 7,63% mientras que el resto de lecturas se situaron dentro del rango $\pm 7,5\%$.

Tabla IV.59. Resultados ensayo uniformidad de masa

MUESTRAS CBD-LH	PESO (mg) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 14»	PESO (mg) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 15»	PESO (mg) CBD-LH COMERCIAL
1	149,50	195,20	176,40
2	145,70	196,3	185,50
3	148,70	213,20	182,40
4	148,50	196,30	174,40
5	159,20	193,10	172,60
6	152,00	196,50	183,00
7	151,60	196,10	202,10
8	154,30	184,60	170,90
9	152,20	188,00	175,20
10	148,10	190,0	170,80
11	149,20	197,20	166,60
12	150,30	195,80	188,90
13	152,10	193,50	177,70
14	153,10	198,60	178,5
15	148,60	189,60	169,70
16	153,20	205,40	184,80
17	149,60	189,30	175,1
18	150,80	188,50	173,30
19	152,10	194,70	179,90
20	150,70	196,80	172,10
MEDIA	150,98	194,94	178,00
Rango $\pm 7,5\%$	162,30 - 139,66	209,46 – 180,32	191,35 – 164,65

Finalmente, en las unidades analizadas del CBD-LH comercial se evidenció que una de las unidades se desvió un 7,92% (202,10 mg) acotándose el resto de unidades en el rango $\pm 7,5\%$. Los datos obtenidos expresados en la **Tabla IV.59** quedan reflejados visualmente en la **Figura IV.51**.

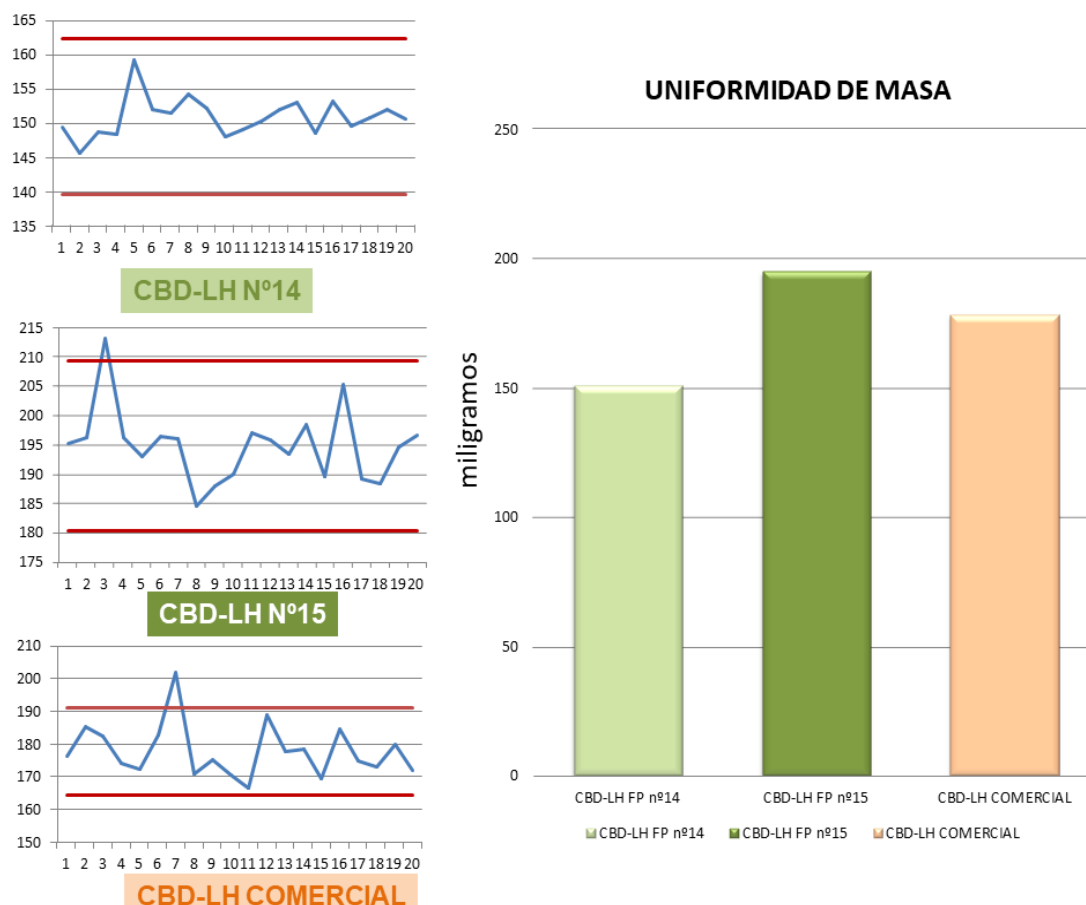


Figura IV.51. Gráficas ensayo uniformidad de masa

Por tanto, los tres tipos de CBD-LH cumplieron satisfactoriamente con el ensayo de uniformidad de masa ya que las desviaciones fuera del rango $\pm 7,5\%$ que se presentaron en el CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» y en el CBD-LH comercial en ningún caso fueron más de una de las veinte masas individuales y ninguna en más del doble de tal porcentaje. Cabe señalar que tanto el CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» como de la «fórmula propuesta nº 15» se

aproximan con una desviación de +0,95% y -2,53% respectivamente al peso ideal.

IV.2.4.3.2. Uniformidad de contenido.

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo al método de uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis de la RFE 2.9.6 y se seleccionaron al azar diez CBD-LH de cada uno de los tres tipos de CBD-LH a analizar. Los resultados quedan expresados en la **Tabla IV.60** tras su análisis en el método HPLC.

Tabla IV.60. Resultados ensayo uniformidad de contenido

MUESTRAS CBD-LH	CONCENTRACIÓN LOPERAMIDA HIDROCLORURO (mg/L)		
	CBD-LH PROPUESTA Nº 14»	CBD-LH PROPUESTA Nº 15»	CBD-LH COMERCIAL
1	2,05	2,75	2,09
2	2,1	2,67	2,04
3	1,97	2,78	2,07
4	2,04	2,74	1,92
5	1,98	2,66	2,07
6	1,94	2,77	1,96
7	2,13	2,70	1,91
8	2,06	2,64	2,09
9	2,02	2,81	1,98
10	1,96	2,72	1,99
MEDIA	2,02	2,72	2,01
SD	0,06	0,06	0,07
Límite 75%	1,52	2,04	1,51
Límite 85%	1,72	2,23	1,71
Límite 115%	2,32	3,13	2,31
Límite 125%	2,53	3,4	2,51

Como se puede observar en la **Tabla IV.60** los tiempos de retención aumentan conforme se obtienen las lecturas de las distintas muestras. Como un método

de control en proceso de la fabricación de CBD-LH habría que verificar que es el pico del API añadiendo previamente un patrón.

El ensayo cumplió con el ensayo de uniformidad de contenido ya que ningún contenido individual está fuera de los límites del 85% al 115% del contenido medio de acuerdo al expuesto en la **Tabla IV.60** para cada una de las formulaciones.

Además, ninguno está fuera de los límites del 75% al 125% del contenido medio mencionado.

IV.2.4.3.3. Friabilidad.

El ensayo de friabilidad (**Tabla IV.61**) se llevó a cabo según la especificación de la RFE 2.9.7, tomando 6,5 g teóricos como peso inicial de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Friabilidad} = \frac{P_o - P_f}{P_o} \times 100$$

Donde «Po» es el Peso inicial y «Pf» es el peso final.

Como se puede apreciar en la **Tabla IV.61** el CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» presentó una pérdida de masa del 0,4975% frente al 0,7879% de la «fórmula propuesta nº 14». Por su parte, el CBD-LH comercial de referencia obtuvo un resultado de 0,2376% de pérdidas. Todos ellos cumplieron satisfactoriamente el ensayo de friabilidad, no obstante, es notoria la mejora de la «fórmula propuesta nº 15» frente a la formulación anterior.

Por ello, de las dos formulaciones, el CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» se presentó como mejor candidato frente a las posibles pérdidas de masa por abrasión en un mismo proceso de fabricación industrial.

Tabla IV.61. Resultados ensayo de friabilidad

	PESO (mg) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA N° 14»	PESO (mg) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA N° 15»	PESO (mg) CBD-LH COMERCIAL
Peso inicial (g)	6,9047	6,8135	6,5388
Peso final (g)	6,8503	6,7800	6,5233
Friabilidad $Friabilidad = \frac{P_o - P_f}{P_o} \times 100$	0,7879%	0,4975%	0,2376%
Gráfico resultados friabilidad	<p>Gráfico de triángulo que muestra los resultados de friabilidad para tres formulaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> CBD-LH FP N° 14: 0,79% CBD-LH COMERCIAL: 0,24% CBD-LH FP N° 15: 0,50% 		

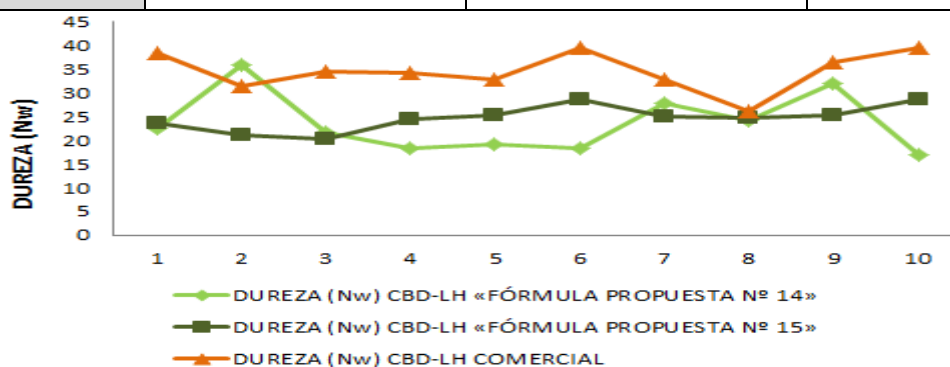
IV.2.4.3.4. Dureza.

El ensayo de dureza se efectuó atendiendo a la especificación de la RFE 2.9.8. Como se puede valorar en la **Tabla IV.62**, los CBD-LH de la «fórmula propuesta n° 15» presentaron una mayor dureza, lo cual concuerda con el resultado obtenido en el ensayo de friabilidad donde esta formulación obtuvo una pérdida del 0,4975% frente al 0,7879% de la «fórmula propuesta n° 14». Por su parte, el CBD-LH comercial presentó una dureza notablemente superior

a las formulaciones anteriores, con una dureza media de 34,57 Nw frente a 24,74Nw de la «fórmula propuesta nº 15» y 23,68 Nw de la «fórmula propuesta nº 14».

Tabla IV.62. Resultados ensayo dureza

MUESTRAS CBD-LH	DUREZA (Nw) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 14»	DUREZA (Nw) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 15»	DUREZA (Nw) CBD-LH COMERCIAL
1	22,5	23,7	38,4
2	36,0	21,2	31,4
3	21,7	20,4	34,4
4	18,4	24,5	34,3
5	19,2	25,3	32,7
6	18,4	28,6	39,6
7	27,8	24,9	32,7
8	24,1	24,8	26,2
9	31,9	25,4	36,4
10	16,8	28,6	39,6
MEDIA	23,68	24,74	34,57
MÁXIMA	36,00	28,6	39,6
MÍNIMA	16,80	20,4	26,2



IV.2.4.3.5. Disolución.

Se llevó a cabo el ensayo de disolución en los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» según la especificación de la RFE 2.9.3 (Tabla IV.63) a distintos intervalos de tiempo comprendidos entre 2,5 y 60 minutos.

Tabla IV.63. Resultados ensayo disolución

Muestra		2,5 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
API VASO 1	ÁREAS	2214,5	2255,0	2695,6	2432,8	2488,2	2733,2	2886,9	2799,4
		2211,7	2258,6	2692	2451,8	2495,7	2726,1	2870,2	2772,5
	ÁREA MEDIA	2213,1	2256,8	2693,8	2442,3	2492,0	2729,7	2878,6	2786
	%	80,0	81,6	97,7	88,3	90,1	98,7	104,1	100,8
API VASO 2	ÁREAS	2371,5	2765,4	3010,9	3032,5	3046,2	2969,5	2617,6	2611,5
		2353,8	2784,9	3026,3	3048	3058,4	2937,5	2593,7	2597,7
	MEDIA	2362,7	2775,2	3018,6	3040,3	3052,3	2953,5	2605,7	2604,6
	%	85,5	100,4	109,2	110,0	110,4	106,8	94,2	94,2
API VASO 3	ÁREAS	2332,2	2361,5	2659,1	2947,2	3258,7	3006,5	3375	1662,8
		2361,5	1825,9	2652,9	2932,7	3268,5	3021,3	3394,4	1665,1
	MEDIA	2346,9	1826,9	2656,0	2940,0	3263,6	3013,9	3384,7	1664
	%	84,9	66,1	96,1	106,3	118,0	109,0	122,4	60,2
API VASO 4	ÁREAS	2912,2	3118,4	3096,5	2542,1	2770,8	4024,9	2439,9	2363,8
		2885,3	3098,6	3086,7	2550,6	2778,9	4043,0	2448,5	2336,7
	MEDIA	2898,8	3108,5	3091,6	2546,4	2774,9	4034,0	2444,2	2350,3
	%	104,8	112,4	111,8	92,0	100,3	145,8	88,4	85,0
API VASO 5	ÁREAS	2662,2	311,8	3313,4	3330,1	3388,3	3455,6	3009,3	3002,9
		2668,2	3083,2	3321,8	3326,9	3397,1	3434,7	3032,3	3011,2
	MEDIA	2665,2	1697,5	3317,6	3328,5	3392,7	3445,2	3020,8	3007,1
	%	96,3	61,4	119,9	120,3	122,6	124,5	109,2	108,7
API VASO 6	ÁREAS	1015,6	1936,6	1580,2	2136,1	2236,6	2603,6	2364,5	2424,8
		1009	1943,8	1575,6	2161,7	2237,5	2608,8	2380,1	2451,7
	MEDIA	1012,3	1940,2	1577,9	2148,9	2237,1	2606,2	2372,3	2438,3
	%	36,6	70,1	57,0	77,7	80,9	94,2	85,8	88,1

IV.2.4.3.6. Disolución en saliva artificial.

En el estudio de disgregación en saliva artificial se empleó una placa Petri de 10 cm de diámetro, en unas condiciones de temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de agua purificada. Se decidió emplear 20 mL en lugar de 30 mL para simular las

condiciones de sequedad con un movimiento armónico (leve movimiento:parada, 1:1) simulando la cavidad bucal. El ensayo se llevó a cabo estudiando el tiempo de disgregación tras la dosis inicial (DI) de acuerdo a la posología del paciente adulto (es decir, dos CBD-LH en la primera toma) y tras la dosis continuada (DC) de adulto (1 CBD-LH por toma) de acuerdo a la posología del paciente adulto, coincidiendo además esta última con la DI y DC en el paciente pediátrico (es decir, 1 CBD-LH). Los resultados tras seis lecturas de DI y DC aparecen en la **Tabla IV.64**, considerando el tiempo de finalización de disgregación el del último CBD-LH en perder la forma farmacéutica. Es notorio el tiempo de disgregación del CBD-LH comercial frente a la «fórmula propuesta nº 14 y nº 15», destacando ligeramente, entre estas últimas, la «fórmula propuesta nº 15».

Tabla IV.64. Resultados ensayo disgregación en saliva artificial

MUESTRAS CBD-LH	TIEMPO (SEGUNDOS) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 14»		TIEMPO (SEGUNDOS) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 15»		TIEMPO (SEGUNDOS) CBD-LH COMERCIAL	
	DOSIS INICIAL	DOSIS CONTINUACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS CONTINUACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS CONTINUACIÓN
1	14,36	14,05	14,58	14,03	46,08	22,05
2	13,47	16,30	13,30	13,42	48,37	23,86
3	14,56	14,00	14,01	14,26	44,35	25,65
4	13,25	13,50	13,59	14,57	45,53	26,48
5	14,48	13,26	14,04	14,21	46,66	23,35
6	13,40	14,13	13,45	13,47	47,10	24,40
MEDIA	13,92	14,21	13,83	13,99	46,35	24,30

MEDIA DOSIS INICIAL Y DOSIS CONTINUACIÓN (SEGUNDOS)

Fórmula	Dosis Inicial (s)	Dosis Continuación (s)
«FÓRMULA PROPUESTA Nº 14»	13,92	14,21
«FÓRMULA PROPUESTA Nº 15»	13,83	13,99
CBD-LH COMERCIAL	46,35	24,3

Finalmente, en la **Figura IV.52**, a modo de ejemplo, se representa uno de los ensayos de disgregación en saliva artificial de CBD-LH comerciales de acuerdo a la dosis inicial en adultos.

