



## INTRODUCCIÓN.

Los comprimidos son preparaciones sólidas, de formas y pesos diversos, obtenidos por compresión de sustancias medicamentosas con adición o no de coadyudantes. Los comprimidos empezaron a industrializarse después de 1894, con la invención de una máquina manual de compresión diseñada por J. Remington.

Con el tiempo las máquinas se han perfeccionado y la forma comprimidos se ha desarrollado de tal manera que se consideran como una de las formas farmacéuticas actuales más importantes.

Durante el proceso de formulación de comprimidos se deben tomar muy en cuenta factores como: presentación del producto, apariencia, método ideal de preparación, estabilidad del principio activo, utilización de excipientes adecuados, almacenamiento y envases.

El Enalapril es un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), éste como los otros fármacos de su grupo, desde su descubrimiento en los años sesenta han demostrado ser fármacos seguros para el tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y de la hipertensión renovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca sintomática, en pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda reducida.

El efecto esencial de este compuesto sobre el sistema Renina-Angiotensina, es inhibir la conversión de la Angiotensina I relativamente inactiva, en Angiotensina II activa.

En seres humanos hipertensos los IECAs por lo general disminuyen la hipertensión arterial, en sujetos con disfunción sistólica evitan o retrasan la progresión de insuficiencia cardíaca, aminoran la incidencia de muerte



repentina e infarto al miocardio, disminuyen la hospitalización y mejoran la calidad de vida.

El laboratorio Mauricio Díaz Müller a inicios del año 2005 elaboró lotes pilotos de Enalapril Maleato de 10mg, a los cuales no se le aplicaron los ensayos correspondientes, debido a que no se contaba con el equipo necesario para realizar dichos ensayos.

Por esta razón decidimos realizar este estudio a fin de optimizar la formula y recomendar nuestra formulación al laboratorio Mauricio Díaz Müller para la elaboración y comercialización de tabletas de Enalapril Maleato de 10mg que sean seguras, eficaces, de buena calidad, accesibles y de bajo costo.



## OBJETIVOS

### Objetivo General:

- Elaborar tabletas de Enalapril Maleato de 10 mg que cumplan con las especificaciones de la USP XXV.

### Objetivos Específicos:

- Determinar parámetros físicos a tabletas de Enalapril Maleato de 10 mg existentes en el mercado nacional para tomarlos como muestra de referencia.
- Diseñar una fórmula Cualitativa-Cuantitativa de tabletas de Enalapril Maleato de 10 mg.
- Aplicar a la fórmula diseñada, todos los controles pertinentes para confirmar, el cumplimiento de las especificaciones de la USP XXV.



## MARCO TEÓRICO

- **Desarrollo histórico. Aspectos químico-farmacéuticos.**

En la estructura química del enzima convertidora de la Angiotensina (ECA), se reconoce como esencial para su actividad biológica, la presencia, en el lugar activo de la molécula, de un átomo de zinc, que sirve de catalizador para sus reacciones enzimáticas. Su bloqueo por tanto, implica inactivación funcional.

El desarrollo de los fármacos IECA se inició con el descubrimiento, en el veneno de una especie de víbora de Sudamérica, de una mezcla de péptidos con capacidad inhibidora de la ECA, que contienen como ligando del zinc, un grupo carboxilo. A partir de este acontecimiento, se incorporó al arsenal terapéutico el primer medicamento del grupo que se discute, **Captoprilo**, en el que el ligando del zinc se corresponde con un grupo sulfhidrilo, lo que permite aumentar notablemente la potencia y eficacia de inhibición de la enzima.

La utilización en clínica de este fármaco, se acompañó de la aparición de algunos efectos adversos que, aunque hoy esta tesis puede considerarse desechada por la mayoría de los autores, se relacionaron en aquel momento, con la existencia de tal grupo sulfhidrilo. Este hecho motivó a su vez, la comercialización de 2 nuevos IECA, de estructura carboxílica. Por un lado **Enalaprilo**, que tiene el inconveniente de ser un profármaco que precisa para su actuación como tal inhibidor, de una activación metabólica previa, a nivel principalmente hepático, a su forma **Enalaprilato**.



Y por otro, **Lisinopriilo**, que no requiere esta transformación, al comportarse él mismo, como el propio principio activo.

Finalmente y con objeto de incrementar todavía más, la potencia de inhibición de la enzima, se ensayaron, con la ayuda del diseño asistido por ordenador, otras disposiciones conformacionales en puntos estratégicos y específicos de las moléculas, con lo que hicieron su aparición, entre otros, los nuevos fármacos del grupo que contienen ligandos del zinc, tanto sulfhidrilos como no sulfhidrilos. Todos ellos se comportan como profármacos, por su presentación como derivados monoetiléster, que necesitan para ejercer su acción, una activación metabólica previa a sus correspondientes formas "prilato", producida principalmente a nivel hepático, por hidrólisis del éster, con el concurso de diversas esterasas tisulares.

Por otra parte, se señala que todos los medicamentos del grupo participan de una estructura básica común (2-metil-propanolol-1-prolina), que resulta imprescindible para bloquear eficazmente los lugares activos de la enzima e inhibir así, su actividad biológica.

- **Comprimidos:**

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenida por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvo, de uno o varios principios activos con adición o no de excipientes.



Existen diferentes formas: biconvexas, ovaladas, redondas, ovoides o planas. El tamaño puede ser entre 5 y 17mm y su peso de 0.1g. Pueden tener variedad de colores.

Entre los diferentes usos de la forma farmacéutica de comprimidos tenemos:

1. Comprimidos no recubiertos.
2. Comprimidos recubiertos.
  - 2.1 Con recubrimiento de azúcar, grageas.
  - 2.2 Con recubrimiento o Cubierta pelicular.
3. Comprimidos especiales.
  - 3.1 Comprimidos que deben tragarse con o sin líquidos, liberando el o los principios activos en un lugar determinado o no del tracto gastrointestinal.
  - 3.2 Comprimidos que deben permanecer o disolverse lentamente en la boca o que pueden masticarse.
  - 3.3 Comprimidos que deben disolverse previamente a su utilización; como los efervescentes.
  - 3.4 Comprimidos sublinguales.
  - 3.5 Comprimidos para implantación.
  - 3.6 Comprimidos para uso externo.

• **Ventajas de los comprimidos:**

1. Bajo la forma de comprimidos se pueden administrar grandes cantidades de principios activos en un pequeño volumen.
2. Permiten la administración de medicamentos en los casos en que se hace necesario enmascarar el sabor.



3. El principio activo es más estable bajo la forma de comprimido que en forma líquida.

4. La fabricación industrial de éstos a gran escala permite su producción a un precio relativamente bajo.

5. El modo de preparación (mecánico o industrial) permite obtener una dosificación regular.

6. Se pueden administrar bajo la forma de comprimidos principios activos insolubles en agua.

• **Inconvenientes de los comprimidos:**

1. Se introducen en el organismo sustancias inertes, inútiles, algunas veces nocivas.

2. Se pueden localizar en un punto determinado de la mucosa estomacal, principios activos no disueltos que producen su irritación y algunas veces hasta necrosis de la mucosa.

3. Una mala compresión puede ocasionar que los comprimidos no se disuelvan.

4. No se pueden comprimir aceites esenciales, aceites fijos y productos delicuescentes.

• **Preparación de los comprimidos:**

La producción de los comprimidos se realiza sobre la base en que se fundamenta la fabricación automática y en las normas de preparación de los polvos adecuados para la compresión, por lo que se debe realizar este proceso en una cámara de compresión formada por la matriz de la máquina.



En el método de compresión es necesario contar con sustancias directamente compresibles, las cuales brindarán a los polvos densidad suficiente para deslizarse libremente en el distribuidor de la máquina, llenando irregularmente la matriz para no provocar atrición en la compresión, originando así comprimidos regulares, entre estas tenemos: Borato de sodio, Bicarbonato de sodio, Bromuro de sodio, Bromuro de potasio, Cloruro de potasio, etc.

Para que la compresión sea eficaz los principios activos van acompañados de una serie de coadyudantes tales como:

1. Aglutinantes: Aglutinan los gránulos entre sí.
2. Desintegrantes: Facilitan la desintegración de los comprimidos en el organismo.
3. Lubricantes: Ayudan al deslizamiento de los polvos en el distribuidor de la máquina y evitan la adherencia de los punzones.

• **Propiedades esenciales de los comprimidos:**

1. Resistencia a la abrasión mecánica.
2. Rápida desintegración y disolución.
3. Garantizar la selección de los excipientes.
4. Asegurar que los métodos sean válidos.
5. Cohesión suficiente entre gránulos.

• **Compresión:**

Es una operación mecánica que consiste en ejercer sobre sustancias secas (materias pulverulentas, gránulos) una fuerte presión destinada a aglomerar las partículas de esas sustancias bajo la forma de comprimido.



En el método de compresión es esencial tomar en cuenta la fuerza de compresión debido a los siguientes inconvenientes:

1. Modificación de los caracteres físicos que repercuten en las características de resistencia mecánica de los comprimidos y su efecto terapéutico.
2. Ruptura de los elementos (partículas de polvo, granulado, etc.).
3. Disminución de la superficie específica de los comprimidos.
4. La velocidad de desintegración de los comprimidos o la velocidad de disolución de los principios activos es desfavorable.

• **Operaciones para la obtención de comprimidos:**

**1. Compresión Directa:**

En este proceso se tamizan los componentes, para luego mezclar y finalmente comprimir. El procedimiento de compresión directa tiene un número reducido de etapas y el instrumental utilizado es más económico.

Las principales dificultades encontradas en este proceso son:

- a) Mal deslizamiento de ciertos polvos.
- b) Cohesión suficiente de las partículas del principio activo para obtener un comprimido que resiste las abrasiones mecánicas y que liberen rápidamente los medicamentos que encierran.

**2. Granulación en seco o pre-compresión:**

En este proceso mezclamos todos los componentes, luego se procede a la compactación o pre-compresión sin importar el aspecto ni el peso de los



mismos debido a que se someterán a un proceso de granulación para su posterior compresión.

### **3. Granulación por vía húmeda:**

En este proceso se obtienen gránulos como forma farmacéutica definitiva, los cuales se aglutinan con una solución ligante hasta consistencia pastosa para proceder a granular, posteriormente se seca por aporte de aire caliente.

Los granulados ya secos se calibran por medio de tamices con el objetivo de desintegrar los aglomerados que se pueden producir durante el secado, luego se adicionan los coadyuvantes de la fase externa (lubricantes, desintegrantes) para finalmente comprimir.

Este procedimiento tiene numerosos inconvenientes como:

- a) El costo elevado de los comprimidos debido al gran número de etapas de fabricación.
- b) Gran número de aparatos utilizados en las diferentes etapas.
- c) Mayor mano de obra.
- d) Mayor tiempo de las operaciones (tiempo de secado).



• Principales operaciones en la fabricación de comprimidos:

• Granulación Húmeda.	• Pre-compresión.	• Compresión Directa.
Mezcla (fase interna)	Mezcla (componentes)	Mezcla (componentes).
Humedecimiento por solución aglutinante.	Compactación.	Compresión.
Granulación.	Granulación.	
Secado.	Tamizado.	
Tamizado.	Compresión.	
Adición de fase externa.		
Compresión.		

• Partes de una máquina de compresión:

Una máquina de comprimir consta de:

- a) La matriz, que es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo.
- b) Los punzones (uno superior y otro inferior), los cuales ejercen una fuerza axial sobre el granulado o polvo. Son piezas metálicas de acero inoxidable, casi siempre cilíndricas.
- c) El sistema de alimentación que está constituido por una tolva en la que introducen el granulado o polvo.



- **Dificultades de la compresión:**

- 1. Coronado y Laminado:**

Se deben al englobamiento de aire dentro de la tableta. El coronado consiste en la rajadura de los bordes superiores de los comprimidos o en el desprendimiento total de la parte superior del comprimido. El laminado se debe a un mayor englobamiento de aire que se presenta con rajaduras o roturas transversales.

- 2. Adhesión y formación de película y picado:**

Las tabletas se presentan picadas debido a que el material se adhiere a los punzones por diferentes causas:

- a) Granulado húmedo.
- b) Deficiente cantidad de lubricante.
- c) Empleo de punzones y matrices gastadas, rayadas y oxidadas.
- d) Absorción de humedad durante la compresión.

