

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEÚTICAS BIOQUÍMICAS Y
BIOTECNOLÓGICAS**



**DESARROLLO, CONTROL DE CALIDAD Y ESTABILIDAD DE UNA
NUEVA FORMULACIÓN SILDENAFILO CITRATO 50 mg EN
CÁPSULAS BLANDAS**

TESIS PRESENTADO POR:

SALAS CARAZAS, ANGEL BREIDY

**PARA OPTAR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

**AREQUIPA – PERÚ
2013**

EPIGRAFE

*“Dios, concédeme la serenidad para aceptar las cosas
que no puedo cambiar.
el valor para cambiar las cosas que puedo cambiar y la
sabiduría para conocer la diferencia:
viviendo un día a la vez;
disfrutando un momento a la vez;
aceptando las adversidades como un camino hacia la paz;
pidiendo, como lo hizo Dios, en este mundo pecador tal y como
es; y no como me gustaría que fuera;
creyendo que Tu harás que todas las cosas estén bien si yo me
entrego a Tu voluntad;
de modo que pueda ser razonablemente feliz en esta vida e
increíblemente feliz contigo en la siguiente.
Amén.”*

DEDICATORIA

Con amor eterno y profundo agradecimiento:

A Dios y al Divino Niño Jesús que me han sabido guiar durante todos estos años de estudio, dándome la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A mis queridos padres Ana y Ángel, quienes han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores los cuales me han ayudado a perseverar en cada una de mis metas buscando siempre el camino correcto.

A mi hermana Claudia por su cariño comprensión y apoyo constante en cada una de las decisiones tomadas.

A cada uno de mis familiares, quienes han contribuido positivamente para llevar a cabo esta difícil y añorada tarea.

Gracias

Angel Breidy

AGRADECIMIENTO

Al Dr. José Villanueva Salas, asesor de la presente tesis por su apoyo constante.

A los miembros del Jurado dictaminador:

Magister. Gonzalo Dávila Del Carpio

Dra. Jesús Zambrano Salas

Dr. Fernando Torres Vela

Por su apoyo para la culminación de la presente investigación.

A la Sra. Mary y al personal docente del programa profesional de Farmacia y Bioquímica.

Al Dr. Pedro Lujan y al personal operario de Laboratorios Naturales y Genéricos por todo su apoyo brindado.

Gracias

Angel Breidy

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
HIPÓTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	6
CAPÍTULO I	
MARCO TEÓRICO	
1. PREFORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	7
1.1 Factores que Influyen en la Preformulación	8
1.1.1 Especificaciones Técnicas.....	8
1.1.2 Cristalografía y Polimorfismo.....	8
1.1.3 Tamaño y Forma de Partícula.....	9
1.1.4 Propiedades del Polvo.....	9
1.2 Estudios de Preformulación.....	10
1.2.1 Características del Principio Activo.....	10
1.2.2 Características de los Excipientes de Contenido.....	11
1.2.3 Características de los Excipientes de Gelatina.....	13
2. FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	15
2.1 Cápsulas Blandas.....	15
2.1.1 Métodos de Fabricación de Cápsulas Blandas.....	16

2.1.2	Ventajas y Desventajas de Cápsulas Blandas.....	18
2.2	Excipientes Utilizados en la Fabricación de Cápsulas.....	19
2.2.1	Composición de la Cubierta de la Cápsula.....	19
2.2.2	Composición del Relleno de la Cápsula.....	20
2.2.3	Gelatina.....	20
2.2.4	Plastificantes.....	22
2.2.5	Estrategias de Formulación.....	23
2.3	Controles Físico Químicos de Cápsulas Blandas.....	23
2.3.1	Peso.....	23
2.3.2	Dimensiones.....	24
2.3.3	Disgregación.....	24
2.3.4	Determinación de Contenido.....	24
2.4	Estabilidad.....	24
2.4.1	Factores que Afectan la Estabilidad.....	25
2.4.2	Estudios de Estabilidad.....	26
2.4.3	Clases de Estudios de Estabilidad.....	27
2.4.4	Zonas Climáticas.....	28
3.	SILDENAFIL CITRATO.....	28
3.1	Características Físico Químicas.....	29
3.2	Mecanismo de Acción.....	29
3.3	Farmacocinética.....	32
3.4	Farmacología y Uso.....	32
3.5	Precauciones.....	33

**CAPÍTULO II
MATERIALES Y METODOS**

1. LUGAR DE REALIZACIÓN.....	34
2. MATERIALES.....	35
2.1 Equipos Materiales y Materias Primas de Fabricación.....	35
2.1.1 Equipos de Fabricación.....	35
2.1.2 Equipos de Análisis.....	35
2.1.3 Materiales de Fabricación.....	35
2.1.4 Materiales de Análisis.....	36
2.1.5 Materias Primas de Fabricación.....	36
2.1.6 Reactivos de Análisis.....	36
2.1.7 Estándar de Análisis.....	37
3. PROCEDIMIENTO.....	37
3.1 Muestra de Referencia.....	37
3.2 Desarrollo de Ensayos.....	38
3.2.1 Ensayos a Menor Escala.....	39
3.2.2 Ensayos a Mayor Escala.....	40
3.3 Elaboración de Pilotos.....	48
3.3.1 Datos Cualitativos de las Formulaciones.....	49
3.3.2 Parámetros de Fabricación.....	50
3.3.3 Procedimiento de Fabricación.....	51
3.4. Control de Calidad.....	61
	64

3.5 Acondicionado de Muestras.....	
3.6. Estabilidad y Análisis Físico Químicos.....	65
3.7 Estudio Económico.....	66
CAPÍTULO III	
RESULTADOS	
1. DESARROLLO DE ENSAYOS.....	68
2. ELABORACIÓN DE PILOTOS.....	69
2.1. Reporte de Análisis Piloto N°1.....	69
2.2. Reporte de Análisis Piloto N°2.....	69
2.3. Reporte de Análisis Piloto N°3.....	70
3. RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD.....	70
3.1. Descripción Organoléptica.....	70
3.2. Peso Promedio del Contenido.....	71
3.3. Tiempo de Disgregación de Cápsulas.....	72
3.4. Determinación del Contenido del Principio Activo.....	72
4. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS.....	76
4.1. Distribución de Valores durante la Estabilidad.....	82
4.2. Variación Entre el Tiempo Inicial y los 180 Días.....	83
5. ESTUDIO ECONÓMICO.....	84
5.1. Costos de Materias Prima.....	87
5.2. Costos de Procesos Operativos y Mano de Obra.....	87
CAPÍTULO IV	
DISCUSIONES	
1. DESARROLLO DE ENSAYOS.....	92

2. ELABORACIÓN DE PILOTOS.....	93
3. RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD.....	95
3.1. Descripción Organoléptica.....	95
3.2. Peso Promedio del Contenido.....	95
3.3. Tiempo de Disgregación de Cápsulas.....	96
3.4. Determinación del Contenido del Principio Activo.....	96
4. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS.....	98
4.1. Distribución de Valores durante la Estabilidad.....	100
4.2. Variación Entre el Tiempo Inicial y los 180 Días.....	101
5. ESTUDIO ECONÓMICO.....	103
5.1. Costos de Materias Prima.....	105
5.2. Costos de Procesos Operativos y Mano de Obra.....	106
5.3. Costos de Venta por Lote Para las 3 Formulaciones.....	107
CONCLUSIONES.....	108
RECOMENDACIONES.....	109
BIBLIOGRAFÍA.....	110
ANEXOS.....	115
ANEXO 1: SILDENAFILO CITRATO.....	116
ANEXO 2: POLIETILENGLICOL 400.....	117
ANEXO 3: CERA DE ABEJAS.....	118
ANEXO 4: BUTILHIDROXITOLUENO.....	119
ANEXO 5: GELATINA FARMACEUTICA 200 BLOOM.....	120
ANEXO 6: GLICERINA USP.....	121

ANEXO 7: COLORANTE LACA AZUL FD&C N°2 C.I.73015.....	122
ANEXO 8: REGISTRO DE SOLICITUD.....	123
ANEXO 9: REGISTRO DE ANÁLISIS.....	124
ANEXO 10: REGISTRO DE RESULTADOS.....	125
ANEXO 11: HOJA DE CÁLCULOS.....	126
ANEXO 12: EQUIPOS DE FABRICACIÓN.....	127



RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó en el área de cápsulas blandas de Laboratorios Naturales y Genéricos, donde se desarrolló una preformulación de Sildenafil Citrato 50 mg bajo la forma farmacéutica de cápsula blanda, en la que se evaluó las propiedades tanto del principio activo como de los posibles excipientes a ser usados. Las cápsulas blandas fueron elaboradas mediante el proceso de rodamiento continuo, considerando durante todo el proceso propiedades tales como el peso, espesor de gelatina entre otras.

Se desarrollaron tres formulaciones diferentes de sildenafil citrato 50 mg en cápsula blanda, las cuales fueron sometidas a estudios de estabilidad acelerada con parámetros físico químicos que se controlaban cada período de tiempo tales como: aspecto, peso promedio contenido, ruptura de cápsula, determinación de contenido del principio activo. Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada de estas tres formulaciones fueron evaluados entre sí por medio de cuadros y análisis estadísticos.

La selección de una de las tres formulaciones no sólo comprendió el análisis físico químico del producto sino también el análisis de costos y de tiempos de fabricación. La formula seleccionada nos permitirá obtener una mayor rapidez de fabricación en todos los procesos involucrados, así como el costo final de su elaboración será uno de los más económicos para la producción futura de este producto.

Con este aporte la industria farmacéutica nacional podrá ampliar su gama de conocimientos acerca de este tipo de formulaciones y podrá incursionar y generar mayor competitividad en el mercado de una de las formas farmacéuticas más solicitadas; cápsulas blandas.

ABSTRACT

The present research was performed in the area of soft gels at Naturales y Genericos Laboratories where a preformulation was developed Sildenafil Citrate 50 mg under soft gel dosage form, which were evaluated the active principle ingredient properties and the possible excipients to be used. The soft gels were prepared using the rotary die process, considering during the process properties such as weight, thickness of gelatin among others.

We developed three different formulations of sildenafil citrate 50 mg soft gel, which were subjected to accelerated stability studies with physical and chemical parameters that are controlled each time period such as: appearance, average weight content, ruptured capsule, and determination of content of the active principle ingredient. The results in accelerated stability studies of these three formulations were evaluated together by means of statistical analysis and tables.

The selection of one of the three formulations not only understood the physical and chemical analysis of the product, also the analysis of costs and production times. The selected formula will allow us to obtain a faster manufacturing in all the processes involved and the final cost of its development will be one of the most economical for the future production of this product.

With this contribution the pharmaceutical industry can expand their range of knowledge of such formulations and can penetrate and generate greater competition in the market for one of the most requested dosage forms; soft gels.

INTRODUCCIÓN

Las cápsulas blandas son una forma de dosificación sólida constituida por un líquido o un semisólido protegido por una cubierta externa elástica herméticamente sellada, son formadas, dosificadas y selladas en una operación continua, preferentemente por un proceso rotatorio.⁽¹⁵⁾

Recientemente se ha observado que las cápsulas blandas en el campo farmacéutico se están eligiendo cada vez más por razones estratégicas, como son su tecnología aplicada, su alta uniformidad de contenido en dosis bajas de activos, aspectos de seguridad reduciendo la contaminación del operador, con preferencia de parte del consumidor debido a su fácil deglución y sobre todo a su mayor absorción y biodisponibilidad en comparación con otras formas farmacéuticas sólidas.⁽¹⁶⁾

Por otro lado el sildenafil citrato continúa generando expectativas por sus posibilidades farmacodinámicas y terapéuticas en la disfunción eréctil. Se admite la alta prevalencia de esta disfunción en todas las edades afectando adversamente la calidad de vida, asociándose con frecuencia a depresión, incremento de la ansiedad y disminución de la estima en los pacientes afectados.⁽¹¹⁾

Los hechos anteriores han motivado la realización del presente estudio titulado **“Desarrollo, Control de Calidad y Estabilidad de una nueva formulación Sildenafil Citrato 50 mg en Cápsulas Blandas”**. Considerando que hoy en día la innovación de productos farmacéuticos por parte de las industrias cumple un rol importante tanto en la

investigación como el desarrollo, y más ahora en estos tiempos de competitividad y de gran demanda por parte del mercado, las industrias se preocupan por buscar el producto innovador o mejorar las características de los ya existentes.



HIPÓTESIS

Dado que la formulación y el desarrollo de productos innovadores bajo la forma de cápsulas blandas son de gran demanda en la industria farmacéutica, y considerando el Sildenafil Citrato como tratamiento de primera línea contra la disfunción eréctil. Es probable que se pueda desarrollar una nueva formulación conteniendo el Sildenafil Citrato 50 mg bajo la forma de cápsulas blandas.



OBJETIVOS

1. Realizar el diseño de la preformulación y formulación de un preparado que contenga 50 mg de Sildenafil Citrato bajo la forma farmacéutica de cápsulas blandas.
2. Elaborar lotes piloto de Sildenafil citrato de 50 mg en cápsula blanda.
3. Evaluar la estabilidad acelerada y la estabilidad natural de los lotes piloto de Sildenafil Citrato de 50 mg.
4. Obtener un producto que cumpla con las especificaciones técnicas y de calidad a un menor costo.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1. PREFORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS

La formulación de medicamentos plantea una serie de etapas que deben ser realizadas de manera secuencial y cuidadosa para lograr un producto final que cumpla con los datos de entrada bajo los que se diseña un medicamento y las especificaciones de calidad que exigen las normas bajo las que se rige la Industria Farmacéutica.⁽²⁰⁾

Todos conocemos que en una formulación medicamentosa el principio activo es el responsable de ejercer la acción terapéutica, sin embargo el principio activo, en la mayoría de los casos, debe estar acompañado con otras entidades químicas, denominadas excipientes, para obtener una forma farmacéutica adecuada que sea capaz de satisfacer los criterios de aceptación por parte del paciente, que mantenga la estabilidad física y química y por último, pero no menos importante, capaz de ser producida y reproducida a escala industrial de manera que se obtenga un medicamento seguro y eficaz.

El objetivo de los estudios de preformulación es desarrollar una serie de informaciones con respecto al principio activo de manera que nos sirva de parámetro para que el diseño de la formulación pueda ser desarrollado.

1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PREFORMULACIÓN

De manera general, los factores que debemos tomar en cuenta para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida son los siguientes:

1.1.1. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Son aquellas que nos van a asegurar que tanto el principio activo como los excipientes a emplear cumplan ciertos criterios de aceptación mediante los cuales calificamos la calidad de los insumos. Las especificaciones y metodología para realizar los análisis se encuentran en las monografías de las sustancias listadas en libros oficiales; sin embargo, en algunos casos debemos establecer las especificaciones, desarrollar y validar la metodología analítica necesaria para poder evaluarlos. Una de las especificaciones críticas que debemos considerar en la preformulación es la presencia de impurezas, la existencia de éstas pueden afectar significativamente la estabilidad de la formulación a lo largo del tiempo.⁽¹⁷⁾

1.1.2. CRISTALOGRAFÍA Y POLIMORFISMO

Los principios activos pueden existir en más de una forma polimórfica. Las formas polimórficas son el resultado de ciertas condiciones en el proceso de síntesis del principio activo, si bien es cierto químicamente los cristales son idénticos, las diferentes formas polimórficas de un principio activo conducen a diferentes propiedades físicas que van a tener influencia directa en la formulación; pudiendo originar diferencias en la solubilidad afectando la velocidad de disolución y la biodisponibilidad, estabilidad del estado sólido afectando el contenido, características de deformación afectando la compactibilidad y en el tamaño y forma de la partícula afectando la densidad del polvo y fluidez.⁽¹⁷⁾

1.1.3. TAMAÑO Y FORMA DE PARTÍCULA

Es una especificación que no aparece en los libros oficiales pero debe ser establecida durante el proceso de preformulación. Es una característica crítica ya que diferencias en el tamaño y forma de partículas entre diferentes lotes que

contengan el mismo principio activo pueden originar comportamientos diferentes en la compactibilidad y fluidez de nuestra mezcla.

Así mismo un tamaño de cristal muy pequeño es más susceptible a sufrir degradaciones por acción del calor, luz, humedad e incluso por interacción por algún excipiente. Si consideramos al principio activo; este parámetro es crítico para drogas escasamente solubles en agua o aquellas que son ácidos libres con escasa solubilidad a pH ácido. Estos tipos de principios activos son capaces de exhibir una absorción limitada por la velocidad de disolución, y si la disolución no es lo suficientemente rápida no se logrará una concentración terapéutica adecuada en los fluidos corporales. Una de las maneras de mejorar la solubilidad de las drogas es mediante la disminución del tamaño de partícula, lo que originará a su vez una mayor superficie de contacto.⁽¹⁷⁾

1.1.4. PROPIEDADES DEL POLVO

Es un aspecto fundamental para determinar los procesos adecuados en la obtención de una buena formulación, abarca los siguientes aspectos:

A. DENSIDAD DEL POLVO

Esta propiedad nos permite predecir el tamaño y características de la forma farmacéutica cuando hablamos de comprimidos y cápsulas, estableciendo el proceso y equipos necesarios para su fabricación.

B. FLUIDEZ

La mezcla de polvos debe tener una buena fluidez para asegurar el llenado de las matrices de manera constante, obteniéndose pesos uniformes. La fluidez puede ser

medida mediante parámetros como el ángulo de reposo, velocidad de flujo, mínimo diámetro de orificio, celdas de flujo.

1.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Se investigaron las propiedades fisicoquímicas del principio activo solo y la combinación con los excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible.

Los estudios de preformulación revelan que los excipientes influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos con los cuales se preparan las formas de dosificación, entre los utilizados en el desarrollo del presente trabajo tenemos:

1.2.1. CARACTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO

A. SILDENAFIL CITRATO (Ver Anexo 1)

- Sinónimos: Revatio, Viagra.
- Formula Química: $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$
- Categoría Funcional: Como principio activo (PA) en formulaciones.
- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: PA en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, antihipertensivo.
- Estabilidad: Es estable en condiciones normales de almacenamiento.

1.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES DE CONTENIDO

A. POLIETILENGLICOL 400 (Ver Anexo 2)

- Nombre: BP: Macrogol 300-400-1000-a540-4000

PhEur: Macrogolum 300-400-1000

USP-NF: Polietilenglicol.

- Sinónimos: PEG, Canapeg 400.

- Formula Química: $\text{HOCH}_2 (\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m \text{CH}_2\text{OH}$

Donde m representa el número promedio de grupos oxido de etileno.

- Categoría Funcional: Lubricante, como vehículo dispersante si se utiliza en cápsulas blandas.

- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: El PEG es ampliamente usado en una variedad de formulaciones farmacéuticas orales, tópicas rectales, otras.

El PEG puede ser usado para la fabricación de cápsulas blandas. La presencia de PEG en el contenido de la capsula podría ayudar a dispersar el activo.

- Estabilidad: Los PEG son químicamente estables en aire y en solución.

- Incompatibilidades: la reactividad química del PEG es principalmente debida a los dos terminales grupos hidroxilos que pueden ser esterificados o eterificados. Pueden exhibir alguna actividad oxidante debido a la presencia de impurezas de peróxidos y productos secundarios formados por auto-oxidación.

B. ACEITE DE SOYA

- Sinónimos: Aceite de soja, Soybean Oil.

- Formula Química: Mezcla de ácidos grasos naturales.

- Categoría Funcional: como vehículo dispersante si se utiliza en cápsulas blandas.
- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: El aceite de soya es un vehículo usado para muchas formulaciones solidas y liquidas.
- Estabilidad: Es estable.
- Incompatibilidades: Evitar el contacto con ácidos corrosivos.

C. CERA DE ABEJAS (Ver Anexo 3)

- Sinónimos: Beeswax, white beeswax.
- Formula Química: mezcla de ácidos y alcoholes grasos, hidrocarburos parafinicos y ácidos grasos libre.
- Categoría Funcional: como componente de relleno en cápsulas de gelatina blanda.
- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Como componente en formulaciones de cápsulas blandas, tabletas, recubrimientos, gomas de mascar y como vehículo de aditivos alimentarios y saborizantes.
- Estabilidad: Proteger de la luz.
- Incompatibilidades: No reporta.

D. BUTILHIDROXITOLUENO (Ver Anexo 4)

- Sinónimos: BHT.
- Formula Química: $C_6H_2(OH)(CH_3)[C(CH_3)_3]_2$
- Categoría Funcional: Como antioxidante.

- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Como antioxidante en productos farmacéuticos, alimenticios, cosméticos, productos plásticos, elastómeros, ceras, grasas, también es utilizado como estabilizador para inhibir auto-polimerización de los peróxidos orgánicos.

- Estabilidad: Estable a temperatura entre 15°C y 25°C.

- Incompatibilidades: Interacciona con álcalis, ácido sulfúrico cloruros de ácido, anhídridos de ácidos.

1.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES DE GELATINA

A. GELATINA FARMACEUTICA (Ver Anexo 5)

- Sinónimos: Porkskin gelatin.

- Formula Química: Varía de acuerdo al origen.

- Categoría Funcional: Formador de Gelatina, película.

- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: en la fabricación de cápsulas duras y cápsulas blandas entre otras.

- Estabilidad: Es inestable a agentes reductores.

- Incompatibilidades: Con álcalis y ácidos.

B. GLICERINA (Ver Anexo 6)

- Sinónimos: Glicerol, Alcohol glicilico.

- Formula Química: $C_3H_5(OH)_3$

- Categoría Funcional: Emulsionante, plastificante.
- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: emulsionante, agente suavizador, plastificante, agente estabilizador, en lociones corporales, enjuagues bucales e innumerables preparados farmacéuticos y cosméticos.
- Estabilidad: Es higroscópico (absorbe agua del aire) por grupos de hidróxidos (OH⁻).
- Incompatibilidades: Glicerina reacciona con trióxido de cromo, clorato de potasio, permanganato de potasio.

C. COLORANTE LACA AZUL FD&C N°2 (Ver Anexo 7)

- Sinónimos: Indigotina.
- Formula Química: $C_{16}H_8N_2O_8S_2Na_2$
- Categoría Funcional: Colorante.
- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Colorante laca azul FD&C N°2 es ampliamente usado en productos farmacéuticos, cosméticos y alimenticios.
- Estabilidad: Estable a temperatura ambiente en un lugar seco y oscuro.
- Incompatibilidades: Con agentes reductores.

D. AGUA PURIFICADA

USP-NF: Purified wáter.

- Sinónimos: Agua desionizada.

- Categoría Funcional: Disolvente.
- Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Como disolvente o ingrediente para diferentes preparados farmacéuticos y cosméticos.

2. FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS

Con los datos obtenidos en los estudios de preformulación, se diseña la formulación y los procesos a seguir para la obtención de la forma farmacéutica. Uno de los requisitos que determinaran el tipo de proceso a emplear es la dosis. De la elección del proceso dependerá la elección de los excipientes adecuados para elaborar la formulación. Para fines de este trabajo nos enfocaremos exclusivamente en el proceso de las cápsulas blandas.⁽⁴⁵⁾

2.1. CÁPSULAS BLANDAS

Las cápsulas blandas son una forma de dosificación sólida, que contienen en su interior un relleno líquido o semi-sólido sellado herméticamente. Se forman llenan y se sellan en una sola operación, preferiblemente por el proceso de matriz de rodamiento continuo.⁽²¹⁾

Estas son una forma de dosificación útil para diferentes productos; debido a su aspecto elegante y la capacidad de contener colorantes para hacer cápsulas de colores. Son fáciles de administrar y pueden enmascarar olores y sabores desagradables. Las cápsulas pueden contener líquidos, suspensión y material pastoso. También pueden potenciar la biodisponibilidad de los principios activos.

2.1.1. MÉTODO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS BLANDAS

Originalmente se dan por el proceso de matriz de rodamiento continuo descubierto por Scherer en 1933. En el proceso de fabricación de cápsulas blandas de gelatina,

dos cintas de gelatina pasan a través de dos cilindros rotatorios continuos. Cuando las cintas se encuentran, el líquido a encapsular se inyecta automáticamente entre los formatos. Las mitades de la cápsula se sellan y se expulsan por la rotación continua de los cilindros.⁽¹⁸⁾

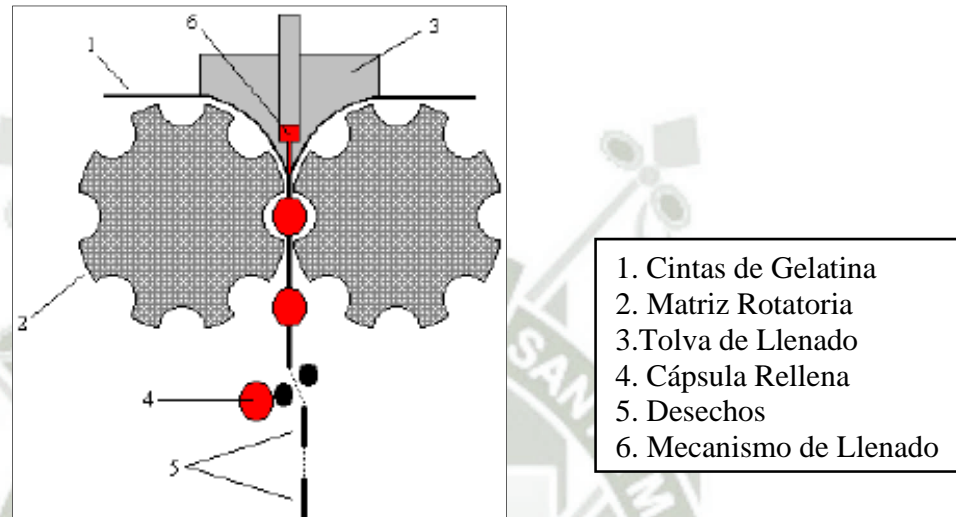


Figura N°1: Proceso de Rodamiento Continuo

Fuente: http://www.softgelstechnology/rotary_process.htm

Dependiendo de los equipos utilizados en su fabricación el procedimiento para la obtención de cápsulas blandas se da mediante una serie de pasos a seguir. Estos pasos guardan relación directa con parámetros definidos para cada tipo de maquina utilizada. Para todos los casos el proceso común de fabricación es el siguiente.⁽¹⁶⁾

PROCEDIMIENTO

- A. Mezclar los ingredientes en polvo de gelatina con agua caliente en el tanque de fusión, después de la hidratación el polvo se convierte en una masa de gelatina. La clave de mezcla de la gelatina es calentar, mezclar y purgar rápidamente.
- B. Los tanques portátiles de calefacción de acero inoxidable con la masa de gelatina deben mantenerse a 65°C aproximadamente.

- C. Las cajas de esparcimiento con la masa de gelatina se aplican a ambos lados de la máquina encapsuladora simultáneamente por un conjunto de cajas separadoras que regulan el espesor de gelatina 0,6 a 0,7 mm, ya que se extiende sobre el tambor de refrigeración. La gelatina se enfría mientras la capa delgada de gelatina gira con el tambor de refrigeración.
- D. Sistema de lubricación, antes de la encapsulación las cintas de gelatinas deben estar recubiertas con un capa delgada de aceite lubricante para evitar que se pegue durante el proceso de llenado y sellado.
- E. Bomba de llenado, antes de que la cápsula sea formada y sellada debe ser llenada. El material de llenado fluye por gravedad y se inyecta entre las matrices.
- F. Formación y llenado de la cápsula, después de que las dos mitades de gelatina se han enfriado y lubricado, se reúnen en la estación de formación y llenado. Las matrices contienen pequeños espacios que dan la forma y el tamaño de la cápsula a su vez estas ayudan al formado y sellado. Mientras que la cápsula se llena, también está siendo simultáneamente sellada y cortada.
- G. Secado, las cápsulas son muy suaves debido al alto contenido de humedad.
- H. Finalmente se da el lustrado y revisión para mejorar la apariencia y su posterior embalaje ya sea en envases a granel, botellas o blísteres.

2.1.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS CÁPSULAS BLANDAS

Al igual que otras formas de dosificación sólida, las cápsulas blandas de gelatina presentan las siguientes características en su fabricación.⁽²⁾

VENTAJAS

- Son insípidas y permiten por tanto enmascarar características organolépticas desagradables del principio activo como sabores amargos u olores malos.
- Precisión de la dosificación y uniformidad, volumen exacto de llenado de líquido proporciona un mayor grado de precisión y consistencia de cápsula a cápsula.
- La composición de la formulación contenida dentro, requieren relativamente pocos excipientes.
- Aumento de la biodisponibilidad y absorción pueden aumentarse mediante la formulación de compuestos en solución incluyendo solubilizantes y potenciadores de la absorción, si es necesario.
- Mejora de la estabilidad y la seguridad, el sellado hermético protege el relleno de aire y la contaminación del medio ambiente.

DESVENTAJAS

- No pueden fraccionarse.
- La fabricación es más costosa.
- Requieren unas condiciones de conservación especiales en cuanto a la humedad y temperatura.

2.2. EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS BLANDAS

Un excipiente es cualquier sustancia diferente al principio activo que ha sido evaluado apropiadamente, que es incluido en una formulación como auxiliar del proceso del sistema durante la manufactura, así mismo soporta, protege o

incrementa la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento. De esta definición concluimos que un excipiente puede tener diferentes funciones.⁽³⁸⁾

Para la fabricación de esta forma farmacéutica se debe tener en cuenta aspectos como la composición de cubierta, composición de relleno y los posibles excipientes que pueden ser utilizados para su elaboración.

2.2.1. COMPOSICIÓN DE LA CUBIERTA DE CÁPSULA

La cubierta de una cápsula de gelatina blanda se compone de gelatina, un plastificante o una combinación de plastificantes y agua. Además puede contener conservantes, colorantes y agentes de opacidad, aromas y edulcorantes, azúcares, posiblemente para impartir características masticables a la cubierta. El agua sirve como un disolvente para fabricar un fundido de masa de gelatina con una viscosidad vertible a 60-70°C.

La relación en peso de agua a gelatina seca (W/T) puede variar de 0,7 a 1,3, dependiendo de la viscosidad de la gelatina que se utiliza. Después de la formación de cápsula, la mayoría de agua se elimina por secado, que conduce a las cápsulas terminadas con una humedad contenido de 4-10%.⁽²¹⁾

2.2.2. COMPOSICIÓN DEL RELLENO DE CÁPSULA

Las cápsulas de gelatina blanda se pueden utilizar para dispersar compuestos activos que se formulan como un líquido o solución semi-sólida, suspensión o microemulsión pre concentrada. La formulación del relleno de forma individual debe cumplir con los siguientes requisitos:⁽²¹⁾

- Optimizar la estabilidad química de la sustancia activa.

- Para mejorar la biodisponibilidad del compuesto activo.
- Para permitir un proceso eficiente y seguro de llenado.
- Para lograr un producto de cápsula físicamente estable.

Para la operación del llenado de las cápsulas de gelatina blanda, los factores tecnológicamente importantes a tener en cuenta son la temperatura, la viscosidad y actividad superficial del material de relleno, y en el caso de suspensiones, el tamaño de partícula del fármaco suspendido. Líquidos o combinaciones de líquidos para la encapsulación debe poseer una viscosidad suficiente para ser dosificada con precisión mediante bombas de desplazamiento a una temperatura de 35°C o menos.⁽²¹⁾

2.2.3. GELATINA

Las gelatinas utilizadas para la industria farmacéutica o la salud y productos de nutrición se describen en las farmacopeas oficiales, como la USP (Farmacopea de Estados Unidos), Ph-Eur (European Farmacopea) o aprobadas por las autoridades locales, con otras especificaciones fisicoquímicas.

Para la producción de cápsulas blandas, las especificaciones de la farmacopea generalmente representan los requisitos mínimos. Esto es debido al hecho de que estos parámetros son críticos para la producción económica de cápsulas blandas por el proceso de rodamiento continuo y para la calidad del producto final.⁽⁴⁾

Los tipos y grados de gelatina adecuados requieren la capacidad de fijar a un ritmo acelerado para cintas de espesor definidas y reproducibles y para producir películas con un resistencia mecánica y elasticidad suficiente para sobrevivir a todas las

manipulaciones en la maquina encapsuladora, es decir, para permitir que las películas húmedas sean retiradas fácilmente de los tambores, puedan estirarse durante el llenado, para ser selladas a temperaturas inferiores al punto de fusión de la película y su secado sea rápido en condiciones ambientales.

Además, las características de disolución de las cápsulas resultantes tienen que cumplir los requisitos de la farmacopea. Teniendo en cuenta estos aspectos y la tecnología los parámetros relevantes son: el gel de gelatina, viscosidad a 60°C y entre 6-23% W/w de concentración en agua, la viscosidad, el impacto de la temperatura, la hora en la degradación de la gelatina, punto de fusión, tamaño de partícula y la distribución de peso molecular.⁽⁴⁾

La perfecta cápsula de gelatina blanda debe tener las siguientes especificaciones:

- La fuerza de gel: 150-200 Bloom, en función del tipo de gelatina.
- Buen control del grado de pérdida de viscosidad.
- Viscosidad (60°C/6-23% W/w en agua): 2.8-4.5 mPas, en función del tipo de gelatina.
- Una amplia distribución de peso molecular y la temperatura de fusión siendo muy por debajo de la temperatura de fusión de la película húmeda plastificada.
- Partículas de tamaño bien definidas para permitir la disolución rápida y desaireación de la masa fundida, incluso a altas concentraciones de gelatina.

2.2.4. PLASTIFICANTES

La formación de una cápsula blanda requiere el uso de un plastificante no volátil, además de agua para garantizar la estabilidad mecánica, es decir, la elasticidad de las cubiertas de las cápsulas durante y después del proceso de secado.

Prácticamente, sólo unos pocos plastificantes están en uso como, polialcoholes, que son aprobados por las farmacopeas oficiales o por regulación local de autoridades. Glicerol (85% y 98% w/w), los grados especiales de la no cristalización acuosa de sorbitol y las soluciones de sorbitol sorbitán y combinaciones de estos son los más utilizados. Además, el propilenglicol y polietileno de bajo peso molecular (PEG 200) se han utilizado.⁽⁷⁾

El tipo y la concentración del plastificante en el depósito está relacionado con la composición del relleno, es decir, las posibles interacciones con el relleno, el tamaño y forma de cápsula, el uso final del producto y las condiciones de almacenamiento previstas.

La elección de la fórmula apropiada con respecto a la gelatina y su combinación con el plastificante es crucial para el bienestar físico y estabilidad de las cápsulas, durante la fabricación y en el almacenamiento.⁽⁷⁾

2.2.5. ESTRATEGIAS DE FORMULACIÓN

Las estrategias de formulación de cápsulas de gelatina blanda tienen que las interacciones entre la cubierta y el llenado puedan ocurrir durante la fabricación, el secado, el almacenamiento, control de su velocidad y la medida de conseguir un producto estable.⁽²¹⁾

Dos tipos principales de interacciones tienen que ser distinguidas:

- Reacciones químicas de los componentes de relleno con la gelatina y el plastificante.
- Interacciones físicas, es decir, la migración de los componentes de relleno través de la cubierta y viceversa.

La velocidad y el grado de bienestar físico de la cubierta y el relleno dependen fuertemente de la composición cualitativa y cuantitativa de ambos. Como regla general, el contenido de agua del relleno no debe exceder de un valor crítico de aproximadamente 5%.⁽²¹⁾

2.3. CONTROLES FÍSICO QUÍMICOS DE CÁPSULAS BLANDAS

Los controles físico químicos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas. Dentro de los controles físico químicos tenemos.⁽²⁶⁾

2.3.1. PESO

Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz, el cual se controla de manera periódica para asegurar que este se mantiene adecuado durante todo el proceso.

2.3.2. DIMENSIÓN

Las dimensiones en el caso de las cápsulas blandas, no solo son importantes para reproducir cápsulas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrá emplear determinados componentes de envasado.

2.3.3. DISGREGACIÓN

La prueba de disgregación es solo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de cápsulas se disgreguen en partículas.

2.3.4. DETERMINACIÓN DE CONTENIDO

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

2.4. ESTABILIDAD

La administración de un medicamento no ocurre inmediatamente después de su desarrollo, primero deben realizarse los estudios de estabilidad correspondientes que nos asegurarán la eficacia terapéutica de los mismos. Tanto la Internacional Conference on Harmonization (ICH) como la World Health Organization (WHO) han desarrollado parámetros para detectar la degradación ocurrida en las sustancias menos estables. La estabilidad de un medicamento es la capacidad que debe tener, en un tiempo determinado, para mantenerse con las mismas características y propiedades con las que contaba al ser fabricado.⁽⁴¹⁾

El objetivo de los estudios de estabilidad es establecer el tiempo de vida de almacenamiento de un producto, las condiciones de almacenamiento del mismo indicadas en el material de empaque y el material de empaque a emplear. Estos se realizan mediante el estudio preliminar de lotes piloto que serán fabricados y acondicionados bajo circunstancias similares a los futuros lotes industriales, así mismo es recomendable hacer el mismo seguimiento de estabilidad a los lotes industriales ya fabricados.⁽³⁸⁾

2.4.1. FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

En los estudios de estabilidad pueden llegar a ocurrir una serie de reacciones, decoloraciones, degradaciones, contaminaciones debido a una serie de factores.

Dentro de los factores que afectan la estabilidad tenemos:

- Aire: ocurren reacciones de degradación por oxidación, degradación de aromas, enranciamiento de grasas, decoloraciones o apariciones de color, contaminación microbiana.
- Humedad: pueden producirse reacciones de hidrólisis, degradación de productos higroscópicos, apelmazamiento de la mezcla de polvos, incremento de humedad de la forma farmacéutica favoreciendo el crecimiento microbiano.
- Luz: cataliza reacciones de oxidación debido a la formación de radicales libres, decoloración.
- Temperatura: una alta temperatura ocasiona catálisis de diversas reacciones, sublimación, deshidratación de cápsulas, concentración de líquidos, evaporación. Por otro lado temperaturas bajas pueden ocasionar recristalización, solidificación y ruptura del empaque de acondicionado.
- Microorganismos: si hay presencia de éstos tendremos contaminación microbiana del producto.
- Humano: puede ocasionar contaminación microbiana cruzada por una mala manipulación.

2.4.2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

En los estudios de estabilidad se distinguen 4 tipos de estudios denominados: de preformulación, de formulación, oficiales y monitorización. Señalándose las características de cada estudio a continuación: ⁽³⁸⁾

ESTUDIO TIPO I: DE PREFORMULACIÓN

- Identificación de productos de degradación mediante ensayos de stress.
- Cinéticas de degradación.
- Identificación de causas de degradación.
- Detección de incompatibilidades.

ESTUDIO TIPO II: DE FORMULACIÓN

- Aplicar criterios de estabilización.
- Selección de la formulación más estable.
- Selección del acondicionamiento.
- Identificación de productos de degradación en producto terminado.
- Identificación de propiedades indicadoras de estabilidad y definición de criterios de aceptación.

ESTUDIO TIPO III: OFICIALES

- Garantizar la estabilidad del producto durante su comercialización y uso.
- Establecer el periodo de validez.
- Establecer condiciones medioambientales a evitar.
- Establecer condiciones y periodo de uso.

ESTUDIO TIPO IV: MONITORIZACIÓN

- Almacenar según las Buenas Prácticas de Manufactura las contra muestras.

2.4.3. CLASES DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo tanto a diferentes intervalos de tiempo como a diferentes condiciones de humedad y temperatura, esto para determinar las

condiciones de almacenamiento de cada producto. Por ello se han establecido básicamente tres tipos de condiciones.⁽³⁹⁾

A. LARGO PLAZO

En este estudio el tiempo de almacenamiento debe ser de mínimo 12 meses y debe continuar aproximadamente hasta que se estime necesario un reanálisis. Para los estudios de estabilidad a largo plazo la frecuencia de los análisis debe ser la suficiente para establecer el perfil de estabilidad del producto, se recomienda que sea cada 12 meses. Las condiciones para este tipo de estudios de estabilidad son a una temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $65\% \pm 5\%$.

B. INTERMEDIA

Para estos estudios la frecuencia de los análisis recomendada es de un mínimo de cuatro veces en el período que dure el estudio, que es de 12 meses, incluyendo tiempo cero.

C. ACELERADA

Los productos farmacéuticos van a sufrir deterioro durante su distribución y almacenamiento, especialmente aquellos que se encuentran en climas cálidos y húmedos. Para este tipo de estudios la frecuencia de los análisis recomendada es de mínimo tres veces en el período que dure el estudio, que es de 6 meses, incluyendo a tiempo cero. Si ocurre un cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerada, se debe continuar con un estudio en condiciones intermedias.

Cuadro N°1: Condiciones de Almacenamiento para Estudios de Estabilidad

ESTUDIO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	TIEMPO MÍNIMO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
---------	-------------------------------	---------------------------------------

Largo Plazo	30°C +/- 2°C/ 65% HR +/- 5%	12 meses
Intermedia	30°C +/- 2°C/ 65% HR +/- 5%	6 meses
Acelerada	40°C +/- 2°C/ 75% HR +/- 5%	6 meses

Fuente: Directiva Sanitaria N°3 MINSA/DIGEMID V.01. Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de los Medicamentos.

2.4.4. ZONAS CLIMÁTICAS

La mayoría de los cambios que ocurren en la estabilidad de un medicamento se producen en la etapa de almacenamiento y transporte, ya que a veces no se cumplen las condiciones de conservación especificadas por el fabricante. Las condiciones en las que debe ser almacenado un medicamento en una determinada zona varían de acuerdo al clima local, se han establecido cuatro zonas climáticas en todo el mundo.

Cuadro N°2: Zonas Climáticas

ZONA CLIMÁTICA	TIPO DE CLIMA	TEMPERATURA MEDIA (°C)	HUMEDAD RELATIVA (%)
I	Templado	21	45
II	Subtropical (mediterráneo)	25	60
III	Cálido, seco	30	35
IV	Cálido, húmedo	30	70

Fuente: Stability testing of active substances and pharmaceutical products, WHO

3. SILDENAFIL CITRATO

El sildenafil citrato continúa generando expectativas por sus posibilidades farmacodinámicas y terapéuticas contra la disfunción eréctil. El sildenafil pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la isoenzima fosfodiesterasa.⁽³⁰⁾

3.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS

- Descripción: Polvo cristalino blanco.
- Formula Molecular: $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$
- Peso Molecular: Sildenafil Citrato 666.70
- Nombre: 1-[(3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilpiperazinacitrato.
- Solubilidad: Soluble en dimetilformamida, ligeramente soluble en metanol.
- Estructura Molecular:

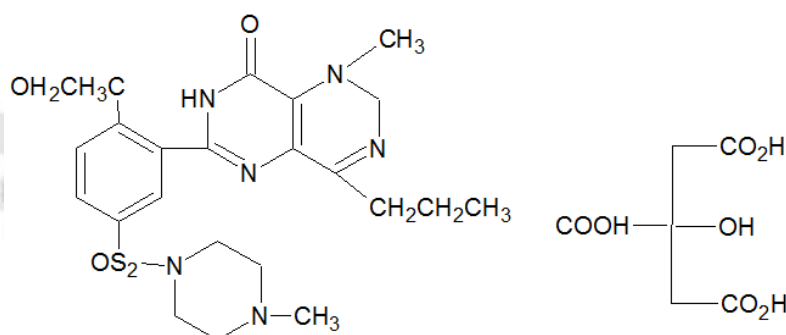


Figura N°2: Estructura Molecular del Sildenafil Citrato

3.2. MECANISMO DE ACCIÓN

El Sildenafil es un inhibidor selectivo de la isoenzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), una de las 7 isoenzimas de fosfodiesterasa que se han identificado.

Las enzimas catalizan reacciones, esto es modifican la velocidad de la reacción sin ser consumidas y sin liberaciones bruscas de energía. Isoenzimas son formas moleculares estructuralmente distintas de una enzima, responsables de catalizar la misma reacción. La enzima fosfodiesterasa (PDE) es inhibida inespecíficamente por drogas como Teofilina, que inhibe varias isoenzimas de la PDE, entre otras acciones.⁽³⁴⁾

La isoenzima PDE5 inhibida selectivamente por Sildenafil predomina en los cuerpos cavernosos humanos, su función es degradar selectivamente la GMPc (guanosina monofosfato cíclica) de ese tejido. Esta GMPc relaja el musculo liso de esa estructura, antes y durante el coito, a fin que inicie y mantenga la erección fisiológica del pene por la ingurgitación sanguínea.

La excitación sexual aumenta la actividad de los nervios parasimpáticos sacros nervios erigentes que inervan las arterias del tejido eréctil, liberando el neurotransmisor acetilcolina que produce relajación muscular lisa y subsecuente aflujo de sangre a los espacios vasculares, el pene se agranda y entra en erección.⁽³⁴⁾

La sangre queda en el tejido eréctil cuerpos cavernosos y esponjosos, de consistencia esponjosa por los espacios vasculares originados de arterias con paredes musculares gruesas. La erección es un mecanismo autonómico parasimpático. La eyaculación es un mecanismo simpático, se libera noradrenalina que constriñe las arterias del tejido eréctil, la sangre drena lentamente y vuelve al estado flácido del pene.