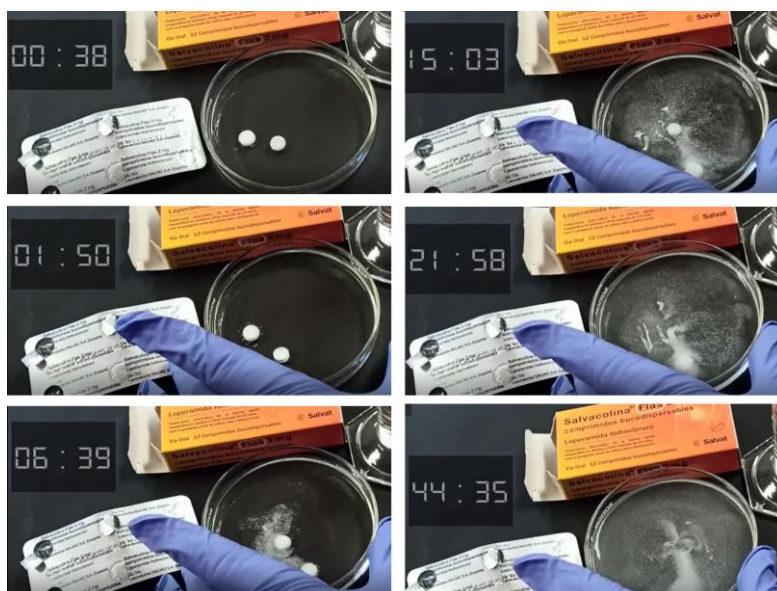


Figura IV.52. Detalle ensayo disgregación dosis inicial en saliva artificial de CBD-LH comercial

IV.2.4.3.7. Disgregación.

El ensayo de disgregación se elaboró de acuerdo a la especificación de la RFE 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas, empleando unas condiciones de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de agua purificada para 6 comprimidos bucodispersables. Se estudió el tiempo medio de disgregación, siendo satisfactorio el ensayo si la disgregación se produce en menos de tres minutos. En el caso de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14», se produjo una pérdida de los seis núcleos entre los 9,00-9,57 segundos con una temperatura de 37°C aproximada, con una lectura, en el caso del CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» entre los 9,30-9,63 segundos. Por otro lado, el CBD-LH comercial, sujeto a las mismas condiciones, se produjo una pérdida de los núcleos entre los 16,40-17,00 segundos. En todos ellos, el ensayo de disgregación fue satisfactorio siendo

muy similares los resultados obtenidos en los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» y «nº15».

IV.2.4.3.8. Contenido en humedad.

Se pulverizó aproximadamente 1,5 g de CBD-LH con la ayuda de un mortero de cada una de las formulaciones para la realización del ensayo de acuerdo a la **Tabla IV.65**.

Tabla IV.65. Resultados ensayo contenido en humedad

		CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 14»	CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA Nº 15»	CBD-LH COMERCIAL
Lectura 1	Peso (g)	1,528	1,509	1,550
	Contenido en humedad (%)	1,57 %	1,33%	0,71%
Lectura 2	Peso (g)	1,530	1,531	1,546
	Contenido en humedad (%)	1,37%	1,18%	0,78%
Lectura 3	Peso (g)	1,547	1,518	1,588
	Contenido en humedad (%)	1,29%	1,32%	0,69%
Peso medio (lectura 1, 2 y 3)		1,535 g	1,519 g	1,561 g
Humedad Media (%) (lectura 1, 2 y 3)		1,41%	1,28 %	0,73%

IV.2.4.3.9. Divisibilidad.

Los resultados del estudio de divisibilidad de acuerdo a la RFE se relacionan en la **Tabla IV.66**. Este estudio consistió en pesar cada mitad de las 30 unidades de cada uno de los CBD objeto de análisis. El ensayo es satisfactorio si la masa individual de como máximo una fracción se encuentra en los límites del 85-115% de la masa promedio. Por el contrario, es satisfactorio si la masa individual de más de una fracción se encontrase fuera de esos límites o si la masa individual de una fracción estuviera fuera de los límites del 75-125% de la masa promedio. En el caso de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» se obtuvo un promedio de 79,94 mg donde una de las masas individuales obtenida fue de 94,2 mg la cual está situada fuera del rango 85-115% (67,95-

91,93 mg) pero se encuentra dentro del rango 85-125% (67,95-99,93%) lo que permitió cumplir satisfactoriamente el ensayo de divisibilidad.

Tabla IV.66. Resultados estudio divisibilidad

MUESTRAS FRACCIONES CBD-LH	PESO (mg) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA N° 14»	PESO (mg) CBD-LH «FÓRMULA PROPUESTA N° 15»	PESO (mg) CBD-LH COMERCIAL
1	75,20	97,00	84,80
2	78,50	103,30	95,20
3	81,30	104,00	96,60
4	69,30	102,00	91,10
5	87,10	110,50	92,30
6	69,30	106,20	91,50
7	83,00	106,30	85,50
8	72,60	109,50	93,10
9	82,00	101,70	91,30
10	80,70	99,30	98,30
11	94,20	104,60	84,80
12	86,60	99,50	83,50
13	85,10	109,20	89,80
14	67,96	100,60	95,10
15	70,20	102,10	88,90
16	75,40	113,70	95,40
17	81,00	100,30	92,30
18	71,30	100,10	75,80
19	77,60	106,10	89,00
20	86,30	103,30	89,00
21	91,70	98,80	94,70
22	84,00	98,10	92,20
23	82,30	102,20	89,10
24	81,00	99,70	81,90
25	70,00	101,80	85,40
26	82,80	105,50	83,70
27	81,90	103,50	85,90
28	86,60	105,20	91,20
29	78,20	105,00	82,50
30	85,10	103,80	84,90
MEDIA	79,94	103,43	89,16
75%	59,96	77,57	66,87
85%	67,95	87,91	75,79
115%	91,93	118,94	102,53
125%	99,93	129,29	111,45

Por otro lado, tanto los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» como los del CBD-LH comercial cumplieron satisfactoriamente el ensayo de divisibilidad al encontrarse todas sus fracciones en el rango 85-115%.

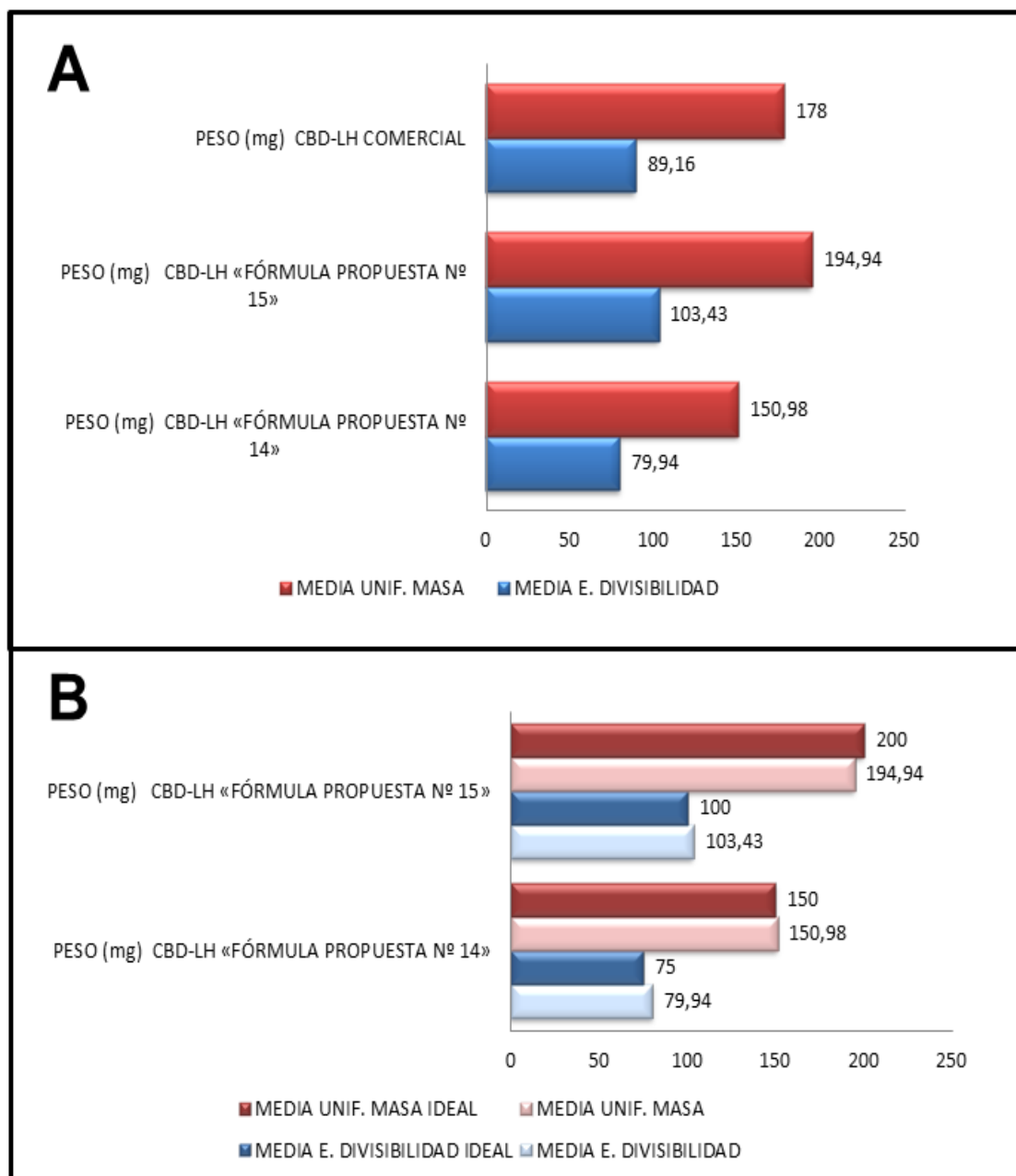


Figura IV.53. Detalle estudio divisibilidad en relación al peso medio del ensayo de uniformidad de masa (**A**) y en relación al peso ideal (**B**)

Como se puede observar en la **Figura IV.53 (A)**, la media de las fracciones de cada uno de los CBD-LH se aproxima a la mitad del peso medio obtenido en el ensayo de uniformidad de masa de los mismos (**Tabla IV.59**). Concretamente, la «fórmula propuesta nº 14» se desvía un 5,90%, la «fórmula propuesta nº 15» un 6,11% y el CBD-LH comercial un 0,18%. Sin embargo, si nos centramos en el peso teórico del CBD-LH «fórmula propuesta nº 14» (150 mg) y «fórmula propuesta nº 15» (200 mg), tal como se observa en la **Figura IV.53 (B)** la desviación sería de un 6,59% para el peso medio de la fracción (79,94 mg) y un 3,43% (103,43 mg) respectivamente.

IV.3. COMPRIMIDO DE AZITROMICINA DEF (CAZMDEF).

IV.3.1. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CAZMDEF.

Actualmente se comercializan en España 61 medicamentos que contienen el principio activo Azitromicina (63), y sea en su forma mono o dihidratada, bajo distintas formas farmacéuticas: comprimido recubierto con película, comprimido dispersable, capsula dura, polvo para solución oral, granulado para suspensión oral y colirio. De entre las mismas, los comprimidos recubiertos con película representan el 45,90% dentro de la población de medicamentos mencionada, es decir, suponen un total de 28 medicamentos. En términos generales, de entre los medicamentos genéricos más vendidos en el mercado español pertenecen a compañías como, por ejemplo, CINFA, TEVA, STADA, NORMON o RATIOPHARM (64). A nivel global el grupo TEVA se encuentra dentro de las diez principales compañías farmacéuticas siendo el líder mundial en medicamentos genéricos (65). Además, cabe mencionar que dicha compañía cerró la adquisición de RATIOPHARM en el año 2010 (66-67).

Por ello, para la consecución del séptimo objetivo específico se llevó a cabo el desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación

del principio activo Azitromicina (AZM) en los comprimidos militares Azitromicina DEF 500 mg (CAZMDEF) y se tuvo como referencia un comprimido de Azitromicina civil, seleccionando la AZITROMICINA RATIO 500 mg (CAZMCIV) de entre todos los candidatos debido a la argumentación expuesta. De este modo, se comparó el elaborado farmacéutico de las FFAA con dicho medicamento genérico.

Como punto de partida, de acuerdo a las condiciones expresadas en la **Tabla IV.67**, se empleó como fase móvil el tampón $K_2HPO_4(30Mm)$:Acetonitrilo [30:70] con el objetivo de analizar el principio activo AZM para estudiar su degradación

Tabla IV.67. Condiciones cromatográficas

Columna fase móvil	Sinergi 4U MAX RP 80
pH fase móvil	9
Flujo	1,5 mL/min
Temperatura	20°C
Presión	Aprox 131 bar, no supera los 300 bar
Longitud de onda	215 nm
Volumen inyección	20 µL

Las condiciones de la **Tabla IV.68** se establecieron en el primer análisis de la «disolución Patrón AZM 500ppm» y «disolución CAZMCIV».

Tabla IV.68. Condiciones cromatográficas primer análisis para «Disolución Patrón AZM 500ppm» y «Disolución CAZMCIV»

Columna fase móvil	Kromaphase 100, 5µm C18 250x4,6 mm
pH fase móvil	9
Flujo	1,5 mL/min
Temperatura	20°C
Presión	Aprox 131 bar, no supera los 300 bar
Longitud de onda	215 nm
Volumen inyección	20 µL

Se establecieron las condiciones de la **Tabla IV.69** para el segundo análisis de la «Disolución Patrón AZM 500ppm» y «Disolución CAZMCIV».

Tabla IV.69. Condiciones cromatograficas segundo análisis para «Disolución Patrón AZM 500ppm» y «Disolución CAZMCIV»

Columna fase móvil	ACE Excel 5 µm C18 250x4,6 mm
pH fase móvil	9
Flujo	1,5 mL/min
Temperatura	50°C
Presión	Aprox 131 bar, no supera los 300 bar
Longitud de onda	215 nm
Volumen inyección	20 µL

IV.3.1.1. Preparación Disolución Patrón AZM 500 ppm y Disolución CAZMCIV.

La preparación de las disoluciones se ilustra en la **Figura IV.54**.

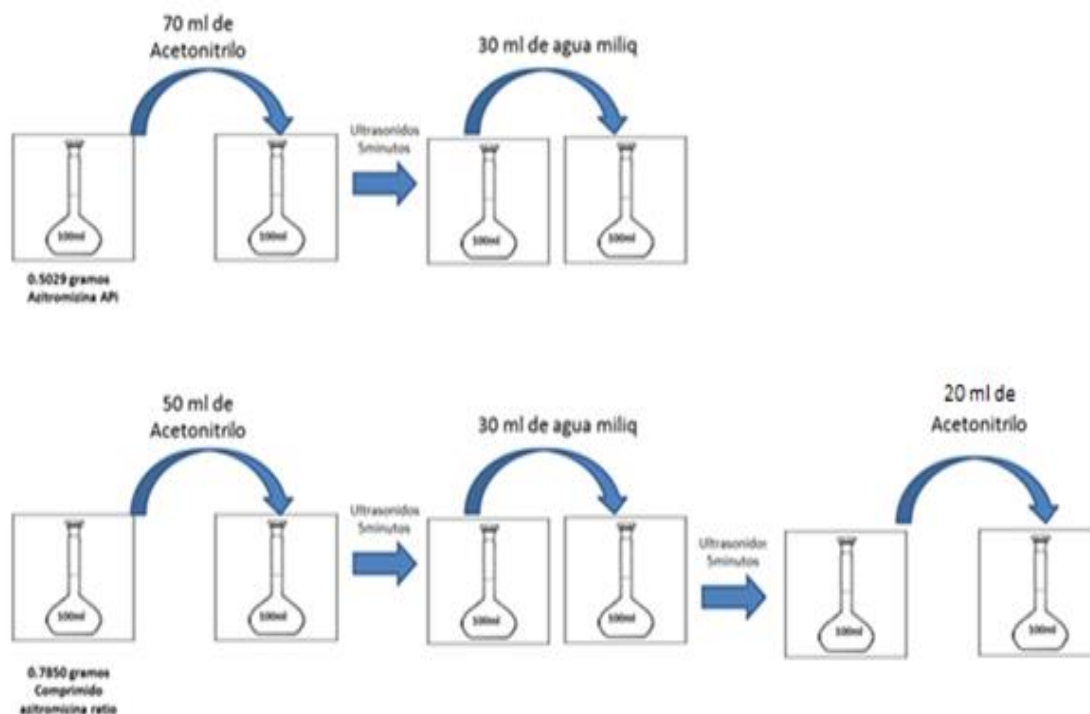


Figura IV.54. Preparación disoluciones

De acuerdo a la **Figura IV.54** tras la pesada de 0,5029 g del API AZM se introdujo en un matraz aforado de 100 mL y a continuación se añadieron 70 mL de acetonitrilo observándose una disolución total de la AZM. Seguidamente se aplicó ultrasonidos durante 5 minutos y, posteriormente, se incorporaron 30 mL de agua miliQ. Paralelamente, tras la pesada de un comprimido de un CAZMCIV, con un peso de 0,7850 g, se introdujo el mismo en un matraz aforado de 100 mL y a continuación se añadieron 50 mL de acetonitrilo, evidenciándose la no disolución del CAZMCIV (**Figura IV.55**), probablemente debido a su recubrimiento iónico.