- 3. Trabado:**

Esta dificultad puede deberse a defectos del granulado o por causas mecánicas.

El trabado producido por defectos del granulado puede ser causado por:

- a) Exceso de humedad.
- b) Lubricante insuficiente.
- c) Exceso de partículas finas que causan abrasión.



Si las causas son mecánicas, puede ser debido a:

- a) Colocación incorrecta de los punzones y matrices.
- b) Rayadura de los punzones inferiores y matrices.
- c) Punzones múltiples muy ajustados.
- d) Lubricación inadecuada de los punzones inferiores en las máquinas rotativas.

#### **4. Doble llenado:**

Esta dificultad consiste en que la tableteadora se atasca y se detiene, producto de excesiva humedad del granulado o por falta de lubricación del mismo.

- **Composición general de un comprimido:**

- **Excipientes:**

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuáles se han combinado con materiales inertes o excipientes. Estos son sustancias o asociación de sustancias puras que son inocuas e inertes, que se asocian con un fármaco y que nos permiten obtener una forma farmacéutica.

Si estas sustancias son líquidas se llaman vehículos, y si son sólidas o semisólidas son excipientes. Existen una variedad de excipientes, los cuales son elegidos de acuerdo a la compatibilidad con el principio activo y tomando en cuenta el tamaño del lote y la velocidad de la máquina.



Entre los excipientes más utilizados tenemos:

✓ **Diluentes:** Sirven como material de relleno para que la tableta tenga un peso adecuado, también reducen el contacto entre las sustancias incompatibles. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, solubilidad, capacidad absorbente, alcalinidad y acidez.

Entre ellos tenemos:

- a. Almidón.
- b. Lactosa.
- c. Manitol.
- d. Sorbitol.
- e. Fosfato Dicálcico.
- f. Fosfato Tricálcico.
- g. Sucrosa.

✓ **Aglutinantes:** Son sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos, aumentando la resistencia a la rotura de los comprimidos.

Algunos de ellos son:

- a. Azúcares.
- b. Alginatos Sódicos.
- c. Derivados de Celulosa.
- d. Gelatina.
- e. Goma Tragacanto.
- f. Goma Acacia.

✓ **Desintegrantes:** Se utilizan para promover y acelerar la desintegración del comprimido a fin de conseguir la liberación del principio activo por medio de rápida disgregación del comprimido.



Entre estos tenemos:

- a. Almidón químicamente modificado.
- b. Alginato.
- c. Celulosa.
- d. Almidón.
- e. Croscarmelosa sódica.

✓ **Lubricantes:** Ayudan al llenado de la matriz, pueden ser lubricantes, deslizantes, antifricción, antiadherente; éstos evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y matrices, facilitando la operación de compresión.

Las sustancias lubricantes son:

- a. Talco.
- b. Ácido esteárico.
- c. Benzoato de Sodio.
- d. Lauril sulfato de sodio.
- e. Polietilenglicol 6000 N.F.
- f. Estearatos metálicos.
- g. Aceite vegetal hidrogenado.

✓ **Deslizantes:**

- a. Almidón de maíz.
- b. Carbosil.
- c. Aerosil.
- d. Syloid.
- e. Talco.

✓ **Antiadherentes:** Cualquier sustancia que impide que un material se adhiera así mismo o a otro, puede ser en forma de polvo seco, suspensión o disolución.



Entre ellos están:

- a. Lauril sulfato de sodio.
- b. Estearato.
- c. Syloid.
- d. Carbosil.
- e. Talco.
- f. Almidón de maíz.

✓ **Colorantes:** Tienen la finalidad de mejorar el aspecto del comprimido y distinguir un producto de otro. Generalmente son pigmentos sintéticos, algunos son lacas, otros de origen natural.

Entre ellos tenemos:

- a. Anaranjado, derivado del amarillo sunset.
- b. Azul, derivado de indigotina.
- c. Rojos, derivados de eritrosina.
- d. Amarillos, derivados de riboflavina.

✓ **Saborizantes y Aromatizantes:** Se utilizan para enmascarar el sabor y olor de la formulación, en comprimidos para disolverse en la boca o que son masticables. Generalmente se utilizan aceites esenciales con diferentes aromas.

Los más empleados son:

- a. Derivados de los fenoles (mentol, timol, eugenol).
- b. Aldehídos aromáticos (esencias frutales).



- **Características de los excipientes:**

- a. Ser fácilmente digeribles.
- b. Presentar buena capacidad de compresión.
- c. Ser química y fisiológicamente inertes.
- d. Tener sabores tolerables.
- e. Ser baratos.

- **Criterios para elegir un excipiente:**

- a. Equilibrio de humedad.
- b. Neutralidad (acidez-basicidad).
- c. Poder absorbente.
- d. Solubilidad en agua.

- **Alteraciones de los comprimidos:**

A pesar que los comprimidos son formas farmacéuticas muy estables algunas sufren alteraciones tales como:

1. **Oxidaciones:** Se observan coloraciones amarillas en los comprimidos, debido al excipiente la mayoría de las veces.
2. **Hidrólisis:** Ésta es causada por el exceso de humedad lo cual provoca el desdoblamiento de la molécula.
3. **Pérdida de los componentes volátiles:** Determinados compuestos de los comprimidos se volatilizan, por lo que se recomienda utilizar agentes absorbentes en la preparación, así como el acondicionamiento en frascos impermeables.



- **Ensayos de los comprimidos:**

Los ensayos de tabletas se efectúan como ensayos de calidad para comprobar que éstas se ajustan a las normas y corresponden a las especificaciones de la Farmacopea, verificando el desarrollo de normas óptimas para su fabricación.

Los ensayos realizados a los comprimidos son los siguientes:

- ✓ **Aspecto externo:**

Este ensayo nos permite comprobar si todas las tabletas presentan la forma indicada en las prescripciones estandarizadas, normalizadas, o señaladas en la USP XXV y que se ajustan a las medidas de tamaño ahí indicadas. Otras comprobaciones conciernen el estado de su superficie, lo que requiere su inspección bajo una lupa. En el aspecto externo se evalúan: Olor, sabor, tamaño, textura y color.

- ✓ **Uniformidad de Peso:**

Los requerimientos de la USP XXV en lo que se refiere a la variación de peso, se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con unos márgenes preestablecidos de pesos.

El procedimiento es el siguiente: Se pesan individualmente 20 unidades escogidas al azar y se determina la masa media. La masa individual de no más de 2 unidades se puede desviar de la masa media en un porcentaje más elevado que el establecido, pero la masa de ninguna puede desviarse en más del doble de este porcentaje.



✓ <b>Peso Promedio.</b>	✓ <b>Porcentaje de Desviación permitido.</b>
130 mg o menos	10%
Más de 130 mg hasta 324 mg	7.5%
Más de 324 mg	5%

✓ **Uniformidad de Contenido:**

El ensayo de uniformidad de contenido de los preparados farmacéuticos está basado en el ensayo de los contenidos individuales de los ingredientes activos, para determinar si éstos están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje del contenido de la muestra.

Esta prueba exige un análisis individual de 10 comprimidos los cuales se pulverizan y deberán tener el 85–115% de fármaco declarado en el marbete. Si uno de ellos sale fuera de este margen pero se mantiene en los límites del 75-125%, el ensayo se continuará con 20 comprimidos más, los cuales deberán quedar dentro del intervalo de tolerancia para que el lote sea aceptado.

✓ **Dureza ( Resistencia mecánica):**

El concepto de estabilidad mecánica designa a las propiedades de las tabletas que puedan ser debidas a su naturaleza física. En particular se refieren a la resistencia que presentan frente a la presión, la tracción, los golpes, la torsión, la rotura, la agitación, la abrasión y la caída.

La caracterización de la estabilidad mecánica es necesaria para poder garantizar que las tabletas permanecerán indemnes ante el efecto que supone su agitación y transporte.



Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión se ejercen sobre ellos una fuerza diametral mediante ciertos dispositivos denominados durómetros. Generalmente se ensayan 10 muestras y los resultados se reflejan en Newtons (N).

✓ **Friabilidad:**

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

Se realiza mediante la ayuda de un friabulador el cual consta simplemente de un tambor transparente provisto de láminas dispuestas en la periferia del tambor y accionado por un motor que asegure una velocidad de rotación de 25 rpm.

El ensayo consiste en pesar individualmente 10 comprimidos despolvados y se calcula el peso medio tomando este valor como peso inicial. Se introducen en el tambor las 10 tabletas y se someten a la abrasión por 5 minutos a 20 rpm. Finalmente se pesan los comprimidos tomándose como peso final. Se calcula el porcentaje de desgaste aplicando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$$

Donde:

Pi: Peso inicial promedio de los comprimidos.

Pf: Peso final promedio de los comprimidos.

La pérdida debe ser menor del 1% para garantizar una buena resistencia de los comprimidos.



✓ **Desintegración:**

La desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más que residuos insolubles de la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable.

Esta prueba se realiza en un aparato de desintegración, el cual está compuesto de un cestillo que contiene 6 tubos de vidrio verticales.

En cada tubo se coloca un comprimido y sobre él un disco de plástico, cuya misión es ejercer una ligera presión que ayuda a simular el contacto del comprimido con la mucosa e impide que éste flote en el momento del descenso del cestillo, generalmente el solvente utilizado es agua a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  o bien el líquido especificado en la monografía respectiva.

El aparato se pone en movimiento oscilante vertical y desplazamientos (ascendentes/descendentes), los cuales simulan a los movimientos peristálticos por un tiempo determinado. Todos los comprimidos deben desintegrarse completamente, si no sucede así con 1 ó 2 de las muestras, repetir la prueba con 12 comprimidos; de un total de 18 comprimidos ensayados cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

✓ **Disolución:**

Este ensayo evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución a una temperatura adecuada, en un medio preestablecido bajo condiciones controladas. Este ensayo es útil para controlar la forma farmacéutica sólida y predecir la eficacia terapéutica de ésta. El aparato utilizado según la USP XXV consiste en 6 cilindros de una hélice cada uno, estos cilindros se sumergen en un baño de agua a  $37^{\circ}\text{C}$  con 500 ml de agua destilada aproximadamente u otro disolvente, luego se colocan las tabletas



en dicho cilindro a 50 rpm durante un tiempo de 30 minutos, al finalizar este proceso se toman pequeñas alícuotas para posterior análisis y calcular la concentración real.

✓ **Perfil de Disolución:**

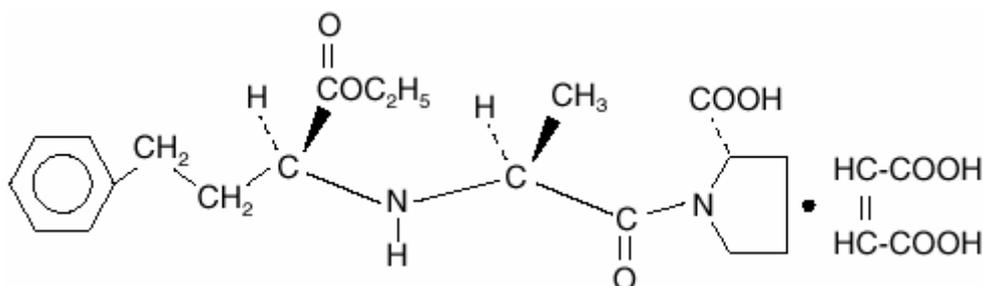
Este consiste en evaluar diversos tiempos de muestreos, para establecer la velocidad de disolución. Los perfiles de disolución entre un medicamento de referencia y el de prueba, se diseñan y se llevan a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, que una vez que muestran comportamientos semejantes en relación a la velocidad de disolución, probablemente tendrán una biodisponibilidad comparable.

• **Estudio de Pre-Formulación:**

✓ **Fármacoficha:**

1. **Nombre del Principio Activo:** Maleato de Enalapril.