El sildenafil al inhibir selectivamente la PDE5 evita que la GMPc sea degradada rápidamente, permitiendo que se acumule para que su efecto relajante sobre el musculo liso de los cuerpos cavernosos promueva una erección intensa y prolongada. Como es una acción local dosis-dependiente en los cuerpos cavernosos humanos, a mayor dosis de sildenafil el efecto se incrementara y prolongara por haber más GMPc disponible para la relajación. Pero hay un límite, dosis mayores a las terapéuticas podrían inhibir otras isoenzimas de PDE y no ser más eficaces.⁽³⁴⁾

Durante la estimulación o excitación sexual normal, además del componente parasimpático colinérgico, el endotelio de los vasos sanguíneos de los cuerpos cavernosos libera Oxido Nítrico (ON) que difunde hacia el musculo liso próximo para inducir su relajación.

El Oxido Nítrico (ON) es un gas radical libre sintetizado a partir de l-arginina y oxígeno molecular por acción de la sintetasa del ON. En los cuerpos cavernosos humanos, la función del oxido nítrico es activar la enzima guanilato ciclasa. Por su parte la enzima guanilato ciclasa actúa incrementando la concentración GMPc.⁽³⁴⁾

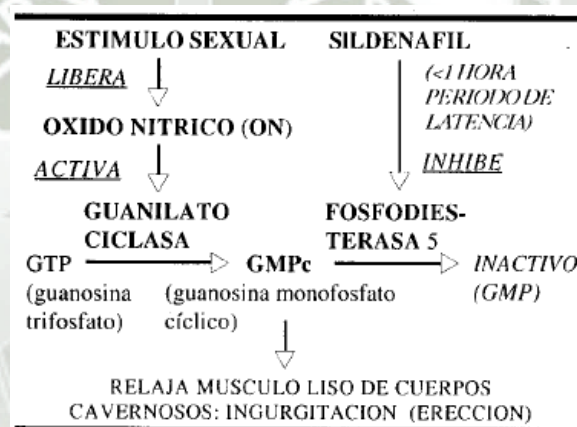


Figura N°3: Mecanismo de Acción del Sildenafil en Cuerpos Cavernosos Humanos.

Fuente: <http://www.actasurológicas.info/v26/mecanismoPDE5.htm>

En suma, en pacientes con disfunción eréctil, sildenafil inhibe selectivamente la isoenzima PDE5, protegiendo del catabolismo la GMPc producida por guanilato ciclasa activada por el oxido nítrico que se libera al estímulo sexual. Así, GMPc tendrá niveles altos en los cuerpos cavernosos, que hará que los músculos lisos se relajen, se produzca ingurgitación y erección incrementada y prolongada para un coito exitoso. En los pacientes, el mecanismo del sildenafil para producir erección

solo será posible si el proceso se inicia con estímulo sexual que libere suficiente ON que active guanilato ciclasa y produzca suficiente GMPc. Administrado previamente una hora sildenafil evitara se degrade GMPc al inhibir PDE5.⁽³⁰⁾

3.3. FARMACOCINÉTICA

Sildenafil se absorbe rápidamente tras la administración oral alcanza la concentración plasmática máxima dentro de 30 a 120 minutos de su administración en ayunas. Tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 40% y en los alimentos grasos se ha demostrado que reduce la tasa de absorción y las concentraciones máximas logradas, sin afectar el grado de absorción. Por lo tanto se recomienda que el sildenafil se tome 30 o 60 minutos antes de la actividad sexual. Un pequeño estudio, que sólo está disponible como un resumen, ha demostrado que sildenafil todavía tiene un efecto sobre función eréctil durante 4-5 horas después de la dosificación.⁽³⁰⁾

Sildenafil se elimina principalmente por metabolismo hepático principalmente del citocromo P450 3A4 y se convierte en la activo N-desmetil metabolito, que representa alrededor del 20% de su efecto farmacológico global. El sildenafil y el metabolito tienen semividas terminales de alrededor de 4 horas y se excreta predominantemente en las heces.⁽³⁰⁾

3.4. FARMACOLOGÍA Y USO

El sildenafil inhibe completamente la actividad de la isoenzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) sobre la guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Esta GMPc relaja el

musculo liso antes y durante el coito, logrando mantener una erección fisiológica del pene por ingurgitación sanguínea.

Sildenafil está indicado en la disfunción eréctil de causa orgánica o psicógena, con exclusión de portadores de defecto anatómico del pene (angulación, fibrosis cavernosa) así como aquellos predispuestos a mielomas, anemias o leucemias.

La dosis recomendada es 50 mg ingerida una hora antes de la actividad sexual. Según la eficacia y tolerancia, la dosis puede incrementarse a 100 mg o reducirse a 25 mg. La frecuencia de la dosificación máxima es una vez al día.⁽³⁴⁾

3.5. PRECAUCIONES

La actividad sexual se asocia con un grado de riesgo cardíaco, los prescriptores deben considerar el estado cardiovascular del paciente antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil.

Como sildenafil se ha reportado que causa mareos y alteraciones en la visión, los pacientes deben ser advertidos y ser conscientes de cómo podría reaccionar al medicamento antes de conducir o utilizar maquinaria. También deben ser advertidos de buscar atención médica.⁽⁵⁾

CAPÍTULO II

MATERIALES Y METODOS

1. LUGAR DE REALIZACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en la planta de Laboratorios Naturales y Genéricos S.A.C. ubicado en Parque Industrial de Río Seco, en el Distrito de Cerro Colorado, en el Departamento y Provincia de Arequipa.

La parte experimental fue realizada específicamente en el área de Cápsulas Blandas, la cual se ubica en la planta de No Betalactámicos, así como también en el área de Investigación y Desarrollo.

2. MATERIALES

2.1. EQUIPOS, MATERIALES Y MATERIAS PRIMAS DE FABRICACIÓN

2.1.1. EQUIPOS DE FABRICACIÓN

- ✓ Balanza Mettler Toledo PB 1501-S
- ✓ Blistera Jiangnan DPP-250E
- ✓ Encapsuladora Soft Capsule YWJ10C
- ✓ Tanque Reactor LPBZ-250
- ✓ Unidad de Enfriamiento LPGZ-1

2.1.2. EQUIPOS DE ANÁLISIS

- ✓ Balanza Analítica Denver Instruments AA-250
- ✓ Cámara de Estabilidad a Condiciones Controladas Indumelab
- ✓ Cromatógrafo Líquido de Alta Performance Hitachi Lachrom
- ✓ Equipo Desintegrador Minhua BJ-3

2.1.3. MATERIALES DE FABRICACIÓN

- ✓ Agitador de paletas Rushton
- ✓ Bolsas plásticas de polietileno (Ancho: 33 cm, altura:48 cm)
- ✓ Calibrador de espesor Mitutoyo
- ✓ Cinta PVDC cristal de 250/60 micras
- ✓ Cocina eléctrica Holstein
- ✓ Contenedor de acero
- ✓ Cucharones de pesada
- ✓ Licuadora Oster
- ✓ Malla de acero N° 100
- ✓ Paletillas de acero
- ✓ Varilla de vidrio

2.1.4. MATERIALES DE ANÁLISIS

- ✓ Columna LiChrospher 100 RP-18
- ✓ Espátulas de pesada fina
- ✓ Fiola de 50 mL
- ✓ Frascos de vidrio 100 mL
- ✓ Frascos de vidrio 1000 mL
- ✓ Jeringas de 20 mL
- ✓ Membrana filtrante de 0.45 μ m
- ✓ Pipeta de 1 mL
- ✓ Pipeta de 2 mL
- ✓ Pipeta de 5 mL
- ✓ Pipeta de 10 mL
- ✓ Pipeta de 20 mL
- ✓ Probeta de 30 mL

2.1.5. MATERIAS PRIMAS DE FABRICACIÓN

- ✓ Aceite de soya (ADM SAO)
- ✓ Agua desionizada
- ✓ Butilhidroxitolueno (GLINSA)
- ✓ Cera de abejas (BMP BULK MEDICINES & PHARMACEUTICALS GMBH)
- ✓ Colorante laca azul FD&C N° 2 C.I. 73015 (SENSIENT COLORS)
- ✓ Gelatina Farmacéutica 200 Bloom (GELNEX)
- ✓ Glicerina USP (ALICORP)
- ✓ Polietilenglicol 400 (OXITENO)
- ✓ Sildenafil Citrato (SRIS PHARMACEUTICALS)

2.1.6. REACTIVOS DE ANÁLISIS

- ✓ Acetonitrilo
- ✓ Agua desionizada
- ✓ Cloruro de dietilamonio
- ✓ Fosfato monobásico de potasio

- ✓ Hidróxido de Sodio 0.2 N

2.1.7. ESTANDAR DE ANÁLISIS

- ✓ Sildenafil Citrato estándar de referencia

3. PROCEDIMIENTO

Para este estudio se procedió de la siguiente manera: se utilizó una muestra de referencia, se desarrolló ensayos, se elaboró lotes piloto, se realizó los análisis de control de calidad, así como sus estudios de estabilidad y finalmente se realizó su estudio económico. Cada uno de estos puntos son citados en el presente capítulo.

3.1. MUESTRA DE REFERENCIA

Con los estudios de preformulación desarrollados el siguiente paso para la elaboración del presente proyecto, fue tomar una muestra de referencia tal como se observa en la figura número 4, detallándose sus características líneas abajo.

- ✓ Producto: Circulass Rapid
- ✓ Dosis: 50 mg
- ✓ Forma Farmacéutica: Cápsula blanda
- ✓ Lote: 1108912
- ✓ Elaborado por: Laboratorios Procaps S.A.S Barranquilla, Colombia
- ✓ Importado y acondicionado por: Laboratorios Naturgen S.A.C. Arequipa, Perú



Figura N°4: Muestra de referencia

Con la muestra de referencia se determino los siguientes parámetros, los cuales nos sirvieron como punto de partida inicial para la formulación.

- ✓ Aspecto: Capsula blanda ovalada de color azul
- ✓ Aspecto de contenido: Líquido blanco de consistencia pastosa
- ✓ Peso Capsula: 450 mg (+/- 5%)
- ✓ Peso Contenido: 385 mg

Con los datos consignados anteriormente se definió que para la fabricación del presente proyecto, se utilizarían las matrices de cápsulas blandas de forma ovalada como se observa en la figura número 5, ya que estas permitirían trabajar con pesos establecidos dentro del rango de 330 mg a 580 mg, considerando el peso obtenido de la muestra de referencia a trabajar.



Figura N°5: Matrices de Cápsulas Blandas

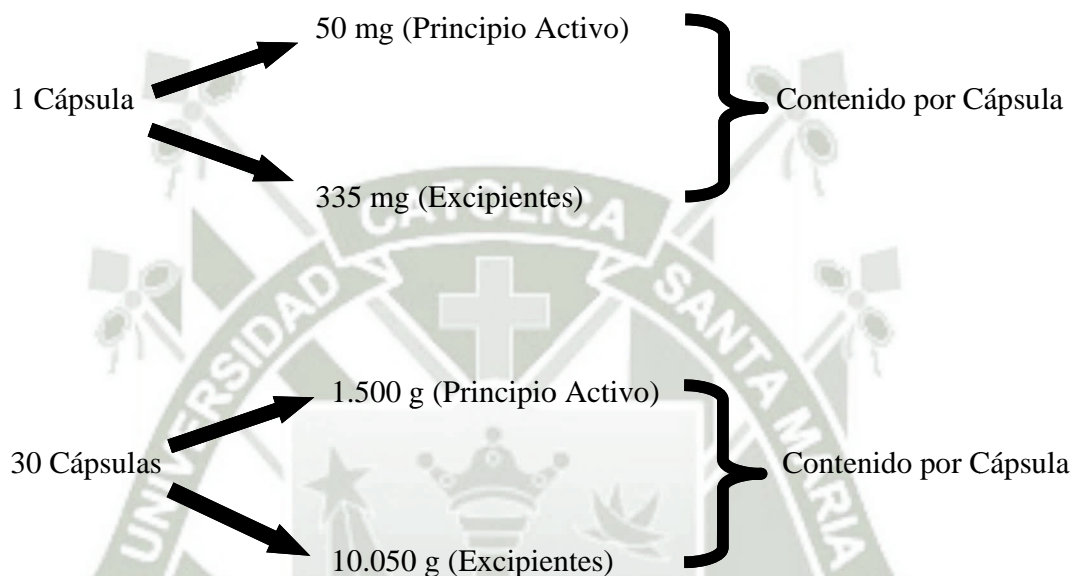
Fuente: Juego de matrices de la encapsuladora de Laboratorios Naturales y Genéricos S.A.C

3.2. DESARROLLO DE ENSAYOS

Utilizando los datos de la muestra de referencia se procedió a desarrollar ensayos teniendo como dato fundamental el peso de contenido de 385 mg por cada cápsula. Para este estudio se trabajo de 2 modalidades, primero se desarrollo ensayos a menor escala y posteriormente los ensayos a mayor escala.

3.2.1. ENSAYOS A MENOR ESCALA

Considerando la matriz y el peso que tendría cada cápsula blanda, para estos ensayos se trabajó con un peso de contenido de 385 mg por cápsula, de esta manera se realizaron las siguientes proporciones.



Con las proporciones dadas se realizó pruebas llevadas a cabo en placas petri; es decir, cada placa llevo 1.500 gramos de Sildenafil Citrato polvo y se le agrego los 10.050 gramos de los diferentes excipientes usados, en estos ensayos el objetivo fue ver que vehículo me permitía dispersar todo mi activo de manera homogénea.



Para el desarrollo de estos ensayos todos los excipientes utilizados fueron líquidos y se procedió a agregarlos lentamente a cada una de las placas petri conteniendo el sildenafil citrato polvo tal como se observa en la figura numero 6, para remover

toda la mezcla de cada una de las placas se utilizó una varilla de vidrio. Los resultados de esta prueba se detallan en el capítulo III del presente proyecto.



Figura N°6: Pruebas realizadas en Placas Petri

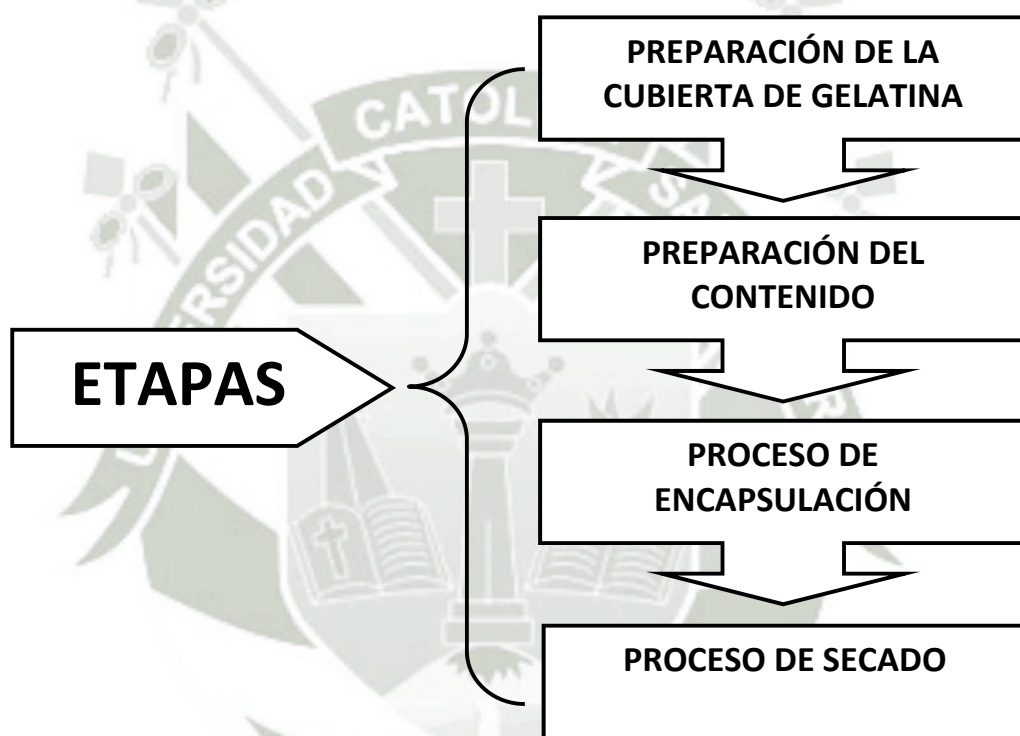
3.2.2. ENSAYOS A MAYOR ESCALA

Con los resultados obtenidos de los ensayos a menor escala se procedió a probar en máquina estos procesos de mezclas, con el objetivo de ver el comportamiento en cuanto a la dosificación e inyección del contenido para cada ensayo, ya que es uno de los factores más importantes en el proceso de encapsulación.

Para estos ensayos se realizó los cálculos correspondientes donde se definió trabajar con un tamaño de lote de 3000 cápsulas blandas, esta cantidad permitió realizar las pruebas en máquina. Se generó 3 ensayos diferentes para lo cual se solicitó la dispensación de la materia prima al área de almacén mediante una orden de producción. (Ver anexo 8)

Para el proceso de elaboración del contenido se vio necesario utilizar un agente conservante de suspensión debido a los excipientes que usaríamos, para todos los ensayos se trabajaría con el Butilhidroxitolueno.

El proceso de elaboración de cápsulas blandas incluye una serie de etapas de fabricación para la obtención final de la cápsula, para estos ensayos de mayor escala se dividió el proceso en 4 etapas de fabricación:



A. PREPARACIÓN DE LA CUBIERTA DE GELATINA

Con todas las materias primas ya dispensadas de los 3 ensayos solicitados, se procedió a separar las materias primas de la elaboración de contenido y las materias primas de la elaboración de la cubierta de gelatina de cada uno de ellos.

Para esta etapa de fabricación se preparo una sola cubierta de gelatina para los 3 ensayos, es decir, todas las materias primas de elaboración de la cubierta de gelatina

separadas anteriormente, fueron juntadas y mezcladas, con el fin de trabajar en un solo tanque reactor que tendría la cantidad necesaria de gelatina para la fabricación de cada uno de los ensayos de manera continua.

Para la preparación de la cubierta de gelatina se procedió de la siguiente manera:

- 1.- Se procedió a calentar el tanque reactor aproximadamente a 85°C luego se incorporo la Glicerina USP y el Agua Purificada al tanque reactor y se calentó hasta una temperatura de 70°C se verifico en todo momento que las válvulas y llaves estén cerradas y el agitador este prendido.
- 2.- Pasado el tiempo se apago el agitador se abrió las válvulas de escape y se dejo escapar todo el vapor se abrió la tapa del tanque y se incorporo la Gelatina Farmacéutica 200 Bloom y el Colorante Laca Azul FDC N^o2 previamente licuado, se cerró las válvulas se prendió el agitador y esperamos que llegue a temperatura de 85°C siempre observando la formación de la mezcla.
- 3.- Se instala la bomba de agua para extraer toda el agua del tanque reactor, se apaga el agitador y se abren las válvulas de escape se verifica la consistencia de la mezcla.
- 4.- Esta mezcla no debe presentar burbujas, posteriormente se deja enfriar hasta una temperatura de 50°C .

Una vez obtenida la preparación de la cubierta de gelatina en el tanque reactor para los 3 ensayos, se procedió con la preparación del contenido para cada uno de los 3 ensayos solicitados.

B. PREPARACIÓN DEL CONTENIDO

Para esta etapa de fabricación cada uno de los 3 ensayos tendría su propia elaboración debido a los diferentes excipientes utilizados en su fabricación.

En el caso del ensayo numero 1, el excipiente utilizado para dispersar todo el principio activo fue el polietilenglicol 400, en el caso del ensayo numero 2 el excipiente utilizado fue el aceite de soya y finalmente para el ensayo numero 3 el excipiente utilizado fue la cera de abejas.

Detallándose el proceso de fabricación para cada uno de ellos a continuación:

ENSAYO N°1

1.- En una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a tamizar el Sildenafil Citrato polvo utilizando una malla N°80, con la finalidad de tener un tamaño de partícula homogéneo para todo el principio activo.

2.- Una vez tamizado todo el principio activo, se procedió a agregar lentamente el Polietilenglicol 400 a la bandeja, se utilizo el agitador de paletas a una velocidad constante para mezclar, el tiempo de mezcla aproximado fue de 8 minutos.

3.- A la mezcla del paso anterior y provisto aún del agitador se le agrego el Butilhidroxitolueno, el tiempo de mezcla aproximado fue de 4 minutos.

4.- Terminado el proceso de mezcla se obtuvo un líquido oleoso de color blanco de consistencia pastosa, finalmente se rotulo la bandeja con el número de lote del ensayo correspondiente y se espero para su encapsulado.

ENSAYO N°2

1.- En una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a tamizar el Sildenafil Citrato polvo utilizando una malla N°80, con la finalidad de tener un tamaño de partícula homogéneo para todo el principio activo.

2.- Una vez tamizado todo el principio activo, se procedió a agregar lentamente el Aceite de Soya a la bandeja, se utilizó el agitador de paletas a una velocidad constante para mezclar, el tiempo de mezcla aproximado fue de 7 minutos.

3.- A la mezcla del paso anterior y provisto aún del agitador se le agregó el Butilhidroxitolueno, el tiempo de mezcla aproximado fue de 4 minutos.

4.- Terminado el proceso de mezcla se obtuvo un líquido oleoso de color blanco cremoso de consistencia pastosa, finalmente se rotuló la bandeja con el número de lote del ensayo correspondiente y se esperó para su encapsulado.

ENSAYO N°3

1.- De igual manera que el ensayo número 1 y 2, en una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a tamizar el Sildenafil Citrato polvo utilizando una malla N°80, con la finalidad de tener un tamaño de partícula homogéneo para todo el principio activo.

2.- En el caso de este ensayo debido a la consistencia de la materia prima como se observa en la figura número 7, se tuvo que calentar la Cera de Abejas a 75°C utilizando la cocina eléctrica hasta obtener su forma líquida.



Figura N°7: Cera de Abejas

3.- Una vez obtenida la forma líquida de la Cera de Abejas, en una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a mezclar el Sildenafil Citrato polvo más la Cera de Abejas líquida, se utilizó el agitador de paletas a una velocidad constante para su mezclado, el tiempo de mezcla aproximado fue de 9 minutos.

4.- A la mezcla del paso anterior y provisto aún del agitador se le agregó el Butilhidroxitolueno, el tiempo de mezcla aproximado fue de 4 minutos.

5.- Terminado el proceso de mezcla para este ensayo se obtuvo un líquido oleoso de color blanco de consistencia pastosa, finalmente se rotuló la bandeja con el número de lote del ensayo correspondiente.

Con las 2 etapas de fabricación ya elaboradas como fueron la preparación del contenido para cada uno de los ensayos y la preparación de la cubierta de gelatina lista se procedió con el proceso de encapsulación, detallándose el proceso en el siguiente punto.

C. PROCESO DE ENCAPSULACIÓN

Una vez ya elaborada la preparación de la gelatina y la preparación del contenido se continuó con la siguiente etapa de fabricación la encapsulación del contenido.