Figura IV.55. Comprimido no disuelto

Seguidamente, se aplicó ultrasonidos al matraz aforado de 100 mL (que contenía los 50 mL de acetonitrilo y el comprimido de AZM no disuelto) durante 5 minutos y se observó cierta disolución, así como la ruptura de parte del recubrimiento. A continuación, se añadieron 30 mL de agua miliQ y se observó la disolución total del comprimido. Posteriormente, se aplicó ultrasonidos durante 5 minutos y a continuación se incorporaron 20 mL de acetonitrilo. En la **Figura IV.56** se sintetiza la toma de la «Disolución Patrón 100mL», la cual se filtró y se incorporó 1 mL de la misma en matraz aforado de 10 mL, se enrasó

con disolución acetonitrilo:agua miliQ [70:30] previamente preparado. Por otro lado, se filtró la «Disolución Muestra 100mL» y se incorporó 1 mL de la misma en matraz aforado de 10 mL, que se enrasó con disolución acetonitrilo:agua miliQ [70:30] previamente preparado.

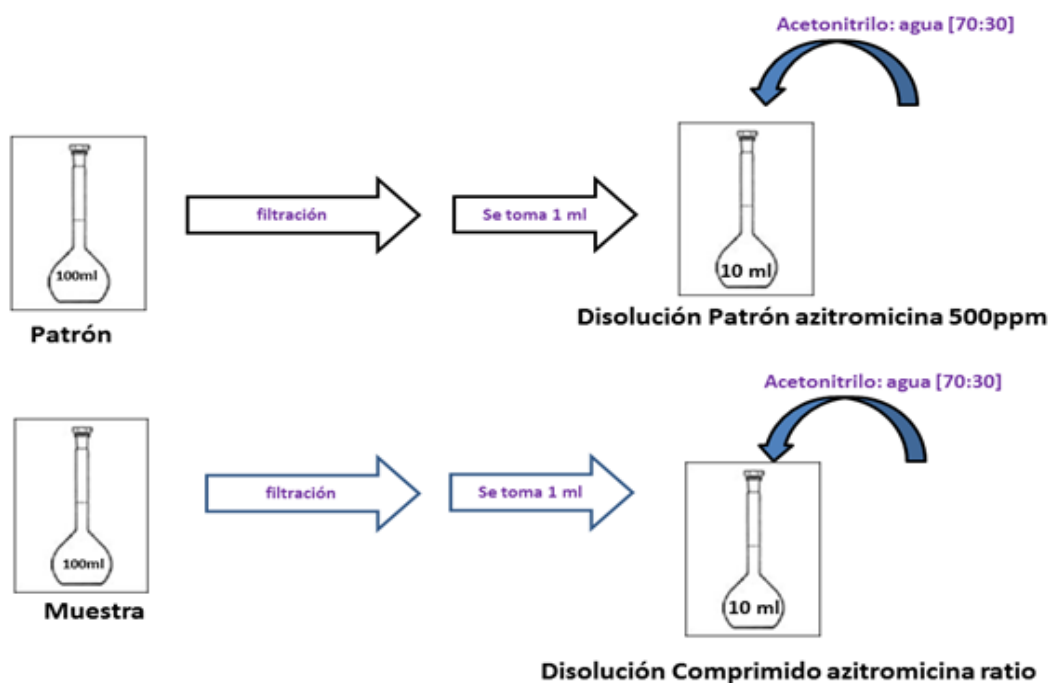


Figura IV.56. Disolución Patrón y Disolución Muestra

Seguidamente se analizó una muestra patrón en las condiciones expuestas en la **Tabla IV.69** con un período de aproximadamente una semana, para observar el comportamiento de degradación de la AZM API. En la **Tabla IV.70** se resumen los resultados de la degradación de aproximadamente un 10% de la muestra de AZM API en 8 días.

Tabla IV.70. Resultados degradación

COMPUESTO	ÁREA [mAU*s]
Patrón Azitromicina	324,81021
Patrón Azitromicina	295,52478

Posteriormente se realizó un análisis de la «Disolución Patrón Azitromicina 500 ppm» y «Disolución CAZMCIV» en las condiciones reflejadas en la **Tabla IV.68**. Los resultados obtenidos se relacionan en la **Tabla IV.71**.

Tabla IV.71. Primeros resultados analíticos «Disolución Patrón Azitromicina 500ppm» y «Disolución CAZMCIV»

COMPUESTO	ÁREA [mAU*s]
Patrón AZM	241,17088
CAZMCIV	260,99359

Así mismo se realizó un segundo análisis de la «Disolución Patrón Azitromicina 500 ppm» y «Disolución CAZMCIV» en las condiciones reflejadas en la **Tabla IV.69**. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla IV.72**.

Tabla IV.72. Segundos resultados analíticos «Disolución Patrón Azitromicina 500ppm» y «Disolución CAZMCIV»

COMPUESTO	ÁREA [mAU*s]
Patrón Azitromicina	279,74280
CAZMCIV	304,09775

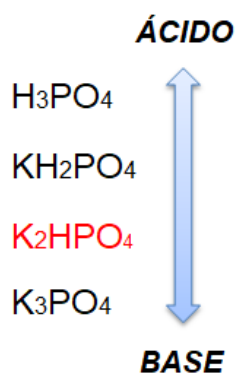
En base a estos resultados se demostró la validez del método para el análisis de AZM y se decidió emplear las condiciones de la **Tabla IV.69**. Por ello, en la búsqueda de la optimización del método para la lectura de AZM API y para la consecución de una disminución del tiempo de lectura de la gráfica, se realizaron una serie de modificaciones en torno al pH de fase móvil (6,8 y 9) y a la presión (aproximadamente 106 bar). Además, en función del pH óptimo obtenido, se procedió a la lectura de una muestra de CAZMCIV y de dos muestras de CAZMDEF. Las condiciones de la **Tabla IV.73** se establecen en el análisis realizado a pH 6,8 y a pH 9, respectivamente.

Tabla IV.73. Condiciones a pH 6,8 y a pH 9

PARÁMETROS	CONDICIONES pH 6,8	CONDICIONES pH 9
Columna fase móvil	ACE Excel 5 C18 250x4,6 mm	ACE Excel 5 C18 250x4,6 mm
pH fase móvil	6,8	9
Flujo	1,5 mL/min	1,5 mL/min
Temperatura	50°C	50°C
Presión	Aprox 106 bar	Aprox 106 bar
Longitud de onda	215 nm	215 nm
Volumen inyección	20 µL	20 µL

IV.3.1.2. Preparación del tampón fosfato a pH 6,8.

Acorde a la **Figura IV.57**, se empleó K_2HPO_4 en el ajuste de pH. Por otro lado, las acciones operativas para la calibración del PH-metro quedan resumidas en la **Tabla IV.74**, con las soluciones tampón a pH 4, pH 7 y pH 10.



Lavar con agua miliQ la membrana de vidrio
Sumergir el vidrio en pH 4
Lavar con agua miliQ la membrana de vidrio
Sumergir el vidrio en pH 7
Lavar con agua miliQ la membrana de vidrio
Sumergir el vidrio en pH 10

Figura IV.57. Ajuste pH

Tabla IV.74. Calibración pH-metro

Aplicando los cálculos apropiados se pesaron 5,3 g de K_2HPO_4 y se diluyeron en 800 mL de agua miliQ. Posteriormente, se midió el pH de la muestra obteniendo un pH de 9,59 a una temperatura de 19,2°C. Para ajustar el pH se añadió ácido ortofosfórico (H_3PO_4) diluido para controlar mejor el cambio de pH obteniendo un pH de 6,8 a una temperatura de 19,3°C.

IV.3.1.3. Preparación de disolución madre 10000 ppm AZITROMICINA API.

En la preparación de 10000 ppm AZM API/L se pesaron 0,2520 g de AZM API de acuerdo a los 0,25 gramos teóricos calculados.

La pesada de AZM API se añadió la disolución de 70% acetonitrilo y 30% de agua miliQ hasta completar el aforo de un matraz de 25mL.

IV.3.1.4. Preparación de concentraciones a partir de la disolución madre.

A partir de la disolución madre se generaron distintas concentraciones en matraces de 10 mL, tal como se muestra en la **Figura IV.58** donde se pipetearon distintos volúmenes en diversos matraces aforados de 10 mL.

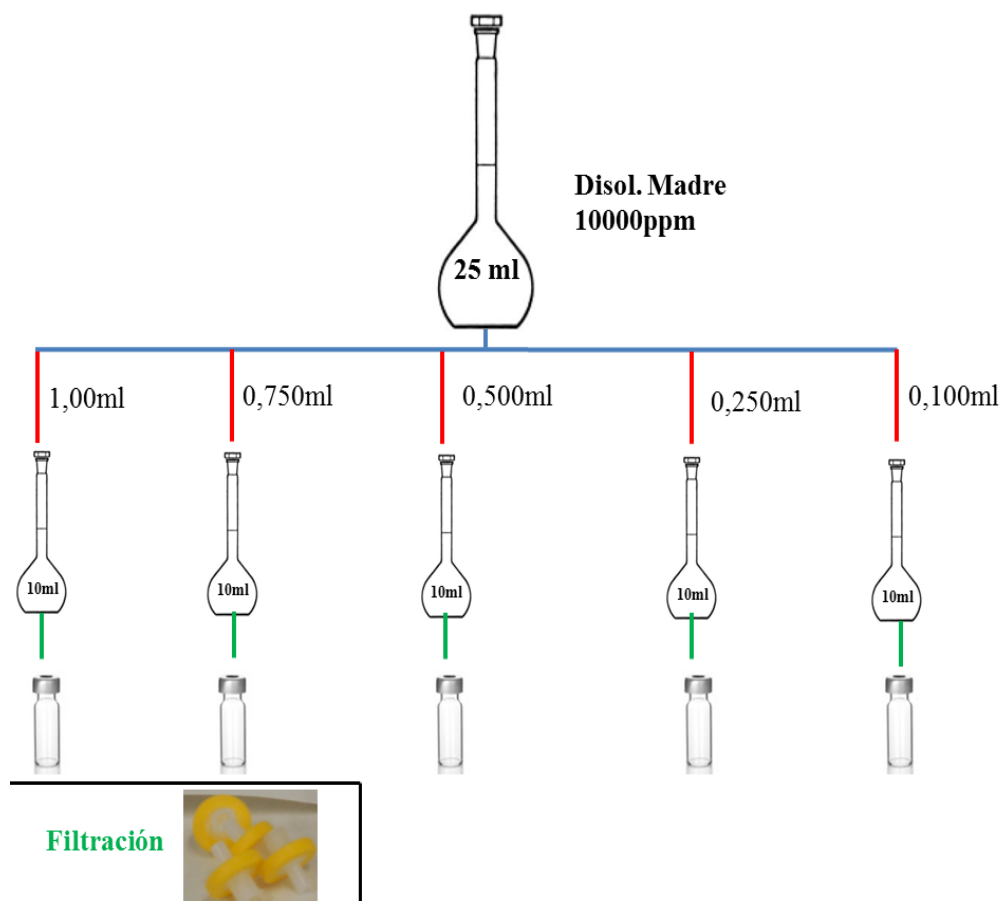


Figura IV.58. Preparación disolución madre

El pipeteo se realizó de mayor a menor concentración, y se enrasó con la solución acetonitrilo 70%/agua miliQ 30%. Posteriormente se filtró de cada concentración generada a 0,45 μm para la obtención de los distintos viales de muestra. Teniendo en cuenta la AZM API pesada (0,2520 g) y su riqueza (99,4%) se obtuvo una cantidad de 0,2505 g de AZM API reales atendiendo a la fórmula $0,2520 \times 0,994 = 0,2505$ g. Paralelamente, en la **Tabla IV.75** se especifican las concentraciones reales.

Tabla IV.75. Resultados concentraciones reales

CONCENTRACIÓN	CÁLCULOS	CONCENTRACIÓN REAL
10000 ppm	$x = \frac{10}{10} \times 10008$	10008 ppm
100 ppm	$x = \frac{0,100}{10} \times 10008$	100,08 ppm
250 ppm	$x = \frac{0,250}{10} \times 10008$	250,20 ppm
500 ppm	$x = \frac{0,500}{10} \times 10008$	500,4 ppm
750 ppm	$x = \frac{0,750}{10} \times 10008$	750,6 ppm
1000 ppm	$x = \frac{1}{10} \times 10008$	1000,8 ppm

IV.3.1.5. Primera preparación de viales de las muestras de CAZMCIV y CAZMDEF.

La preparación de los viales se efectuó como se muestra en la **Figura IV.59** y se generaron tres muestras: una de CAZMCIV (comercial) y dos de CAZMDEF (militar).

Las pesadas de los tres comprimidos se indican en la **Tabla IV.76**.

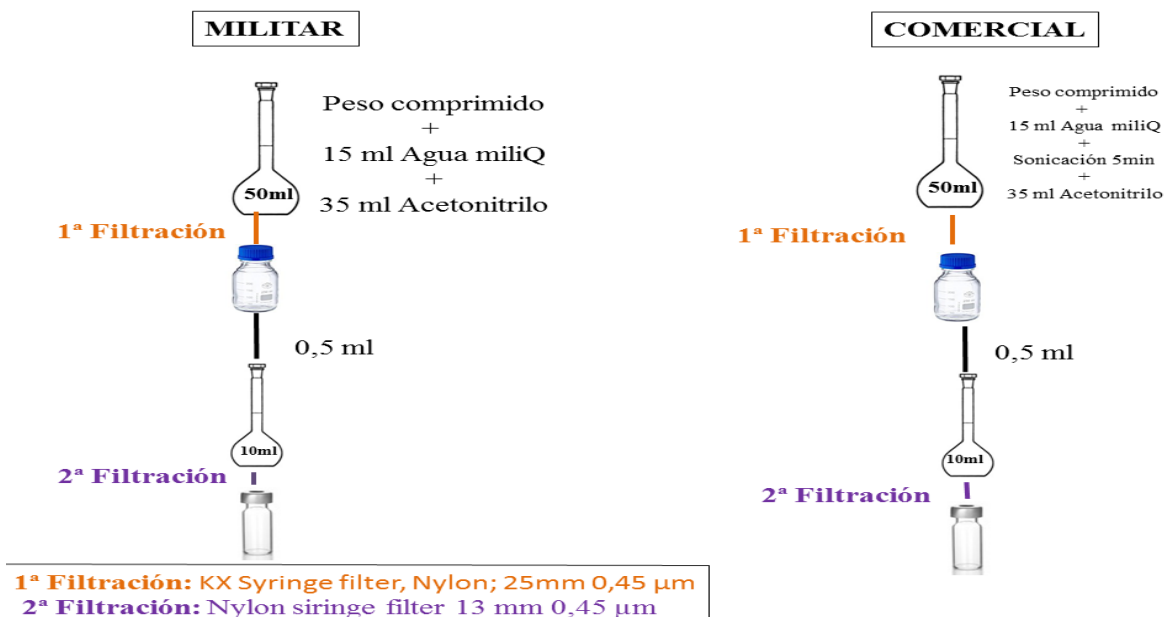


Figura IV.59. Preparación viales muestra

Tabla IV.76. Resultado pesos comprimidos

Peso (g) CAZMCIV	0,7916
Peso (g) CAZMDEF 1	0,8765
Peso (g) CAZMDEF 2	0,8252

Al añadir 15 mL de agua miliQ se observó una disgregación más acentuada en los comprimidos CAZMDEF tal como se aprecia en **Figura IV.60**.

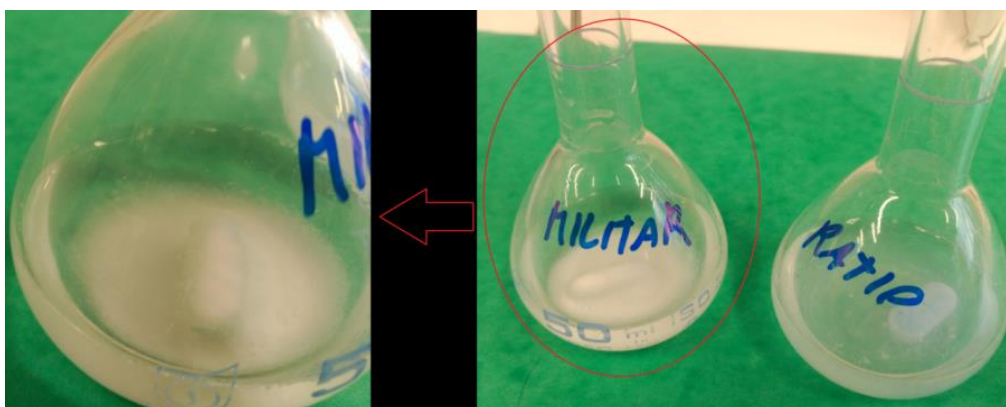


Figura IV.60. Comparativa visual disgregación CAZMDEF y CAZMCIV

A continuación, se llevó a cabo una sonicación de 5 min con la muestra del CAZMCIV. Se añadieron 35 mL acetonitrilo en las tres muestras y se procedió a la primera filtración (0,45 μm) para evitar colmatación. Seguidamente se tomaron 0,5 mL del producto filtrado con ayuda de una pipeta automática y se vertieron en matraz aforado de 10 mL. Se enrasó empleando una disolución de acetonitrilo 70%/agua miliQ 30%. Se procedió a la segunda filtración (0,45 μm).

IV.3.1.6. Segunda preparación de viales de las muestras de CAZMCIV y CAZMDEF y lecturas.