2. **Estructura Química:**



3. **Peso molecular:** 492.53

4. **Nombre Genérico:** Enalapril

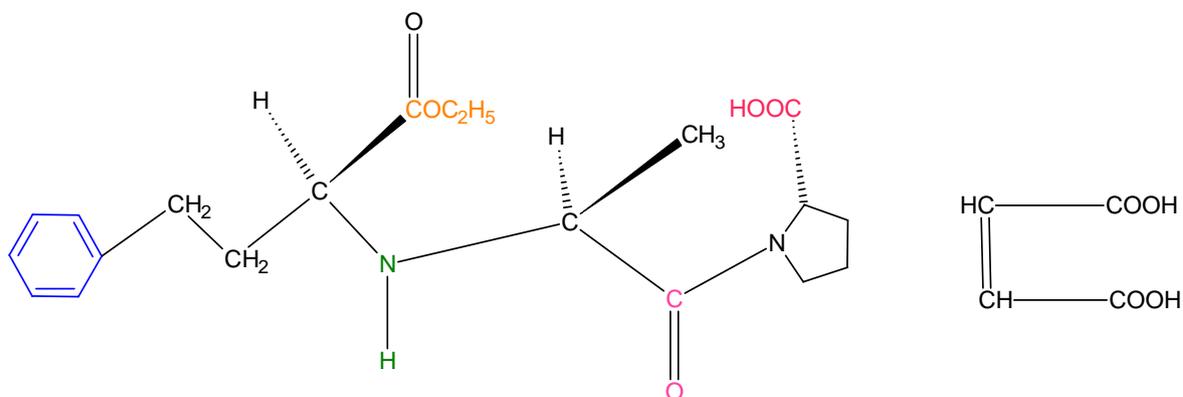
5. **Nombre de la Patente:** Renitec®



6. **Nombre Químico:** (Z)-2-butenedioato (1:1) de (S)-1-[N-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina.
7. **Formas de presentación disponibles:** Tabletas: 5mg, 10mg, 20mg
8. **Fórmula Empírica:**  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$
9. **Propiedades Organolépticas:** polvo cristalino blanco o casi blanco, olor característico, insípido.
10. **Propiedades Físico-Químicas:** Polvo estable en aire seco, escasamente soluble en agua, soluble en etanol y muy soluble en metanol y en dimetilformamida, se hidroliza gradualmente en condiciones de humedad a Enalaprilat.
11. **pKa:** 3.0
12. **pH:** 2.6
13. **Punto de Fusión:** 144° C.
14. **Pérdida por Secado:** No mayor del 1.0% de su peso.
15. **Almacenamiento:** Envases herméticos protegidos de la humedad.



✓ **Estabilidad:**



**Grupos Funcionales principales:**

$C_6H_5$  (Anillo Aromático).

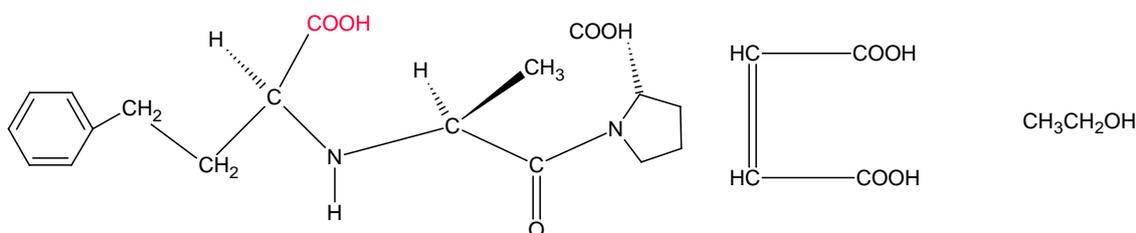
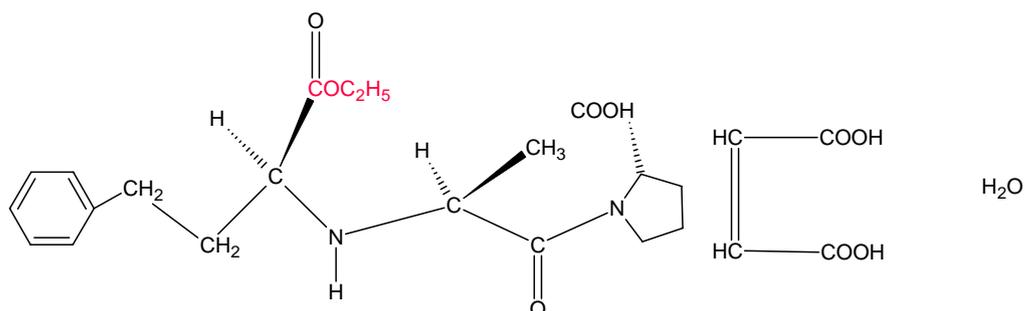
$COC_2H_5$  (Éster).

N-H (Amina).

C=O (Cetona).

COOH (Carboxilo).

El Maleato de Enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, es un profármaco altamente potente, pero a su vez inestable en lugares húmedos dando lugar a la hidrólisis. La reacción de degradación puede ser ácida o básica y ocurre en un intervalo de pH de 6.5 a 7.5. El alcohol etílico y el ácido carboxílico son formados durante la hidrólisis. La inestabilidad de la molécula se minimiza al evitar contacto con el agua. La cinética y mecanismo de hidrólisis son afectados por la ionización del grupo éster  $COC_2H_5$ .



### ✓ Relación Estructura-Actividad:

Es necesario un sustrato de Maleato de Enalapril para el tratamiento de la Hipertensión y de las afecciones cardíacas; debe tratarse de un compuesto barato, fácil de conseguir, libre de toxicidad grave y no irritante en el tracto gastrointestinal. El compuesto más sencillo con actividad hipotensora es el metabolito Enalaprilat, el grupo éster presente en la estructura es necesario para su actividad.

### ✓ Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: El Enalapril Maleato administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. En base a la recuperación urinaria, la absorción de Enalapril a partir de la administración oral de Enalapril Maleato, es de



aproximadamente un 60%. Tras la absorción, el Enalapril se hidroliza rápida y extensamente a Enalaprilato, un potente inhibidor del enzima Convertidora de Angiotensina.

Las concentraciones plasmáticas máximas de Enalaprilato se alcanzan entre tres y cuatro horas después de la administración de una dosis oral de Enalapril Maleato. Los componentes principales en la orina son Enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis administrada, y Enalapril inalterado. Excepto por su conversión a Enalaprilato no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa.

La curva de concentración sérica de Enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión al ECA. El Enalaprilato no presenta una gran unión a proteínas exceptuando la ECA.

En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de Enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día tras la administración de Enalapril Maleato. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal no afecta la absorción de Enalapril Maleato. La magnitud de absorción y de hidrólisis de Enalapril es similar para todas las dosis terapéuticas recomendadas.

Distribución: Enalapril Maleato atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación: Excepto por la conversión a Enalaprilato, no hay evidencias de metabolismo significativo del Enalapril.

Eliminación: La excreción de Enalaprilato es principalmente renal. Los componentes principales en la orina son Enalaprilato, que representa



aproximadamente un 40% de la dosis administrada, y Enalapril inalterado.

La semivida efectiva para la acumulación de Enalaprilato, tras la administración de dosis repetidas de Enalapril Maleato por vía oral, es de 11 horas. Al monitorizar los niveles plasmáticos durante 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas.

Características en los pacientes: El Enalaprilato puede eliminarse de la circulación por hemodiálisis.

✓ **Propiedades Farmacodinámicas:**

Enalapril Maleato es un inhibidor del enzima Convertidora de la Angiotensina. La enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II (agente vasopresor).

Tras la absorción, el Enalapril se hidroliza a Enalaprilato que inhibe el ECA. La inhibición del ECA supone una disminución plasmática de Angiotensina II, que provoca un aumento en la actividad de la Renina plasmática (debido a la eliminación de la retroalimentación negativa de la liberación de Renina), y una disminución en la secreción de Aldosterona.

La ECA es idéntica a la Quinasa II. Así, Enalapril puede también bloquear la degradación de Bradiquinina, un potente péptido vasopresor. Sin embargo, todavía no está clara la importancia de este aspecto en los efectos terapéuticos del Enalapril.

Aunque se cree que el principal mecanismo hipotensor del Enalapril se basa en la inhibición del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, que



juega un papel muy importante en la regulación de la presión arterial, sus efectos antihipertensivos son evidentes incluso en pacientes con hipertensión hiporeninémica.

La administración de Enalapril a pacientes con hipertensión resulta en una reducción de la presión arterial, tanto en decúbito como en posición ortostática, sin un incremento significativo en la frecuencia cardíaca.

Los síntomas de hipotensión postural son poco frecuentes. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento no se ha asociado con un aumento rápido de la presión. No se ha detectado una disminución en la respuesta durante el tratamiento a largo plazo.

La inhibición efectiva de la actividad del ECA suele ocurrir entre dos y cuatro horas después de la administración de una dosis de Enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inicia al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de la presión ocurre cuatro a seis horas después de la administración.

La duración del efecto es dependiente de la dosis, pero a las dosificaciones recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen al menos durante 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca.



Tras la administración de Enalapril Maleato se detectó un aumento del flujo sanguíneo renal, pero no cambió el índice de filtración glomerular. No hubo indicios de retención de sodio o agua.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con digitálicos y diuréticos, la dosis de Enalapril Maleato se asocia a disminuciones de la resistencia periférica y de la presión arterial.

El gasto cardíaco aumentó, mientras que la frecuencia (que suele estar elevada en la insuficiencia cardíaca) disminuyó.

También descendió la presión capilar pulmonar de enclavamiento. Mejoraron la severidad de la insuficiencia cardíaca valorada según los criterios de la NYHA (New York Heart Association) y la tolerancia al esfuerzo; y estos efectos se mantuvieron durante el tratamiento crónico. En pacientes con insuficiencia cardíaca de leve a moderada, el Enalapril Maleato retrasó la progresión de la dilatación cardíaca y la insuficiencia cardíaca (valorada como disminución del volumen ventricular izquierdo, volumen sistólico y diastólico y mejora de la fracción de eyección).

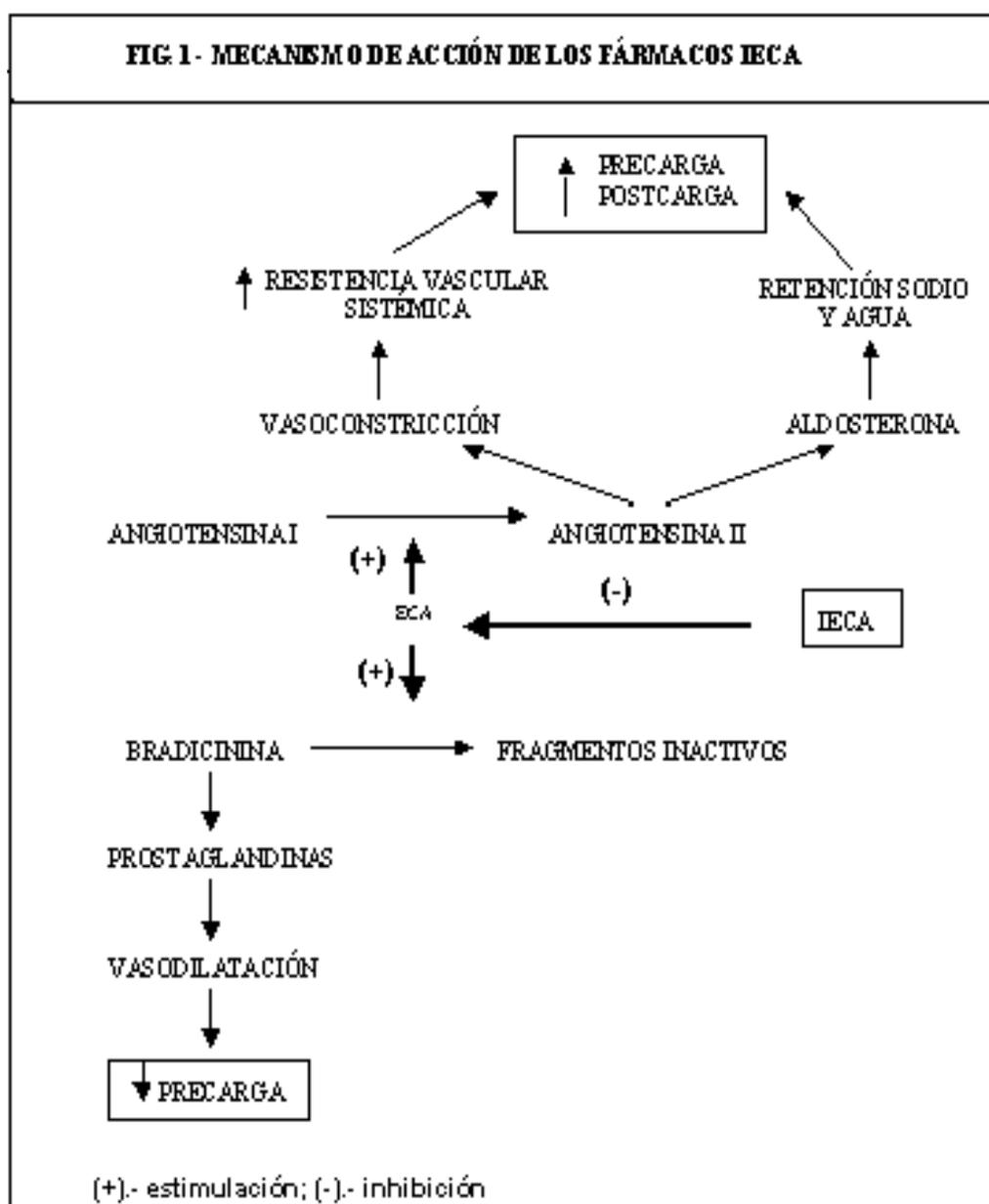
✓ **Farmacocinética y Farmacodinamia:**

En una síntesis simplista puede aceptarse que la principal acción farmacológica de los fármacos IECAs, se deriva de su capacidad de inhibición (de la ECA), lo que se traduce en el organismo, en una disminución de los niveles de Angiotensina II y un incremento en la actividad de Bradicinina (fig. 1).