En esta etapa de fabricación cada ensayo se encapsulo por separado iniciándose el proceso con el ensayo numero 1 y continuando con los ensayos numero 2 y 3 respectivamente. Detallándose el proceso a continuación:

- 1.- Se encendió la maquina encapsuladora y se instaló la compresora de aire al tanque reactor conectamos las mangueras del tanque reactor y sus respectivos condensadores a la encapsuladora.
- 2.- Encendimos los condensadores de las cajas, ajustamos la temperatura del inyector de dosificación y encendimos los refrigerantes de la encapsuladora y procedimos a llenar las cajas de mezcla de la encapsuladora.
- 3.- Se procedió a agregar a la tolva de alimentación vaselina liquida, se regulo la velocidad de la maquina encapsuladora y se procedió a encapsular con el contenido de vaselina liquida para poder calibrar el peso deseado de cápsula y se verificó el grosor de las laminas de gelatina.
- 4.- Una vez calibrada la maquina se procedió a agregar a la tolva de alimentación el contenido del ensayo N°1 y se procedió con su encapsulado, el peso bruto de toda la cápsula debería ser de 450 mg trabajando un rango de (+/-10%). Se incorporo a la tolva el agitador de paletas para mejorar la homogenización de la mezcla durante todo el encapsulado.

5.- Terminado el encapsulado del ensayo N°1 se volvió a pasar vaselina por la tolva de alimentación con la finalidad de pasar todo el posible contenido que haya quedado en la tolva de alimentación de este, así también para continuar con el calibrado de la maquina encapsuladora.

6.- Se procedió a agregar a la tolva de alimentación el contenido del ensayo N°2 y se procedió con su encapsulado. De igual manera una vez terminado el encapsulado de este ensayo se procedió a agregar vaselina con el propósito ya explicado en el paso numero 5.

7.- Finalmente se procedió a agregar a la tolva de alimentación el contenido del ensayo N°3 y se procedió con su encapsulado.

Durante todo el proceso del encapsulado se tuvo un control riguroso de los pesos de cápsulas, pesos de contenido, grosor de gelatina, aspecto de cápsulas y tiempo de disgregación, así como se procedió a lubricar las laminas de gelatina cada intervalo de tiempo con vaselina liquida para evitar que la gelatina se pegara.

También se observo el comportamiento de cada uno de los contenidos elaborados en cada ensayo no presentándose problemas en su dosificación a través de los inyectores, ya que este es uno de los problemas principales durante el proceso del encapsulado. Todos los ensayos elaborados pasaron al proceso de secado.

D. PROCESO DE SECADO

Con las cápsulas blandas obtenidas de los 3 ensayos, inmediatamente estas fueron enviadas a la unidad de enfriamiento para su secado, cada ensayo fue llevado a una

unidad de compartimiento debidamente rotulada y se dejó por un tiempo aproximado de 3 horas para su secado.

Finalmente con las cápsulas blandas ya secas se procedió a revisarlas y se rotulo los 3 ensayos elaborados, estos fueron enviados al área de control de calidad para sus análisis correspondientes. (Ver Anexo 9)



Figura N°8: Revisión de Cápsulas Blandas de Sildenafil Citrato de 50 mg.

3.3. ELABORACIÓN DE PILOTOS

Con los resultados brindados por parte del área de control de calidad para los 3 ensayos elaborados anteriormente se procedió a elaborar los lotes piloto. (Ver anexo 10)

Se fabricaron 3 lotes piloto (1, 2 y 3) correspondientes a cada ensayo, todos con diferentes fórmula cualitativa, estos fueron fabricados bajo las mismas condiciones y con los mismos equipos.

Para la fabricación de los lotes piloto se considerarían los siguientes aspectos:

3.3.1. DATOS CUALITATIVOS DE LAS FORMULACIONES

Cuadro N°3
FORMULA CUALITATIVA DEL PILOTO N°1

	INSUMO	FUNCIÓN	FABRICANTE
PREPARACIÓN CONTENIDO	Sildenafil Citrato	Activo	Sris Pharmaceuticals
	Polietilenglicol 400	Vehículo	Oxiteno
	Butilhidroxitolueno	Conservante	Glinsa
PREPARACIÓN CUBIERTA DE GELATINA	Gelatina Farmacéutica (200 Bloom)	Formador de Gelatina	Gelnex
	Glicerina USP	Plastificante	Alicorp
	Colorante laca azul FD&C N° 2 C.I. 73015	Colorante	Sensient Colors
	Agua Purificada	Solvente	_____

Fuente: Elaboración Propia

Cuadro N°4
FORMULA CUALITATIVA DEL PILOTO N°2

	INSUMO	FUNCIÓN	FABRICANTE
PREPARACIÓN CONTENIDO	Sildenafil Citrato	Activo	Sris Pharmaceuticals
	Aceite de Soya	Vehículo	ADM Sao
	Butilhidroxitolueno	Conservante	Glinsa
PREPARACIÓN CUBIERTA DE GELATINA	Gelatina Farmacéutica (200 Bloom)	Formador de Gelatina	Gelnex
	Glicerina USP	Plastificante	Alicorp
	Colorante laca azul FD&C N° 2 C.I. 73015	Colorante	Sensient Colors
	Agua Purificada	Solvente	_____

Fuente: Elaboración Propia

Cuadro N°5
FORMULA CUALITATIVA DEL PILOTO N°3

	INSUMO	FUNCIÓN	FABRICANTE
PREPARACIÓN CONTENIDO	Sildenafil Citrato	Activo	Sris Pharmaceuticals
	Cera de Abejas	Vehículo	BMP
	Butilhidroxitolueno	Conservante	Glinsa
PREPARACIÓN CUBIERTA DE GELATINA	Gelatina Farmacéutica (200 Bloom)	Formador de Gelatina	Gelnex
	Glicerina USP	Plastificante	Alicorp
	Colorante laca azul FD&C N° 2 C.I. 73015	Colorante	Sensient Colors
	Agua Purificada	Solvente	_____

Fuente: Elaboración Propia

3.3.2. PARÁMETROS DE FABRICACIÓN

Gracias a los ensayos desarrollados se logro definir parámetros específicos para los procesos de fabricación de los lotes piloto. Para la elaboración de estos se emplearon los siguientes parámetros:

- Tamaño de Lote: 10000 cápsulas blandas
- Peso neto de la cápsula: 450 mg (+/-10%)
- Temperatura del área: 25°C +/-5%
- Humedad del área: 55% +/-5%

Para los equipos de fabricación utilizados en la obtención de cápsulas de sildenafil citrato de 50 mg, se consideraron las siguientes especificaciones para su elaboración. (Ver anexo 12)

✓ Tanque Reactor

- Tipo: LPBZ-250
- Revoluciones: 15 r.p.m
- Temperatura del tanque: 85°C +/- 5°C
- Presión del tanque: 0.02 MPa – 0.05 MPa

✓ Encapsuladora Soft Capsules

- Tipo: YWJ10C
- Refrigerantes de encapsuladora: -3°C / 8°C
- Grosor laminas de gelatina: 0.8 – 0.10 mm
- Temperatura de condensadores: 50°C - 60°C
- Temperatura inyector dosificación: 40°C - 45°C
- Velocidad maquina encapsuladora: 1.0 – 4.5 RUN

✓ Unidad de Enfriamiento

- Tipo: LPGZ-1
- Sentido de giro: Horario
- Velocidad de secado: 15 RPM
- Velocidad del ventilador: 2x40m³/min

3.3.3. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

Con la experiencia de los ensayos realizados se definió el procedimiento para los lotes piloto, al igual que los ensayos se dividió el proceso en 4 etapas de fabricación, siendo estas etapas muy semejantes a las desarrolladas en los ensayos con diferencias marcadas en los tiempos de mezcla. Se detalla el procedimiento de fabricación para cada lote piloto a continuación:

PILOTO N°1

A. PREPARACIÓN DE LA CUBIERTA DE GELATINA

1.- Se procedió a calentar el tanque reactor aproximadamente a 85°C luego se incorporo la Glicerina USP y el Agua Purificada al tanque reactor y se calentó hasta una temperatura de 70°C +/-5°C se verifico en todo momento que las válvulas y llaves estén cerradas y el agitador este prendido.

2.- Pasado el tiempo se apago el agitador se abrió las válvulas de escape con cuidado y se dejo escapar todo el vapor, se abrió la tapa del tanque y se incorporo la Gelatina Farmacéutica 200 Bloom y el Colorante Laca Azul FDC N°2 C.I.73015 previamente licuado, se cerró las válvulas se prendió el agitador y se esperó que llegue a temperatura de 85°C +/-5°C siempre observando la formación de la mezcla.

3.- Instalamos la bomba de agua para extraer toda el agua del tanque reactor que va evaporando se apagó el agitador y se abrieron las válvulas de escape se verificó la consistencia de la mezcla.

4.- La mezcla no debe presentar burbujas, posteriormente se dejó enfriar hasta una temperatura de 50°C +/-5°C.

B. PREPARACIÓN DEL CONTENIDO

1.- En una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a tamizar el Sildenafil Citrato polvo utilizando una malla N°80, como se observa en la figura número 9, con la finalidad de tener un tamaño de partícula homogéneo para todo el principio activo.



Figura N°9: Tamizado del Sildenafil Citrato Polvo

2.- Una vez tamizado se procedió a agregar lentamente el Polietilenglicol 400 a la bandeja, se utilizó el agitador de paletas a una velocidad constante para mezclar, el tiempo de mezcla aproximado fue de 20 minutos.

3.- A la mezcla del paso anterior y provisto aún del agitador se le agregó el Butilhidroxitolueno, el tiempo de mezcla aproximado fue de 7 minutos.

4.- Terminado el proceso de mezcla se obtuvo un líquido oleoso de color blanco de consistencia pastosa, finalmente se rotuló la bandeja con el número de lote del piloto correspondiente.

C. PROCESO DE ENCAPSULACIÓN

1.- Se encendió la máquina encapsuladora y se instaló la compresora de aire al tanque reactor conectamos las mangueras del tanque reactor y sus respectivos condensadores a la encapsuladora.

2.- Encendimos los condensadores de las cajas, ajustamos la temperatura del inyector de dosificación y encendimos los refrigerantes de la encapsuladora y se procedió a llenar las cajas de mezcla de la encapsuladora.

3.- Se procedió a agregar a la tolva de alimentación vaselina líquida, se reguló la velocidad de la máquina encapsuladora y se procedió a encapsular con el contenido de vaselina líquida para calibrar el peso deseado de cápsulas y se verificó el grosor de las láminas de gelatina.

4.- Una vez calibrada la máquina se procedió a agregar a la tolva de alimentación el contenido del Piloto N°1 y se procedió con su encapsulado, el peso trabajado fue de 450 mg trabajando un rango de (+/-10%). Se incorporó a la tolva el agitador de paletas para mejorar la homogenización de la mezcla durante su encapsulado.

5.- Finalmente terminado el proceso de llenado apagamos los condensadores, compresora de aire y los refrigerantes.

D. PROCESO DE SECADO

Una vez terminado el proceso del encapsulado las cápsulas blandas del piloto N°1 fueron llevadas a la unidad de enfriamiento para su secado, se dejó por un tiempo aproximado de 7 horas.

PILOTO N°2

Para la elaboración de este piloto las 3 etapas de fabricación como fueron el proceso de preparación de la cubierta de gelatina, el proceso de encapsulación y el proceso de secado fueron igual al proceso desarrollado en el piloto N°1, siendo la única

diferencia la etapa de preparación del contenido. Se detalla su proceso de fabricación a continuación:

A. PREPARACIÓN DE LA CUBIERTA DE GELATINA

1.- Se procedió a calentar el tanque reactor aproximadamente a 85°C luego se incorporo la Glicerina USP y el Agua Purificada al tanque reactor y se calentó hasta una temperatura de 70°C +/-5°C se verifico en todo momento que las válvulas y llaves estén cerradas y el agitador este prendido.

2.- Pasado el tiempo se apago el agitador se abrió las válvulas de escape con cuidado y se dejo escapar todo el vapor, se abrió la tapa del tanque y se incorporo la Gelatina Farmacéutica 200 Bloom y el Colorante Laca Azul FDC N°2 C.I.73015 previamente licuado, se cerró las válvulas se prendió el agitador y se esperó que llegue a temperatura de 85°C +/-5°C siempre observando la formación de la mezcla

3.- Instalamos la bomba de agua para extraer toda el agua del tanque reactor que va evaporando se apagó el agitador y se abrieron las válvulas de escape se verificó la consistencia de la mezcla.

4.- La mezcla no debe presentar burbujas, posteriormente se dejó enfriar hasta una temperatura de 50°C +/-5C°.

B. PREPARACIÓN DEL CONTENIDO

1.- En una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a tamizar el Sildenafil Citrato polvo utilizando una malla N°80, con la finalidad de tener un tamaño de partícula homogéneo para todo el principio activo.

2.- Una vez tamizado se procedió a agregar lentamente el Aceite de Soya a la bandeja, tal como se observa en la figura numero 10, se utilizo el agitador de paletas a una velocidad constante para mezclar, el tiempo de mezcla aproximado fue de 20 minutos.



Figura N°10: Adición del Aceite de Soya

3.- A la mezcla del paso anterior y provisto aún del agitador se le agrego el Butilhidroxitolueno, el tiempo de mezcla aproximado fue de 7 minutos.

4.- Terminado el proceso de mezcla se obtiene un líquido oleoso de color blanco cremoso de consistencia pastosa, finalmente se rotulo la bandeja con el número de lote del piloto correspondiente.

C. PROCESO DE ENCAPSULACIÓN

1.- Se encendió la maquina encapsuladora y se instalo la compresora de aire al tanque reactor conectamos las mangueras del tanque reactor y sus respectivos condensadores a la encapsuladora.

2.- Encendimos los condensadores de las cajas, ajustamos la temperatura del inyector de dosificación y encendimos los refrigerantes de la encapsuladora y se procedió a llenar las cajas de mezcla de la encapsuladora.

3.- Se procedió a agregar a la tolva de alimentación vaselina líquida, se reguló la velocidad de la máquina encapsuladora y se procedió a encapsular con el contenido de vaselina líquida para calibrar el peso deseado de cápsulas y se verificó el grosor de las láminas de gelatina.

4.- Una vez calibrada la máquina se procedió a agregar a la tolva de alimentación el contenido del Piloto N°2 y se procedió con su encapsulado, el peso trabajado fue de 450 mg trabajando un rango de (+/-10%). Se incorporó a la tolva el agitador de paletas para mejorar la homogenización de la mezcla durante su encapsulado.

5.- Finalmente terminado el proceso de llenado apagamos los condensadores, compresora de aire y los refrigerantes.

D. PROCESO DE SECADO

Una vez terminado el proceso del encapsulado las cápsulas blandas del piloto N°2 fueron llevadas a la unidad de enfriamiento para su secado, se dejó por un tiempo aproximado de 7 horas.

PILOTO N°3

Para la elaboración de este piloto las 3 etapas de fabricación como fueron el proceso de preparación de la cubierta de gelatina, el proceso de encapsulación y el proceso de secado fueron igual a los procesos desarrollados en los lotes pilotos N°1 y N°2,

siendo la única diferencia la etapa de preparación del contenido. Se detalla su proceso de fabricación a continuación:

A. PREPARACIÓN DE LA CUBIERTA DE GELATINA

1.- Se procedió a calentar el tanque reactor aproximadamente a 85°C luego se incorporo la Glicerina USP y el Agua Purificada al tanque reactor y se calentó hasta una temperatura de $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ se verifico en todo momento que las válvulas y llaves estén cerradas y el agitador este prendido.

2.- Pasado el tiempo se apago el agitador se abrió las válvulas de escape con cuidado y se dejo escapar todo el vapor, se abrió la tapa del tanque y se incorporo la Gelatina Farmacéutica 200 Bloom y el Colorante Laca Azul FDC N°2 C.I.73015 previamente licuado, se cerró las válvulas se prendió el agitador y se espero que llegue a temperatura de $85^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ siempre observando la formación de la mezcla

3.- Instalamos la bomba de agua para extraer toda el agua del tanque reactor que va evaporando se apago el agitador y se abrieron las válvulas de escape se verifico la consistencia de la mezcla.

4.- La mezcla no debe presentar burbujas, posteriormente se dejo enfriar hasta una temperatura de $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

B. PREPARACIÓN DEL CONTENIDO

1.- En una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a tamizar el Sildenafil Citrato polvo utilizando una malla N°80, con la finalidad de tener un tamaño de partícula homogéneo para todo el principio activo.

2.- Al igual que el ensayo y debido a la consistencia de la materia prima, para este piloto se tuvo que calentar la Cera de Abejas a 75°C utilizando la cocina eléctrica hasta obtener su forma líquida, tal como se observa en la figura numero 11.



Figura N°11: Obtención de Cera de Abejas Líquida

3.- Una vez obtenida la forma líquida de la Cera de Abejas, en una bandeja de acero inoxidable de capacidad adecuada se procedió a mezclar el Sildenafil Citrato polvo más la Cera de Abejas líquida, se utilizó el agitador de paletas a una velocidad constante para su mezclado, el tiempo de mezcla aproximado fue de 20 minutos.

4.- A la mezcla del paso anterior y provisto aún del agitador se agregó el Butilhidroxitolueno, el tiempo de mezcla aproximado fue de 8 minutos.

5.- Terminado el proceso de mezcla se obtuvo un líquido oleoso de color blanco de consistencia pastosa, finalmente se rotuló la bandeja con el número de lote del piloto correspondiente.

C. PROCESO DE ENCAPSULACIÓN

1.- Se encendió la maquina encapsuladora y se instalo la compresora de aire al tanque reactor conectamos las mangueras del tanque reactor y sus respectivos condensadores a la encapsuladora.

2.- Encendimos los condensadores de las cajas, ajustamos la temperatura del inyector de dosificación y encendimos los refrigerantes de la encapsuladora y se procedió a llenar las cajas de mezcla de la encapsuladora.

3.- Se procedió a agregar a la tolva de alimentación vaselina liquida, se regulo la velocidad de la maquina encapsuladora y se procedió a encapsular con el contenido de vaselina liquida para calibrar el peso deseado de cápsulas y se verifico el grosor de las laminas de gelatina.

4.- Una vez calibrada la maquina se procedió a agregar a la tolva de alimentación el contenido del Piloto N°3 y se procedió con su encapsulado, el peso trabajado fue de 450 mg trabajando un rango de (+/-10%). Se incorporo a la tolva el agitador de paletas para mejorar la homogenización de la mezcla durante su encapsulado.

5.- Finalmente terminado el proceso de llenado apagamos los condensadores, compresora de aire y los refrigerantes.

D. PROCESO DE SECADO

De la misma forma que los Pilotos N°1 y N°2 las cápsulas blandas del piloto N°3 fueron llevadas a la unidad de enfriamiento para su secado, se dejo por un tiempo aproximado de 7 horas.

La razón por la cual las cápsulas de gelatina tienen que ser secadas en su última etapa de fabricación se da debido a que la cubierta de gelatina posee un alto contenido de agua favoreciendo su humedad, por lo general se busca que oscile entre seis a diez por ciento.

La alta humedad hace que las cápsulas se vuelvan blandas, pegajosas y puede aumentar la probabilidad de que la humedad de la cubierta de gelatina migre al material de relleno. Esta transferencia puede causar cambios químicos, físicos llegando a alterar la estabilidad del producto.

Tanto para los ensayos como para los lotes piloto fabricados en el presente proyecto, la cantidad de Sildenafil citrato utilizada fue equivalente a la cantidad de Sildenafil base requerida. En ese sentido se trabajó con la siguiente equivalencia: 1 gramo de Sildenafil base equivalía a 1,4 gramos de Sildenafil citrato.

3.4. CONTROL DE CALIDAD

Los resultados de los ensayos y pilotos generados fueron analizados mediante la siguiente técnica analítica propia, detallada a continuación:

SILDENAFILO 50 mg Cápsulas Blandas

1. DESCRIPCIÓN:

Cápsula blanda ovalada de color azul conteniendo un líquido oleoso de color blanco.

2. PESO PROMEDIO: 450,00 mg/cáp (405,00 – 495,00 mg/cáp).

Tomar 20 cápsulas y pesar individualmente cada una, calcular el peso promedio. No más de 2 unidades deben encontrarse fuera de $\pm 5\%$ del peso promedio y ninguna fuera del $\pm 10\%$ del mismo peso.

3. TIEMPO DE DISGREGACIÓN DE CÁPSULAS:

Evaluar 6 unidades. Colocar 1 cápsula blanda en cada uno de los espacios del vaso del equipo desintegrador. Luego de transcurrido el tiempo de disgregación (15 minutos) se observará que cada una de las cápsulas evaluadas, hayan sido disgregadas en el tiempo establecido dando conformidad a esta prueba.

4. IDENTIFICACIÓN:

- Sildenafil Citrato: Positivo.

Método.- Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)

El tiempo de retención (T_R) del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al T_R del estándar, según se obtiene en la Determinación Cuantitativa.

5. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE SILDENAFILO:

Especificaciones: 50,00 mg/cap (45,00 – 55,00 mg/cap)

(90,00 – 110,00%)

Método.- Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)

Sistema Cromatográfico.-

Las especificaciones utilizadas en el sistema cromatográfico se detallan en el siguiente cuadro:

Fase móvil	:	Mezcla de Fosfato Monobásico de Potasio 0,05 M y Acetonitrilo (65:35) y adicionar 1 mL de Solución al 1% de Cloruro de Dietilamonio. Filtrar y desgasificar con filtro de membrana de nylon 0,45 μm
Detector	:	UV, 230 nm
Columna	:	LiChrospher 100 RP- 18 (125 x 4 mm) (5 μm)
Velocidad de flujo	:	1,0 mL/minuto
Volumen de inyección	:	20 μL
Temperatura	:	30 $^{\circ}\text{C}$
Tiempo de retención	:	4,5 minutos aproximadamente
Tiempo de corrida	:	7,0 minutos aproximadamente
Asimetría	:	Entre 0,8 y 2,0
Factor de Capacidad	:	No menor de 2,0%
Platos teóricos	:	No menos de 1000
D.S.R.	:	No más de 2,0%

Preparación del Estándar : Pesar aproximadamente 35,2 mg de estándar de Sildenafil Citrato y llevar a fiola de 25 mL, agregar 15 mL de Fase Móvil, sonicar y agitar hasta completa disolución y diluir a volumen con Fase Móvil. Tomar una alícuota de 5 mL y transferir a fiola de 50 mL y diluir a volumen con Fase Móvil. Homogenizar, filtrar a través de filtro jeringa de material de polietersulfonato con polipropileno de talla de poro de 0,45 μm y de 25mm de diámetro y colocar en viales e inyectar en el sistema HPLC.

Preparación de la Muestra : Pesar el equivalente a 50 mg de Sildenafil, transferir a fiola de 50 mL, adicionar 30 mL de Fase Móvil, sonicar y agitar hasta completa disolución y diluir a volumen con Fase Móvil. Tomar una alícuota de 5 mL y transferir a fiola de 50 mL y diluir a volumen con Fase Móvil. Homogenizar, filtrar a través de filtro jeringa de material de polietersulfonato con polipropileno de talla de poro de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro y colocar en viales e inyectar en el sistema HPLC.