En la segunda preparación de viales de las muestras de CAZMCIV y CAZMDEF se procedió igual que en la primera preparación salvo que el tiempo de sonicación fue más prolongado (diez minutos) (**Tabla IV.77**).

Tabla IV.77. Resultados AZM API a pH 6,8

CROMATOGRAMAS	ÁREA [mAU*s]
Cromatograma patrón de 1000 ppm	247,96410
Cromatograma patrón de 750 ppm	177,74594
Cromatograma patrón de 500 ppm	116,23381
Cromatograma patrón de 250 ppm	56,76814
Cromatograma patrón de 100 ppm	21,25783

En los cromatogramas a pH 6,8 se observó un desdoblamiento que puede atender a una separación en una molécula de carácter iónico (retenida) y otra de carácter neutro (no retenida) (véase **Figura IV.61**).

En la **Figura IV.62** se exhibe la recta de calibrado con una correlación de 0,99930.

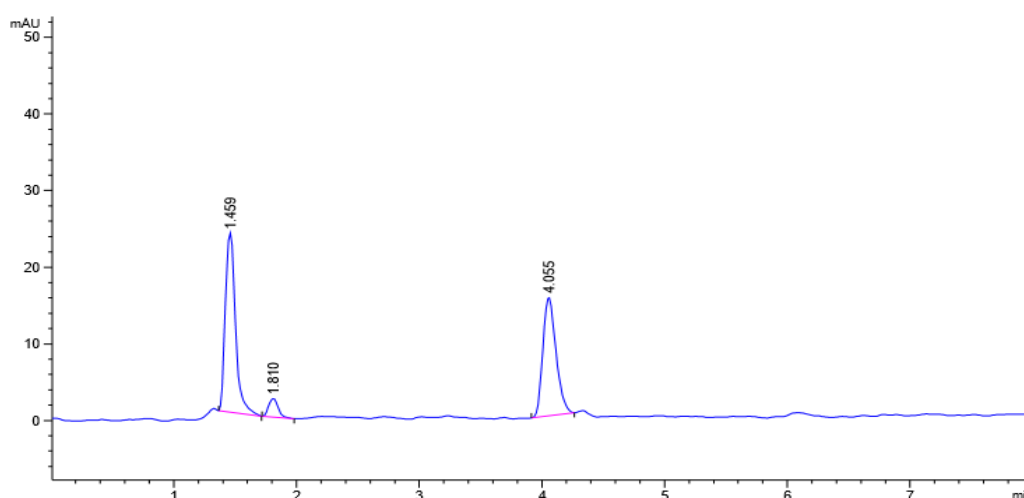


Figura IV.61. Cromatograma patrón de 500 ppm a pH 6,8

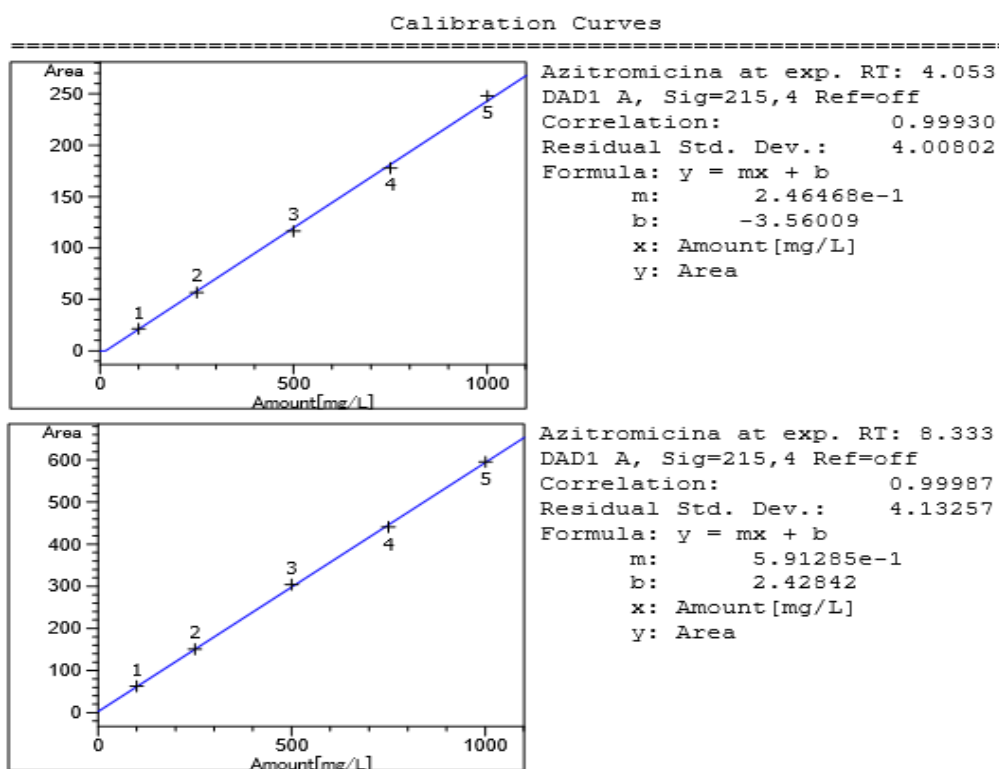


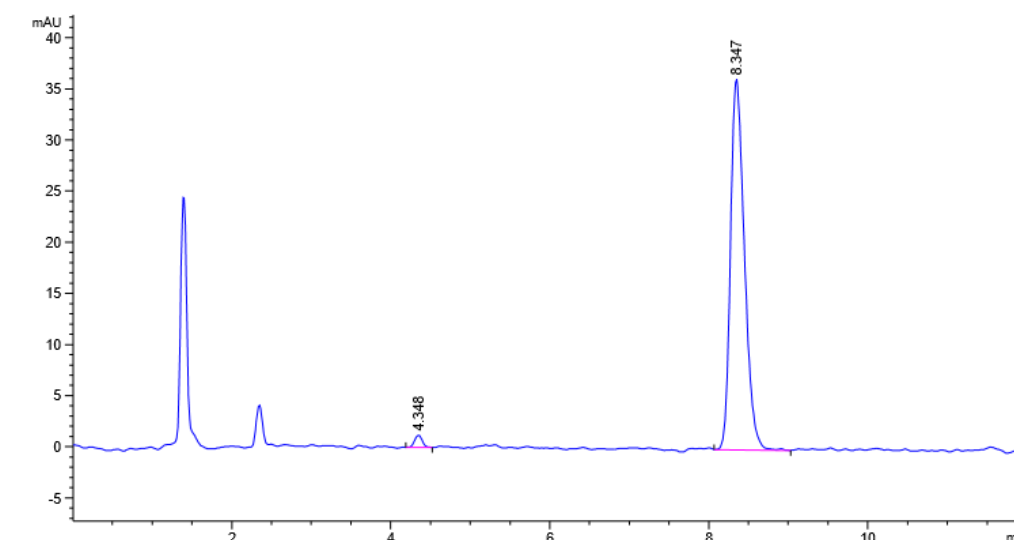
Figura IV.62. Recta de calibrado a pH 6,8 (superior) y a pH 9 (inferior)

A continuación, en la **Tabla IV.78** se recogen los resultados de muestras AZITROMINA API patrón a pH 9.

Tabla IV.78. Resultados AZM API a pH 9

CROMATOGRAMAS	ÁREA [mAU*s]
Cromatograma patrón de 1000 ppm	595,22058
Cromatograma patrón de 750 ppm	448,86595
Cromatograma patrón de 500 ppm	303,97855
Cromatograma patrón de 250 ppm	207,59651
Cromatograma patrón de 100 ppm	69,61739

En este marco y de acuerdo a la **Figura IV.63**, se evidenció que a pH 9 no se produce desdoblamiento.

**Figura IV.63.** Cromatograma patrón de 750 ppm a pH 9

A pH 9 se obtuvo una correlación de 0,99987 en la recta de calibrado tratándose, por tanto, de un mejor resultado que el obtenido a pH 6,8 (**Figura IV.62**). Como consecuencia de los datos obtenidos se decidió trabajar en las condiciones de pH 9. No obstante, para corroborar la elección, se realizaron lecturas de una muestra de CAZMCIV y de dos muestras de CAZMDEF en condiciones de pH 6,8 y pH 9 (**Tabla IV.79**).

Tabla IV.79. Resultados muestras condiciones pH 6,8 y pH 9

CONDICIONES	MUESTRAS	ÁREA [mAU*s]	CONCENTRACIÓN (MG/L)
pH 6,8	CAZMCIV	229,52538	384,07392
	CAZMDEF 1	243,65302	407,96706
	CAZMDEF 2	253,18031	424,07994
pH9	CAZMCIV	238,29713	398,90901
	CAZMDEF 1	261,62222	438,35718
	CAZMDEF 2	220,17555	368,26119

De acuerdo a los datos obtenidos a pH 9 se observó una mayor lectura tanto de área como de concentración de API para muestra CAZMCIV y CAZMDEF 1, siendo el resultado contrario el de la muestra CAZMDEF 2, probablemente debido a la preparación de éste último vial de muestra. A continuación, se muestran los resultados de las muestras Patrón tras 48 h después de su elaboración y conservadas a temperatura ambiente. En la **Tabla IV.80** se muestran los resultados obtenidos de AZM API a pH 9 tras 48 h.

Tabla IV.80. Resultados de muestras AZM API condiciones pH9 tras 48h

MUESTRAS AZM API	ÁREA [mAU*s]	CONCENTRACIÓN (mg/L)
MUESTRA PATRÓN 1000ppm	574,16852	966,94586
MUESTRA PATRÓN 750 ppm	448,73758	754,81289
MUESTRA PATRÓN 500 ppm	278,96750	467,69208
MUESTRA PATRÓN 250 ppm	150,14365	249,82090
MUESTRA PATRÓN 100 ppm	59,58205	96,66012

IV.3.1.7. Preparación las tres líneas de disolución para la obtención de muestras.

Para optimizar el método de obtención de los viales de las muestras se prepararon tres líneas de trabajo con tres CAZMDEF, uno por cada línea de investigación según se indica en la **Figura IV.64**.

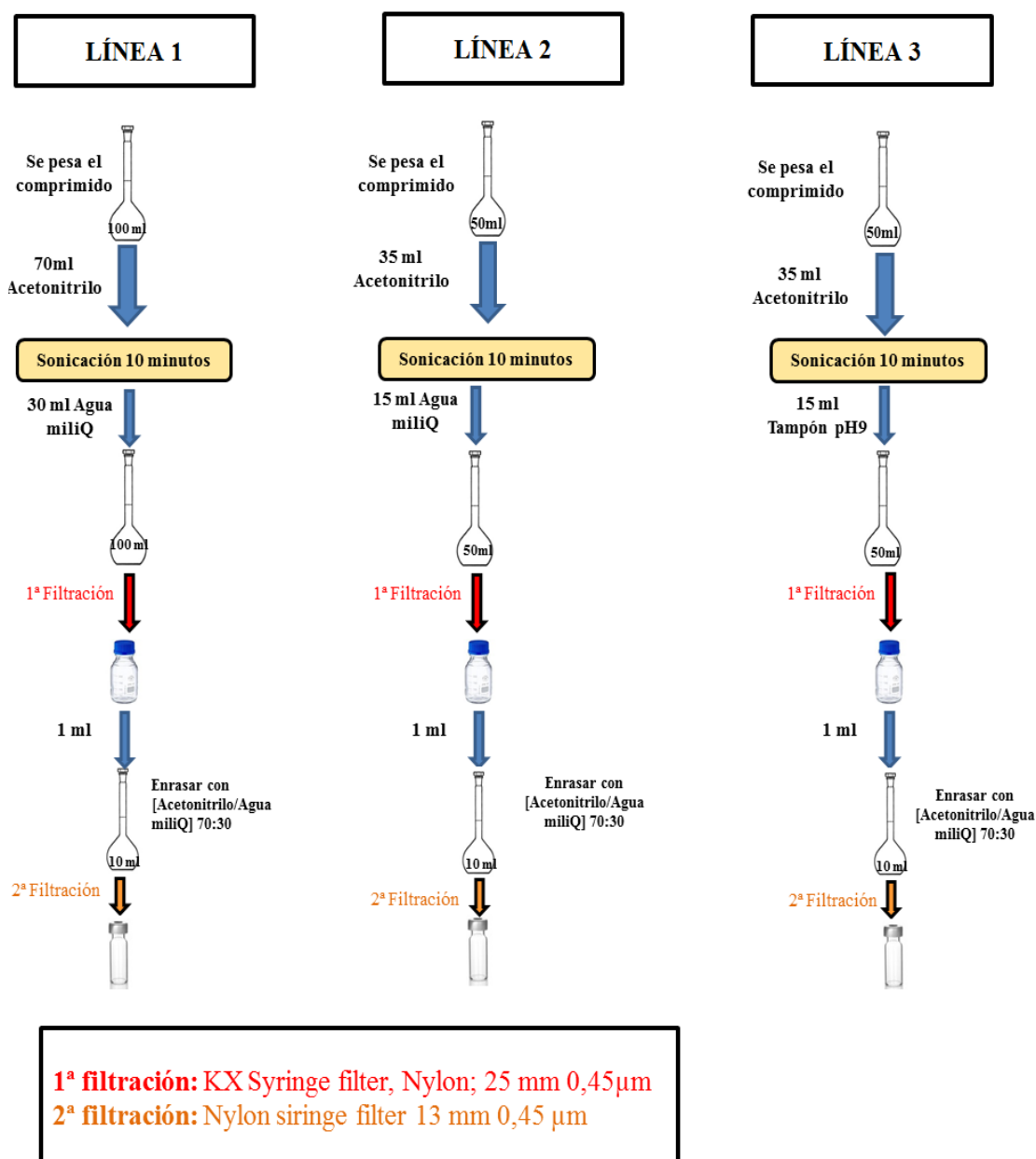


Figura IV.64. Preparación tres líneas para obtención de muestras

En cuanto al método de preparación de la «Línea 1» (**Figura IV.64**) se procedió de la siguiente manera: se pesó el CAZMDEF desde el interior de matraz aforado de 100 mL. A continuación, se añadieron 70 mL de acetonitrilo y no se llegó a apreciar una disgregación del núcleo. Posteriormente, se sonicó 10 minutos observando disgregación del comprimido. Finalmente, se añadieron 30 mL de agua miliQ. Seguidamente, se filtró por 0,45 µm. Del producto filtrado se tomó 1 mL a un matraz de 10 mL. A continuación, se enrasó dicho matraz con [acetonitrilo/agua miliQ] 70:30 y la disolución obtenida se filtró por 0,45 µm a un vial de muestra. Por otro lado, el método de preparación de la «Línea 2» (**Figura IV.64**) aconteció de acuerdo al siguiente procedimiento: se pesó el CAZMDEF desde el interior de matraz aforado de 50 mL. A continuación, se añadieron 35 mL de acetonitrilo y no se llegó a apreciar disgregación del núcleo. Se sonicó 10 minutos observando disgregación del comprimido. Finalmente, se añadieron 15 mL de agua miliQ. Seguidamente, se filtró por 0,45 µm. Del producto filtrado se tomó 1 mL a un matraz de 10 mL. Se enrasó dicho matraz con [acetonitrilo/agua miliQ] 70:30, y la disolución obtenida se filtró por 0,45 µm a un vial de muestra.

Tabla IV.81. Resultados «Línea 1», «Línea 2», «Línea 3»

Muestras	Peso CAZMDEF (g)	Área [mAU*s]	Concentración AZM [mg/L]
Línea 1	0,8742	288.48154	483,8
Línea 2	0,8788	297,9494	501,8
Línea 3	0,8732	295,4170	497,6
Media			494,2667
Desviación estándar			9,4676
Coeficiente de variación (coeficiente de variación= $\frac{\text{desviación estándar}}{\text{media}} \times 100$)			1,91

En último lugar, se procedió a realizar el método de preparación de la «Línea 3» (Figura IV.64) según lo expuesto a continuación: se pesó el CAZMDEF desde el interior de matraz aforado de 50 mL. Se añadieron 35 mL de acetonitrilo y no se llegó a apreciar disgregación del núcleo. Consecutivamente, se sonicó 10 minutos observando disgregación del comprimido. Se añadieron 15 mL de patrón pH 9, y se filtró por 0,45 μm . Del producto filtrado se tomó 1 mL a un matraz de 10 mL. A continuación, se enrasó dicho matraz con [acetonitrilo/agua miliQ] 70:30 y la disolución obtenida se filtró por 0,45 μm a un vial de muestra. Los datos de pesos de cada comprimido, así como, los resultados obtenidos tras la lectura de los viales en HPLC se reflejan en la Tabla IV.81.