Todo ello provoca a nivel hemodinámico, un efecto de reducción de la resistencia vascular periférica, con vasodilatación tanto arteriolar como



venular, que ocasiona finalmente una caída significativa de la presión arterial sistémica y proporciona, en el caso de que exista un fallo cardíaco congestivo, una mejoría de la función de bomba del corazón, con aumento del volumen de expulsión y del gasto cardíaco, al reducirse tanto el factor de precarga como el de postcarga.





Adicionalmente, producen también un aumento en el flujo plasmático renal, por disminución de su resistencia vascular, pero sin incrementar la filtración glomerular, debido a que la vasodilatación que originan, es mayor en el territorio de la arteriola eferente que en el de la aferente, lo que tiene una importancia capital para poder explicarse ciertos efectos adversos que inducen, como se reflejará en la sección correspondiente.

Este comportamiento farmacológico es cualitativamente idéntico para todos los fármacos del grupo, existiendo diferencias entre ellos sólo en el orden cuantitativo, es decir, en la potencia para inhibir al enzima, sin que ello comporte por otra parte, en la práctica clínica, en la que se utilizan a dosis equipotentes distintos niveles de eficacia terapéutica. Antes, al contrario, hay que destacar que no existen al respecto diferencias de carácter significativo.

Únicamente puede resaltarse como hecho diferenciador en este sentido, el efecto vasodilatador adicional no dependiente de la inhibición de la ECA, que se atribuye en algunos trabajos de experimentación animal, a los medicamentos que contienen un grupo sulfhidrilo, como ligando del zinc.

Parece ser que tales grupos sulfhidrilo, estimulan particularmente, la producción de prostaglandinas de acción vasodilatadora. De confirmarse esta hipótesis en clínica humana, ello potencialmente podría representar una mayor eficacia terapéutica para este tipo de sustancias, en comparación con las demás.



✓ **Indicaciones Terapéuticas de Enalapril:**

El Maleato de Enalapril está indicado en el tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y de la hipertensión renovascular. Puede emplearse como tratamiento de inicio sólo ó conjugado con otros Agentes Antihipertensivos, especialmente Diuréticos.

El Maleato de Enalapril también puede utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca sintomática, en pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda reducida (fracción de eyección ventricular izquierda inferior o igual al 35%).

✓ **Contraindicaciones:**

· Estenosis bilateral de la arteria renal, o unilateral en pacientes con un sólo riñón.

· Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a otros IECAs.

· Antecedentes de edema angioneurótico relacionado con tratamientos previos con inhibidores del ECA, edema angioneurótico hereditario o idiopático.

· Estenosis mitral o aórtica con repercusión hemodinámica o cardiomiopatía hipertrófica.

· Lactancia y Embarazo.

· El uso concomitante de Enalapril Maleato con membranas de alto flujo de poli (acrilonitrilo, sodio-2-metilalil-sulfonato) para diálisis,



conlleva riesgo de reacciones anafilácticas (reacciones de hipersensibilidad e incluso shock). Por ello, esta combinación debe evitarse o bien utilizando otros fármacos (no IECAs) para el tratamiento de la hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, o utilizando otras membranas para diálisis.

✓ **Reacciones Adversas:**

Los siguientes efectos adversos se han observado en tratamientos con Enalapril Maleato u otros IECAs:

Sistema cardiovascular:

Ocasionalmente, puede producirse hipotensión grave tras el inicio del tratamiento o al incrementar la dosis de Enalapril Maleato y/o Diurético. Esto se produce especialmente en ciertos grupos de riesgo, pacientes con deficiencia en sales o líquidos (tras terapia diurética), insuficiencia cardíaca e hipertensión grave o renal. Pueden aparecer síntomas como mareos, debilidad, visión reducida, raramente acompañada de pérdida de conciencia (síncope). Durante el tratamiento con IECA y en asociación con una disminución pronunciada de la presión arterial, se han comunicado casos individuales de taquicardia, palpitaciones, arritmia, dolor torácico, angina de pecho, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y accidente vascular cerebral.

Riñones: Puede producirse o intensificarse una insuficiencia renal. En casos aislados se ha comunicado insuficiencia renal aguda. Se ha observado proteinuria, en parte con deterioro simultáneo de la función renal.



Sistema respiratorio: Ocasionalmente, tos seca, dolor de garganta, ronquera y bronquitis. Raramente pueden aparecer disnea, sinusitis, rinitis, broncoespasmo/asma, infiltración pulmonar, estomatitis, glositis y sequedad de boca. En casos individuales, se ha comunicado de edemas angioneurótico con afectación de las vías respiratorias altas que ha causado obstrucción respiratoria fatal.

Tracto gastrointestinal / hígado: Ocasionalmente náuseas, dolor abdominal e indigestión. Raramente pueden producirse vómitos, diarrea, estreñimiento y pérdida de apetito. En raras ocasiones los IECAs se han asociado a un síndrome de ictericia colestática, necrosis hepática fulminante y muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. En los pacientes bajo tratamiento con IECAs que desarrollen ictericia, el tratamiento debe suspenderse y los pacientes deben ser médicamente monitorizados.

Se han descrito casos individuales de disfunción hepática, hepatitis, insuficiencia hepática, pancreatitis e íleo en relación con la terapia con IECAs.

Capilares dérmicos: Ocasionalmente pueden producirse reacciones dérmicas alérgicas como rash cutáneo, raramente prurito, urticaria y edema angioneurótico facial, labial y/o en extremidades.

En casos aislados se han descrito reacciones alérgicas graves como pénfigo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Las reacciones cutáneas pueden estar acompañadas de fiebre, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o incremento en los niveles de anticuerpos antinucleares.



En caso de sospecha de reacciones dérmicas graves, debe consultarse inmediatamente al médico y debe finalizarse el tratamiento con Enalapril Maleato. Durante el tratamiento con IECAs se han observado casos individuales de cambios dérmicos tipo psoriasis, fotosensibilidad, enrojecimiento, diaforesis, alopecia y exacerbación de la enfermedad de Raynaud.

Sistema nervioso: Ocasionalmente se han descrito cefalea y cansancio. Raramente somnolencia, depresión, alteraciones del sueño, impotencia, neuropatía periférica con parestesias, alteraciones del equilibrio, calambres musculares, nerviosismo, confusión, tinnitus, visión borrosa, alteraciones y pérdida transitoria del sentido del gusto.

Parámetros bioquímicos (sangre, orina): Ocasionalmente pueden producirse descensos en la hemoglobinemia, hematocrito, y en el conteo de leucocitos o plaquetas. Raramente se han comunicado casos de anemia, trombocitopenia, neutropenia o eosinofilia, y casos aislados de agranulocitosis o pancitopenia, especialmente en pacientes con alteración de la función renal, enfermedad del colágeno o tratamiento concomitante con Alopurinol, Procainamida o ciertos Agentes Inmunosupresores.

En pacientes con deficiencia congénita de Glucosa-6-fosfato Deshidrogenasa (G-6-PDH) se han comunicado casos individuales de anemia hemolítica.

Raramente aparecen incrementos en la creatinina sérica, urea y potasio con la reducción respectiva de la concentración sérica de sodio, en especial en caso de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca grave e



hipertensión renovascular. Se ha observado hipercalcemia en pacientes con diabetes mellitus.

En algunos casos puede incrementarse la proteinuria. En casos aislados se han comunicado incrementos de enzimas hepáticas y bilirrubina sérica.

Consideraciones: Los parámetros bioquímicos anteriormente mencionados deben analizarse antes de iniciar el tratamiento con Enalapril Maleato y de forma regular a lo largo del mismo.

En especial, en la fase inicial del tratamiento y en pacientes de alto riesgo (pacientes con insuficiencia renal, en enfermedad del colágeno) así como en pacientes en tratamiento concomitante con Agentes Inmunosupresores o Citostáticos, Alopurinol o Procainamida, deben monitorizarse los electrolitos y la concentración de creatinina séricos, así como realizarse una analítica sanguínea completa.

Debe realizarse un recuento leucocitario inmediato a los pacientes que experimenten síntomas como fiebre, inflamación de nódulos linfáticos y/o dolor de garganta durante el tratamiento con Enalapril Maleato.

**✓ Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

Asociaciones no recomendadas:

Los efectos derivados del potasio pueden verse potenciados con Diuréticos ahorradores de Potasio, en especial en pacientes con disfunción renal.



Diuréticos ahorradores de Potasio o Suplementos de Potasio: Los inhibidores del ECA atenúan la pérdida de potasio inducida por los Diuréticos.

Los Diuréticos ahorradores de Potasio como Espironolactona, Triamtereno, o Amilorida, los suplementos de Potasio o los substitutivos de la sal conteniendo Potasio pueden provocar incrementos significativos en el potasio sérico. Si el uso concomitante está indicado debido a una hipocalemia documentada, se utilizarán con precaución y el potasio sérico se monitorizará frecuentemente.

Asociaciones a utilizar precaución:

El Cloruro de sodio reduce la presión arterial y el efecto beneficioso de Enalapril Maleato sobre los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Los agentes antihipertensivos, y en especial los Diuréticos, incrementan el efecto hipotensor del Enalapril Maleato.

Litio: Como otros tratamientos con fármacos que secretan sodio, el aclaramiento de Litio puede estar disminuido. Por consiguiente, los niveles séricos de Litio deben ser cuidadosamente monitorizados en caso de administración concomitante de Enalapril y Sales de Litio.

Anestésicos / Narcóticos / Hipnóticos: Mayor descenso de la presión arterial (por ello debe informarse al anestesista del tratamiento con Enalapril Maleato). Puede producirse hipotensión postural con el uso concomitante de fármacos Narcóticos o Antipsicóticos.



Se ha detectado un mayor riesgo de leucopenia con la administración concomitante de Alopurinol, Agentes Citostáticos o Inmunosupresores, Corticosteroides sistémicos o Procainamida.

Antidiabéticos orales (Sulfonil ureas /Biguanidas), Insulina: Los IECAs pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la medicación antidiabética, en particular durante las primeras semanas de terapia combinada. Debe intensificarse la monitorización de la glucemia.

Baclofeno: Incrementa la actividad antihipertensiva. En caso necesario deberá realizarse una monitorización de la presión arterial con el ajuste de la dosis.

Diuréticos no ahorradores de Potasio (Tiazidas y Diuréticos de asa): Tras el inicio del tratamiento con Enalapril puede producirse una hipotensión excesiva en pacientes con tratamiento diurético y en especial en aquellos con deficiencia salina y/o hipovolemia.

El riesgo de hipotensión puede paliarse mediante la interrupción de la terapia con Diuréticos, incrementando la volemia o la ingesta de sales antes del inicio de la terapia con Enalapril y empezando el tratamiento con dosis bajas de Enalapril que se incrementarán, en caso necesario, con precaución.