Cálculos:

$$\text{- Sildenafil mg/cap} = \frac{A_M}{A_{St}} \times \frac{W_{St}}{25} \times \frac{5}{50} \times \frac{Pot_{St}}{100} \times \frac{474,6}{666,7} \times \frac{50}{WM} \times \frac{50}{5} \times pp$$

Donde:

- A M : Área de muestra
- A St : Área de estándar
- W St : Peso del estándar expresado en mg
- WM : Peso de la muestra expresada en mg
- pp : Peso promedio en expresado en mg
- Pot St : Potencia del estándar expresado como tal cual
- 474,6 : Peso Molecular de Sildenafil Citrato
- 666,7 : Peso Molecular de Sildenafil Base

3.5. ACONDICIONADO DE MUESTRAS

Con los resultados obtenidos para los 3 pilotos por parte del área de control de calidad se procedió a acondicionar cada uno de estos en su material de empaque para llevar a cabo sus estudios de estabilidad tal como se observa en la figura numero 12.

Como material de empaque se definió trabajar con la cinta PVDC cristal con un tamaño de 250/60 micras. La presentación final de cada lote piloto fue blíster PVDC cristal conteniendo 10 cápsulas blandas de sildenafil citrato de 50 mg.

**Figura N°12: Proceso de Acondicionamiento**

3.6. ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS

Para estos estudios de estabilidad se determinó realizar pruebas a condiciones ambientales y a condiciones aceleradas de cada lote piloto, durante ciento ochenta días de estudio evaluando su comportamiento a tiempo inicial, treinta días, noventa días y ciento ochenta días respectivamente.

Los estudios de estabilidad fueron llevados a cabo en las cámaras de estabilidad del área de control de calidad, como se muestra en la figura número 13, a una temperatura y humedad controlada.

Se detalla las condiciones de estabilidad y los análisis físicos químicos realizados durante todo el estudio:

A. CONDICIONES DE ESTABILIDAD

Las tres formulaciones fueron sometidas a condiciones de estabilidad recomendadas por la USP 35–NF 30. En el caso de las condiciones ambientales se trabajó con una temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $60\% \pm 5\%$.

En el caso de las condiciones aceleradas se trabajó con una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $75\% \pm 5\%$.

B. PRUEBAS FÍSICO QUÍMICAS ANALIZADAS DURANTE LA ESTABILIDAD

Las tres formulaciones fueron analizadas a tiempo inicial, treinta días, noventa días y ciento ochenta días a condiciones ambientales y condiciones aceleradas en las siguientes pruebas:

- Aspecto
- Determinación contenido de Principio Activo
- Dimensiones
- Peso Promedio contenido
- Tiempo de disgregación de cápsulas



Figura N°13: Cámara de Estabilidad

3.7. ESTUDIO ECONÓMICO

Una vez obtenidos los resultados para los 3 pilotos por parte del área de control de calidad se procedió a realizar un estudio económico considerando todos los procesos involucrados en la fabricación para tal caso se utilizó:

A. COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

Estos costos fueron llevados a cabo en base al precio de cada materia prima utilizada para la formulación de cada piloto, estos precios fueron proporcionados por el área de logística, el estudio se llevó a cabo en base al porcentaje utilizado por cada materia prima para un tamaño de lote definido, así como el costo por kilogramo expresado en soles.

B. COSTOS DE LOS PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA

Estos costos fueron llevados a cabo en base a todos los procesos involucrados en la fabricación, al número de personas designadas para cada proceso así como el tiempo utilizado durante toda la fabricación.

Para este estudio también se incluyeron los costos indirectos de fabricación, que son los costos no clasificados como mano de obra directa ni materiales directos, así como los costos de depreciación de equipos. Los resultados obtenidos de este estudio se detallan en el capítulo III del presente proyecto.



CAPÍTULO III

RESULTADOS

1. DESARROLLO DE ENSAYOS

TABLA No 1
DISPERSIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO FRENTE A EXCIPIENTES

PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTE	RESULTADO
Sildenafil Citrato	Polietilenglicol 400	Si Cumple
	Aceite de Soya	Si Cumple
	Propilenglicol	No cumple
	Lecitina de Soya (*)	No cumple
	Cera de Abejas (*)	Si Cumple

Fuente: Elaboración Propia
(*) Excipientes no líquidos

2. ELABORACIÓN DE PILOTOS

TABLA No 2
REPORTE DE ANÁLISIS PILOTO No 1

Producto : Sildenafil Citrato 50 mg Cápsulas Blandas - Piloto 1

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción Organoléptica	Cápsulas de gelatina de color azul, conteniendo un líquido oleoso de color blanco.	Cápsulas de gelatina de color azul, conteniendo un líquido oleoso de color blanco.
Peso Promedio Contenido	386,23 mg/cáp	385,00 mg/cáp.
Ruptura de Cápsulas Blandas	5'40''	No mayor de 15 minutos.
Determinación del contenido de P.A.	49,15 mg/cáp 98,30%	50,00 mg/cáp (45,00 -55,00 mg/cáp)
Otros	-----	-----
Observaciones: -----		
Conclusión:	APROBADO	

Fuente: Área de Control de Calidad Laboratorios Naturgen
(') Minutos (') Segundos

TABLA No 3
REPORTE DE ANÁLISIS PILOTO No 2

Producto : Sildenafil Citrato 50 mg Cápsulas Blandas - Piloto 2

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción Organoléptica	Cápsulas de gelatina de color azul, conteniendo un líquido oleoso de color blanco cremoso.	Cápsulas de gelatina de color azul, conteniendo un líquido oleoso de color blanco cremoso.
Peso Promedio Contenido	385,90 mg/cáp	385,00 mg/cáp.
Ruptura de Cápsulas Blandas	6'06''	No mayor de 15 minutos.
Determinación del contenido de P.A.	49,07 mg/cáp 98,14%	50,00 mg/cáp (45,00 -55,00 mg/cáp)
Otros	-----	-----
Observaciones: -----		
Conclusión	APROBADO	

TABLA No 4
REPORTE DE ANÁLISIS PILOTO No 3

Producto : Sildenafil Citrato 50 mg Cápsulas Blandas - Piloto 3

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción Organoléptica	Cápsulas de gelatina de color azul, conteniendo un líquido oleoso de color blanco.	Cápsulas de gelatina de color azul, conteniendo un líquido oleoso de color blanco.
Peso Promedio Contenido	384,22 mg/cáp	385,00 mg/cáp.
Ruptura de Cápsulas Blandas	6'10''	No mayor de 15 minutos.
Determinación del contenido de P.A.	49,24 mg/cáp 98,48%	50,00 mg/cáp (45,00 -55,00 mg/cáp)
Otros	-----	-----
Observaciones: -----		
Conclusión	APROBADO	

Fuente: Área de Control de Calidad Laboratorios Naturgen

(') Minutos

('') Segundos

3. RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD

3.1.DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

- Aspecto: Cápsula blanda ovalada de color azul.
- Textura: Contiene un líquido oleoso de color blanco de consistencia pastosa.

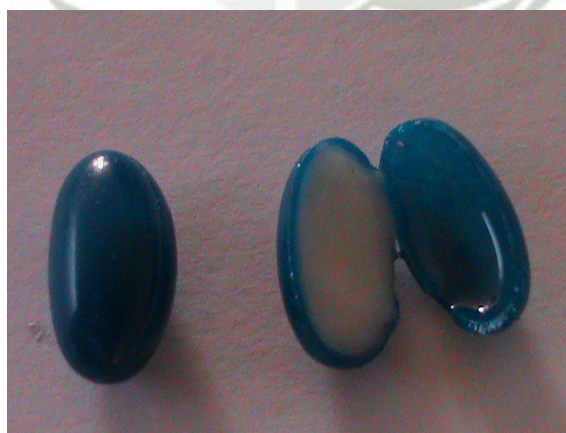
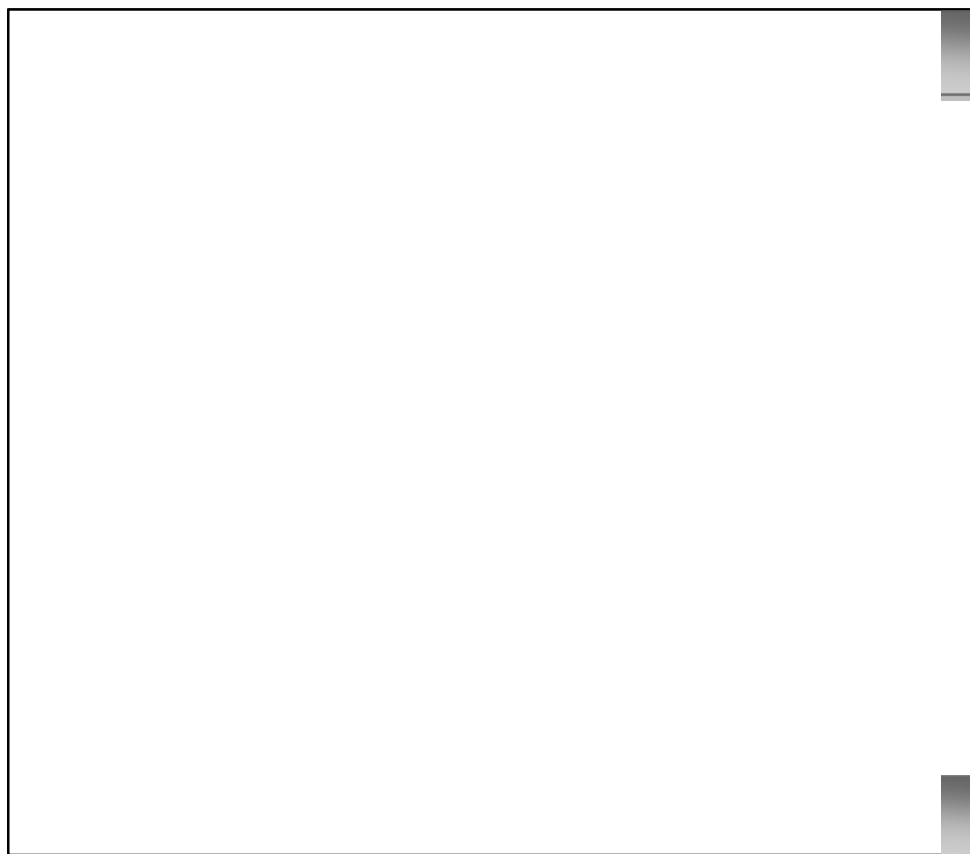


Figura N°14: Cápsula Blanda de Sildenafil Citrato

3.2. PESO PROMEDIO DEL CONTENIDO

**TABLA No 5
CONTROL DE PESOS**



**Figura N°15: Cápsula Blanda Vacía de Sildenafil
Citrato**

3.3. TIEMPO DE DISGREGACIÓN DE CÁPSULAS



**Figura N°16: Cápsulas Blandas
Disgregadas**

3.4. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO

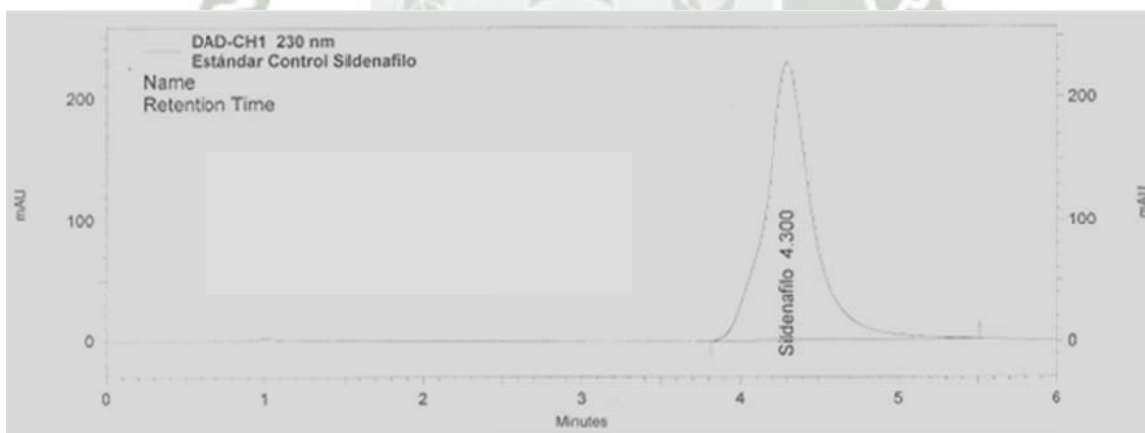


Figura N°17: Cromatograma del Estándar de Control Sildenafil.

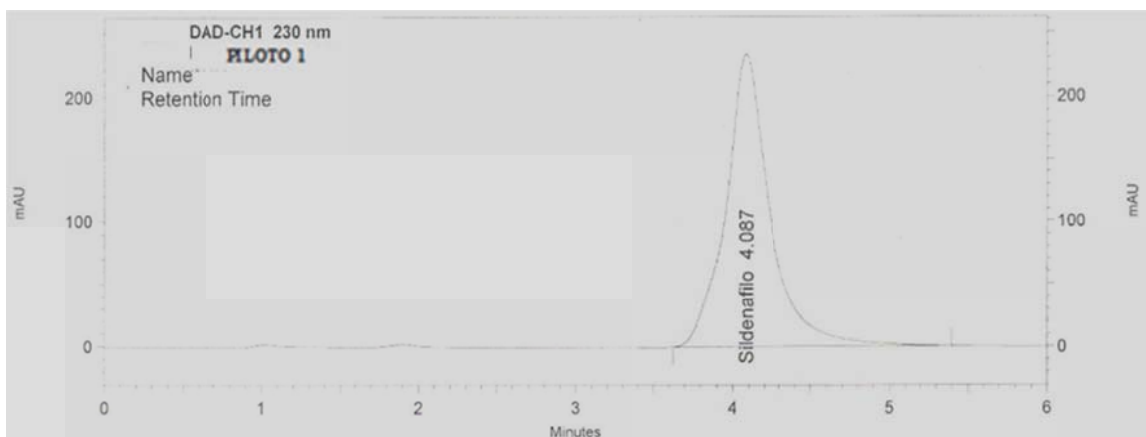


Figura N°18: Cromatograma de la Muestra Piloto No 1.

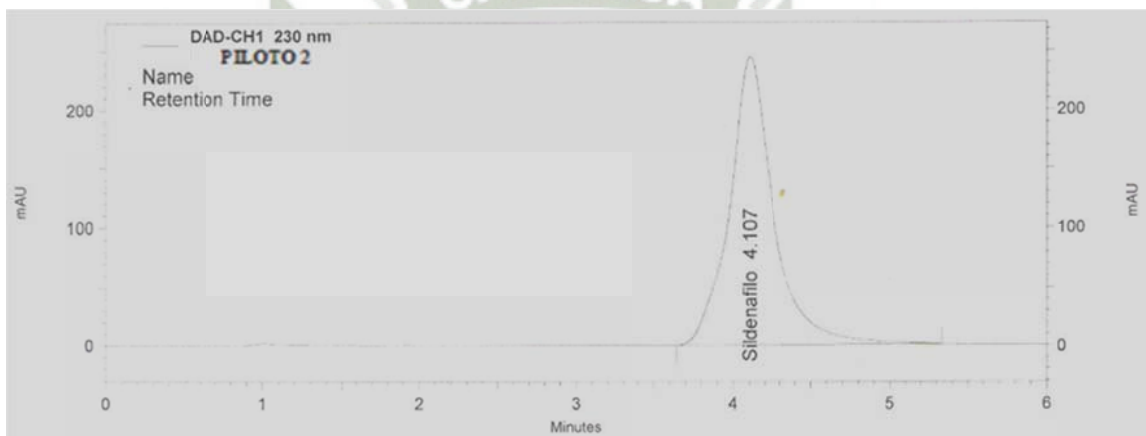


Figura N°19: Cromatograma de la Muestra Piloto No 2.

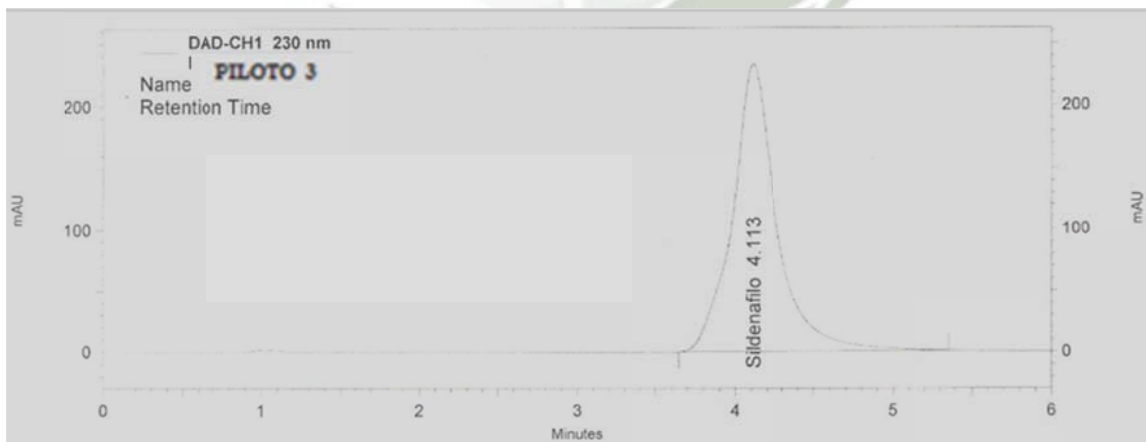


Figura N°20: Cromatograma de la Muestra Piloto No 3.

TABLA No 6
RESULTADOS DE LA DETERMINACION CUANTITATIVA
PARA LOS 3 LOTES PILOTO

PILOTO N°1	Sildenafil mg/cap =	<u>A M</u>	x	<u>W St</u>	x	<u>5</u>	x	<u>Pot St</u>	x	<u>474,6</u>	x	<u>50</u>	x	<u>50</u>	x	pp
		A St		25		50		100		666,7		WM		5		
	Sildenafil mg/cap =	<u>18772421</u>	x	<u>35.2</u>	x	<u>5</u>	x	<u>98.97</u>	x	<u>474,6</u>	x	<u>50</u>	x	<u>50</u>	x	385
	<u>18843903</u>		25		50		100		666,7		387.05		5			
	Sildenafil mg/cap =	49.15 mg/cap														
PILOTO N°2	Sildenafil mg/cap =	<u>A M</u>	x	<u>W St</u>	x	<u>5</u>	x	<u>Pot St</u>	x	<u>474,6</u>	x	<u>50</u>	x	<u>50</u>	x	pp
		A St		25		50		100		666,7		WM		5		
	Sildenafil mg/cap =	<u>18743032</u>	x	<u>35.2</u>	x	<u>5</u>	x	<u>98.97</u>	x	<u>474,6</u>	x	<u>50</u>	x	<u>50</u>	x	385
	<u>18843903</u>		25		50		100		666,7		387.05		5			
	Sildenafil mg/cap =	49.07 mg/cap														
PILOTO N°3	Sildenafil mg/cap =	<u>A M</u>	x	<u>W St</u>	x	<u>5</u>	x	<u>Pot St</u>	x	<u>474,6</u>	x	<u>50</u>	x	<u>50</u>	x	pp
		A St		25		50		100		666,7		WM		5		
	Sildenafil mg/cap =	<u>18806546</u>	x	<u>35.2</u>	x	<u>5</u>	x	<u>98.97</u>	x	<u>474,6</u>	x	<u>50</u>	x	<u>50</u>	x	385
	<u>18843903</u>		25		50		100		666,7		387.05		5			
	Sildenafil mg/cap =	49.24 mg/cap														

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 7

ÁREAS DEL ESTÁNDAR						ÁREAS DEL PILOTO No 1					
DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Platos Teóricos (USP)	Asymmetry	DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Platos Teóricos (USP)	Asymmetry
Result Name	Sildenafil	4.30	18907739	1192	1.2	Result Name	Sildenafil	4.09	18804818	1250	1.2
Totals		4.30	18907739	1192	1.2	Totals		4.09	18804818	1250	1.2
DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Retention Time	Vial	DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Retention Time	Vial
Sample ID	Estándar Sildenafil		18918499	4.22	111	Sample ID	PILOTO 1M-1		18835696	4.08	112
	Estándar Sildenafil		18781136	4.29	111		PILOTO 1M-1		18804818	4.09	112
	Estándar Sildenafil		18794423	4.38	111		PILOTO 1M-2		18711609	4.11	113
	Estándar Sildenafil		18791646	4.30	111		PILOTO 1M-2		18737560	4.10	113
	Estándar Sildenafil		18869972	4.30	111						
	Estándar Control Silden.		18907739	4.30	118						
			Min: 18781136	4.22					Min: 18711609	4.08	
			Max: 18918499	4.38					Max: 18835696	4.11	
			Mean: 18843903	4.30					Mean: 1872421	4.10	
			Std Dev: 62351	0.05					Std Dev: 57639	0.01	
			%RSD: 0.33	1.18					%RSD: 0.31	0.36	
ÁREAS DEL PILOTO No 2						ÁREAS DEL PILOTO No 3					
DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Platos Teóricos (USP)	Asymmetry	DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Platos Teóricos (USP)	Asymmetry
Result Name	Sildenafil	4.11	18741882	1247	1.2	Result Name	Sildenafil	4.11	18896709	1272	1.2
Totals		4.11	18741882	1247	1.2	Totals		4.11	18896709	1272	1.2
DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Retention Time	Vial	DAD-CHI 230 nm		TR	Área	Retention Time	Vial
Sample ID	PILOTO 2M-1		18826709	4.10	114	Sample ID	PILOTO 3M-1		18762630	4.10	116
	PILOTO 2M-1		18651909	4.11	114		PILOTO 3M-1		18896709	4.11	116
	PILOTO 2M-2		18741882	4.11	115		PILOTO 3M-2		18811012	4.11	117
	PILOTO 2M-2		18751628	4.12	115		PILOTO 3M-2		18755831	4.12	117
			Min: 18651909	4.10					Min: 18755831	4.10	
			Max: 18826709	4.12					Max: 18896709	4.12	
			Mean: 18743032	4.11					Mean: 18806546	4.11	
			Std Dev: 71602	0.01					Std Dev: 64936	0.01	
			%RSD: 0.38	0.21					%RSD: 0.35	0.21	

4. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS

TABLA No 8
DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD

FORMULA N° 1 – CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C +/- 2°C / Humedad relativa: 60 % +/- 5%)							
PRUEBA	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	30 DIAS	90 DIAS	180 DIAS	VARIACION (Entre el tiempo inicial y los 180 días)	RESULTADOS
Aspecto	Capsulas de gelatina de color azul conteniendo un liquido oleoso de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-----	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 3.30-3.40mm Altura: 5.10-5.15 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	-----	Cumple
Peso Promedio Contenido	385,00 mg/cap	Promedio: 386,74mg/cap Desv. Est.: 0.7071	Promedio: 388,29mg/cap Desv. Est.: 0.8310	Promedio: 386,02mg/cap Desv. Est.: 0.7981	Promedio: 385,54mg/cap Desv. Est.: 0.7548	Disminuyo 1,20 mg	Cumple
Ruptura de Capsulas	No mayor de 900 segundos (no mayor de 15 minutos)	Promedio: 351 seg Rango: 340 – 356 seg.	Promedio: 332 seg Rango: 326 – 337 seg.	Promedio: 286 seg Rango: 280 – 292 seg.	Promedio: 277 seg Rango: 268 – 282 seg.	Disminuyo 74 seg	Cumple
Determinación Contenido de PA	45,00 – 55,00mg/cap 90,00 % – 110,00 %	Promedio: 102.90 % Desv. Est: 0.8649	Promedio: 103.37 % Desv. Est: 0.6430	Promedio: 102.78 % Desv. Est: 0.7251	Promedio: 101.51 % Desv. Est: 0.8676	Disminuyo 1.39 %	Cumple

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 9
DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD

FORMULA N° 2 – CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C +/- 2° C / Humedad relativa: 60 % +/- 5%)							
PRUEBA	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	30 DIAS	90 DIAS	180 DIAS	VARIACION (Entre el tiempo inicial y los 180 días)	RESULTADOS
Aspecto	Capsulas de gelatina de color azul conteniendo un líquido oleoso de color blanco cremoso.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-----	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 3.30-3.40mm Altura: 5.10-5.15 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	-----	Cumple
Peso Promedio Contenido	385,00 mg/cap	Promedio: 386,03mg/cap Desv. Est.: 0,8973	Promedio: 386,72mg/cap Desv. Est.: 0,8434	Promedio: 383,95mg/cap Desv. Est.: 0,9086	Promedio: 381,26mg/cap Desv. Est.: 0,9021	Disminuyo 4,77 mg	Cumple
Ruptura de Capsulas	No mayor de 90 segundos (no mayor de 15 minutos)	Promedio: 362 seg Rango: 355 – 368 seg.	Promedio: 359 seg Rango: 348 – 365 seg.	Promedio: 323 seg Rango: 316 – 331 seg.	Promedio: 254 seg Rango: 248 – 259 seg.	Disminuyo 108 seg	Cumple
Determinación Contenido de PA	45,00 – 55,00mg/cap 90,00 % – 110,00 %	Promedio: 100,77 % Desv. Est: 0,8622	Promedio: 101,26% Desv. Est: 0,9476	Promedio: 98,49 % Desv. Est:0,9782	Promedio: 93,94% Desv. Est: 1,018	Disminuyo 6,83 %	No Cumple

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 10
DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD

FORMULA N° 3 – CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C +/- 2° C / Humedad relativa: 60 % +/- 5%)							
PRUEBA	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	30 DIAS	90 DIAS	180 DIAS	VARIACION (Entre el tiempo inicial y los 180 días)	RESULTADOS
Aspecto	Capsulas de gelatina de color azul conteniendo un líquido oleoso de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-----	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 3.30-3.40mm Altura: 5.10-5.15 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	-----	Cumple
Peso Promedio Contenido	385,00 mg/cap	Promedio: 383,80mg/cap Desv. Est.: 0.7866	Promedio: 385,97 mg/cap Desv. Est.: 0.6864	Promedio: 386,72mg/cap Desv. Est.: 0.8406	Promedio: 381,41mg/cap Desv. Est.: 0.8723	Disminuyo 2.39 mg	Cumple
Ruptura de Capsulas	No mayor de 90 segundos (no mayor de 15 minutos)	Promedio: 373 Rango: 368 – 376 seg.	Promedio: 371 seg Rango: 364 – 378 seg.	Promedio: 291 seg Rango: 286 – 303 seg.	Promedio: 293 seg Rango: 283 – 301 seg.	Disminuyo 80 seg	Cumple
Determinación Contenido de PA	45,00 – 55,00mg/cap 90,00 % – 110,00 %	Promedio: 101.03 % Desv. Est: 0.7604	Promedio: 100.29 % Desv. Est: 0.6788	Promedio: 101.76 % Desv. Est: 0.7959	Promedio: 98.83 % Desv. Est: 0.9139	Disminuyo 2.20 %	Cumple

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 11
DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD

FORMULA N° 1 – CONDICIONES ACELERADAS (Temperatura: 40° C +/- 2° C / Humedad relativa: 75 % +/- 5%)

PRUEBA	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	30 DIAS	90 DIAS	180 DIAS	VARIACION (Entre el tiempo inicial y los 180 días)	RESULTADOS
Aspecto	Capsulas de gelatina de color azul conteniendo un líquido oleoso de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-----	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 3.30-3.40mm Altura: 5.10-5.15 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	-----	Cumple
Peso Promedio Contenido	385,00 mg/cap	Promedio: 386,18 mg/cap Desv. Est.: 0,8003	Promedio: 385,95mg/cap Desv. Est.: 0,7725	Promedio: 384,22mg/cap Desv. Est.: 0,7406	Promedio: 384,73 mg/cap Desv. Est.: 0,7958	Disminuyo 1,45 mg	Cumple
Ruptura de Capsulas	No mayor de 90 segundos (no mayor de 15 minutos)	Promedio: 356 seg Rango: 349 – 361 seg.	Promedio: 348 seg Rango: 337 – 353 seg.	Promedio: 293 seg Rango: 286 – 303 seg.	Promedio: 270 seg Rango: 262 – 278 seg.	Disminuyo 86 seg	Cumple
Determinación Contenido de PA	45,00 – 55,00mg/cap 90,00 % – 110,00 %	Promedio: 101,71 % Desv. Est.: 0,7152	Promedio: 102,55 % Desv. Est.: 0,7880	Promedio: 99,34 % Desv. Est.: 0,6946	Promedio: 99,78 % Desv. Est.: 0,6833	Disminuyo 1,93 %	Cumple

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 12
DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD

FORMULA N° 2 – CONDICIONES ACCELERADAS (Temperatura: 40° C +/- 2°C / Humedad relativa: 75 % +/- 5%)

PRUEBA	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	30 DIAS	90 DIAS	180 DIAS	VARIACION (Entre el tiempo inicial y los 180 días)	RESULTADOS
Aspecto	Capsulas de gelatina de color azul conteniendo un líquido oleoso de color blanco cremoso.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-----	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 3.30-3.40mm Altura: 5.10-5.15 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	-----	Cumple
Peso Promedio Contenido	385,00 mg/cap	Promedio: 386,26 mg/cap Desv. Est.: 0.8237	Promedio: 383,61 mg/cap Desv. Est.: 0.8981	Promedio: 381,74 mg/cap Desv. Est.: 0.9148	Promedio: 379,20 mg/cap Desv. Est.: 0.9309	Disminuyo 7.06 mg	Cumple
Ruptura de Capsulas	No mayor de 90 segundos (no mayor de 15 minutos)	Promedio: 366 seg Rango: 358 – 371 seg.	Promedio: 362 seg Rango: 354 – 371 seg.	Promedio: 314 seg Rango: 305 – 319 seg.	Promedio: 264 seg Rango: 253 – 272 seg.	Disminuyo 102 seg	Cumple
Determinación Contenido de PA	45,00 – 55,00mg/cap 90,00 % – 110,00 %	Promedio: 99,72 % Desv. Est.: 0.7126	Promedio: 98,55 % Desv. Est.: 0.8947	Promedio: 96,07 % Desv. Est.: 0.9869	Promedio: 92,09 % Desv. Est.: 1.2798	Disminuyo 7.63 %	No Cumple

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 13
DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS DURANTE LA ESTABILIDAD

FORMULA N° 3 – CONDICIONES ACCELERADAS (Temperatura: 40° C +/- 2°C / Humedad relativa: 75 % +/- 5%)							
PRUEBA	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	30 DIAS	90 DIAS	180 DIAS	VARIACION (Entre el tiempo inicial y los 180 días)	RESULTADOS
Aspecto	Capsulas de gelatina de color azul conteniendo un líquido oleoso de color blanco.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-----	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 3.30-3.40mm Altura: 5.10-5.15 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	-----	Cumple
Peso Promedio Contenido	385,00 mg/cap	Promedio: 386,82 mg/cap Desv. Est.: 0.6678	Promedio: 384,94 mg/cap Desv. Est.: 0.6859	Promedio: 383,10 mg/cap Desv. Est.: 0.8470	Promedio: 383,95 mg/cap Desv. Est.: 0.7913	Disminuyo 2.87 mg	Cumple
Ruptura de Capsulas	No mayor de 90 segundos (no mayor de 15 minutos)	Promedio: 382 seg Rango: 375 – 391 seg.	Promedio: 369 seg Rango: 360 – 377 seg.	Promedio: 301 seg Rango: 289 – 311 seg.	Promedio: 288 seg Rango: 274 – 296 seg.	Disminuyo 94 seg	Cumple
Determinación Contenido de PA	45,00 – 55,00mg/cap 90,00 % – 110,00 %	Promedio: 100.22 % Desv. Est.: 0.6407	Promedio: 99.66 % Desv. Est.: 0.7922	Promedio: 98.91 % Desv. Est.: 0.8135	Promedio: 97.46 % Desv. Est.: 0.8744	Disminuyo 2.76 %	Cumple

Fuente: Elaboración Propia

4.1. DISTRIBUCIÓN DE VALORES DURANTE LA ESTABILIDAD

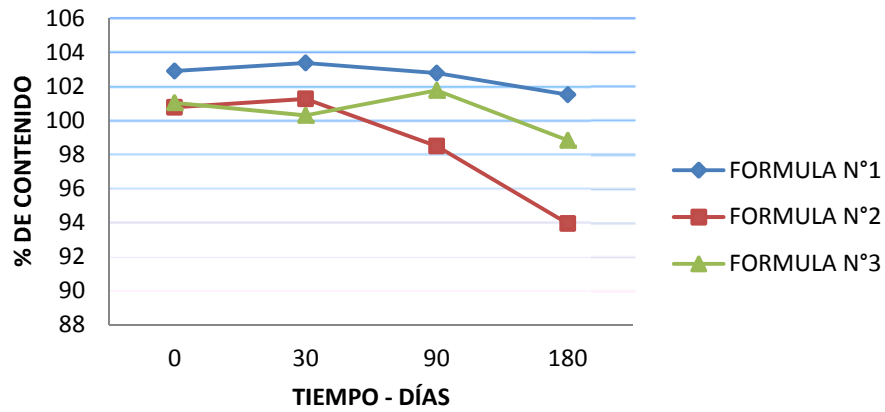


Figura N°21: Distribución de Valores durante la Estabilidad a Condiciones Ambientales para las 3 Formulaciones

Fuente: Elaboración Propia

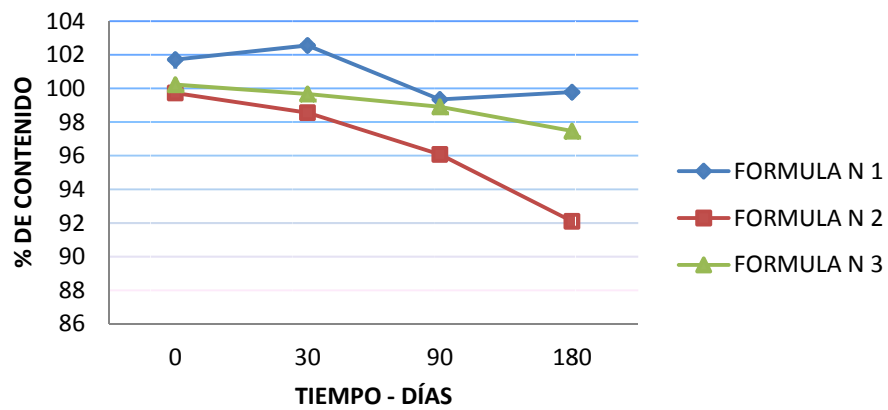


Figura N°22: Distribución de Valores durante la Estabilidad a Condiciones Aceleradas para las 3 Formulaciones

Fuente: Elaboración Propia

4.2. VARIACIÓN ENTRE EL TIEMPO INICIAL Y LOS 180 DÍAS

TABLA No 14
VARIACIÓN ENTRE EL TIEMPO INICIAL Y LOS 180 DÍAS DE ESTABILIDAD DE LAS 3 FORMULACIONES

CONDICIONES AMBIENTALES (Temperatura: 25° C +/- 2°C / Humedad relativa: 60 % +/- 5%)				
PRUEBA	RANGO	FORMULA N° 1	FORMULA N° 2	FORMULA N° 3
PESO PROMEDIO CONTENIDO	385.00 mg/cap.	Disminuyo 1,20 mg	Disminuyo 4.77 mg	Disminuyo 2.39 mg
RUPTURA DE CÁPSULAS	900 segundos	Disminuyo 74 segundos	Disminuyo 108 segundos	Disminuyo 80 segundos
DETERMINACIÓN CONTENIDO DE P.A	45,00 – 55,00mg/cap. 90,00 % – 110,00 %	Disminuyo 1.39 %	Disminuyo 6.83 %	Disminuyo 2.20 %

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 15
VARIACIÓN ENTRE EL TIEMPO INICIAL Y LOS 180 DÍAS DE ESTABILIDAD DE LAS 3 FORMULACIONES

CONDICIONES ACCELERADAS (Temperatura: 40° C +/- 2°C / Humedad relativa: 75 % +/- 5%)				
PRUEBA	RANGO DE VARIACIÓN	FORMULA N° 1	FORMULA N° 2	FORMULA N° 3
PESO PROMEDIO CONTENIDO	385.00 mg/cap.	Disminuyo 1,45 mg	Disminuyo 7.06 mg	Disminuyo 2.87 mg
RUPTURA DE CÁPSULAS	900 segundos	Disminuyo 86 segundos	Disminuyo 102 segundos	Disminuyo 94 segundos
DETERMINACIÓN CONTENIDO DE P.A	45,00 – 55,00mg/cap. 90,00 % – 110,00 %	Disminuyo 1.93 %	Disminuyo 7.63 %	Disminuyo 2.76 %

Fuente: Elaboración Propia

5. ESTUDIO ECONÓMICO

TABLA No 16
DISTRIBUCIÓN DE COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

FORMULA N° 1 (Tamaño de lote: 10000 Cápsulas Blandas)					
MATERIA PRIMA	PORCENTAJE (%)	KILOGRAMOS / LOTE	COSTO/ Kg de MATERIA PRIMA (Soles)	COSTO POR MATERIA PRIMA (Soles)	
SILDENAFILO CITRATO	18.40	1.840	962.46	1770.93	
POLIETILENGLICOL 400	77.00	7.700	76.36	588.97	
BUTILHIDROXITOLUENO	4.60	0.460	20.73	9.54	
GELATINA FARMACÉUTICA (200 Bloom)	45.00	17.314 (*)	24.00	415.54	
GLICERINA USP	13.30	5.117 (*)	2.91	14.89	
COLORANTE LACA AZUL FD&C N° 2 C.I. 73015	1.70	0.170	65.43	11.12	
AGUA PURIFICADA	40.00	162.160 (°)	-----	-----	
COSTO POR LOTE:				S/ 2809.99	

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 17
DISTRIBUCIÓN DE COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

FORMULA N° 2 (Tamaño de lote: 10000 Cápsulas Blandas)					
MATERIA PRIMA	PORCENTAJE (%)	KILOGRAMOS / LOTE	COSTO/ Kg de MATERIA PRIMA (Soles)	COSTO POR MATERIA PRIMA (Soles)	
SILDENAFILO CITRATO	18.40	1.840	962.46	1770.93	
ACEITE DE SOYA	77.00	6.583 (¶)	5.02	33.05	
BUTILHIDROXITOLUENO	4.60	0.460	20.73	9.54	
GELATINA FARMACÉUTICA (200 Bloom)	45.00	17.314 (*)	24.00	415.54	
GLICERINA USP	13.30	5.117 (*)	2.91	14.89	
COLORANTE LACA AZUL FD&C N° 2 C.I. 73015	1.70	0.170	65.43	11.12	
AGUA PURIFICADA	40.00	162.160 (°)	-----	-----	
COSTO POR LOTE:				S/ 2255.07	

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 18
DISTRIBUCIÓN DE COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

FORMULA N° 3 (Tamaño de lote: 10000 Cápsulas Blandas)					
MATERIA PRIMA	PORCENTAJE (%)	KILOGRAMOS / LOTE	COSTO/ Kg de MATERIA PRIMA (Soles)	COSTO POR MATERIA PRIMA (Soles)	
SILDENAFILO CITRATO	18.40	1.840	962.46	1770.93	
CERA DE ABEJAS	77.00	7.892 (¶)	25.38	200.29	
BUTILHIDROXITOLUENO	4.60	0.460	20.73	9.54	
GELATINA FARMACÉUTICA (200 Bloom)	45.00	17.314 (*)	24.00	415.54	
GLICERINA USP	13.30	5.117 (*)	2.91	14.89	
COLORANTE LACA AZUL FD&C N° 2 C.I. 73015	1.70	0.170	65.43	11.12	
AGUA PURIFICADA	40.00	162.16 (°)	-----	-----	
COSTO POR LOTE:				S/ 2422.31	

Fuente: Elaboración Propia

5.1. COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

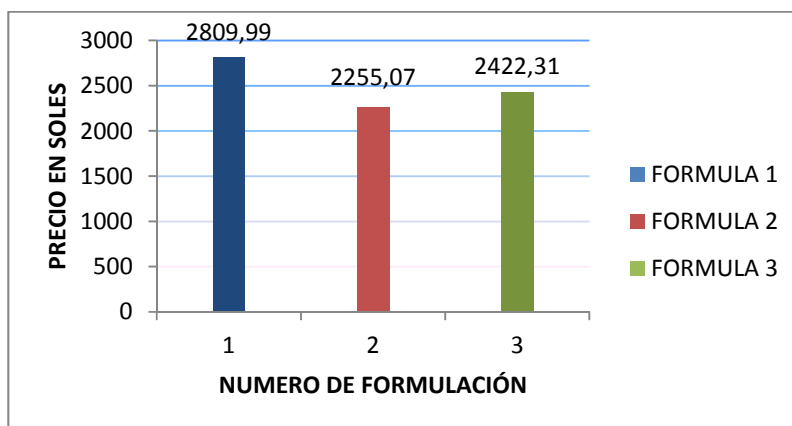


Figura N°23: Distribución de Costos de Materias Primas Para las 3 Formulaciones

Fuente: Elaboración Propia

5.2.COSTOS DE VENTAS POR LOTE PARA LAS 3 FORMULACIONES

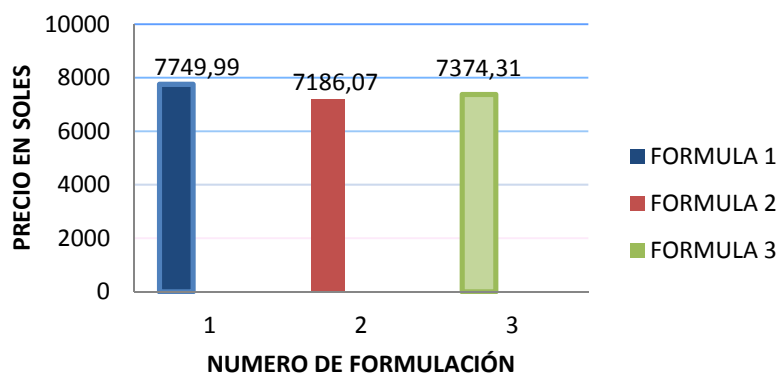


Figura N°24: Distribución Comparativa de Costos de Venta por Lote Para Las 3 Formulaciones

Fuente: Elaboración Propia

TABLA No 19
DISTRIBUCIÓN DE COSTOS DE LOS PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA

FORMULA N° 1 (Tamaño de lote: 10000 Cápsulas Blandas)				
PROCESOS	NUMERO DE PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	NUMERO HORAS HOMBRE	
DISPENSACIÓN	2	60	2	
VERIFICACIÓN POR UN Q.F.	1	30	0.5	
PREPARACIÓN GELATINA	1	360	6	
PREPARACIÓN CONTENIDO	1	60	1	
ENCAPSULADO	2	120	4	
LUSTRADO - REVISIÓN	1	90	1.5	
TOTAL (Horas)				15.00
COSTO (Soles)				90.00

Fuente: Elaboración Propia

Costo por Hora/Hombre (Soles): 6.00

TABLA No 20
DISTRIBUCIÓN DE COSTOS DE LOS PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA

FORMULA N° 2 (Tamaño de lote: 10000 Cápsulas Blandas)			
PROCESOS	NUMERO DE PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	NUMERO HORAS HOMBRE
DISPENSACIÓN	1	45	0.75
VERIFICACIÓN POR UN Q.F.	1	30	0.5
PREPARACIÓN GELATINA	1	360	6
PREPARACIÓN CONTENIDO	1	45	0.75
ENCAPSULADO	2	120	4
LUSTRADO - REVISIÓN	1	90	1.5
TOTAL (Horas)		13.50	
COSTO (Soles)		81.00	

Fuente: Elaboración Propia

Costo por Hora/Hombre (Soles): 6.00

TABLA No 21
DISTRIBUCIÓN DE COSTOS DE LOS PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA

FORMULA N° 3 (Tamaño de lote: 10000 Cápsulas Blandas)				
PROCESOS	NUMERO DE PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	NUMERO HORAS HOMBRE	
DISPENSACIÓN	1	60	1	
VERIFICACIÓN POR UN Q.F.	1	30	0.5	
PREPARACIÓN GELATINA	1	360	6	
PREPARACIÓN CONTENIDO	2	120	4	
ENCAPSULADO	2	120	4	
LUSTRADO - REVISIÓN	1	90	1.5	
TOTAL (Horas)				17.00
COSTO (Soles)				102.00

Fuente: Elaboración Propia

Costo por Hora/Hombre (Soles): 6.00

TABLA No 22
DISTRIBUCIÓN COMPARATIVA DE COSTOS DE VENTA POR LOTE DE LAS 3 FORMULACIONES

TAMAÑO DE LOTE: 10000 CÁPSULAS BLANDAS			
DESCRIPCIÓN	FORMULA N° 1	FORMULA N° 2	FORMULA N° 3
MATERIA PRIMA	2809.99	2255.07	2422.31
MANO DE OBRA DIRECTA	90.00	81.00	102.00
COSTOS INDIRECTOS DE FABRICACION (*)	980.00	980.00	980.00
DEPRECIACIÓN DE LOS EQUIPOS	3870.00	3870.00	3870.00
TOTAL (Soles)	7749.99	7186.07	7374.31

Fuente: Elaboración Propia

(*) No clasificados como mano obra directa ni materiales directos

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se desarrolló el Sildenafil Citrato 50 mg bajo la forma farmacéutica de cápsula blanda. Para el estudio de investigación se hizo uso de datos experimentales que fueron obtenidos de la aplicación de los procedimientos ya mencionados. Los datos recolectados han sido vaciados en tablas las cuales guardan relación con el enunciado y objetivos propuestos.