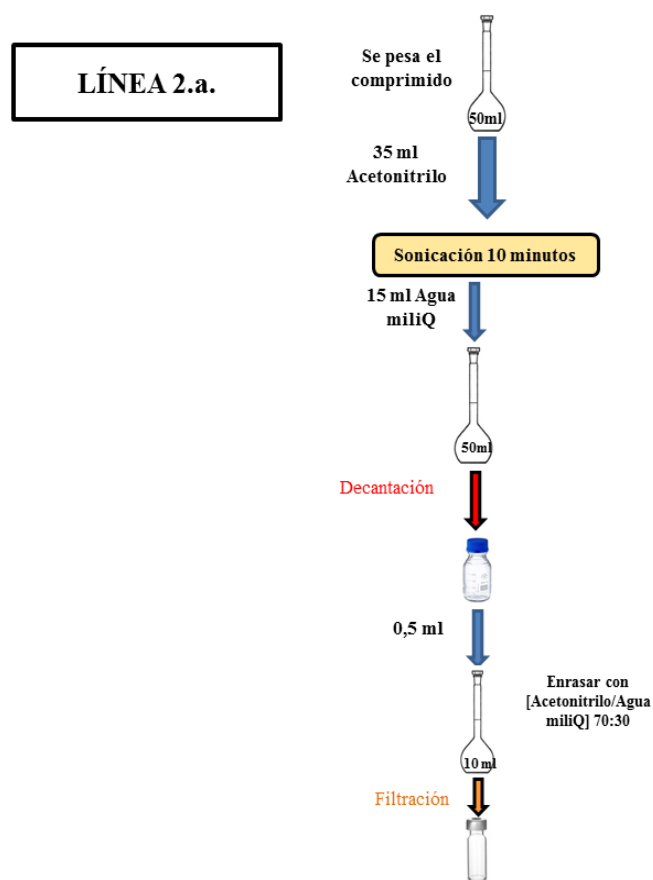


Figura IV.65. Preparación «línea 2.a.»

En base a los resultados obtenidos se descartó la «Línea n 1» y se decidió continuar con la «Línea 2», de entre la «Línea 2» y «Línea 3» posibles. En este sentido, se aplicaron dos variantes respecto a la «línea 2»:

- Variante uno: para un ahorro económico, en lugar de filtrar con «filtro KX Syringe filter, Nylon; 25 mm 0,45 μm » (empleado en la primera filtración), se decidió decantar.
- Variante dos: en lugar de tomar 1 mL tras la decantación (antes de la primera filtración), se decidió tomar 0,5 mL para evitar la toma de solutos.

La «Línea 2» se configuró tal como se aprecia en **Figura IV.65** y debido a las variaciones expuestas se le denominó «línea 2.a.». Por otro lado, se leyeron las muestras tras siete días conservadas a temperatura ambiente. Las muestras provenían de: Patrones 100-1000 ppm, un comprimido CAZMCIV y dos CAZMDEF. Los resultados aparecen en la **Tabla IV.82** y se evidencia que el método no es lo suficientemente robusto para permitir conservar las muestras durante más de una semana.

Tabla IV.82. Resultados tras diferencia 7 días

Muestras	Área (mAU*s)			Concentración AZM (mg/L)		
	Día 1	Día 7	Diferencia	Día 1	Día 7	pérdidas
Patrón 100 ppm	69,61739	56,13403		100	90,82872	
Patrón 250 ppm	207,59651	145,10736		250	241,30337	
Patrón 500 ppm	303,97855	259,18350		500	434,23273	
Patrón 750 ppm	448,86595	423,12039		750	711,48825	
Patrón 1000 ppm	595,22058	513,21985		1000	863,86744	
Muestra CAZMCIV	229,52538	149,75192	79,77346	384,07392	249,15841	134,91551
Muestra CAZMDEF 1	243,65302	229,90265	13,75037	407,96706	384,71198	23,25508
Muestra CAZMDEF 2	253,18031	240,47089	12,70942	424,07994	402,58533	21,49461

IV.3.1.8. Validación del método HPLC.

Una vez optimizado el método, se enfocó el camino a la validación del método. Del mismo modo que en la validación del método HPLC expuesto en el punto IV.2.3. *Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH* se consideró demostrar la adecuación de las mismas características analíticas:

- Especificidad/selectividad.
- Linealidad.
- Exactitud.
- Precisión:
 - o Repetibilidad.
 - o Reproducibilidad.
 - o Precisión intermedia.
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.
- Robustez.

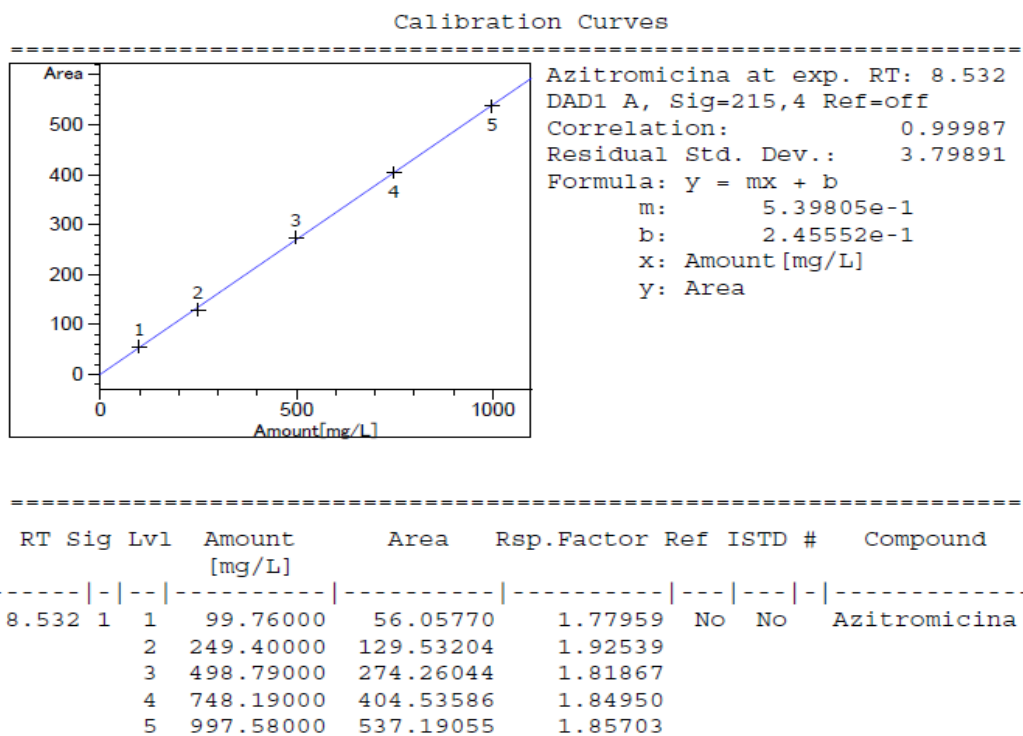


Figura IV.66. Recta de calibrado

Especificidad/ selectividad: Para este estudio se realizó una lectura HPLC de todos los excipientes de la formulación por separado con la anterior recta de calibrado (**Figura IV.66**).

En primer lugar, se elaboró la «disolución madre» (1000 ppm, 750 ppm, 500 ppm, 250 ppm y 100 ppm) de acuerdo a la **Figura IV.58** mencionada a partir de 0,2509 g de AZM API, para realizar la recta de calibrado, obteniendo el resultado de la **Figura IV.66**. El primer paso se centró en la identificación de los excipientes, no de su cuantificación.

Por tanto, se añadieron concentraciones iguales o en exceso con respecto a la formulación del CAZMDEF (véase **Tabla IV.83**) en la preparación de los viales de acuerdo a la «línea 2.a.» y descartar así la presencia de picos ajenos a los correspondientes de los excipientes.

Tabla IV.83. Cantidades de excipiente por comprimido de AZM

EXCIPIENTE	CANTIDAD (mg)
AVICEL PH-102	300
CROSCARMELOSA	24
ESTEARIL FUMARATO SÓDICO	18
AEROSIL 200	3

En la **Figura IV.67** se aprecia un pico característico del estearil fumarato sódico con respecto a los demás excipientes.

Linealidad: Mediante el cálculo de una línea de regresión por el método de mínimos cuadrados se obtuvieron los resultados de la **Figura IV.66**, donde se obtuvo una correlación de 0,99987.

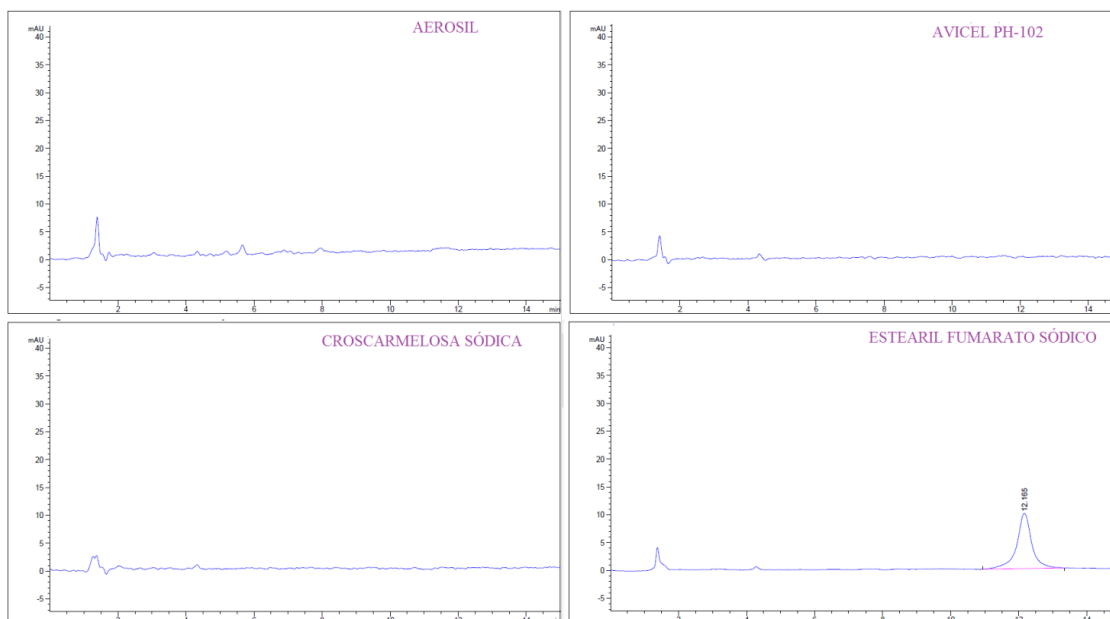


Figura IV.67. Gráficas excipientes CAZMDEF

Exactitud: Para la determinación de la exactitud se preparó la «disolución madre» (1000 ppm, 750 ppm, 500 ppm, 250 ppm y 100 ppm) a partir de 0,2542 g AZM API y siete muestras en base a la «Línea 2.a.» tal como se representa en el esquema de la **Tabla IV.84**.

Tabla IV.84. Esquema determinación exactitud

MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	MUESTRA 4	MUESTRA 5	MUESTRA 6	MUESTRA 7
PLACEBO	PLACEBO + 80% API	PLACEBO + 80% API	PLACEBO + 100% API	PLACEBO + 100% API	PLACEBO + 120% API	PLACEBO + 120% API

Para los placebos se elaboraron comprimidos mediante compresión directa con la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508 con matriz nº 3. Previamente, se pesaron las cantidades suficientes para 100 comprimidos (**Tabla IV.85**), y se mezclaron en el siguiente orden: celulosa microcristalina + estearil fumarato sódico + croscarmelosa sódica + aerosil. Véase **Figura 68**.

Tabla IV.85. Resultado pesos comprimidos placebo

EXCIPIENTES	CANTIDAD (g)	
	Peso teórico	Peso real
MYCROCRYSTALLINE CELLULOSE 102. VIVAPUR®. JRS PHARMA. BATCH-Nº: 5610223522; MANUFACTURING DATE: 05/2012	30	30,0371
CROSCARMELLOSE SODIUM. VIVASOL®. JRS PHARMA. BATCH-Nº: 7111202034; MANUFACTURING DATE: 02/2012.	2,4	2,4009
ESTEARIL FUMARATO SÓDICO. PRUV/BRENNTAG. 0010533516 314/3.	1,8	1,8165
AEROSIL® R972. CAS-REG NR 88811-44-9. DEGUSSA. KONTROLLNUMMER 042621	0,3	0,3101
TOTAL	34,5	34,5646

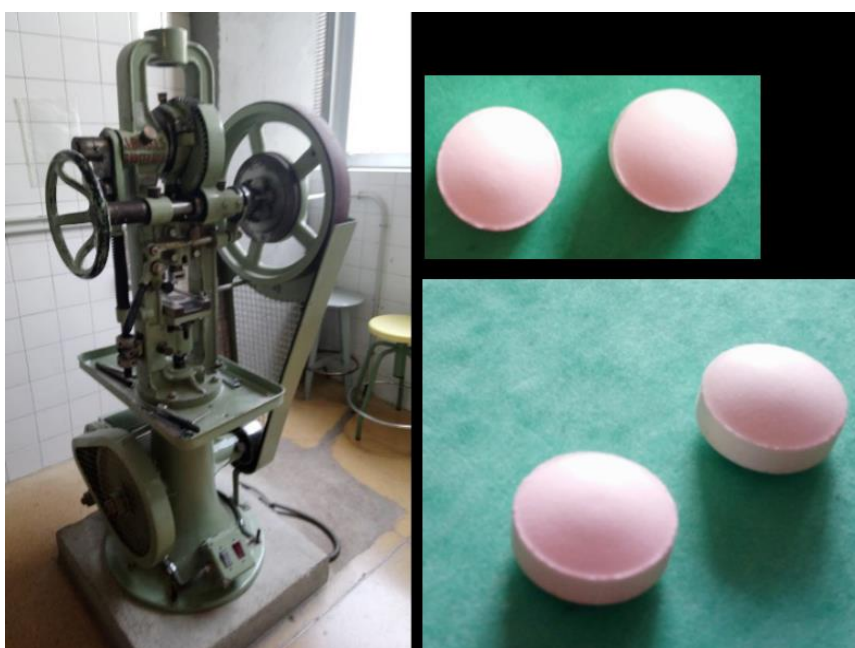


Figura IV.68. Máquina comprimir excéntrica (izqda.) y comprimidos placebo (drcha.)

Los resultados de exactitud se resumen en la **Tabla IV.86**. Se obtuvo una $t_{exp} = 0,53$. Por otro lado, se obtuvo una $t_{tab} = 2,57$. Luego se cumple que: $t_{exp} < t_{tab}$.

Tabla IV.86. Resultados exactitud

Muestras	Placebo (mg)	AZM (mg)	Peso real (mg)	Concentración (mg/L)	Concentración exp. (mg/L)	Peso recuperado (mg)	Recuperación %	medias
Placebo	346,5	-	-	-	-	-	-	-
80%A	346,2	400,3	397,9	397,9	399,96	400,0	100,52	99,63
80%B	344,4	400,4	398,0	398,0	392,98	393,0	98,74	
100% A	346,6	500,8	497,8	497,8	492,25	492,3	98,89	98,84
100% B	346,4	500,3	497,3	497,3	491,28	491,3	98,79	
120% A	350,4	600,7	597,1	597,1	590,20	590,2	98,85	100,59
120% B	342,1	600,8	597,2	597,2	611,12	611,1	102,33	
Media							99,69	99,69
SD							1,47	0,88
RSD							1,47%	0,88%

Precisión: Para el estudio de repetibilidad se expresó la precisión obtenida con el mismo método, mismo instrumental y analista aplicado a una misma muestra en una serie de análisis consecutivos. En este aspecto, se procedió a la lectura de seis muestras de AZM API de 500 mg/L obteniendo los resultados de la **Tabla IV.87.**

Tabla IV.87. Resultados repetibilidad

MUESTRA PATRÓN 500 mg/L	CONCENTRACIÓN (mg/L)
P1	490,17
P2	499,34
P3	487,74
P4	497,53
P5	486,43
P6	499,14
Media:	493,39
SD:	5,94
RSD:	1,20%

Por otro lado, la precisión intermedia se llevó a cabo en distintos días de acuerdo a los datos de la **Tabla IV.88**.

Tabla IV.88. Resultados precisión intermedia

MUESTRAS CAZMDEF	DÍA 1	DÍA 21	REPRODUCIBILIDAD ENTRE DÍAS
Muestra 1	486,65	517,44	
Muestra 2	489,78	505,82	
Muestra 3	488,92	517,47	
Muestra 4	504,47	525,47	
Muestra 5	500,33	506,41	
Muestra 6	505,87	512,26	
MEDIA	496,00	514,15	505,07
SD	8,54	7,52	12,19
RSD	1,72%	1,46%	2,41%

Límite de detección: Se obtuvo un valor de 12,5364, en una concentración de 23,22 mg/L en la recta de calibrado de la **Figura IV.66**. Por otro lado, se obtuvo un límite de cuantificación de 37,9890 en una concentración de 70,38 mg/L.

Robustez: Se llevaron a cabo dos modificaciones de las condiciones del método. En el primer estudio se modificó la longitud de onda («condiciones A») y en segundo estudio, la temperatura («condiciones B») (**Tabla IV.89**).