Asociaciones a considerar:

Antiinflamatorios no Esteroides: Estos fármacos pueden reducir el efecto hipotensor de los IECAs. Se han detectado interacciones farmacodinámicas negativas entre Enalapril e Indometacina y Sulindac.



Estos fármacos provocan además un incremento en el potasio sérico y una disminución de la función renal.

Antiácidos: Pueden reducir la biodisponibilidad de los IECAs.

Alcohol: Los IECAs incrementan el efecto del alcohol. El alcohol potencia el efecto hipotensor de los IECAs. Los Simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECAs. Los pacientes deben monitorizarse para asegurar que se está obteniendo el efecto terapéutico deseado.

✓ **Embarazo y Lactancia:**

Enalapril Maleato no debe ser utilizado durante el embarazo. Una vez se ha confirmado el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Enalapril en cuanto sea posible, a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando son administrados a embarazadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Su uso durante este período se ha asociado con daños fetales y neonatales como hipotensión, insuficiencia renal, hipercalemia y/o hipoplasia craneal en el neonato. También se ha descrito oligohidramnios, que representa probablemente una disminución de la función renal del feto y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar en el feto.

Se desconoce si la exposición intra útero a IECAs limitada al primer trimestre, puede afectar negativamente el desarrollo del feto. En los casos



extremadamente raros en los que el tratamiento con IECAs se considere esencial durante el embarazo, deben realizarse exámenes seriados con ultrasonidos para evaluar el medio intraamniótico.

Si se detectara oligohidramnios debe suspenderse el tratamiento con Enalapril a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre.

No obstante, médicos y pacientes deben ser advertidos que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto haya sufrido daño irreversible.

También se han comunicado retraso en el crecimiento intrauterino, nacimiento prematuro, permeabilidad del ductus arteriosus y muerte fetal, aunque no queda clara la relación de estos efectos con la terapia de inhibición del ECA o con la enfermedad materna subyacente.

Tras el nacimiento, los niños de madres que hayan tomado Enalapril deben ser observados estrechamente con relación a hipotensión, oliguria e hipercalemia. Enalapril atraviesa la barrera placentaria y puede eliminarse de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y, teóricamente, puede ser eliminado por exanguinotransfusión.

Enalapril y Enalaprilato pueden detectarse en la leche humana. Debe tenerse precaución si se administra Enalapril a una madre lactante.



✓ **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:**

No hay estudios sobre el efecto de este fármaco en la capacidad de conducir. Al conducir vehículos o utilizar maquinaria debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga.

✓ **Posología y Forma de Administración:**

Advertencia:

En pacientes de riesgo elevado (pacientes con deficiencia salina y/o hipovolemia, como tras diálisis, vómitos, diarrea, terapia diurética, pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión grave o renal) puede producirse una hipotensión excesiva tras la primera dosis. El inicio del tratamiento requiere, siempre que sea posible, la corrección de la hipovolemia y/o de la deficiencia salina, la interrupción de cualquier terapia preexistente con Diuréticos, durante los dos o tres días previos al inicio de la terapia de inhibición del ECA, o la reducción de la dosis de Diuréticos y el inicio del tratamiento con una dosis única baja de 2.5 mg de Enalapril Maleato por la mañana.

Tras la primera administración y siempre que se incremente la dosis de IECA y/o Diurético, los pacientes con riesgo elevado de sufrir hipotensión aguda grave deben monitorizarse, preferiblemente en un hospital, y durante tanto tiempo como se estime necesario para obtener el efecto máximo esperado (generalmente un mínimo de 8 horas). Esto también es de aplicación a pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en los que una hipotensión excesiva podría desencadenar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.



En pacientes con hipertensión maligna o insuficiencia cardíaca grave, el inicio de la terapia y los ajustes de dosis deben realizarse en un centro hospitalario.

La pauta posológica recomendada es la siguiente:

Hipertensión:

El tratamiento debe iniciarse con 5 mg al día (2.5 mg en caso de terapia concomitante con Diuréticos). La dosis debe ajustarse para obtener un control óptimo de la presión arterial. La dosis habitual de mantenimiento es de 10-20 mg (administrados una vez al día o en dosis repartidas) pero pueden utilizarse dosis de hasta 40 mg una vez al día ó 20 mg dos veces al día.

Insuficiencia cardíaca/ disfunción ventricular izquierda asintomática:

Enalapril Maleato puede administrarse como tratamiento adicional a una terapia preexistente con Diuréticos y Digitálicos. La dosis inicial es de 2.5 mg de Enalapril Maleato por la mañana.

Los incrementos de dosis deben ser graduales y reflejar la respuesta individual del paciente al tratamiento. El rango de dosis recomendado es de 2.5 a 20 mg al día administrados en dosis repartidas; no debe sobrepasarse la dosis máxima de 20 mg de Enalapril Maleato al día.



Posología en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina entre 30-80 ml/min:

La dosis inicial es de 2.5 mg de Enalapril Maleato por la mañana.

La dosis habitual de mantenimiento es de 5-10 mg de Enalapril Maleato al día. No debe sobrepasarse la dosis máxima de 20 mg de Enalapril Maleato al día.

Aclaramiento de creatinina <30 ml/min y diálisis:

La dosis inicial es de 2.5 mg de Enalapril Maleato al día. La dosis habitual de mantenimiento es de 5 mg de Enalapril Maleato al día. No debe sobrepasarse la dosis máxima de 10 mg de Enalapril Maleato al día.

El Enalapril es dializable. Los pacientes sometidos a diálisis deben recibir la dosis habitual de Enalapril una vez realizado el procedimiento.

Los días que los pacientes no sean dializados la dosis debe ajustarse a la respuesta de la presión arterial.

Los comprimidos de Enalapril Maleato pueden tomarse independientemente de las comidas, pero deben ingerirse con una cantidad suficiente de líquido. La dosis diaria se toma habitualmente como dosis única por la mañana, pero también puede tomarse en dos dosis repartidas (mañana y noche).



✓ **Advertencias y Precauciones especiales de empleo:**

Se recomienda que los pacientes tratados con varios Diuréticos o a dosis elevadas (>80 mg de Furosemida), los pacientes con hipovolemia, hiponatremia (sodio sérico <130 mmol/l), hipotensión preexistente, insuficiencia cardíaca inestable, insuficiencia renal (creatinina sérica >150mmol/l), terapia vasodilatadora a dosis elevadas y pacientes de 70 ó más años de edad se recomienda iniciar el tratamiento con Enalapril en un centro hospitalario.

Hipotensión: El Enalapril Maleato puede causar una disminución muy importante en la presión arterial, en especial, tras la primera dosis. La hipotensión sintomática es rara en pacientes con hipertensión no complicada, y es más frecuente en pacientes con depleción de volumen o de electrolitos debido a terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. Se han comunicado casos, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, con o sin insuficiencia renal asociada.

Esta hipotensión es más probable en pacientes en tratamiento con dosis altas de Diuréticos de asa, con hiponatremia o con insuficiencia funcional renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y preferiblemente en un hospital, a dosis bajas, valoración cuidadosa y control simultáneo de la función renal así como de los niveles de potasio sérico.

Si es posible, el tratamiento con Diuréticos debe interrumpirse temporalmente. Estas consideraciones también afectan a pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular en los que una



hipotensión excesiva podría resultar en un infarto de miocardio o en un accidente cerebrovascular.

En caso de que aparezca hipotensión, el paciente debe colocarse en posición supina y puede ser necesario restaurar la normovolemia por vía oral o intravenosa. Puede ser necesaria la administración de Atropina para el tratamiento de la bradicardia asociada. La aparición de hipotensión tras la primera dosis no significa que no deba valorarse cuidadosamente la dosis una vez conseguido el tratamiento efectivo. Si la hipotensión no aguda en pacientes con insuficiencia cardíaca se convierte en sintomática, puede ser necesario reducir la dosis y/o interrumpir el tratamiento diurético y/o el tratamiento con Enalapril.

Si es posible, la terapia diurética debe interrumpirse durante los dos o tres días previos al inicio de la terapia con Enalapril.

Hipertensión renovascular / Estenosis de la arteria renal: Existe un riesgo incrementado de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando se administra Enalapril Maleato a pacientes con hipertensión renovascular y estenosis bilateral preexistente en la arteria renal o con estenosis de la arteria renal y un sólo riñón.

El tratamiento diurético puede ser un factor coadyuvante. La pérdida de función renal puede producirse con solo ligeras alteraciones en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis renal unilateral. En estos pacientes el tratamiento debe iniciarse en un hospital bajo estrecha supervisión médica, a dosis bajas y ajuste cuidadoso de la dosis.

Durante las primeras semanas de tratamiento debe interrumpirse la terapia diurética y monitorizarse la función renal.



En caso de sospecha de estenosis de la arteria renal, debe realizarse una renografía antes de iniciar el tratamiento. Enalapril puede utilizarse antes de la cirugía o cuando el tratamiento quirúrgico no está indicado.

Alteración de la función renal: Enalapril debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que pueden requerir una dosis menor o menos frecuente. Se han comunicado casos de insuficiencia renal en relación con Enalapril, sobretodo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Si la insuficiencia renal asociada al tratamiento con Enalapril se diagnostica de forma precoz y se trata de forma adecuada es, en general, reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin enfermedad renal preexistente aparente, han desarrollado incrementos de la urea y la creatinina séricas durante la administración concomitante de Enalapril y un Diurético.

En este caso, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento con Enalapril/Diuréticos y debe considerarse la posibilidad de una estenosis subyacente de la arteria renal.

Transplante de riñón: No hay experiencia con relación a la administración de Enalapril Maleato en pacientes que han sufrido recientemente un transplante de riñón. Por ello, no se recomienda el tratamiento con Enalapril Maleato en estos casos.

Pacientes hemodializados: La utilización concomitante de Enalapril Maleato con membranas de alto flujo de poliacrilonitrilo (sodio-2-metilalil-sulfonato), durante la diálisis, conlleva el riesgo de reacciones anafilácticas (desde reacciones de hipersensibilidad hasta shock



anafiláctico). Los primeros síntomas de esta anafilaxia son edema facial, rubor, hipotensión y disnea en los primeros minutos tras iniciar la hemodiálisis. Se recomienda utilizar membranas alternativas en la diálisis u otro fármaco antihipertensivo (excluyendo otros IECAs) para el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca

**Hipercalemia:** Puede producirse hipercalemia durante el tratamiento con Enalapril Maleato, especialmente en caso de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. En general, no se recomiendan suplementos de potasio ni Diuréticos ahorradores de potasio ya que podrían ocasionar incrementos significativos del potasio sérico. En caso que se considere conveniente el uso concomitante de alguno de los agentes mencionados, debe realizarse conjuntamente una monitorización frecuente del potasio sérico.

**Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden, en general, a los antihipertensivos cuyo mecanismo de acción está basado en la inhibición del sistema Renina-Angiotensina. Por ello, el uso de Enalapril Maleato no se recomienda en estos casos.

**Proteinuria:** En raras ocasiones, y en especial en pacientes con alteración preexistente de la función renal o en aquellos tratados con dosis relativamente elevadas de Enalapril Maleato, puede aparecer proteinuria. En pacientes con proteinuria clínicamente relevante (más de 1 g/día), únicamente debe administrarse Enalapril Maleato tras un examen crítico y cuidadoso de la relación riesgo beneficio y conjuntamente con monitorización regular de parámetros clínicos y bioquímicos.



Niños: No se recomienda el tratamiento con Enalapril Maleato en niños dado que su eficacia y seguridad no han sido establecidas.

Ancianos: Algunos pacientes ancianos pueden mostrar una mayor respuesta a los inhibidores ECA que los pacientes jóvenes. En pacientes mayores de 65 años se recomienda la administración de dosis iniciales bajas (2.5mg de Enalapril Maleato) y la monitorización de la presión arterial y/o los parámetros bioquímicos relevantes durante las fases iniciales del tratamiento.

Insuficiencia hepática: No hay experiencia en administración de Enalapril Maleato en pacientes con hepatopatía primaria o insuficiencia hepática. Por ello no se recomienda el tratamiento con Enalapril en estos casos.

Aféresis lipídica LDL / terapia de desensibilización: Durante la aféresis LDL (lipoproteínas de baja densidad) con sulfato dextrano, pueden producirse reacciones anafilácticas fatales si se administra un inhibidor del ECA.