1. DESARROLLO DE ENSAYOS

Se realizaron pruebas llevadas a cabo en placas petri, donde cada una de las placas contenía 1.500 gramos de Sildenafil Citrato polvo, se le agregó lentamente a cada una de ellas, 10.050 gramos de diferentes excipientes como se muestra en la Tabla No 1 del capítulo III y se procedió a remover la mezcla utilizando una varilla de vidrio, el objetivo del ensayo fue ver que vehículo permitía dispersar todo el activo de manera homogénea.

Todos estos cálculos fueron citados en el punto 3.3.1 del capítulo II del presente proyecto.

Los resultados obtenidos para este ensayo fueron:

- El sildenafil citrato junto con los excipientes líquidos como son el Polietilenglicol 400 y el Aceite de Soya permitieron dispersar todo el activo de manera homogénea en las placas petri.
- En el caso del Propilenglicol a pesar de ser un excipiente líquido no logro dispersar todo el activo de manera homogénea.
- Para el caso de los excipientes no líquidos como fueron la Lecitina de Soya y la Cera de Abejas, ambos se tuvieron que calentar mediante una cocina eléctrica hasta obtener su forma líquida, para ambos casos la Cera de Abejas permitió obtener una mejor dispersión del activo.

Con los datos obtenidos se paso a desarrollar nuevos ensayos y pilotos conociendo los excipientes con los que se podría trabajar, los excipientes fueron: Polietilenglicol 400, Aceite de soya y Cera de abejas; estos se utilizarían para la elaboración del contenido de cápsulas blandas de sildenafil citrato de 50 mg.

2. ELABORACIÓN DE PILOTOS

Utilizando los ensayos y sus resultados de conformidad por parte del área de control de calidad, se procedió a elaborar 3 lotes piloto correspondientes a cada ensayo teniendo un tamaño definido de 10000 cápsulas blandas.

Cada lote piloto se trabajo con diferente formula cuali-cuantitativa, para tal caso el piloto No 1 utilizo como vehículo el Propilenglicol 400, en el caso del piloto No 2 se utilizo como vehículo el Aceite de soya y el piloto No 3 utilizo la Cera de abejas.

La fabricación de cada lote piloto estuvo sujeta a las especificaciones de la técnica analítica desarrollada para este producto citada en el punto 3.5 del capítulo II, cada uno de estos tuvo su propio número de análisis y resultados como se muestra en la Tabla No 2. La fabricación de los lotes piloto al igual que los ensayos se dividió en 4 etapas de fabricación debido al proceso detallado en el punto 3.3.2.

En el caso del piloto No 2, la descripción organoléptica varió debido a que el contenido por llevar aceite de soya, tomó una coloración blanca cremosa.

El sildenafil citrato polvo de color blanco más el aceite de soya de color amarillo al momento de ser mezclados para la elaboración del contenido toman una coloración blanca cremosa debido a los colores que presentan en su estado natural, se muestra los resultados de este piloto en la tabla No 3.

En el caso del piloto No 3 a diferencia de los pilotos No 1 y 2 el vehículo utilizado fue un excipiente no líquido como fue la cera de abejas, razón por la cual se tuvo que calentar a temperatura de fusión a 75°C, hasta obtener su forma líquida para usar como vehículo dispersante, como se detalla en el proceso de fabricación citado en el punto 3.4.3. Se muestra los resultados de este en la tabla No 4.

Con los resultados obtenidos de cada uno de los lotes pilotos se pudo llegar a ver que cada uno cumplió con las especificaciones citadas para cada prueba analizada, dando un buen índice en su comportamiento.

Finalmente se procedió a realizar los estudios de estabilidad a cada lote piloto para observar si se mantendría las mismas características y propiedades con las que contaba al ser fabricado.

3. RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD

3.1 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

Fueron todas las características físicas percibidas en cada muestra piloto, en el caso del piloto número 2 la descripción fue cápsulas de gelatina de color azul conteniendo un liquido oleoso de color blanco cremoso a diferencia de los pilotos numero 1 y 3 donde la descripción fue capsulas de gelatina de color azul conteniendo un liquido oleoso de color blanco.

3.2 PESO PROMEDIO DEL CONTENIDO

En esta prueba se tomo 20 cápsulas blandas por cada lote piloto y se peso individualmente cada una de ellas. La forma para determinar el peso de contenido fue la siguiente:

Se peso cada cápsula en la balanza analítica Denver, una vez registrado el peso de la cápsula se procedió a tarar la balanza y se retiro la cápsula, se procedió con mucho cuidado a retirar todo el contenido líquido de cada cápsula, tal como se observa en la figura numero 15, una vez retirado todo el contenido se volvió a pesar la cápsula en la balanza previamente tarada, registrando un peso, el cual indica el peso final del contenido.

Para cada uno de los 3 lotes piloto el peso promedio de contenido estuvo dentro del rango de las especificaciones, los resultados de esta prueba se muestran en la tabla número 5 en el capítulo de resultados.

3.3 TIEMPO DE DISGREGACIÓN DE CÁPSULAS

Conocida también como prueba de ruptura de cápsulas, en esta prueba se colocaron 6 cápsulas blandas en cada uno de los espacios del vaso del equipo desintegrador Minhua, el medio utilizado fue agua purificada a una temperatura de 37°C.

El tiempo especificado para esta prueba era no más de 15 minutos, tiempo que fue programado en el equipo desintegrador, para cada uno de los lotes piloto el tiempo de disgregación de las cápsulas oscilaba entre los 5 y 6 minutos aproximadamente, llegando a observar que cada una de las 6 cápsulas analizadas eran disgregadas por completo, como se muestra en la figura numero 16.

Para esta prueba se realizo 2 veces el análisis, tomando la primera muestra de cápsulas a la hora del encapsulado y la segunda muestra a las 2 horas, debido a que el proceso del encapsulado para cada lote piloto duro aproximadamente 2 horas. Se trabajo con el mismo procedimiento para los 3 lotes piloto.

3.4 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO

En el caso de la determinación cuantitativa de sildenafil se utilizo como método la cromatografía liquida de alta performance (HPLC).

Para esta prueba se realizo la preparación del estándar y la preparación de la muestra, para poder ser inyectadas en los viales del HPLC tal como se indica en la técnica citada en el punto 3.5 del capítulo II.

Para todos los casos se realizó la corrida del estándar del sildenafil como de las 3 muestras de los lotes piloto analizados. En el caso del estándar de control del sildenafil el tiempo de retención fue de 4.300, tal como se observa en la figura número 17.

En el caso de los pilotos se prepararon 2 muestras por cada piloto denominadas muestra 1 (M1) y muestra 2 (M2) y estas fueran programadas para ser leídas 2 veces para poder realizar una mejor comparación de áreas. En el caso del piloto 1 el tiempo de retención fue de 4.087, tal como se observa en la figura número 18.

Para la muestra del piloto 2 el tiempo de retención fue de 4.107 y finalmente la muestra del piloto 3 tuvo un tiempo de 4.113, tal como se observan en las figuras número 19 y 20 respectivamente.

Con el equipo HPLC llegamos a conocer los resultados de cada uno de los cromatogramas, los tiempos de retención, las áreas, el número de platos teóricos y la asimetría, tanto del estándar como de cada una de las 2 muestras (M1-M2) de los 3 lotes piloto.

En cada uno de los lotes piloto se obtuvieron los siguientes resultados por cada muestra, tiempos de retención, área de muestra y los valores estadísticos de mínimo, máximo, promedio, desviación estándar y desviación estándar relativa correspondientes a las áreas de las muestras 1 y 2 de cada piloto.

Las áreas obtenidas en el sistema cromatografico HPLC fueron usadas para realizar los cálculos de la determinación cuantitativa de sildenafil para cada lote piloto respectivamente, estos cálculos se llevaron a cabo usando una base estadística utilizada para este tipo de pruebas. (Ver Anexo 11).

Los resultados obtenidos en la determinación cuantitativa para cada lote piloto se observan en la tabla No 6. Por otra parte las áreas obtenidas tanto del estándar como de cada una de las 2 muestras (M1-M2) y sus respectivas repeticiones se muestran en la tabla No 7.

4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD Y ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICOS

Utilizando los resultados obtenidos de los lotes piloto se procedió a acondicionar cada una de las muestras para ser enviadas a su estudio de estabilidad. Todas estas fueron analizadas con las pruebas citadas en el punto 3.7 del Capítulo II.

Para tal caso se determinó realizar pruebas a condiciones ambientales y a condiciones aceleradas de cada lote piloto, durante 180 días de estudio evaluando su comportamiento a tiempo inicial, 30 días, 90 días y 180 días.

Para estos estudios de estabilidad cada piloto tomaría el nombre de fórmula, es decir que el Piloto N°1 sería expresado en los estudios de estabilidad como Fórmula N°1 y así respectivamente con los otros pilotos.

A. CONDICIONES AMBIENTALES

Se trabajó utilizando las siguientes condiciones: temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $60\% \pm 5\%$ condiciones recomendadas por la USP 35-NF 30.

Para este estudio el número de unidades evaluadas por cada periodo de tiempo fue de 30 cápsulas blandas, procediendo de la siguiente manera: en la prueba de peso promedio de contenido se utilizó 20 cápsulas, en la prueba de ruptura de cápsulas se usó 6 cápsulas, en la determinación de contenido de principio activo se utilizó 2 cápsulas y finalmente en la descripción organoléptica y dimensiones se utilizaron 4 cápsulas respectivamente.

En el caso de la formula N°1 los datos para este piloto no variaron significativamente desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, tal como se muestra en la tabla No 8.

Para la formula N°2 los datos para esta, presentaron variación significativa en la prueba de determinación del contenido de principio activo desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, como se muestra en la tabla No 9.

Finalmente en la formula N°3 los datos para esta, no variaron significativamente desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, tal como se muestra en la tabla No 10.

A. CONDICIONES ACELERADAS

Se trabajo utilizando las siguientes condiciones: temperatura de $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ y una humedad relativa de $75 \% \pm 5\%$ condiciones recomendadas por la USP 35 - NF 30.

De igual manera que las condiciones ambientales el número de unidades evaluadas fue de 30 cápsulas blandas por cada periodo de tiempo.

En el caso de la formula N°1 los datos para este piloto no variaron significativamente desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, como se muestra en la tabla No 11. Comprobándose de esta manera que los estudios de estabilidad a condiciones ambientales como aceleradas para este cumplieron todas las pruebas analizadas, quedando este piloto apto para su desarrollo como para su posible fabricación como lote industrial.

Para la formula N°2 los datos para esta si presentaron variación significativa en la prueba de determinación del contenido de principio activo desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, como se muestra en la tabla No 12. Comprobándose de esta manera que los estudios de estabilidad a condiciones ambientales como aceleradas para el piloto N°2 no

cumplieron con esta prueba realizada, descartando totalmente esta formulación para su desarrollo. Debido a las recomendaciones técnicas dadas por la International Conference on Harmonization acerca de este tipo de cambios significativos.

En la formula N°3 los datos para esta presentaron ligera variación en la determinación del contenido de principio activo desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, como se muestra en la tabla No 13.

Finalmente la formula N°2 en comparación con las formula N° 1 y 3 presento una variación significativa en la prueba de determinación de contenido.

4.1 DISTRIBUCIÓN DE VALORES DURANTE LA ESTABILIDAD

De los resultados obtenidos en la determinación de contenido del sildenafil a condiciones ambientales, podemos observar gracias a la tendencia que se muestra en la figura No 21 que:

- La formulación N°1 presenta resultados más uniformes en el porcentaje de contenido a lo largo de todo el estudio.
- La tendencia de la formulación N°2 tiende a caer desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estudio lo que hace suponer que a medida que pase el tiempo el porcentaje de contenido caerá por lo que ya vemos esta formulación como no apta para su desarrollo.
- Finalmente la formulación N°3 presenta resultados favorables en cuanto al porcentaje de contenido a lo largo de todo el estudio.

En el caso de la determinación de contenido del sildenafil a condiciones aceleradas, podemos observar gracias a la tendencia que se muestra en la figura No 22 que:

- La formulación N°1 presenta resultados más uniformes en el porcentaje de contenido a lo largo de todo el estudio al igual que su estabilidad a condiciones ambientales.
- La tendencia de la formulación N°2 tiende a caer desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estudio lo que hace suponer que a medida que pase el tiempo el porcentaje de contenido caerá por lo que ya vemos esta formulación como no apta para su desarrollo.
- Finalmente para la formulación N°3 los resultados presentan ligera variación en cuanto al porcentaje de contenido a lo largo del estudio.

Todas las formulaciones presentaron relación directa tanto a condiciones ambientales como a condiciones aceleradas; es decir la tendencia fue similar para cada una de ellas bajo las mismas condiciones.

4.2 VARIACIÓN ENTRE EL TIEMPO INICIAL Y LOS 180 DÍAS

Utilizando los datos obtenidos a condiciones ambientales de las 3 formulaciones piloto desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio podemos observar en la tabla No 14 que:

- El comportamiento de la formulación N°1 y la formulación N°3 presentan una variación adecuada en las pruebas realizadas.

- La formulación N°2 presenta una variación significativa en la prueba de determinación contenido de principio activo, disminuyendo 6.83% desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estudio.

En el caso de los datos obtenidos a condiciones aceleradas de las 3 formulaciones piloto desde su tiempo inicial hasta los 180 días de estudio podemos observar en la tabla No 15 que:

- La formulación N°1 presenta una variación adecuada en las pruebas realizadas.
- Por otra parte la formulación N°3 presenta una ligera variación en la prueba de determinación de contenido.
- Finalmente la formulación N°2 presenta una variación significativa en la prueba de determinación contenido de principio activo, disminuyendo 7.63% desde el tiempo inicial hasta los 180 días de estudio, dándose el comportamiento similar a lo ocurrido a condiciones ambientales para esta formulación.

Con los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad podemos discutir que el piloto N°1 es la formulación seleccionada para su desarrollo como para su posible fabricación como lote industrial, en el caso del piloto N°2 se descarta esta formulación debido a que presenta cambios significativos en la prueba de determinación de contenido, siendo estos cambios un factor determinante según la International Conference on Harmonization (ICH), finalmente en el caso del piloto N°3 debido a la variación que existe en la prueba de determinación de contenido, nos hace suponer que a medida que pase el tiempo los resultados para esta prueba seguirán bajando, por lo que continuara con los estudios de estabilidad intermedia.

5 ESTUDIO ECONÓMICO

Se realizó un estudio económico de todos los procesos involucrados en la fabricación del sildenafil citrato 50 mg donde cada lote piloto tuvo su propio costo de materias primas así como sus costos de procesos operativos y mano de obra.

Para estos estudios cada piloto tomaría el nombre de fórmula, es decir que el Piloto N°1 sería expresado como Fórmula N°1 y así respectivamente con los otros pilotos.

A. FORMULA No 1

En la tabla No 16 se observa la distribución de costos de materias primas para el Piloto N°1, donde se evidencia el uso de leyendas a través de signos (*), (°) para algunas materias primas detallándose su uso a continuación:

(*) Las cantidades de Gelatina Farmacéutica y Glicerina deben considerar un factor de 3.8476, el cual cubre la merma producida por el rezago durante la manufactura el cual es desechado.

(°) La cantidad de Agua purificada debe considerar un factor de 40.540, el cual cubre la cantidad de agua que se evapora durante la manufactura.

Ambos factores fueron establecidos anteriormente debido a los procesos involucrados durante toda la fabricación y calibración de la máquina encapsuladora. Estos factores son consignados a la orden de producción para hacer los ajustes necesarios y poder obtener las cantidades adecuadas de materias primas para la fabricación.

B. FORMULA No 2

En la tabla No 17 se observa la distribución de costos de materias primas para el Piloto N°2, donde se evidencia el uso de leyendas a través de signos (¶) (*), (°) para algunas materias primas detallándose su uso a continuación:

(¶) En el caso del Aceite de Soya, de todo el total dispensado 7.700 kg (100.00 %) solo se utilizó 6.583 kg (85.50%) debido a que esta cantidad me permitió dispersar todo el activo Sildenafil Citrato polvo de manera homogénea, logrando obtener la consistencia adecuada para su encapsulado.

(*) Las cantidades de Gelatina Farmacéutica y Glicerina deben considerar un factor de 3.8476, el cual cubre la merma producida por el rezago durante la manufactura el cual es desechado.

(°) La cantidad de Agua purificada debe considerar un factor de 40.540, el cual cubre la cantidad de agua que se evapora durante la manufactura.

Ambos factores fueron establecidos anteriormente debido a los procesos involucrados durante toda la fabricación y calibración de la máquina encapsuladora. Estos factores son consignados a la orden de producción para hacer los ajustes necesarios y poder obtener las cantidades adecuadas de materias primas para la fabricación.

C. FORMULA No 3

En la tabla No 18 se observa la distribución de costos de materias primas para el Piloto N°3, donde se evidencia el uso de leyendas a través de signos (¶) (*), (°) para algunas materias primas detallándose su uso a continuación:

(¶) En el caso de la Cera de Abejas, de todo el total dispensado 7.700 kg (100.00 %) se vio la necesidad de sobredosarlo en 2.5% llegando a tener la cantidad de 7.892 kg (102.50 %) debido a que la Cera de Abejas al momento de ser calentada para obtener su forma líquida una parte de esta llega a quedar en el recipiente usado previamente en el calentamiento, al momento de trasvasar a otro recipiente afectando la cantidad inicial requerida para la fabricación.

(*) Las cantidades de Gelatina Farmacéutica y Glicerina deben considerar un factor de 3.8476, el cual cubre la merma producida por el rezago durante la manufactura el cual es desechado.

(°) La cantidad de Agua purificada debe considerar un factor de 40.540, el cual cubre la cantidad de agua que se evapora durante la manufactura.

De igual manera ambos factores fueron establecidos anteriormente debido a los procesos involucrados durante toda la fabricación y calibración de la máquina encapsuladora. Estos factores son consignados a la orden de producción para hacer los ajustes necesarios y poder obtener las cantidades adecuadas de materias primas para la fabricación.

5.1 COSTOS DE MATERIAS PRIMAS

De los resultados obtenidos en estos costos para las 3 formulaciones pilotos, como se muestra en la figura No 23 podemos observar que:

- La formulación N°1 presenta el mayor costo de fabricación en cuanto al uso de materias primas, en comparación con la formulación N°2 que presenta el menor costo y la formulación N°3 mantiene el rango intermedio de estos costos.

Todos estos cálculos fueron elaborados en base a las cantidades requeridas para el tamaño de lote seleccionado, así como también por los costos por kilogramo de cada materia prima a utilizar.

5.2 COSTOS DE PROCESOS OPERATIVOS Y MANO DE OBRA

Para estos estudios cada piloto tomaría el nombre de formula, es decir que el Piloto N°1 sería expresado como Formula N°1 y así respectivamente con los otros.

A. FORMULA No 1

En el caso de este piloto como se muestra en la tabla No 19, se requirió en el proceso de dispensación 2 personas para realizar la pesada de materias primas debido a que el Polietilenglicol 400, llega en barriles de consistencia pesada haciendo dificultoso su traslado hacia las áreas de trabajo.

B. FORMULA No 2

Para este piloto en cada uno de los procesos se requirió la cantidad normal de personas requeridas para su procedimiento habitual de fabricación.

C. FORMULA No 3

Finalmente este piloto como se muestra en la tabla No 21, requirió en el proceso de preparación de contenido 2 personas, ya que mientras 1 personal se encargaba de calentar la cera de abejas el otro personal se encargaba de mezclar con ayuda del

agitador el sildenafil citrato polvo, en esta operación se tuvo mucho cuidado durante todo el proceso.

Estos costos fueron determinados en base al número de personas designadas para cada etapa de fabricación, así como el tiempo requerido por ellas en cada uno de los procesos de fabricación del presente proyecto.

Finalmente para estos costos de procesos operativos y mano de obra la formula N° 3 presento el mayor costo siendo 102.00 nuevos soles en comparación con la formulas N° 1 y 2 que presentaron costos de 90.00 y 81.00 nuevos soles respectivamente.

5.3 COSTOS DE VENTAS POR LOTE PARA LAS 3 FORMULACIONES

Estos fueron elaborados en base a todos los procesos involucrados como se muestra en la tabla No 22. Por otro lado en la figura No 24 podemos observar los costos de venta por lote para la fabricación de las 3 formulaciones y/o pilotos.

Finalmente la formulación N°1 presento el mayor costo de fabricación en cuanto a todos los procesos involucrados en comparación a la formula N°2 que presento el menor costo y la formulación N°3 mantuvo el rango intermedio de estos costos.

Todos estos cálculos fueron elaborados en base a los costos de materias primas, mano de obra del personal operario, costos de depreciación de los equipos que incluyen el uso y posterior mantenimiento de los equipos y maquinas utilizados durante la fabricación realizados por el personal de mantenimiento, así como los costos indirectos de fabricación tales como suministro de energía eléctrica, horas extras por parte del personal.

CONCLUSIONES

PRIMERA:

Por medio de los análisis comparativos y los estudios de estabilidad, la formulación numero uno desarrollada para el Sildenafil Citrato 50 mg cápsula blanda, en empaque primario de PVDC 250 um a 25°C/60% de humedad relativa (H.R) y 40°C/75% de H.R cumplió con todos los parámetros técnicos de calidad establecidos y exigidos por las obras oficiales de referencia. Por lo tanto se elige la formulación numero uno como la optima para el desarrollo de este producto y podemos afirmar que se comprobó la hipótesis planteada.

SEGUNDA:

Se comprobó que la formulación numero dos sufre alteración y modificación en la prueba físico química de la determinación de contenido del principio activo, tanto a condiciones ambientales como a condiciones aceleradas.

TERCERA:

Es factible la fabricación de lotes industriales de cápsulas blandas de Sildenafil Citrato 50 mg por el proceso de encapsulado de rodamiento continuo.

RECOMENDACIONES

PRIMERA:

Que en la formulación se deba tener especial cuidado con la utilización y selección de excipientes a usar, ya que alguno de ellos, pueda provocar cambios químicos y físicos en las cápsulas blandas.

SEGUNDA:

Que la fórmula elegida pueda ser utilizada como punto de partida en otras formulaciones de cápsulas blandas donde las características físico químicas y la concentración del principio activo sea similar.

TERCERA:

Considerar durante la etapa piloto el uso de equipos que cumplan la misma función con respecto a los que son usados en la fabricación de lotes industriales.