Tabla IV.89. Condiciones del método y modificaciones

		MODIFICACIONES	
		CONDICIONES A	CONDICIONES B
Columna fase móvil	ACE Excel 5 C18 250x4,6 mm	ACE Excel 5 C18 250x4,6 mm	ACE Excel 5 C18 250x4,6 mm
pH fase móvil	9	9	9
Flujo	1.5 mL/min	1,5 mL/min	1,5 mL/min
Temperatura	50°C	50°C	55°C
Presión	Aprox 131 bar, no supera los 300 bar	Aprox 131 bar, no supera los 300 bar	Aprox 131 bar, no supera los 300 bar
Longitud de onda	215 nm	220 nm	215 nm
Volumen inyección	20 µL	20 µL	20 µL

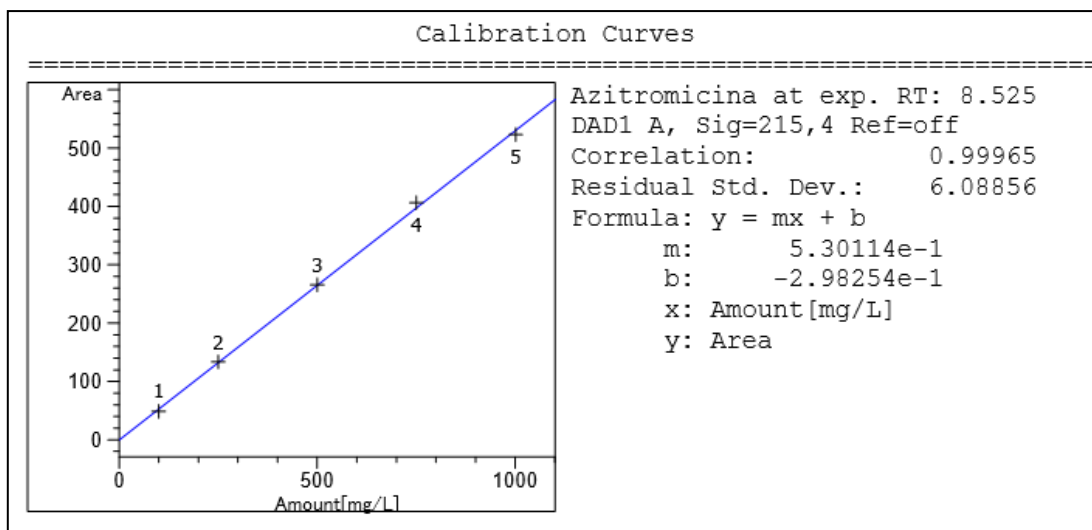


Figura IV.69. Recta de calibrado condiciones del método

Para la consecución de este estudio se elaboró una «disolución madre» (1000 ppm, 750 ppm, 500 ppm, 250 ppm y 100 ppm) a partir de 0,2518 g de AZM API. La recta patrón obtenida se muestra en la **Figura IV.69**. Para la elaboración de los viales se tomaron seis comprimidos CAZMDEF y se elaboraron las muestras de acuerdo a la «línea 2.a.». Los pesos de cada comprimido se reflejan en la **Tabla IV.90**.

Tabla IV.90. Resultado pesos comprimidos CAZMDEF

COMPRIMIDOS	PESO (GRAMOS)
Comprimido 1	0,8763
Comprimido 2	0,8788
Comprimido 3	0,8754
Comprimido 4	0,8730
Comprimido 5	0,8780
Comprimido 6	0,8761

«Condiciones A»: Se procedió de acuerdo a la «línea 2.a.» modificando la longitud de onda de 215 nm a 220 nm. Con estas nuevas condiciones se obtuvo la recta patrón de la **Figura IV.70** tras la lectura en HPLC de los viales de la «disolución madre» (1000 ppm, 750 ppm, 500 ppm, 250 ppm y 100 ppm).

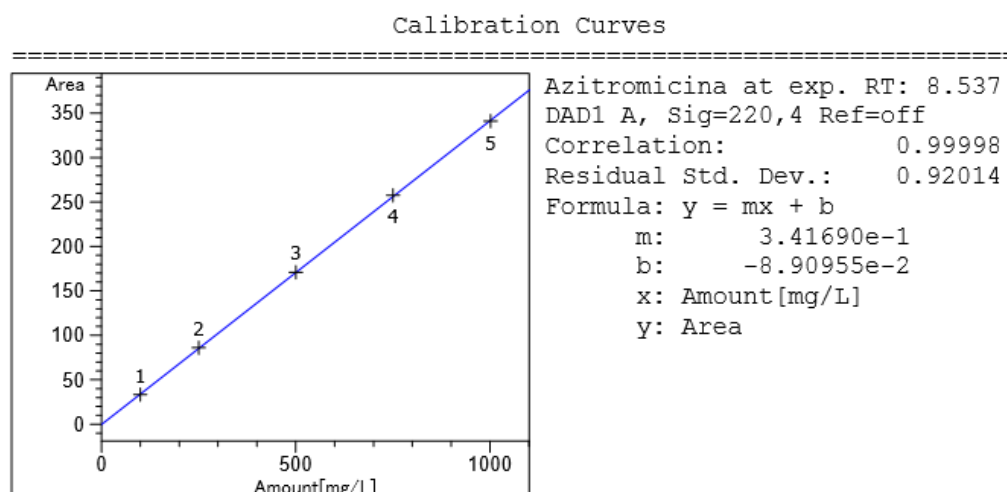


Figura IV.70 Recta calibrado «condiciones A»

«Condiciones B»: Se procedió de acuerdo a la «línea 2.a.» modificando en las condiciones la temperatura de 50°C a 55°C. Con estas nuevas condiciones se obtuvo la recta patrón de la **Figura IV.71** tras la lectura en HPLC de los viales de la «disolución madre» (1000 ppm, 750 ppm, 500 ppm, 250 ppm y 100 ppm).

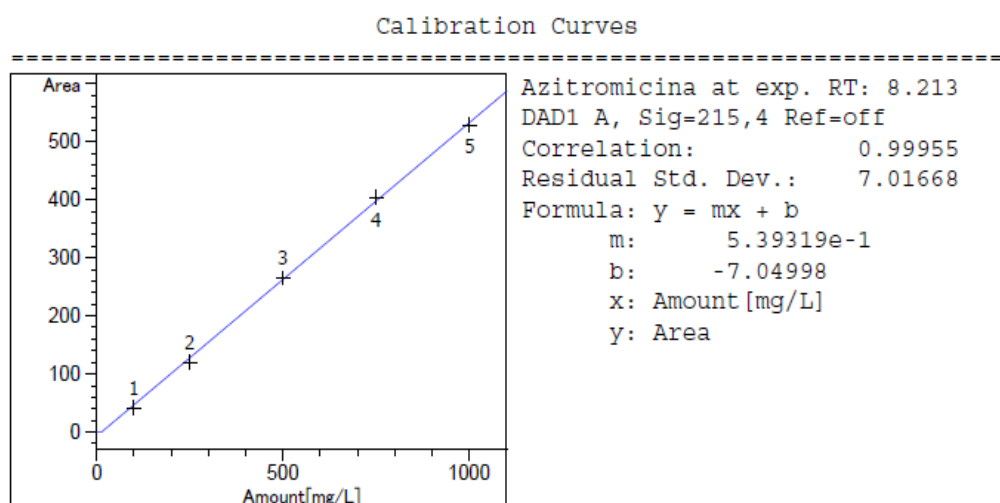


Figura IV.71. Recta calibrado «condiciones B»

Los resultados del estudio de robustez con la «condición A» y «condición B», se resumen en la **Tabla IV.91**.

Tabla IV.91. Resultados estudio robustez

CONDICIONES MÉTODO		CONDICIONES A 220 nm	CONDICIONES B 55°C
MUESTRAS CAZMDEF	CONCENTRACIÓN (mg/L)	CONCENTRACIÓN (mg/L)	CONCENTRACIÓN (mg/L)
M1	517,44	521,33	547,04
M2	505,82	521,54	527,72
M3	517,47	520,31	525,52
M4	525,47	523,95	531,29
M5	506,41	526,44	536,49
M6	512,26	501,92	521,42
Media	514,15	519,25	531,58
SD	7,52	8,77	9,14
RSD	1,46%	1,69%	1,72%
MEDIA/SD/RSD DE LAS TRES LECTURAS			
Media	521,66		
SD	8,23		
RSD	1,58%		

En la **Figura IV.72** se expone a modo de ejemplo, tres lecturas (condición del método, «condición A», «condición B») en HPLC de la muestra «M1» de la anterior **Tabla IV.91**.

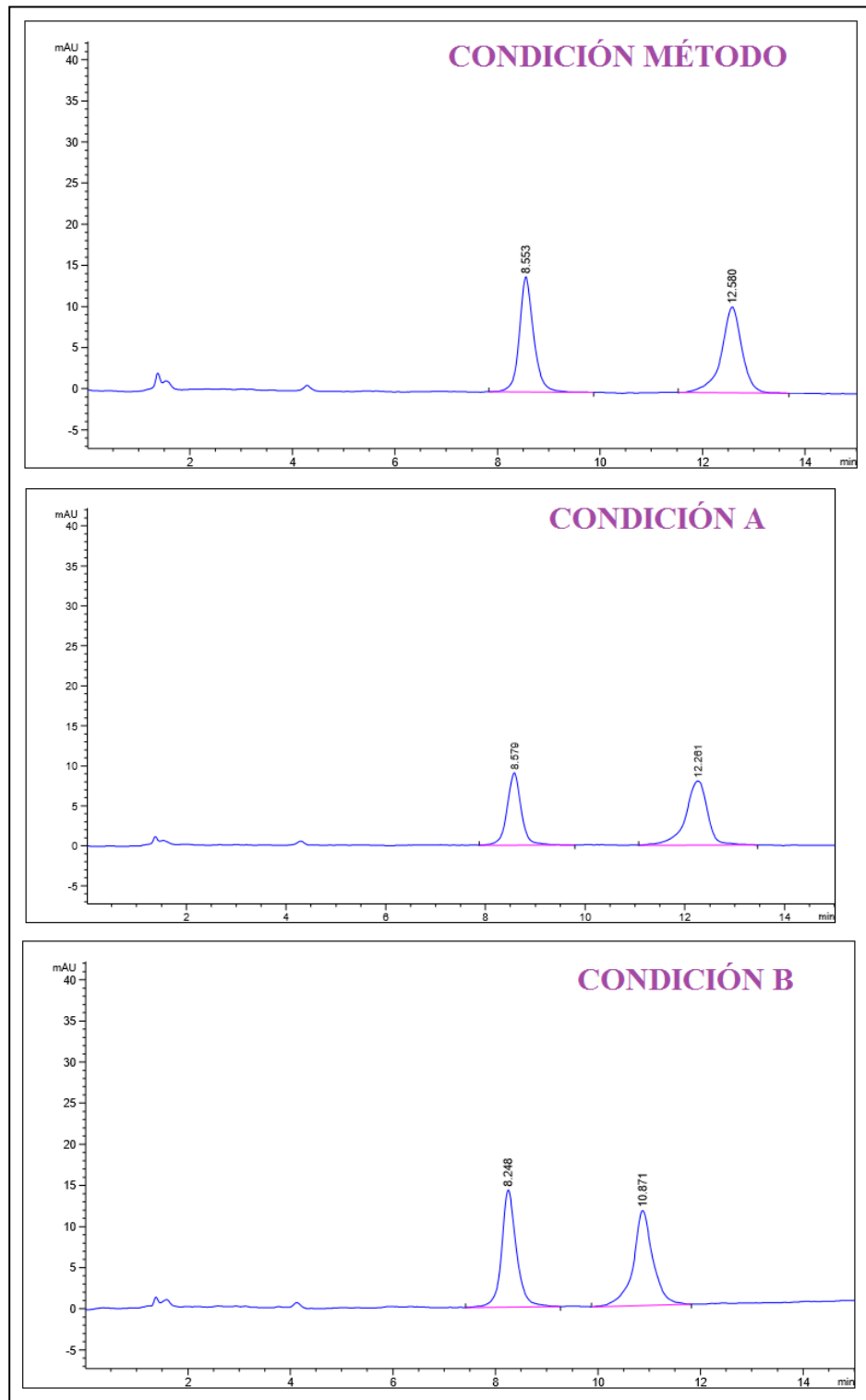


Figura IV.72. Gráficas muestra «M1» condición del método (superior), «condición A» (medio), «condición A» (inferior)

IV.3.2. Métodos de caracterización fármaco-técnica y ensayo de producto terminado en CAZMDEF y CAZMCIV.

IV.3.2.1. Estudio caracteres geométricos.

Para llevar a cabo el estudio de caracteres geométricos se tomaron 10 CAZMCIV y 10 CAZMDEF midiendo con calibrador Vernier los parámetros de longitud, anchura y grosor, tal como se observa en la **Figura IV.73**.

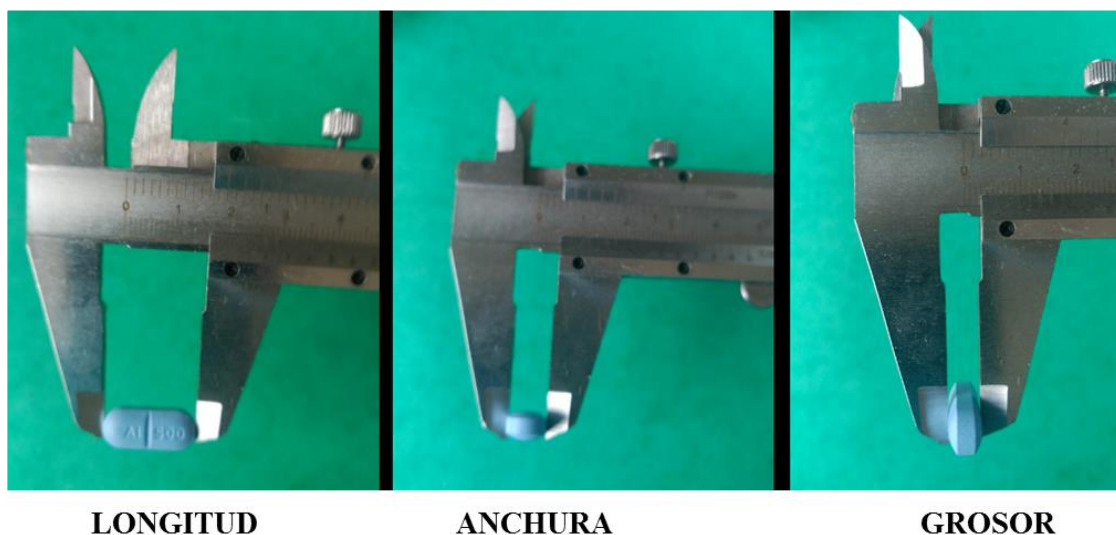
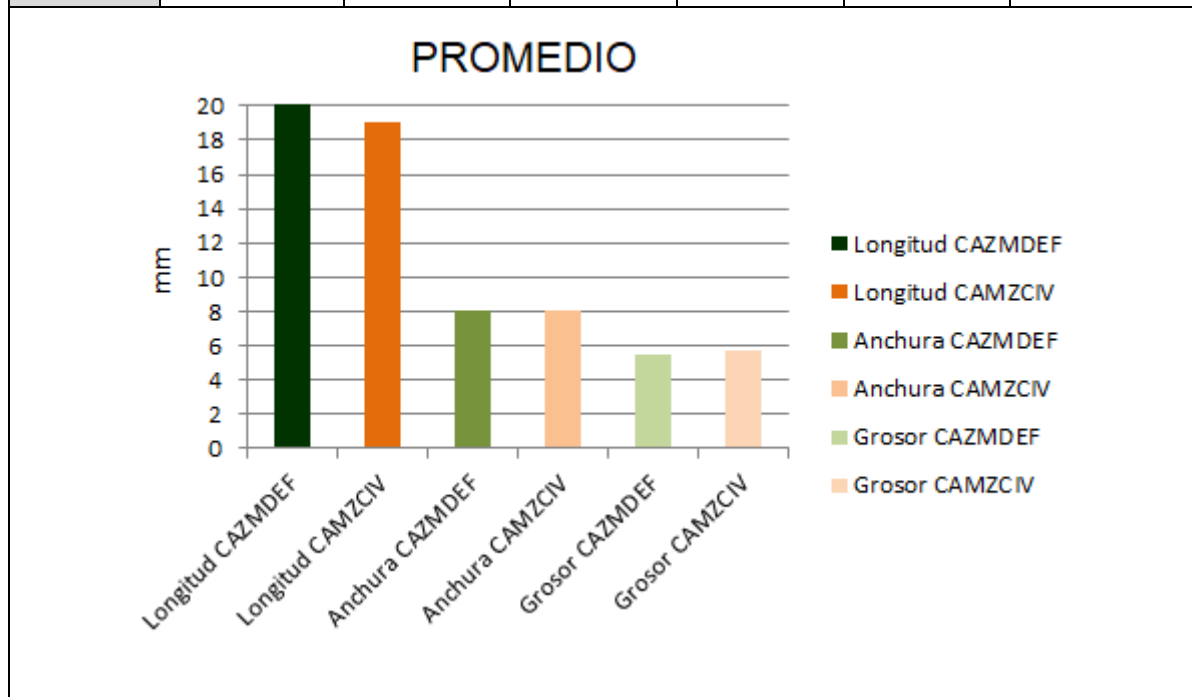


Figura IV.73. Parámetros de Longitud (izqda.), anchura (medio) y grosor (drcha.)

Los parámetros obtenidos se resumen en la **Tabla IV.92**. Los CAZMDEF presentaron mayor longitud y, por otro lado, ligeramente un menor grosor y anchura que los CAZMCIV.