Reacciones anafilácticas graves: Las reacciones anafilácticas graves (como descenso de la presión arterial, dificultad respiratoria, vómitos, reacciones dérmicas alérgicas) pueden producirse también durante el uso concomitante de Enalapril Maleato y la terapia de desensibilización por picadura de insectos (como abejas, avispas).

Si la aféresis LDL o la terapia de desensibilización para picaduras de insectos es necesaria, el Enalapril Maleato debe ser temporalmente reemplazado por otros fármacos (excluyendo otros IECAs) para la hipertensión o insuficiencia cardíaca.



Edema angioneurótico: En raras ocasiones se han comunicado casos de edema angioneurótico facial, labial, de las extremidades, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluyendo Enalapril Maleato. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento.

En estos casos, la terapia con Enalapril Maleato debe interrumpirse inmediatamente y debe instaurarse la monitorización apropiada del paciente. En los casos en que la inflamación se concentre en la cara y los labios, suele resolverse sin tratamiento, sin embargo los Antihistamínicos han mostrado utilidad en el alivio de los síntomas.

Los pacientes con historial de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECAs pueden tener un riesgo mayor de desarrollar angioedema tras la administración de un IECA. El angioedema lingual, de glotis y/o laringe puede resultar fatal. Debe administrarse terapia de urgencia incluyendo: inyección subcutánea inmediata de 0.3-0.5 mg de Epinefrina o administración intravenosa lenta de 0.1 mg de Epinefrina con ECG y monitorización de la presión sanguínea. Los pacientes deben ser hospitalizados. Debe realizarse la monitorización adecuada durante un mínimo de 12 a 24 horas para asegurar la completa resolución de los síntomas previamente al alta hospitalaria del paciente.

Se ha observado una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECA, en comparación con pacientes de otras razas.



Estenosis aórtica / cardiomiopatía hipertrófica: Los inhibidores ECA deben utilizarse con precaución en pacientes con obstrucciones del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Si la obstrucción es hemodinámicamente relevante, el tratamiento con Enalapril Maleato está contraindicado.

Neutropenia/Agranulocitosis: Raramente se han observado neutropenia y agranulocitosis en pacientes hipertensos tratados con inhibidores ECA. Aunque ha sido raro en pacientes con hipertensión no complicada, fue más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, en especial asociada a enfermedad del colágeno con afectación vascular (como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) o a tratamiento concomitante con Agentes Inmunosupresores. En estos pacientes deben realizarse recuentos periódicos de leucocitos.

La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la interrupción del tratamiento con IECA.

Tos: Se han comunicado casos de tos con el uso de IECAs. De forma característica es una tos no productiva, persistente y remite al interrumpir el tratamiento.

Cirugía/anestesia: El Enalapril bloquea la formación de Angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de Renina, en pacientes quirúrgicos o anestesiados con agentes hipotensores. La hipotensión resultante puede corregirse mediante expansión de volumen.

Diferencias étnicas: Los pacientes afro-caribeños pueden presentar una respuesta terapéutica disminuida a Enalapril.



✓ **Sobredosificación:**

Se han comunicado niveles de Enalaprilato sérico de entre 100 y 200 veces superiores a los normales, tras la ingesta de 300 y 400 mg de Enalapril respectivamente. El tratamiento recomendado para la sobredosificación es la infusión intravenosa de solución salina estándar.

Tras la ingestión de una sobredosis, los pacientes deben mantenerse bajo estrecha supervisión médica, preferiblemente en una unidad de vigilancia intensiva. Los electrolitos séricos y la creatinina deben monitorizarse frecuentemente.

Las medidas para prevenir la absorción (lavado gástrico, carbón activado) deben utilizarse a criterio médico.

Si se produce hipotensión, el paciente debe colocarse en posición de shock, y debe reponerse rápidamente la volemia por vía intravenosa y administrarse sales.

Debe considerarse el tratamiento con Angiotensina II. La bradicardia debe tratarse mediante la administración de Atropina.

Debe considerarse el uso de un marcapasos. Los IECAs pueden eliminarse de la circulación por hemodiálisis. Debe evitarse el uso de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.



## MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo monográfico es un estudio de Desarrollo Tecnológico que consiste en elaborar la formulación de tabletas de Enalapril que posean todas las características y especificaciones de la USP XXV, para luego llevar a cabo su comercialización por el Laboratorio Mauricio Díaz Müller. El presente trabajo se elaboró en el período comprendido de Enero a Abril del 2006.

Para delimitar los patrones de referencia de nuestra formulación decidimos caracterizar tabletas de Enalapril existentes en el mercado nacional y posteriormente seleccionar los excipientes más adecuados para la formulación a desarrollar.

Una vez obtenido nuestro producto, se procedió a practicarle los controles correspondientes en materia de control de calidad al producto terminado con el objetivo de corroborar si cumple con las especificaciones de las muestras de referencia y las planteadas por la USP XXV.

### **Variables:**

Uniformidad de peso

Friabilidad

Dureza

Disolución

Desintegración



• Operacionalización de las variables:

✓ Variable	✓ Concepto	✓ Método	✓ Indicador
<b>Uniformidad de peso</b>	Se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe ajustarse a los límites de tolerancia según la Farmacopea	Se pesan 10 tabletas y se obtiene la media y deben ajustarse a los límites de tolerancia establecidos	$\pm 7.5 \%$
<b>Friabilidad</b>	Es el desgaste de las partículas que se desprenden de la tableta por el efecto de sobrecarga mecánica que representa este ensayo.	Colocar 10 tabletas previamente pesadas en el disco del friabulador, seleccionar la velocidad adecuada y dejar girar por 5 minutos, a 25 rpm y posteriormente pesar las mismas.	< del 1 %
<b>Dureza</b>	Es la resistencia que presentan las tabletas frente a la presión, la tracción los golpes, la torsión, la rotura, agitación y abrasión, para permanecer indemnes.	Colocar 10 tabletas en la matriz del durómetro, regular hasta que la tableta quede entre el punzón y la matriz, encender hasta rotura de la tableta.	60-80 N
<b>Disolución</b>	Se evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución, a una temperatura adecuada, en un medio preestablecido y condiciones controladas	Se prepara medio de disolución según la USP XXV, agregando 6 tabletas en los respectivos vasos del disolutor, operar a 50rpm en un tiempo de 30 minutos, posteriormente leer en espectrofotómetro.	Q no menor del 80% en 30 minutos
<b>Desintegración</b>	Es la condición en la que no queda más residuos insolubles de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, quedando una masa suave sin núcleo	Colocar las tabletas dentro de la canastilla de 6 tubos introducir los discos sobre las tabletas y llevar a beacker de 500 ml con agua a 37°C $\pm 2.5$ aproximadamente encender el aparato y tomar el tiempo.	< de 5 minutos



- **Materiales y Equipos:**

- ✓ **Tableteadora Rotativa de 16 Punzones.**

- Marca: Stokes
- Modelo: 900-512-21.
- Serie: E-9732
- Voltaje: 220 Voltios.
- Ciclaje: 60 ciclos/seg.
- Ubicación: Área de sólidos # 1 (sección de comprimidos).
- Utilización: Compresión de los polvos.
- Fabricación: Acero inoxidable y metal.
- Requerimiento: Energía Eléctrica.

- ✓ **Balanza Analítica.**

- Marca: Sartorius
- Voltaje: 110 Voltios.
- Ciclaje: 60 Hz.
- Ubicación: Área de sólidos.
- Utilización: Medir pesos pequeños.
- Requerimiento: Energía Eléctrica.

- ✓ **Friabulador.**

- Marca: Erweka
- Modelo: TA.3R
- Serie: 48360



- d. Voltaje: 110 Voltios.
- e. Ciclaje: 60 Hz.
- f. Ubicación: Área de sólidos # 1.
- g. Utilización: Determinación del desgaste de las tabletas.
- h. Fabricación: Plástico duro transparente.
- i. Requerimiento: Energía Eléctrica.

✓ **Durómetro.**

- a. Marca: Erweka 6M BH
- b. Modelo: TB-24
- c. Serie: 63757
- d. Voltaje: 110 Voltios.
- e. Ciclaje: 60 Hz.
- f. Ubicación: Área de sólidos # 1.
- g. Utilización: Determinación de la resistencia de las tabletas.
- h. Fabricación: Plástico duro transparente
- i. Requerimiento: Energía Eléctrica.

✓ **Desintegrador.**

- a. Marca: Erweka.
- b. Modelo: 2TZ.
- c. Serie: 48535.
- d. Voltaje: 110 Voltios.
- e. Ciclaje: 60 ciclos/seg.
- f. Ubicación: Área de sólidos # 1.
- g. Utilización: Determinación del tiempo de desintegración de la tableta.



- h. Fabricación: Plástico duro transparente
- i. Requerimiento: Energía Eléctrica.

✓ **Deshumecedor.**

- a. Marca: White- westinghouse.
- b. Modelo: MDH25HW1.
- c. Serie: IN913580.
- d. Voltaje: 115 Voltios.
- e. Ciclaje: 60 Hz.
- f. Ubicación: Área de sólidos # 1.
- g. Utilización: Absorción de la Humedad.
- h. Fabricación: Metal.

✓ **Espátula.**

✓ **Pana Plástica.**

✓ **Cuchara Plástica.**

✓ **Tamiz.**

✓ **Bolsas de 1,3 y 5 libras.**

✓ **Guantes, boquillas.**

✓ **Gorro, gabacha.**

• **Selección del método de preparación:**

Para la producción de las tabletas se seleccionó el Método de Compresión Directa, tomando en cuenta las características físico-químicas del Principio activo (Enalapril).



• **Fórmula Cualitativa:**

✓ <b>Componentes.</b>	✓ <b>Función.</b>
Enalapril Maleato.....	Principio Activo.
Celulosa Microcristalina pH 102.....	Aglutinante. Diluyente.
Almidón Glicolato Sódico.....	Disgregante.
Aerosil 200.....	Deslizante.
Estearato de Magnesio.....	Antiadherente. Estabilizante.

• **Procedimiento de elaboración de la fórmula cualitativa:**

a) Inspección de materia prima, con el objetivo de verificar el cumplimiento de los criterios de calidad de la misma, para la obtención de óptimos comprimidos.

b) Limpieza y sanitización del área de compresión y del equipo, antes de iniciar el proceso, para evitar cualquier tipo de contaminación durante la producción.

c) Pesar de manera exacta y precisa cada uno de los componentes destinados a la formulación previamente definida.

d) Tamizar con malla N° 30 todos los componentes por separado.

e) Mezclar Enalapril y Celulosa microcristalina en mezclador planetario a 100rpm por espacio de 5 minutos.



f) Adicionar a la mezcla anterior Almidón glicolato de sodio, Aerosil 200 y Estearato de magnesio, mezclar por 5 minutos.

g) Comprimir directamente en tableteadora rotativa, utilizando punzones de 9 mm de diámetro para obtener un peso promedio de 160 mg.

h) Evaluar las tabletas obtenidas.

• **Especificaciones del producto terminado:**

- a. Aspecto: Tabletas, planas y lisas
- b. Color: Blancas
- c. Sabor: Insípidas
- d. Olor: Característico
- e. Dureza: 60-80N
- f. Friabilidad: < 1%
- g. Uniformidad de peso:  $160\text{mg} \pm 7.5\%$
- h. Desintegración: < de 30 minutos.
- i. Disolución: Q no menor del 80% en 30 minutos.

• **Condiciones para la prueba de Disolución:**

- a. Medio: Agua.
- b. Volumen: 900 ml.
- c. Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .
- d. Aparato: II USP.
- e. Velocidad: 50 rpm.
- f. Tiempo: 30 minutos.
- g. Tolerancia: Q no menor del 80% en 30 minutos.



- **Ensayo de Disolución de tabletas de Enalapril de 10 mg:**

- ✓ **Procedimiento:**

Preparación del Estándar: Pesar exactamente una cantidad equivalente a 22.22 mg de Maleato de Enalapril estándar de referencia y transferir a un balón aforado de 100ml, utilizar el medio de disolución como solvente, en este caso agua y adicionar hasta el volumen. Agitar en baño ultrasónico hasta disolución completa. De esta solución tomar una alícuota de 5 ml y transferir a un balón aforado de 100 ml, diluir el medio hasta el volumen. Mezclar para obtener una concentración de 11.11 mcg/ml.