CUARTA:

Se recomienda continuar con los estudios de estabilidad a largo plazo de los lotes piloto, para obtener datos en un mayor tiempo de almacenamiento del producto.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

LIBROS

1. ARMSTRONG, N. A., JAMES, K. C. and PUGH, K. L. (1984). **Drug migration into soft gelatine capsule shells and its effect on in-vitro availability.** *J. Pharm. Pharmacol* 36, 361–365.
2. AUGSBURGER. **Hard and Soft Gelatin Capsules in Modern Pharmaceutics** GS Banker & CT Rhodes. 1995.
3. AULTON ME. **Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.** 2º ed; Madrid: Elsevirt; 2004.
4. BABEL, W. **Gelatine in Pharmaceutical Applications.** *Pharmaceut. Manuf. Packing Sourcer.* 2000. 6, 63–66.
5. BACON C, MITTLEMAN M, KAWACHI I, GIOVANNUCCI E, GLASSER B, RIMM E. **A prospective study of risk factors for erectile dysfunction.** *J Urol.* 2006; 176(1): 217-21.
6. BENEITEZ E. **Good Manufacturing Practices. La gestión Técnica en la Fabricación de Medicamentos.** Madrid, 1996, pp. 315.
7. BROWN, M. D. (1996). **Improvements in or relating to encapsulation.** International Patent Application WO 9 735 537
8. BRUCE D, NAUMANN, EDWARD V ET AL. **Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients.** *American Industrial Hygiene Association Journal* 1996: Vol 57; 33-42.

9. CAMACHO SMA, TORRES SAI, SANZ SMP, ÁLVAREZ GS. **Estudio comparativo de diversos métodos para el cálculo de la estabilidad de medicamentos.** *Ciencia e Industria Farmacéutica* 1999;8:17-22.
10. DUNN KM, CROFT PR, HACKETT GI. **Sexual problems: A study of the prevalence and need for health care in the general population.** *Fam Pract* 1998;15:519– 24.
11. EARDLEY I, BROOKS J ET AL. **Sildenafil (Viagra) An Oral Therapy for Erectile Dysfunction.** 2002. Pág. 103 – 179.
12. E. WESPES, E. AMAR, I. EARDLEY: **Disfunción Sexual Masculina.** *Eur. Urol.* 2006. Pág. 806 – 815.
13. FAULI I TRILLO C. **Tratado de Farmacia Galénica.** Madrid: Farmacia 2000; 1993.
14. FCC (2003). **Beeswax, White and Beeswax, Yellow.** *In Food Chemicals Codex*, 5th ed, National Academies Press, Washington, DC.
15. FISCHER G. **Gelatin capsules for the controlled release of the active agent, and process for their preparation.** 1986. EP 0 240 581.
16. GABRIELE REICH. **Formulation and Physical Properties of Soft Capsules.** 2004. Pág. 361 – 365.
17. KOHLI D, SHAH D. **Manual de Formulaciones de Preparaciones farmacéuticas.** 1ª Ed. Eastern Publishers, New Delhi, 2000. pp. 4-7
18. LA AUGSBURGER (1995) **“Hard and soft gelatin capsules” in Modern Pharmaceutics** GS Banker & CT Rhodes, Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, pp 395–440.

19. LAUMANN EO, PAIK A, ROSEN RC. **Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.** JAMA. 1999; 281(6): 537-44.
20. MAGOS GUERRERO GA, LORENZANA JIMENEZ M. **Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos.** Med Unam 52 (2009) pp. 260.
21. MS PATEL, FSS MORTON, & H SEAGER (1989) “**Advances in softgel formulation technology**” Manuf Chem, July 26–28.
22. REICH G, **Soft Gelatin: Effect of Gelatin Structure on Thermal, Mechanical and Biopharmaceutical Properties.** 2003.
23. REMINGTON (2000): **The Science and Practice of Pharmacay.** 20th ed. Easton: Meck Publishing Company.
24. SHAH, N. H., STIEL, D., INFELD, M. H., RAILKAR, A. S., MALICK, A. W. and PATRAWALA, M. (1992). **Elasticity of soft gelatin capsules containing polyethylene glycol 400 – quantitation and resolution.** Pharm. Technol., 3, 126–131.
25. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA (USP 35), THE NATIONAL FORMULARY (NF 30). USA. pp. 1088-1090-1151-1191, **(Sildenafil Citrate).**
26. VILA JATO, J. L. (1997). **Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas.** Vol. II, Ed. Síntesis, Madrid.
27. WOLFMEIER U, SCHMIDT, H., HEINRICHS, F.-L., MICHALCZYK, G., PAYER, W., DIETSCH, W., HOHNER, G. and WILDGRUBER J. (1996). **Waxes.** In **Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry**, 28A: 103-122.

REVISTAS

28. ANGELES JACK, AMARO CESAR. **Estudio de Oferta y Demandas del Sector Farmacéutico Peruano.** Latinpharma. 2003.

29. DE LA LAMA MILAGROS, LLADO JORGE. **Precios y Política de Medicamentos en el Perú.** Lima. 2004.
30. FDA REPORT. **Posmarketing Safety of Sildenafil Citrate (Viagra).** 1998.
31. HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA. **Epidemiología de Disfunción Eréctil en Varones en Lima Metropolitana.** 2004. Pág 1 -62.
32. IRAIZOS A, BILBAO O, BARRIOS MA: **Conferencias de tecnología farmacéutica II.** La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1998;106-8.
33. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) **Consensus Conference Development Panel on Impotence Journal of the American Medical Association.** 2006: 166: 207 - 212.
34. PEDRO P. ALVAREZ FALCONI. **Perfil Farmacológico del Sildenafil.** 2001.
35. REVISTA CUBANA DE FARMACIA. **Estabilidad de tabletas de Clordiazepóxido 10mg.** Vol. 32. Suppl. 1. La Habana, 1998. pp. 45-51.

TESIS

36. ITA F, MAYER EF. **Validación cultural del IIEF (Índice Internacional de Función Eréctil) en el Perú.** Tesis para obtener Título Profesional de Médico Cirujano. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2005.
37. PEICH, G. **Soft Gelatin Capsules: Effect of Gelatin Gel Structure on Thermal, Mechanical and Biopharmaceutical Properties.** PhD Thesis, Freiburg i.Br., Germany. 1996.

OTROS

38. CASTILLO ALFREDO, LATFAR. **Desarrollo de un producto estable.** Lima. Junio 2012.

39. DIRECTIVA SANITARIA N°3 – MINSA/DIGEMID V.01. Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de los Medicamentos. Noviembre 2009.
40. FDA TALK PAPER PFIZER UPDATES VIAGRA: FDA report, 24/11/ 98-
www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagraupdate.
41. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Pharmaceutical Development, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q8. Noviembre 2005.
42. MANUALES Y GUIAS DE PROCEDIMIENTO DE LA MAQUINA ENCAPSULADORA, TANQUE REACTOR Y UNIDAD DE ENFRIAMIENTO. De los equipos de fabricación de Cápsulas Blandas.
43. MIRANDA JUAN JOSE. El mercado de Medicamentos en el Perú Libre o Regulado. Instituto de Estudios peruanos. 2004.
44. POSTMARKETING OF SILDENAFIL CITRATE (VIAGRA): FDA REPORT
www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagraupdate721.html.
45. RIVAS GRANIZO PATRICIA E. LATFAR. Preformulacion de medicamentos. Lima. Enero 2011.
46. SALAVERY OSWALDO. Historia de la Investigación Peruana en el siglo XX. Lima. Fondo Editorial de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2000.



ANEXOS

ANEXO 1
CERTIFICADO DE ANÁLISIS



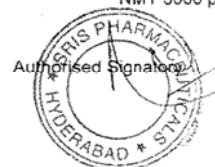
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : SILDENAFIL CITRATE
Batch No : 119 07 2012 SC
Sample Qty : 500.00kg

Date of Mfg : JUL-2012
Date of Exp : JUN-2017

S.NO	TEST	RESULTS	SPECIFICATION
01.	Description	white crystalline powder	White to off- white crystalline powder
02.	Solubility	Complies	Soluble in Dimethylformamide. slightly soluble in Methanol.
03.	Identification by IR	Complies	To be concordant with working standard
04.	Melting Range	187 2-189.4 ^o c	182-196 ^o C
05.	pH (0.3% solution in water)	3.86	3.5-4.0
06.	Loss on drying	0.68 % w/w	NMT 2.0% w/w
07.	Residue on ignition	0.07% w/w	NMT 0.2% w/w
08.	Heavy metals	Complies	Not more than 20 ppm
09.	Related substance (by HPLC)	0.02% 0.03% Not Detected 0.01% 0.02% 0.15%	Impurity-A NMT 0.2% Impurity-B NMT 0.2% Impurity-C NMT 0.2% Impurity-D NMT 0.2% Any Unknown impurity NMT 0.1% Total Impurities NMT 1.0%
10.	Assay by HPLC	99.49% w/w	NLT 98.0% w/w and NMT 102.0% w/w on dried basis
11.	Citric Acid Content	28.88% w/w	Between 28.0-32.0% w/w
12.	Residual solvents	89 ppm Not Detected Not Detected 56 ppm	Methanol NMT 3000 ppm Dichloromethane NMT 600 ppm Ethyl acetate NMT 5000 ppm Toluene NMT 890 ppm Acetone NMT 5000 ppm

Remarks : The product complies as per the above specification



Admin. Off.: Plot No. 153-17, Near Blooming Buds School, Vivekananda Nagar colony, Kukatpally, Hyderabad-500 072, AP, India

DISTRIBUIDO POR:
DRESDEN LAB. S.A.C.

ANEXO 2

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

OXITENO

POLINSUMOS
001-0079736
2012-02-04
02/Abr/12 18:03:54

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

No 768725

Cliente: POLINSUMOS	Pedido 1110			
Producto: CANAPEG 400				
Lote: 120314J41	Estatus: Aprobado	Cant: 17.55 t		
Fecha Manuf.: 14/Nar/12	Fecha de Validez: 14/Mar/14			
Ensayo	Método Analítico	Mínimo	Máximo	Resultado
Cenizas, %	MA-MX-612		0.10	<0.1
Color Apha	MA-MX-841		30.0	10.0
Dioxano, 1,4 ppm	MA-MX-715		10.0	<5.00
Etilenglicol y Dietilenglicol, %	MA-MX-2101		0.25	0.11
Metales Pesados, ppm	MA-MX-2115		5.0	<5.0
Óxido de Etileno libre, ppm	MA-MX-715		10.0	<1.00
Hidroxilo, índice de, mgKOH/g	MA-MX-525	267.00	295.00	289.96
pH al 5%	MA-MX-729	5.0	7.0	6.6
Peso Molecular	MA-MX-502	380.00	420.00	386.94
Solventes residuales	MA-MX-1033	Passou		PASSA
Totalidad y Color de la Solución	MA-MX-760	Pasa la prueba		PASA
Viscosidad, 210°F, cSt	MA-MX-766	6.80	8.00	6.97
Humedad, % (K.F)	MA-MX-875		1.0	0.0

Este producto tiene validez especificada, siempre que se mantenga en condiciones adecuadas de almacenamiento

LVELASQUEZ
05J2012000987



AGUILAR LOPEZ RAFAEL
Control de Calidad

Morte3, No19, Nvo. Parque Industrial San Juan del Rio. Oco
Planta San Juan del Río México

3/14

ANEXO 3
CERTIFICADO DE ANÁLISIS

COCA & ABONIS
LAB PORTUEN
2012-10-11



Hanse Hamburg - Naturrohstoffe Vertriebs GmbH
Frühlingsstrasse 9 · 22525 Hamburg

BMP BULK MEDICINES &
PHARMACEUTICALS GMBH
Bornbarch 16

D-22848 Norderstedt

HANSE HAMBURG
NATURROHSTOFFE

Frühlingsstrasse 9
D-22525 Hamburg
Telefon 040/326605/06
Telefax 040/326603
Mobile 0172/4287097
Gutek@HanseHamburg.com

Ihr Zeichen / Your ref. **Schlussnota** / Our ref. **R-32329** via O. Brändes, Hamburg
Unser Zeichen / Our ref. **GT/EZ**
Datum / Date **16.12.2011**



Betr. 525,- kg BEESWAX, white, Batch P140128
gem. unserer Rechnung 365/11 v. 16.12.2011

ANALYSENZERTIFIKAT

Colour.....: white
Acid Value.....: 20,19
Congealing Point.....: 61,0° C.
Ester Value.....: 78,54
Drop-Melting Point.....: 62,0° C.
Saponification Value.....: 98,73

Date of Manufacture.....: 07.12.2011
Expiry Date.....: 07.12.2013

Mit freundlichen Grüßen

HANSE HAMBURG
Naturrohstoffe Vertriebs GmbH
Gutek

B.M.P. Bulk Medicines &
Pharmaceuticals GmbH
Bornbarch 16
D - 22848 Norderstedt

Commerzbank AG
Kont. 36/80333
BLZ 200 400 00

Deutsche Bank AG
Konto 44/21660 01
BLZ 200 700 00

Geschäftsführer
Arnold Gutek

Handelsregister: Hamburg, HRB 31144
St.-Nr. 54/834/05164
V.A.T. Code DE - 18661642

3/16

ANEXO 4

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

1000000
028-00297
2013-01-04
119000

DRESEN *el/*

CERTIFICADO DE CALIDAD

NOMBRE DEL PRODUCTO: BHT (FOOD GRADE)
 No LOTE: 201204
 FECHA DE ELABORACION: 05 DE ENERO, 2012
 FECHA DE CADUCIDAD: 05 DE ENERO, 2014
 CANTIDAD: 3,900 KG
 No DE CONTROL: DQCC-1426



ANÁLISIS GARANTIZADOS POR LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE DRESEN.

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS	UNIDADES	METODO
ASPECTO FÍSICO	CRISTALES U HOJUELAS	CUMPLE	N/A	MA-001
COLOR	BLANCO O LIGERO COLOR CREMA	CUMPLE	N/A	MA-001
OLOR	CARACTERÍSTICO	CUMPLE	N/A	MA-001
METALES PESADOS	< 10	< 10	ppm	Dato fabricante
ARSENICO	< 3	< 3	ppm	Dato fabricante
PUNTO DE FUSION	70	70	°C	MA-009
PUREZA	Mínimo 99.0	100	%	MA-025
HUMEDAD	0.1 Máximo	0.05	%	MA-007

Marcas y No: 128SA/201204

ANALIZO:
[Firma]
QUIMICO ANALISTA
L.Q. AL. Manquehue Santiago, R.

[Firma]
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD
C. WONG S. GERMÁN PARRIS

Este certificado garantiza en calidad la cantidad del lote y producto reportado en el mismo


F06 P-CC-01 Rev. 01

3/18

ANEXO 5

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

Cosa SAC
11-00024
2013-02

celnex THE GELATIN SPECIALISTS	CERTIFICATE OF ANALYSIS	 QUALITY MANAGEMENT SYSTEM 22000:2005
No: 2026-10	Date: 28-Dec-10	

Product: Porkskin Gelatin
Grade: 200 Bloom 30 Mesh
Lot No: FB 7478
Lot Quantity: 13500 Kg
Production Date: 22-Dec-10
Use by Date: 22-Dec-15

Physical-Chem. Tests	UOM	Min.	Max.	Test Result	Method
Bloom	grams	190	210	210	GMIA ⁽¹⁾
Viscosity	mps	22	35	30	GMIA
Moisture	%	-	12	11	GMIA
Ash	%	-	1	≤ 1	GMIA
pH	N/A	4,7	6,5	5,6	GMIA
Sulfur Dioxide*	ppm	-	10	≤ 10	GME ⁽²⁾
Hydrogen Peroxide*	ppm	-	10	≤ 10	GME
Arsenic*	ppm	-	0,8	≤ 0,8	AOAC ⁽³⁾
Copper*	ppm	-	30	≤ 30	AOAC
Chromium*	ppm	-	2	≤ 2	AOAC
Lead*	ppm	-	1,5	≤ 1,5	AOAC
Cadmium*	ppm	-	0,5	≤ 0,5	AOAC
Mercury*	ppm	-	0,15	≤ 0,15	AOAC
Zinc*	ppm	-	50	≤ 50	AOAC
Heavy Metals*	ppm	-	50	≤ 50	AOAC
Pentachlorophenol*	ppm	-	0,3	≤ 0,3	Chromatography
Nitrogen*	%	15	-	≥ 15	Kjeldahl

Microbiological Tests	UOM	Spec. Limit	Test Result	Method
Aerobic Plate Count	/1g	≤ 1000	≤ 1000	USP ⁽⁴⁾
Total Coliforms (30°C)	/1g	Negative	Negative	AFNOR ⁽⁵⁾
Fecal Coliforms (44.5°C)	/10g	Negative	Negative	AFNOR
Sulfite Red. Spores	/1g	≤ 10	≤ 10	AFNOR
Clostridium perfringens	/1g	Negative	Negative	AFNOR
Staphylococcus aureus	/1g	Negative	Negative	USP
Salmonella	/25g	Negative	Negative	USP

* Parameters marked with an asterisk are analysed according to a periodic analysis plan
 (1) GMIA - Gelatin Manufacturers Institute of America
 (2) GME - Gelatin Manufacturers of Europe Standardized Methods for the Testing of Edible Gelatin
 (3) AOAC - Association of Official Analytical Chemists
 (4) USP - United States Pharmacopoeia & National Formulary
 (5) AFNOR NF V 59 - Association Francaise de Normalisation 1982


Etiane Reoin

ANEXO 6
CERTIFICADO DE ANÁLISIS

2012

<p>Servicio al Cliente 6-800-125442 (sin costo) ó 5950444 alieno@clientes@allicorp.com.pe</p>	<p>Alicorp S.A.A Planta Copsa</p> <p>Av. Argentina 4793 Carmen de la Legua Reynoso Lima 100 - Perú T (511) 3150800 http://www.alicorp.com.pe</p>
	<p>N° Correlativo: 251</p>

CERTIFICADO DE CALIDAD N° 261

PRODUCTO : COPSARINE USP

DESCRIPCIÓN	
DESCRIPCIÓN / PRESENTACIÓN	GLICERINA USP / CILINDRO 250 Kg.
LOTE	261
CANTIDAD	16
DEL _AL:	4'61 4176
FECHA DE PRODUCCIÓN	25-26.08.12
FECHA DE VENCIMIENTO	Aprox. 2 Años

RESULTADOS OBTENIDOS				
CARACTERISTICA	UNIDADES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	METODO ANALITICO (*)
VALORACIÓN : % GLICEROL	%	Mín. 99.5	99.53	USP 34
COLOR USP ***	-	No más oscuro que estándar	Pasa	USP 34
COLOR ALPHA	Unidades HAZEN	Máx. 20	12.0	PCO-A-CA-00-020
GRAVEDAD ESPECÍFICA 25/25 °C ***	-	Mín. 1.249	> 1.249	USP 34
RESIDUO DE INCINERACIÓN ***	%	Máx. 0.01	< 0.01	USP 34
AGUA	%	Máx. 5	0.18	USP 34
CLORUROS	%	Máx. 0.001	< 0.001	USP 34
SULFATOS	%	Máx. 0.002	< 0.002	USP 34
METALES PESADOS ***	ppm	Máx. 5	< 5	USP 34
LÍMITE DE COMPUESTOS CLORADOS ***	% de Cl	Máx. 0.003	< 0.003	USP 34
IDENTIFICACIÓN A: ABSORCIÓN AL IR ***	-	Pasa la prueba	Pasa	USP 34
IDENTIFICACIÓN B: LÍMITE DE DIETIL-ENGLICOL Y ETILENGLICOL ***	%	Máx. 0.1	< 0.1	USP 34
IDENTIFICACIÓN C: CROMATOGRAMA ***	-	Pasa la prueba	Pasa	USP 34
ACIDOS GRASOS Y ESTERES **	ml de NaOH 0.5N	Máx. 1	0.30	USP 34
COMPUESTOS RELACIONADOS ***	%	Máx. 1% Impurezas Totales Máx. 0.1% Impurezas Individuales	< 1 < 0.1	USP 34

(*) Métodos Analíticos basados en la Norma USP 34
 (**) Expresado en % de Na2O: 0.010 (ESP. <= a 0.032)
 (***) Según Frecuencia de Análisis Especiales

Nuestro producto Copsarine USP no contiene trazas de ninguno de los disolventes residuales indicados en el capítulo general <467> de la USP34

Ing. Reynaldo Diaz M.
 Gerente de Calidad Oleos Lima

Alicorp S.A.A.
 CDC
 21 SEP 2012
 DESPACHADO

3/2
 5/2

ANEXO 7
CERTIFICADO DE ANÁLISIS

JN/PRINT DATE: 28/AUG/2012

SENSIENT ^{Montana} 002-0013392
2013-01-05

Sensient Colors - Latin America
RODOLFO PATRON NUM. 12
PARQUE INDUSTRIAL LERMA
LERMA, EDO. DE MEXICO C.P. 52000
APDO. POSTAL 17

CERTIFICADO DE ANALISIS / CERTIFICATE OF ANALYSIS
DESCRIPCION / DESCRIPTION: AZUL NO. 2 LACA

NO. LOTE/LOT #: 24076
NO. ORDEN CLIENTE/CUSTOMER ORDER#:
REC. DEL CLIENTE/CUST RESOURCE:
FECHA FABRICACION/MFG DATE: 29/MAY/2012

RECURSO/RESOURCE: ZB0060020 CI:
NO. ORDEN SC/ORDER #SC: 0236024
CLIENTE/CUSTOMER: MONTANA, S.A.
FECHA CADUCIDAD/EXP DATE: 28/MAY/2018

PARAMETRO/PARAMETER	METODO/METHOD	ESPECIFICACION/SPECIFICATION		RESULT
		MIN	MAX	
CONCENTRACIÓN DE COLOR	MPMCC1190	12.00	14.00	14.00
CLORURO Y SULFATOS DE SODIO	MPMCC0500	.00	2.00	.61
INSOLUBLES EN MEDIO ÁCIDO	MPMCC0510	.00	.50	.14
PLOMO (ppm)	MPMCC0180	.000	5.000	.080
SANGRADO (ppm)	MPMCC0490	.00	10.00	1.00
PH AL 5 %	MPMCC0501	3.50	5.50	4.30
TONO VS ESTANDAR	MPMCC0640	PASA		
CUENTA BACTERIANA TOTAL(UFC/g)	MPMCC136	.00	500.00	.00
HONGOS Y LEVADURAS (UFC/g)	MPMCC137	.00	100.00	.00
COLIFORMES TOTALES (UFC/g)	MPMCC141	.00	10.00	.00
ARSÉNICO COMO As (ppm)	MPMCC161	.00	3.00	.03

Gloria Merchant
Control De Calidad

PAGE 1 OF 1

11/16

ANEXO 12
EQUIPOS DE FABRICACIÓN



FIGURA N°1. Tanque Reactor de Gelatina



FIGURA N°2. Encapsuladora de Capsulas Blandas



FIGURA N°3. Unidad de Enfriamiento de Capsulas Blandas



FIGURA N°4. Maquina Blisteadora