Tabla IV.92. Resultado ensayo caracteres geométricos

Nº comprimido	Longitud (mm)	Longitud (mm)	Anchura (mm)	Anchura (mm)	Grosor (mm)	Grosor (mm)
	CAZMDEF	CAZMCIV	CAZMDEF	CAZMCIV	CAZMDEF	CAZMCIV
1	21,10	18,95	8,05	8,10	5,50	5,65
2	21,10	19,05	8,00	8,10	5,45	5,75
3	21,05	19,10	8,05	8,05	5,55	5,75
4	21,05	18,85	8,00	8,10	5,45	5,75
5	21,00	19,10	8,00	8,10	5,50	5,75
6	21,00	19,05	7,95	8,05	5,45	5,70
7	21,00	19,05	8,00	8,05	5,50	5,75
8	21,05	19,00	7,95	8,05	5,45	5,65
9	21,05	19,05	8,00	8,00	5,55	5,70
10	19,05	19,00	8,05	8,05	5,45	5,70
Promedio (mm)	20,845	19,02	8,005	8,065	5,485	5,715



IV.3.2.2. Uniformidad de masa.

En cuanto a su procedimiento, se pesaron individualmente 20 unidades escogidas al azar y se determinó la masa media. En el presente caso se trató de comprimidos sin cubierta (CAZMDEF) y con cubierta pelicular (CAZMCIV) de peso superior a 250 mg. Por ello, la masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades podría desviarse de la masa media en un porcentaje no más elevado de un 5%. Pero la masa de ninguna unidad debía desviarse más del doble de este porcentaje, es decir, del 10% (**Tabla IV.93**).

Tabla IV.93. Resultados ensayo uniformidad de masa

Nº comprimido	Peso (gramos) CAZMDEF	Peso (gramos) CAZMCIV	Peso medio (gramos)		Peso total (gramos)	
			CAZMDEF	0,8722	CAZMDEF	17,4551
			CAZMCIV	0,76956	CAZMCIV	15,3576
			Desviación CAZMDEF Cálculos (Pi-Pm/Pm)100	Desviación CAZMCIV Cálculos (Pi-Pm/Pm)100		
1	0,8751	0,7935	0,33%	0,08%		
2	0,8635	0,7928	1,00%	0,01%		
3	0,8840	0,7918	1,35%	0,14%		
4	0,8804	0,7956	0,94%	0,34%		
5	0,8705	0,7889	0,19%	0,50%		
6	0,8265	0,7920	5,24%	0,11%		
7	0,8765	0,7948	0,49%	0,24%		
8	0,8699	0,7968	0,26%	0,49%		
9	0,8704	0,7830	0,21%	1,25%		
10	0,8775	0,7937	0,61%	0,10%		
11	0,8745	0,8049	0,26%	1,51%		
12	0,8777	0,7957	0,63%	0,35%		
13	0,8612	0,7932	1,26%	0,04%		
14	0,8753	0,7800	0,35%	1,63%		
15	0,8758	0,7932	0,41%	0,04%		
16	0,8653	0,7975	0,79%	0,58%		
17	0,8764	0,7964	0,48%	0,35%		
18	0,8717	0,7951	0,06%	0,28 %		
19	0,8887	0,7921	1,89%	0,1%		
20	0,8842	0,7863	1,37%	0,83%		

En el caso de CAZMCIV cumple con el ensayo de uniformidad de masa puesto que todas las masas individuales presentan una desviación inferior al 5%. Por otro lado, en el caso de CAZMDEF cumple con el ensayo de uniformidad de masa puesto que sólo una masa individual (comprimido nº 6) presenta una desviación superior 5% pero no alcanza límites superiores al 10%, estando el resto de masas individuales en límites inferiores al 5% de desviación.

IV.3.2.3. Uniformidad de contenido.

La preparación satisface el ensayo cuando el contenido individual de cada unidad está comprendido entre el 85% y el 115% del contenido medio. Por otro lado, la preparación no satisface el ensayo cuando más de uno de los contenidos individuales esta fuera de estos límites o bien si uno de los contenidos individuales queda fuera de los límites del 75% al 125% del contenido medio. Si uno de los contenidos individuales esta fuera de los límites del 85% al 115% pero dentro de los límites del 75% al 125%, se determinan los contenidos individuales de otras 20 unidades de dosificación tomadas al azar.

Tabla IV.94. Resultados ensayo uniformidad de contenido

MUESTRAS	CONCENTRACIÓN AZM (mg/L)	LÍMITES
M1	517,44	Límite 75% → 385,61 mg/L. Límite 85% → 437,03 mg/L. Límite 115% → 591,27 mg/L. Límite 125% → 642,69 mg/L.
M2	505,82	
M3	517,47	
M4	525,47	
M5	506,41	
M6	512,26	
MEDIA	514,15	
SD	7,52	
RSD	1,46%	

La preparación satisface el ensayo cuando como máximo uno de los contenidos individuales de las 30 unidades queda fuera de los límites del 85% al 115% del contenido medio y ninguno está fuera de los límites del 75% al 125% del contenido medio. Por disponibilidad de muestras se tomaron 6 comprimidos de acuerdo a lo expuesto en la **Tabla IV.94**, siendo el resultado satisfactorio.

IV.3.2.4. Friabilidad.

El ensayo se realizó según la especificación de la RFE 2.9.7. Este ensayo tiene como objetivo la determinación de la friabilidad de los comprimidos, es decir, el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada y/o presenta señales de abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce.

Tabla IV.95. Resultados ensayo friabilidad

	CAZMDEF	CAZMCIV
Peso medio inicial (gramos)	8,7916	7,9376
Peso medio tras friabilidad (gramos)	8,7807	7,9365
Friabilidad $Friabilidad = \frac{P_0 - P_f}{P_0} \times 100$	0,1240%	0,0138%
Gráfico resultados friabilidad	<p>Friabilidad</p> <p>0,14% 0,12% 0,10% 0,08% 0,06% 0,04% 0,02% 0,00%</p> <p>— CAZMDEF — CAZMCIV</p>	

Para comprimidos con un peso superior a 0,65 g cada uno, se deben tomar 10 comprimidos. Se pesa exactamente la muestra de comprimidos y se sitúan en el tambor. Se ejecuta de acuerdo a la explicación del apartado III.2.2.4.3. *Friabilidad*. En virtud a ello se tomaron 10 comprimidos CAZMDEF y 10 comprimidos CAZMCIV. Se determinó el peso medio inicial y el peso medio tras friabilidad quedando los resultados expuestos en la **Tabla IV.95**.

Tanto los CAZMDEF como los CAZMCIV cumplieron satisfactoriamente el ensayo al ser la pérdida de masa máxima inferior al 1%, en concreto, un 0,13% y un 0,02% respectivamente.

IV.3.2.5. Dureza.

El ensayo de dureza se llevó a cabo de según la especificación de la RFE 2.9.8. En cuanto a su procedimiento, se situó el comprimido entre las mandíbulas teniendo en cuenta su forma, si era ranurado o si presentaba marcas grabadas; para cada determinación se orientó el comprimido del mismo modo con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza y se efectuó la medida sobre 10 comprimidos cuidando de eliminar todos los fragmentos de comprimido antes de cada determinación empleando una Mordaza portátil Bonals de acuerdo a la **Figura IV.74**.



Figura IV.74. Mordaza portátil Bonals (izqda.) y detalle de ensayo de dureza CAZMCIV (medio y dcha.)

Los resultados obtenidos atienden a los datos de la **Tabla IV.96**.

Tabla IV.96. Resultados ensayo dureza

Nº Comprimido	Dureza (Newtons) CAZMDEF	Dureza (Newtons) CAZMCIV
1	14,70	15,3
2	14,50	15,3
3	14,70	15,3
4	14,80	15,8
5	14,70	15,2
6	14,90	15,3
7	14,50	15,2
8	14,50	15,6
9	14,50	15,2
10	14,70	15,3
MEDIA	14,65	15,35
MÁXIMA	14,90	15,8
MÍNIMA	14,50	15,2

Tablet No.	CAZMDEF (Newtons)	CAZMCIV (Newtons)
1	14,70	15,30
2	14,50	15,30
3	14,70	15,30
4	14,80	15,80
5	14,70	15,20
6	14,90	15,30
7	14,50	15,20
8	14,50	15,60
9	14,50	15,20
10	14,70	15,30

Una vez realizada la prueba, en los fragmentos de los CAZMCIV se observó que el recubrimiento se separaba fácilmente del núcleo (véase **Figura IV.75**).



Figura IV.75. Detalle recubrimiento CAZMCIV

IV.3.2.6. Disolución.

El ensayo se llevó a cabo según la especificación de la RFE 2.9.3. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas y se aplicó únicamente a los CAZMCIV de acuerdo a lo expuesto en la **Tabla IV.97**.

Tabla IV.97. Resultado ensayo disolución

Muestra	mg/L						
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	60 min
AZI VASO1	168,36	452,27	606,57	636,77	647,06	546,58	661,63
AZI VASO2	164,49	412,65	609,11	654,67	661,41	647,47	667,65
AZI VASO3	125,46	372,13	345,36	561,94	594,27	586,71	588,96
AZI VASO4	138,50	383,46	573,57	585,34	606,35	602,77	619,99
AZI VASO5	137,65	355,01	513,48	553,11	554,63	575,08	576,25
AZI VASO6	160,23	416,59	577,91	613,08	606,48	609,17	618,32
AZI VASO7	523,27	532,76	548,55	560,64	564,52	573,62	573,47
AZI VASO8	540,25	540,84	555,97	567,72	566,13	572,96	594,09

Tal como se observa en la **Figura IV.76**, se produce una curva asintótica con la dosis.

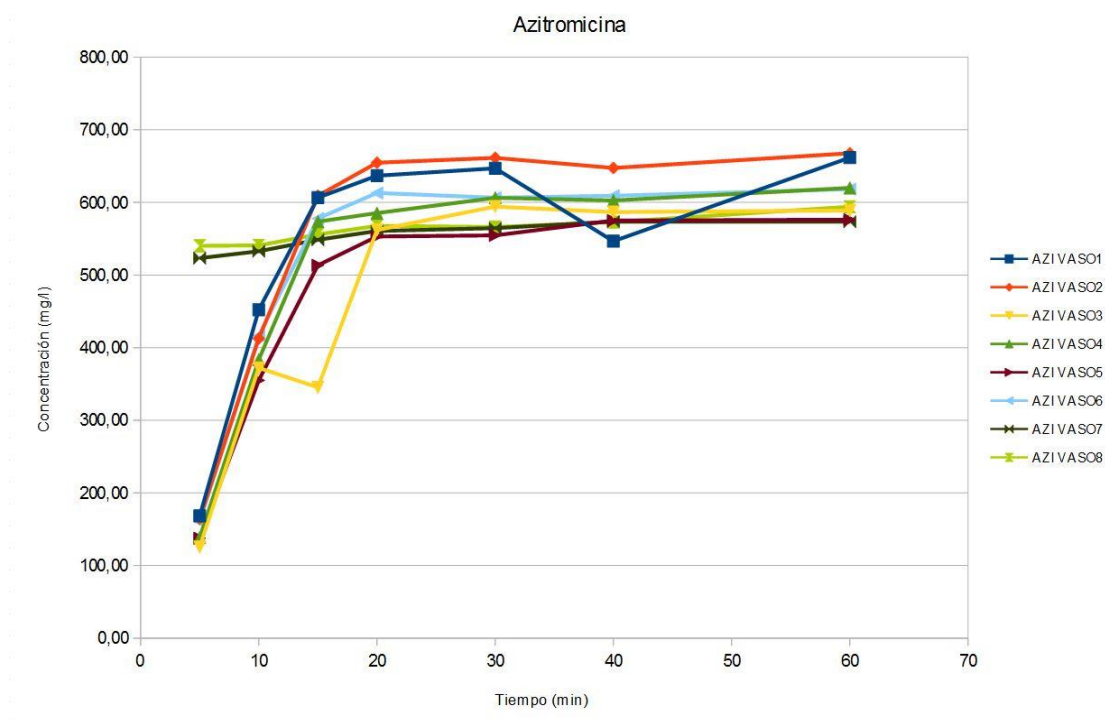


Figura IV.76. Gráfica de ensayo de disolución en comprimidos CAZMCIV

IV.3.2.7. Disgregación.

Este ensayo se realizó según la especificación de la RFE 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas. El ensayo es satisfactorio si todos los comprimidos están disgregados considerando la no presencia del núcleo como finalización del proceso de disgregación.

Una vez que el agua miliQ alcanzó los 35°C se inició el ensayo. Atendiendo a la **Figura IV.77** se observó desaparición del núcleo a los 50 segundos en los tubos B y D. A los cincuenta y cinco segundos se observa desaparición del núcleo en el tubo C. Al minuto, se observa desaparición del núcleo en los tubos A, E y F.

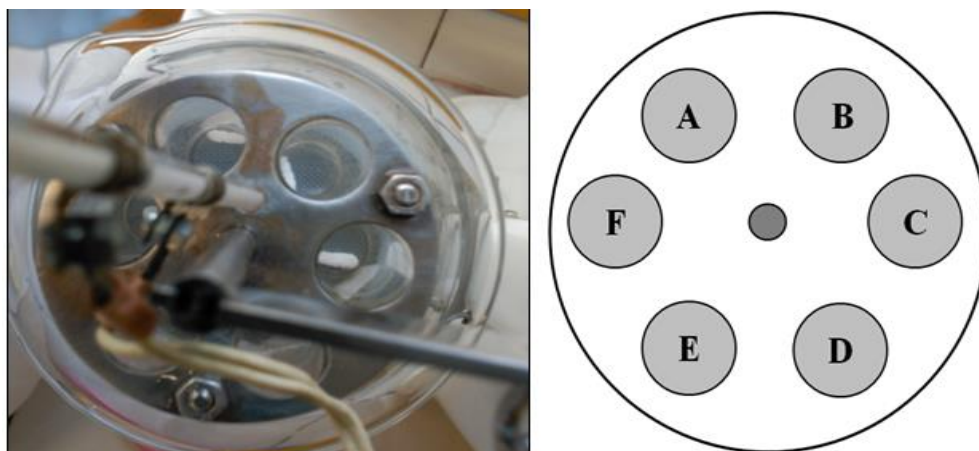


Figura IV.77. Ensayo disgregación CAZMCIV (izqda.) y esquema numeración de tubos (dcha.)

Se procedió del mismo modo con los CAZMDEF. Los resultados se expresan en la **Tabla IV.98**.

Tabla IV.98. Resultados ensayo disgregación

	TIEMPO DISGREGACIÓN			
	CAZMDEF		CAZMCIV	
	SEGUNDOS	MINUTOS	SEGUNDOS	MINUTOS
Tubo A	60	1	400	6,67
Tubo B	50	0,83	420	7
Tubo C	55	0,92	400	6,67
Tubo D	50	0,83	420	7
Tubo E	60	1	420	7
Tubo F	60	1	420	7
Tmax	60	1	420	7
Tmin	50	0,83	400	6,67
Promedio tubos A-F	55,83	0,93	413,33	6,89

IV.3.2.8. Contenido en humedad.

Se pulverizó con la ayuda de un mortero de manera independiente tanto CAZMDEF como CAZMCIV (sirva de ejemplo la **Figura IV.78**) tomando aproximadamente 1,5 gramos en cada una de las mismas para la realización del ensayo de acuerdo a la **Tabla IV.99**.



Figura IV.78. Detalle pulverización CAZMCIV

Tabla IV.99. Resultados ensayo contenido en humedad

		CAZMDEF	CAZMCIV
Lectura 1	Peso (gramos)	1,482	1,442
	Contenido en humedad (%)	4,18%	4,03
Lectura 2	Peso (gramos)	1,501	1,326
	Contenido en humedad (%)	3,73%	4,09
Lectura 3	Peso (gramos)	1,470	1,486
	Contenido en humedad (%)	3,47%	3,77%
Peso medio (lectura 1, 2 y 3)		1,484 g	1,418 g
Humedad Media (%) (lectura 1, 2 y 3)		3,79%	3,96%

IV.3.2.9. Divisibilidad.

Previo al estudio de divisibilidad se analizaron visualmente ambos tipos de comprimido. Ambos presentaron una ranura en una de sus caras. Como se puede evidenciar en la **Figura IV.79** los CAZMCIV, a diferencia de los CAZMDEF, presentaban la grabación «AI 500».



Figura IV.79. Detalle CAZMCIV (izqda.) y CAZMDEF (dcha.)

Se emplearon 30 comprimidos de CAZMDEF y CAZMDCIV para llevar a cabo el estudio de divisibilidad (**Figura IV.80**) de acuerdo a la RFE apreciándose una ruptura correcta en ambos medicamentos (**Figura IV.81** y **Tabla IV.100**).



Figura IV.80. CAZMCIV (superior) y CAZMDEF (inferior) para ensayo divisibilidad



Figura IV.81. Comprimidos tras partición, CAZMDEF (izqda.) y CAZMCIV (dcha.)

Los CAZMCIV cumplen el ensayo de divisibilidad ya que la masa individual de todas las fracciones se encuentra dentro de los límites 85%-115%. Por su parte, los CAZMDEF cumplen en ensayo de divisibilidad ya que la masa individual de una sola fracción (número 15) se encuentra fuera del 75% pero dentro del límite del 85%.