Preparación de la Muestra: Encender el equipo de disolución, establecer los parámetros específicos para el producto en ensayo, haciendo uso del procedimiento del equipo. Coloque los vasos en su respectivo depósito del equipo y adicione 900 ml de agua en cada vaso de disolución y espere a que el medio alcance la temperatura. Una vez alcanzada la temperatura requerida (37°C), poner en marcha el equipo, colocar las tabletas dentro de cada vaso según intervalo de tiempo programado en el mismo (1 minuto). Observar cuidadosamente para evitar la formación de burbujas. Una vez finalizado el tiempo establecido para esta prueba de disolución, el equipo activará una alarma anunciando que se debe iniciar la toma de muestra, proceder al muestreo descartando los primeros 5 ml de volumen muestreado y luego muestrear un volumen de 20 ml por cada vaso transferido a tubos de ensayo diferentes, luego filtrar y descartar los primeros 5 ml del filtrado y leer directamente cada uno de ellos a una longitud de onda de Absorbancia de 213 nm.



Métodos de Cuantificación:

- **Espectrofotometría UV Visible:** Determinar la cantidad disuelta de Enalapril en el medio recomendado por la USP XXV (agua) a una longitud de onda de 213nm en comparación con un estándar de concentración conocida disuelto en mismo medio. Calcular la cantidad de Enalapril Maleato disuelto en el medio expresado en porcentaje.

- **Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC):** Determinar la cantidad real de principio activo contenido en las tabletas utilizando el HPLC (equipado con un detector programado a 215nm y con una columna de 4.6mm x 25cm). Inyectar separadamente volúmenes iguales de muestra y estándar utilizando la fase móvil indicada por USP XXV. Calcular la cantidad de Enalapril Maleato contenido en las tabletas expresado en porcentaje.



- **Procedimientos Normalizados de Trabajos (PNTs)**

En los siguientes formatos se describen las responsabilidades de cada uno de los individuos involucrados en la producción de Tabletas de Enalapril Maleato 10mg, así como también su fórmula cuali-cuantitativa, método de fabricación y caracterización de las tabletas correspondientes a cada lote.



**“LABORATORIOS MAURICIO DÍAZ MÜLLER”  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN  
DESCRIPCIÓN DE RESPONSABILIDADES**

LABORATORIOS “MAURICIO DÍAZ MÜLLER” PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO		NÚMERO: N.P.F: HOJA:	
TÍTULO: PROTOCOLO NORMALIZADO DE TRABAJO (P.N.T)				AREA DE PRODUCCIÓN: SÓLIDOS	
PRODUCTO: <b>ENALAPRIL 10mg TABLETAS</b>			CODIGO:		FECHA FINAL:
VIGENTE DESDE:	SUSTITUYE:		REVISIÓN: No	COPIA No. 1	P.N.T. RELACIONADOS
FABRICACIÓN	N.P.F. No	FECHA EMISIÓN	RAZON DE LA REVISIÓN: ACTUALIZAR DOCUMENTOS		EDICIÓN No
					PROXIMA REVISIÓN:
ORDEN DE PRODUCCIÓN:			LOTE:		
No. REGISTRO SANITARIO			VENCIMIENTO		FÓRMULA MAESTRA N°
	NOMBRES Y APELLIDOS		FIRMA	CARGO	FECHA
REDACTADO POR:	Br. Kathy Iuvelka Reyes Godoy Br. Oscar Francisco Reyes Aráuz Br. Alcides Alberto Pérez Blanco			Autores	
VERIFICADO POR:	Msc. María Mercedes Pacheco Solís			Tutor	
APROBADO POR:	Lic. Ramiro Armas Carmona.			Regente	

INSPECCIÓN:  
REVISADO POR (f):

ÁREA DE PESADO (21):  
FECHA(E)

LOTE ANTERIOR:

EJECUTADO POR (g):



**“LABORATORIOS MAURICIO DÍAZ MÜLLER”  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN  
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DE ENALAPRIL 10mg.**

Laboratorios Mauricio Díaz Müller Producción de Medicamentos		Procedimiento Normalizado de Trabajo		Número: N.p.f. : Hoja:	
Título: Protocolo Normalizado de Trabajo (P.N-T)				Lote:	
Producto: <b>Enalapril 10 mg tabletas</b>			Código:	Área de producción: <b>Sólidos</b>	
Orden de producción:			Fabricación:		
Vencimiento:	Tamaño lote : <b>0.5Kg</b>		Unidades:		Forma farmacéutica: <b>tableta</b>
Fecha:	Exceso:		Rendimiento teórico:		Rango Mínimo: <b>152mg</b>
Registro sanitario:		Formula maestra N°	Real:		Rango Máximo: <b>168mg</b>

**DESCRIPCIONES**

C/u Dosis Tableta	Código	Mat. Prima de Fórmula Maestra	Potencia	Peso F.M.	Und.	% en Formula	No. Control	Peso Actual	Pesado Por	Verificado Por
<b>10mg</b>		<b>Enalapril Maleato</b>		<b>31.25</b>	<b>g</b>	<b>6.25%</b>				
<b>143.6mg</b>		<b>Celulosa Microcristalina ph 102</b>		<b>448.75</b>	<b>g</b>	<b>89.75%</b>				
<b>4.2mg</b>		<b>Almidón Glicolato Sódico</b>		<b>13.125</b>	<b>g</b>	<b>2.625 %</b>				
<b>0.8mg</b>		<b>Aerosil 200</b>		<b>2.50</b>	<b>g</b>	<b>0.5%</b>				
<b>1.4mg</b>		<b>Estearato de Magnesio</b>		<b>4.375</b>	<b>g</b>	<b>0.875%</b>				

INSPECCIÓN:                      ÁREA DE PESADO (21):                      LOTE ANTERIOR:                      EJECUTADO POR (g):  
REVISADO POR (f):              FECHA(E)

\_\_\_\_\_  
Jefe de Producción (Elaborado)

\_\_\_\_\_  
Regente (Autoriza)



**“LABORATORIOS MAURICIO DÍAZ MÜLLER”  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN  
MÉTODO DE FABRICACIÓN DE ENALAPRIL 10mg**

LABORATORIOS “MAURICIO DÍAZ MÜLLER” PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO		NÚMERO: N.P.F	
				HOJA:	
TÍTULO: PROTOCOLO DE SUPERVISIÓN DE AREAS DE PROCESO				ÁREA DE PRODUCCIÓN: <b>SÓLIDOS</b>	
PRODUCTO: <b>ENALAPRIL 10 MG TABLETAS</b>			<i>Tamaño del lote: 0.5kg</i>		
ORDEN DE PRODUCCIÓN:			LOTE:		
<b>DESCRIPCIONES:</b>					
No.	<b>MÉTODO DE FABRICACIÓN:</b>				
1	Tamizar por malla 1mm, Enalapril Maleato 31.250g y Celulosa Microcristalina (ph 102) 448.750g mezclar por espacios de 5 minutos.				
1.2	Adicionar a la mezcla anterior Almidón Glicolato Sódico 13.125g, Aerosil (200) 2.500g y Estearato de Magnesio 4.375g previamente tamizados por malla 1mm.				
1.3	Mezclar por 5 minutos la composición final.				
1.4	Comprimir en máquina tableteadora rotativa de 16 punzones cóncavos de 9mm de diámetro con un peso de 160mg (160mg ± 5%)				
1.5	Realizar control de peso cada 10-15 minutos, así como los parámetros de dureza, desintegración y friabilidad conforme a especificaciones.				
1.6	Enviar muestras a Control de calidad				
1.7	Almacenar en Cuarentena				
Operador: _____ Jefe de Fabricación: _____ Regente: _____ Control de calidad: _____		Fecha: _____ Fecha: _____ Fecha: _____ Fecha: _____			



**“LABORATORIOS MAURICIO DÍAZ MÜLLER”  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN  
CARACTERIZACIÓN DE TABLETAS DE ENALAPRIL DE 10mg**

LABORATORIOS “MAURICIO DÍAZ MÜLLER” PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO		NÚMERO: N.P.F.:	
				HOJA:	
TÍTULO: PROTOCOLO DE SUPERVISIÓN DE ÁREAS DE PROCESO				ÁREA DE PRODUCCIÓN: <b>SÓLIDOS</b>	
PRODUCTO: ENALAPRIL 10mg TABLETAS					
ORDEN DE PRODUCCIÓN: (1):			LOTE: (4):		
ESPECIFICACIONES					
No.					
1.0	Forma farmacéutica:	Tableta			
1.1	Descripción	Tabletas Blancas, Planas y Lisas			
1.2	Olor	Característico.			
1.3	Color	Blanca			
1.4	Sabor	Insípida			
1.5	Peso medio	160mg			
1.6	Peso máximo	168 mg			
1.7	Peso mínimo	152mg			
1.8	Diámetro	0.80 mm			
1.9	Grosor	0.26 mm			
1.10	Desintegración	menor de 30 minutos			
1.11	Dureza	60-80 N			
1.12	Friabilidad	< 1%			
	Declara:				
2.0	Principio Activo y concentración	Enalapril 10 Mg.			
2.1	Rango de pureza declarada	90.0 – 110.0 %			
2.2	Almacenamiento	Mantener entre 15° - 30° C			
	Operador: _____			Fecha: _____	
	Jefe de Fabricación: _____			Fecha: _____	
	Regente: _____			Fecha: _____	
	Control de calidad: _____			Fecha: _____	



# **RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**



**RESULTADOS DE ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICOS.**

**CUADRO N° 1.**

**Comparación de ensayos realizados a las muestras de Referencia.**

En el **cuadro 1** se muestran los ensayos realizados a las dos muestras de Referencia de Enalapril Maleato de 10mg existentes en el mercado Nacional.

Ensayo	Especificaciones	Resultados	
		Referencia 1	Referencia 2
<b>Descripción</b>	Tabletas redondas, bordes y superficies lisas, sin ranuras, de color blanco y sabor insípidas	Blanca, Ranurada, Plana y Lisa.	Tableta Blanca, Plana, con Grabado.
<b>Uniformidad de peso</b>	<b>160 ± 7.5%</b>	156 mg	152.73 mg
<b>Dureza</b>	<b>60-80 N</b>	92 N	66 N
<b>Friabilidad</b>	<b>&lt; 1%</b>	0.042%	0.089%
<b>Desintegración</b>	<b>&lt; 5 minutos</b>	35 seg.	28 seg.

Los resultados de los parámetros aplicados a las Referencias 1 y 2 demuestran que éstas cumplen con las especificaciones establecidas por la Farmacopea XXV; por tanto son datos que consideramos como patrones para la elaboración de nuestros lotes pilotos.



**CUADRO N° 2.**

**Fórmula Cualitativa-cuantitativa de Enalapril Maleato de 10 mg.**

En el **cuadro 2** se enumeran los componentes de la formulación de tabletas de Enalapril Maleato de 10 mg, así como también la función que desempeñan, su peso en gramos y su porcentaje en la Fórmula.

<b>Componentes.</b>	<b>Función en la Formulación.</b>	<b>Peso.</b>	<b>% en Fórmula.</b>
<b>Enalapril Maleato</b>	Principio Activo.	31.25 g	6.25%
<b>Celulosa Microcristalina ph 102</b>	Aglutinante Diluyente.	448.75 g	89.75%
<b>Almidón Glicolato Sódico</b>	Disgregante.	13.125 g	2.625 %
<b>Aerosil 200</b>	Deslizante.	2.50 g	0.5%
<b>Estearato de Magnesio</b>	Antiadherente. Estabilizante.	4.375 g	0.875%

Los componentes de esta formulación fueron cuidadosamente seleccionados de acuerdo a las características físico-químicas del Principio Activo, así como la compatibilidad entre los excipientes y el mismo garantizando de esta manera una formulación de calidad.



**CUADRO 3.**

**Comparación de ensayos realizados a lotes Piloto de Enalapril Maleato 10mg.**

En el **cuadro 3** se presentan los resultados de los ensayos aplicados a tres lotes pilotos de Enalapril Maleato de 10mg.