Se ha observado en los ensayos realizados, una serie de diferencias de los comprimidos CAZMDEF con respecto los CAZMCIV. Los CAZMDEF, con respecto a los CAZMCIV, presentan parámetros superiores en cuanto a peso medio, peso total, longitud del comprimido y friabilidad. Los CAZMDEF, con respecto a los CAZMCIV, presentan parámetros inferiores en cuanto a anchura y grosor de comprimido, dureza, contenido en humedad y tiempo de disgregación. Es notoria la diferencia en cuanto al tiempo de disgregación de los CAZMDEF en comparación con los A CAZMCIV, lo cual es debido a la composición y ausencia de recubrimiento de los CAZMDEF.

Tabla IV.100. Resultados estudio divisibilidad

MUESTRAS FRACCIONES COMPRIMIDOS	PESO (mg) CAZMDEF	PESO (mg) CAZMCIV
1	0,4483	0,4148
2	0,4736	0,4112
3	0,4298	0,4012
4	0,4524	0,4120
5	0,4671	0,4075
6	0,4373	0,4299
7	0,4400	0,4252
8	0,4290	0,4050
9	0,4531	0,3923
10	0,4412	0,3943
11	0,4340	0,4197
12	0,4280	0,4030
13	0,4384	0,4054
14	0,4778	0,3908
15	0,3398	0,4235
16	0,4363	0,4001
17	0,4161	0,4135
18	0,4115	0,3940
19	0,4266	0,4137
20	0,4390	0,4098
21	0,4313	0,3992
22	0,4214	0,3953
23	0,4406	0,4064
24	0,4358	0,4054
25	0,4309	0,3906
26	0,4235	0,4034
27	0,4529	0,3949
28	0,4202	0,3919
29	0,4338	0,4147
30	0,4390	0,4049
MEDIA	0,4343	0,4060
75%	0,3257	0,3045
85%	0,3691	0,3451
115%	0,4994	0,4669
125%	0,5429	0,5075

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Oficial de Defensa. Orden Ministerial 8/2014, de 30 de enero, por la que se establece el Petitorio de Farmacia del Ministerio de Defensa. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2014.
2. Boletín Oficial de Defensa N° 059. Artículo N°6; Centro Militar de Farmacia de la Defensa. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2012.
3. Boletín Oficial de Defensa N° 449. Instrucción 49/2016, de 28 de julio, de la Subsecretaria de Defensa, por la que se describe la estructura orgánica básica y funciones de los hospitales, centros e institutos de la Red Sanitaria Militar. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2016.
4. Boletín Oficial del Estado N°207. Resolución de 22 de agosto de 2019, de la Subsecretaría, por la que se publica el Convenio entre el Ministerio de Defensa y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Para la Custodia y Gestión del Depósito Estatal Estratégico de Medicamentos y Productos Sanitarios Para Emergencias y Catástrofes, el Depósito Estatal de Antivirales, el Depósito Contra la Viruela, el Depósito de Antitoxinas y Medicamentos de Urgencia, y la Fabricación de Medicamentos Para Situaciones Especiales. Gobierno de España. 2019.
5. Boletín Oficial del Estado N°48. Resolución 420/38036/2020, de 14 de febrero, de la Secretaría General Técnica, por la que se publica el Convenio con la Cruz Roja Española, para el apoyo mutuo en el desarrollo de actividades comunes. Gobierno de España. 2020.
6. Acuerdo marco de colaboración entre el Ministerio de Defensa y el Ministerio del Interior para la fabricación en el Centro Militar de Farmacia de la Fefensa de ioduro potásico para uso de protección civil ante la posibilidad de riesgo nuclear. Portal de la Transparencia Administración General del Estado. Gobierno de España. 2018. Disponible en URL: https://transparencia.gob.es/servicios-buscador/contenido/conveniosy encomiendas.htm?id=Convenio_DEF201500464&lang=es&fcAct=2018-01-03T09:58:49.631Z

7. Boletín Oficial del Estado N°33. Orden DEF/85/2017, de 1 de febrero, por la que se aprueban las normas sobre organización y funciones, régimen interior y programación de los centros docentes militares. Gobierno de España. 2017.
8. Boletín Oficial del Ministerio de Defensa N°92. Instrucción 26/2018, de 4 de mayo, del Subsecretario de Defensa, por la que se establecen los departamentos y secciones departamentales en los que se organizan cada uno de los centros docentes militares. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2018.
9. Cuadernos de Estrategia 203 Emergencias pandémicas en un mundo globalizado: amenazas a la seguridad. Instituto Español de Estudios Estratégicos. Ministerio de defensa. 2019. Disponible en URL: http://www.ieee.es/Galerias/fichero/cuadernos/CE_203_2p.pdf
10. Juberías A., Zamanillo A., Cabrera JI., Verón M., Urquía ML., Salado G. Gestión del riesgo en la transferencia de procesos productivos: Aplicación a la fabricación de comprimidos de oseltamivir en la pandemia de gripe A. San. Mil. 2011, 67(4), 334-344.
11. Prieto M., de la Vega I., Aparicio C., Sánchez A. Carta al director. Gestión de los antivirales frente a la pandemia de la gripe A. 2018. Disponible en URL: <https://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2018/09/Rev-OFIL-28-3-Carta-al-Director-1.pdf>
12. Nota de prensa. Defensa finaliza 1,2 millones de tratamientos contra la gripe A. Ministerio de Defensa. 2010. Disponible en URL: https://www.defensa.gob.es/gabinete/notasPrensa/2010/01/DGC_100113_tratamientos_gripe_A.html
13. El Centro Militar de Farmacia ante la gripe A. Hemeroteca. El Global. 2011. Disponible en URL: https://elglobal.es/hemeroteca/farmacia-militar-una-salida-profesional-donde-el-farmacutico-puede-desarrollar-su-carrera-ibeg_578770/
14. Ortega E. Coronavirus: Farmacia militar 'entra en guerra', de la gripe A al Covid-19. 2020. Redacción médica. Disponible en URL:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-farmacia-militar-entra-en-guerra-de-la-gripe-a-al-covid-19-4980>

15. Sánchez-Ramos JJ. Informe Farmacia Militar en la crisis sanitaria por la COVID-19. Sanid. mil. 2020, 76 (2), 95-104. Disponible en URL: https://publicaciones.defensa.gob.es/media/downloadable/files/links/r/s/rsm_76-2_2_1.pdf
16. Kagkellaris KA., Makri OE., Georgakopoulos CD., Panayiotakopoulos GD. An eye for azithromycin: review of the literature. Ther adv ophthalmol. 2018. 10.
17. Echeverría D., Martín C., Navarrete ME., De-Antonio M., Ferrández O., Horcajada JP., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review, Expert Rev Anti Infect Ther. 2021, 19(2), 147-163.
18. Boletín Oficial del Estado. 2020. Resolución de 19 de junio de 2020, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se establece el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Gobierno de España. 2020.
19. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2020.
20. Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021. Disponible en URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
21. Comprimidos bucodispersables de loperamida. Vademécum. 2021. Disponible en URL: https://www.vademecum.es/medicamento-salvacolina+flas+comp.+bucodispersable+2+mg_equivalencias_46398?tri=n_ameforme&oderSeq=ASC

22. Annual report pursuant to section 13 of the securities exchange act for the fiscal year ended December 29, 2019. JOHNSON & JOHNSON. 2019. Disponible en URL: <https://johnsonandjohnson.gcs-web.com/node/46106/html#sBA61C6974B02514088A51D14F9CE0D03>
23. Imodium Akut Lingual Schmelztablette 2 mg. Información especializada. Resumen de las características del medicamento. 2015. Disponible en URL: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/69600.pdf
24. Imodium Instant Comprimé Orodispersible 2 mg. Prospecto: información para el usuario. 2020. Disponible en URL: https://www.pixelpharma.be/files/products/1303338/1303338_fr.pdf
25. Imodium Instant Orodispersible Tablet 2 mg. Resumen características medicamento. 2020. Disponible en URL: <http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/164215c3-5a8d-428c-845d-bc6e3a1fca38.pdf>
26. Imodium Rapid Comprimidos Orodispersível 2 mg. Resumen características del medicamento. 2012. Disponible en URL: <https://farmacia24.eu/content/MNSRM/2438489.pdf>
27. Imodium Comprimat Orodispersabil 2 mg. Resumen características del medicamento. 2019. Disponible en URL: https://www.injconsumer.ro/sites/brandhub_soe/files/ficha-tecnica-imodium-instant.pdf
28. Imodium Munsönderfallande Tablett 2 mg. Resumen características del medicamento. 2020. Disponible en URL: https://docetp.mpa.se/LMF/Imodium%20orodispersible%20tablet%20SmPC_09001bee807a4372.pdf
29. Sayalero ML., Maderuelo C. Formas sólidas orales de liberación inmediata. Tratado de Tecnología Farmacéutica. En: Volumen III Formas de dosificación. 1ª Ed. Síntesis. 2017.

30. Podczec F. Gelatin. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
31. Jones RJ., Rajabi-Siahboomi A., Levina M., Perrie Y., Mohammed AR. The influence of formulation and manufacturing process parameters on the characteristics of lyophilized orally disintegrating tablets. *Pharmaceutics*. 2011, 20, 3(3), 440-57.
32. Patil PB., More NS. Tour. Recent Trends in Orodispersible Tablets – An Overview of Formulation Technology and Future Prospects. *IJPSR*. 2015, 6, 7, 1056-1066.
33. 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2019. [Consultado 12 de marzo de 2019].
34. Civera C., Córdoba M. Reología de materias primas de uso farmacéutico. En: Manual de Tecnología Farmacéutica. 1ª Ed. Elsevier. 2012.
35. 2.9.34. Densidad aparente y densidad después de asentamiento de los polvos. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2019. [Consultado 30 de marzo de 2019].
36. Armstrong NA. Mannitol. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
37. RC Moreton. Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
38. Young PM. Sodium starch glycolate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
39. Allen L., Luner P. Magnesium stearate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.

40. Merck. 2021. Disponible en URL: <https://www.merckmillipore.com/ES/es>
41. Landin M.; Rowe RC., York P. Structural changes during the dehydration of dicalcium phosphate dehydrate. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1994, 2, 245–252.
42. Medina D., Ferreira A., Cavalheiro E., Vargas, D. Polymorphism and thermal behavior of sodium cyclamate. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2019, 137, 1307–1313.
43. Ali F., Kumar R., Sahu, P.L., Singh GN. Physicochemical characterization and compatibility study of roflumilast with various pharmaceutical excipients. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017, 130, 1627–1641.
44. Chavan RB., Shastri NR. Polymorphic transformation as a result of atovaquone incompatibility with selected excipients. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2018, 131, 2129–2139.
45. Georgy KR., Farid RM., Latif, R., Benda ER. A new design for a chronological release profile of etodolac from coated bilayer tablets: In-vitro and in-vivo assessment. *J. Adv. Res.* 2018, 15, 37–47.
46. Indrayanto G., Mugihardjo HR. Compatibility study between famotidine and some excipients using differential scanning calorimetry. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20, 911–920.
47. Thomas VH., Naath M. Design and utilization of the drug–excipient chemical compatibility automated system. *Int. J. Pharm.* 2008, 359, 150–157.
48. Kiss D., Zelkó R., Novák C., Éhen Z. Application of DSC and NIRS to study the compatibility of metronidazole with different pharmaceutical excipients. *J. Therm. Anal. Cal.* 2006, 84, 447–451.
49. Chadha R., Swati, BS. Drug–Excipient compatibility screening. Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014, 87, 82–97.
50. Sachin TV., Deodhar, M.N.; Prakya, V. Advances in analytical techniques used in predicting drug-excipient interactions. *Int. J. Pharm. Tech.* 2014, 6, 6388–6417.

51. Venkateswarlu K., Preethi JK., Chandrasekhar KB. Enhancement of loperamide dissolution rate by liquid-solid compact technique. *Adv. Pharm. Bull.* 2016, 6, 385–390.
52. Aigner Z., Heinrich R., Sipos E., Farkas G., Ciurba A., Berkesi, O., Szabó-Révész P. Compatibility studies of aceclofenac with retard tablet excipients by means of thermal and FT-IR spectroscopic methods. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2011, 104, 265–271.
53. Stulzer HK., Tagliari MP., Cruz AP., Silva MA., Laranjeira M. Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Pharm. Chem. J.* 2008, 42, 215–219.
54. Ríos M. Developments in scanning electron microscopy for tablet and granule characterization. *Pharm. Tech.* 2008, 2, 36–38.
55. Dadhich T., Kumar M., Pathak K. Capsulated surface solid dispersion of loperamide for targeted delivery. *Pharm. Chem.* 2016, 3, 78–90.
56. USP 31 –NF 26. Capítulo General 1225. Validación de métodos farmacopéicos.
57. UNE-EN ISO/IEC 17025:2005. Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. 2005.
58. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. (CPMP/ICH/381/95). European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology#current-effective-version-section>
59. Magnusson TB., Örnemark U. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. 2ª Ed. 2014. Disponible en URL: www.eurachem.org
60. Barwick V. Eurachem/CITAC Guide: Guide to Quality in Analytical Chemistry: An Aid to Accreditation. 3ª Ed. 2016. Disponible en URL: www.eurachem.org

61. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Analytical PROCEDURES AND METHODS VALIDATION FOR DRUGS AND BIOLOGICS GUIDANCE FOR INDUSTRY. 2015. Disponible en URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm386366.pdf>
62. Vessman J., et al. Selectivity in analytical chemistry. Pure Appl. Chem., 2001, 73(8), 1381.
63. Azitromicina. Centro de información online de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. 2021. Disponible en URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
64. Cinfa continúa líder en ventas y acapara el 18% de la facturación española de genéricos. El Global. 2016. Disponible en: http://www.elglobal.net/hemeroteca/cinfa-continualider-en-ventas-y-acapara-el-18-de-la-facturacion-espanola-de-genericos-AYEG_990176
65. Teva. 2021. Disponible en URL: <https://tevafarmacia.es/quienes-somos>
66. Teva adquiere Ratiopharm en un apretado pulso final. El global. 2010. Disponible en URL: https://elglobal.es/hemeroteca/teva-adquiere-ratiopharm-en-un-apretado-pulso-final-abeg_469458/
67. Rockoff J., Henning E. Teva to acquire generics firm. The Wall Street Journal. 2010. Disponible en URL: <https://www.wsj.com/articles/SB10001424052748704207504575129240833529842>

V. CONCLUSIONES

- Las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15» de los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidroclicloruro obtenidos en un proceso industrial rápido y sencillo cumplen tanto con los criterios de calidad analizados requeridos por farmacopea como con los criterios de calidad internos teniendo el aval de un estudio de estabilidad de más de veinte meses. La «fórmula propuesta nº15» resultó la opción más idónea al obtener mejores resultados en su caracterización fisicoquímica, por lo que representa un medicamento cuya forma farmacéutica contribuye a resolver numerosas dificultades encontradas en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica del combatiente, en situaciones adversas, siendo además compatible con el antibiótico Azitromicina en dicho tratamiento terapéutico.
- El estudio de mercado de comprimidos bucodispersables de Loperamida hidroclicloruro y de comprimidos de Azitromicina han permitido evidenciar la relevancia terapéutica de sendos medicamentos y ha facilitado la elección de las marcas comerciales como referentes en los estudios realizados.
- La investigación exhaustiva de la materia prima candidata para la consecución de las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15» de los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidroclicloruro ha permitido asentar las bases de su desarrollo galénico y ha canalizado el camino hacia la calidad, seguridad y eficacia del mismo.
- La aplicación de «*Lean Manufacturing*» adaptado a un Sistema de Calidad Farmacéutico basado en Integración de Sistemas resulta una sólida opción para asegurar la gestión de una línea de producción de las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15» de los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidroclicloruro.

- Las acciones estratégicas y de soporte en torno a las etapas de desarrollo galénico, formulación, escalado piloto y escalado industrial han definido el diseño de un comprimido bucodispersable de Loperamida hidrocloreto enfocado a la facilidad de administración en un contexto militar.
- El carácter logístico operativo que representa el comprimido bucodispersable de Loperamida hidrocloreto se traduce en un proceso de fabricación ágil y robusto de procesos controlados por compresión directa.
- Los métodos de HPLC para los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto y comprimidos de Azitromicina han demostrado ser un método adecuado como control en producto terminado. En el caso del método HPLC aplicado a los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto ha representado además una herramienta para el aseguramiento de la calidad y seguridad de este tanto en las distintas etapas de su desarrollo, así como en producto intermedio incluido el estudio de estabilidad del producto terminado.
- Se ha llevado a cabo satisfactoriamente el desarrollo y validación de métodos analíticos HPLC aplicados a los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto desarrollados y a los comprimidos de Azitromicina siendo en ambos casos aplicados a medicamentos civiles.
- Las técnicas de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier, calorimetría diferencial de barrido y microscopía electrónica de barrido representaron los estudios de compatibilidad de principio activo y los excipientes finalmente seleccionados en los comprimidos bucodispersables de Loperamida hidrocloreto. Así mismo, tanto el medicamento mencionado como los comprimidos de Azitromicina cumplieron con las especificaciones de la Real Farmacopea Española de acuerdo con los ensayos farmacotécnicos realizados.