Ensayo	Especificaciones	Resultados		
		Lote 12836	Lote 22746	Lote 32746
<b>Descripción</b>	Tabletas redondas, bordes y superficies lisas, sin ranuras, de color blanco y sabor insípidas	<b>Cumple</b>	<b>Cumple</b>	<b>Cumple</b>
<b>Uniformidad de peso</b>	<b>160 ± 7.5%</b>	160.19 mg	164.03mg	153.36mg
<b>Dureza</b>	<b>60-80 N</b>	70.42 N	69.80 N	68.30 N
<b>Friabilidad</b>	<b>&lt; 1%</b>	0.2505%	0.2340%	0.2300%
<b>Desintegración</b>	<b>&lt; 5 minutos</b>	19 seg.	10 seg.	8.2 seg.
<b>Disolución</b>	<b>Q no menor del 80% en 30 minutos</b>	124 %	-----	-----
<b>Cuantificación del P.A.</b>	<b>90.0 – 110.0 %</b>	102.03%	-----	-----

Existe una variabilidad poco significativa en los datos obtenidos de los ensayos realizados a los tres lotes pilotos ya que cumplen con las especificaciones de la USP XXV; El ensayo de disolución se aplicó únicamente al **lote 12836** por ser el que más se ajusta a las especificaciones de la USP XXV así como también por factores económicos y de tiempo. El valor obtenido de 124% es debido a interferencias de los excipientes en la absorción de luz de la muestra, por lo cual se aplico el ensayo de cuantificación de



principio activo para comprobar la cantidad real de éste contenido en cada tableta del cual se obtuvo un excelente resultado.

**CUADRO 4.**

**Comparación de resultados entre lotes Piloto y Referencias de Enalapril Maleato 10mg.**

En el **cuadro 4** se presenta una tabla comparativa entre los resultados obtenidos de los ensayos aplicados a los dos laboratorios de Referencias y los tres lotes pilotos elaborados.

Ensayo	Especificaciones	Resultados				
		Referencia 1	Referencia 2	Lote 12836	Lote 22746	Lote 32746
Descripción	Tabletas redondas, bordes y superficies lisas, sin ranuras, de color blanco y sabor insípidas	Blanca, Ranurada, Plana y Lisa.	Tableta Blanca, Plana, con Grabado.	Tabletas redondas, bordes y superficies lisas, sin ranuras, de color blanco y sabor insípidas		
Uniformidad de peso	160 ± 7.5%	156 mg	152.73 mg	160.19mg	164.03mg	153.36mg
Dureza	60-80 N	92 N	66 N	70.42 N	69.80 N	68.30 N
Friabilidad	< 1%	0.042%	0.089%	0.2505%	0.2340%	0.2300%
Desintegración	< 5 minutos	35 seg.	28 seg.	19 seg.	10 seg.	8.2 seg.

Al comparar los datos de los tres lotes pilotos elaborados con las Referencias, podemos observar que éstos tienen mejores resultados y están más conforme con las exigencias de la USP XXV.



## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

- ✱ Se diseñó una formulación Cualitativa-cuantitativa de Enalapril Maleato de 10mg, de la cual posteriormente se produjeron tres lotes pilotos, tomando como referencia tabletas existentes en el mercado de un laboratorio Nacional y un Extranjero. Una vez elaborados los lotes pilotos se sometieron a ensayos, obteniéndose excelentes resultados en cada uno de los lotes, demostrando de esta manera la reproducibilidad de los mismos y su alta calidad de acuerdo con las exigencias de la Farmacopea XXV.



## **RECOMENDACIONES**



## RECOMENDACIONES

- \* Debido a problemas con el método de cuantificación por UV Visible, sugerimos a los futuros estudiantes que deseen ensayar esta formulación, lo realicen con el método que propone la Farmacopea actual.
  
- \* Sugerimos a los estudiantes que retomen este estudio, realizar ensayos microbiológicos tanto a la Materia Prima como al Producto Terminado, para de esta forma garantizar aún más la calidad de la formulación.
  
- \* Al Laboratorio Mauricio Díaz Müller, utilizar esta fórmula para futura comercialización, aumentando así su línea de medicamentos y supliendo de esta manera la demanda de este fármaco.



## **BIBLIOGRAFÍA.**

- ✓ E. Balladares, M. Fonseca. Tecnología Farmacéutica de formas sólidas comprimidos. Consejo Nacional de Educación Superior. Editorial Pueblo y Educación de la República de Cuba. Páginas # 1 – 40.
  
- ✓ Gessner G. Hawley. Diccionario de Química y de Productos Químicos. Ediciones OMEGA S.A. 1985. Páginas # 39, 75, 94, 532, 803.
  
- ✓ Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. Volumen I. Páginas # 785 – 804.
  
- ✓ R. Voigt. Tratado de Tecnología Farmacéutica Tabletas. Editorial Acribia. Zaragoza, España. Páginas # 217 – 324, 330 – 332.
  
- ✓ USP XXV 2005 Páginas # 649 – 651.



## **ANEXOS.**



## ANEXO N° 1

### • Componentes de la Formulación de Enalapril de 10 mg:

#### 1. Enalapril Maleato:

**Descripción:** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Fórmula:**  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

**P.M.:** 492.53

**Datos Físico-Químicos:**

**Solubilidad:** Soluble en etanol y muy soluble en metanol y en dimetilformamida, poco soluble en agua.

**Punto de Fusión:** 144°C.

**pKa:** 3.0

**pH:** 2.6

**Propiedades y Usos:** Indicado en el tratamiento de todos los grados de hipertensión esencial y de la hipertensión renovascular. En el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca sintomática, en pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda reducida.

#### 2. Almidón Glicolato Sódico:

**Descripción:** Polvo blanco, amorfo e insípido; terrones irregulares o polvo fino.

**Datos Físico-Químicos:**

**Solubilidad:** Insoluble en agua fría, alcohol y éter.

**Punto de fusión:** No se funde.

**Punto de ebullición:** Descompone (arde) cuando se calienta.

**Propiedades y Usos:** Agente aglutinante, manufactura de adhesivos, reactivo indicador en valoraciones yodométricas.

#### 3. Aerosil 200:

**Descripción:** Polvo finísimo blanco, muy voluminoso, de aspecto algodonoso, inodoro.

**Fórmula:**  $SiO_2$

**P.M.:** 60.08

**Datos Físico-Químicos:**

**Solubilidad:** Agua, Disponible; Etanol, Insoluble; Alcali, Soluble en caliente; Ácidos, Insoluble.



**pH dispersión acuosa 4%:** 3.6 - 5.5

**Densidad aparente:** 40 - 60 g/l

**Propiedades y Usos:** Agente secante para materiales higroscópicos. Agente absorbente-dispersante de líquidos en polvos o supositorios. Agente lubricante y antiadherente en la formación de comprimidos y cápsulas. Agente espesante y suspensor, en geles y preparaciones semisólidas. Dota a estos preparados de características tixotrópicas (útil en la preparación de pastas dentales, debido a esta tixotropía y a su carácter no abrasivo). Estabilizante en emulsiones. En aerosoles, facilita la suspensión de las partículas, elimina la formación de sedimento y minimiza la obstrucción de la boquilla.

#### **4. Celulosa Microcristalina pH 102 ó Avicel:**

**Descripción:** Celulosa microcristalina de elevada pureza y de tamaño de partícula pequeña; el tamaño de partícula varía entre menos de 1 micrón hasta 100 micrones según el tipo.

**Datos Físico-Químicos:**

**Densidad:** 1.55g/l (densidad bruta, 0.3-0.5g/l)

**Solubilidad:** Insoluble en ácidos diluidos, disolventes orgánicos y aceites; se hincha en álcali diluido. Se dispersa en agua formando geles estables o suspensiones trasvasales.

**Propiedades y Usos:** Auxiliar en estabilización y emulsionado; agente suspensorio; ligante y desintegrante para tabletas. Materia prima para la obtención de celulosa pura.

#### **5. Estearato de Magnesio:**

**Descripción:** Polvo blanco, ligero y suave.

**Fórmula:**  $Mg (C_{18}H_{35}O_2)_2$

**P.M.:** 590

**Datos Físico-Químicos:**

**Solubilidad:** Insoluble en agua y alcohol.

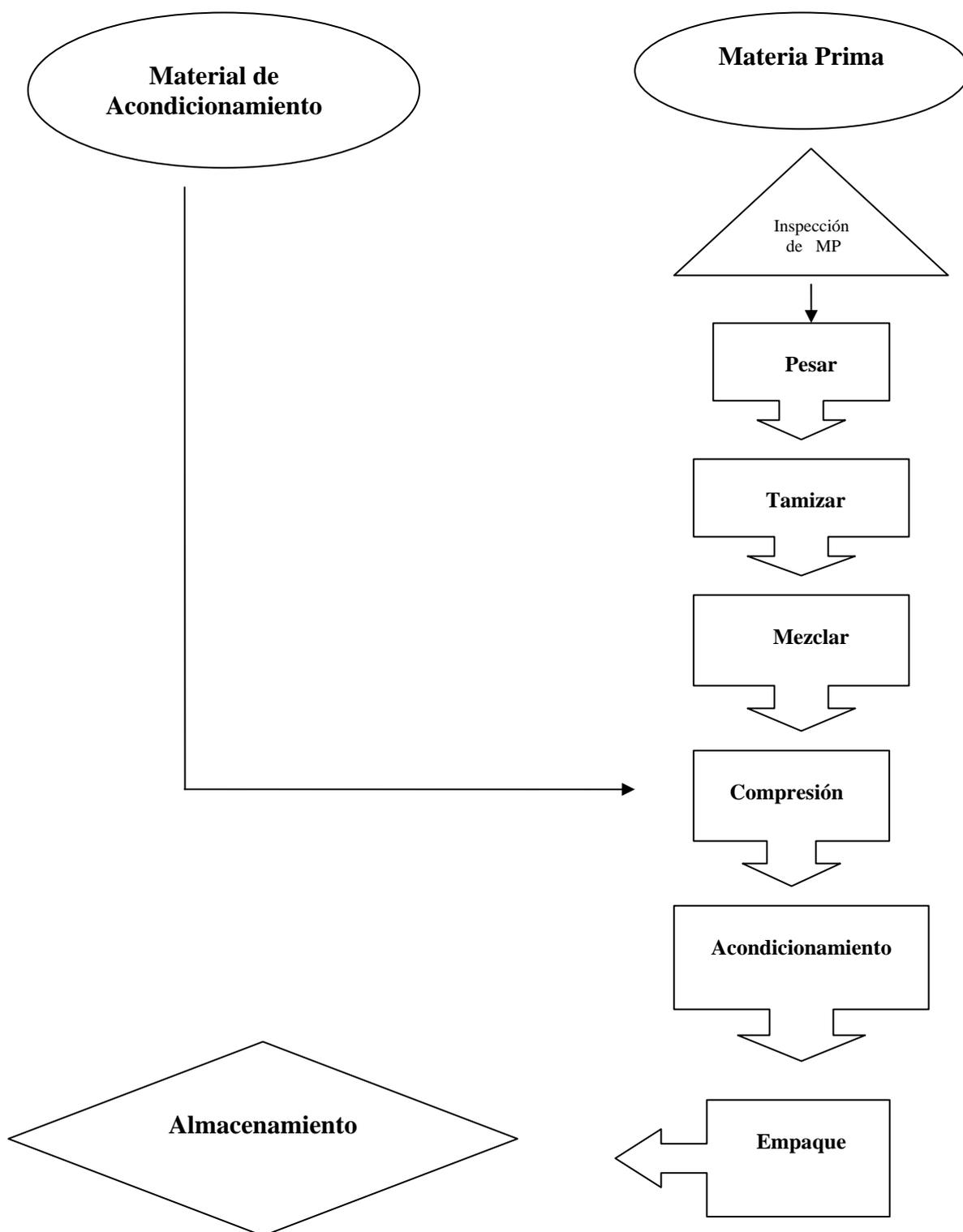
**Punto de fusión:** 88.5°C (puro), 132°C (técnico).

**Propiedades y Usos:** Polvo higiénico y, secante en pintura y barnices, agente deslustrante; en medicamentos; estabilizante y lubricante para plásticos; emulsionante en cosméticos; antiapelmazante.



**ANEXO N° 2.**

- **Flujograma del Proceso:**



**ANEXO N° 3.**

**Gráficos de Cartas Control.**



Gráfico N° 1 - Carta Control del Proceso de Compresión  
Lote N° 12836

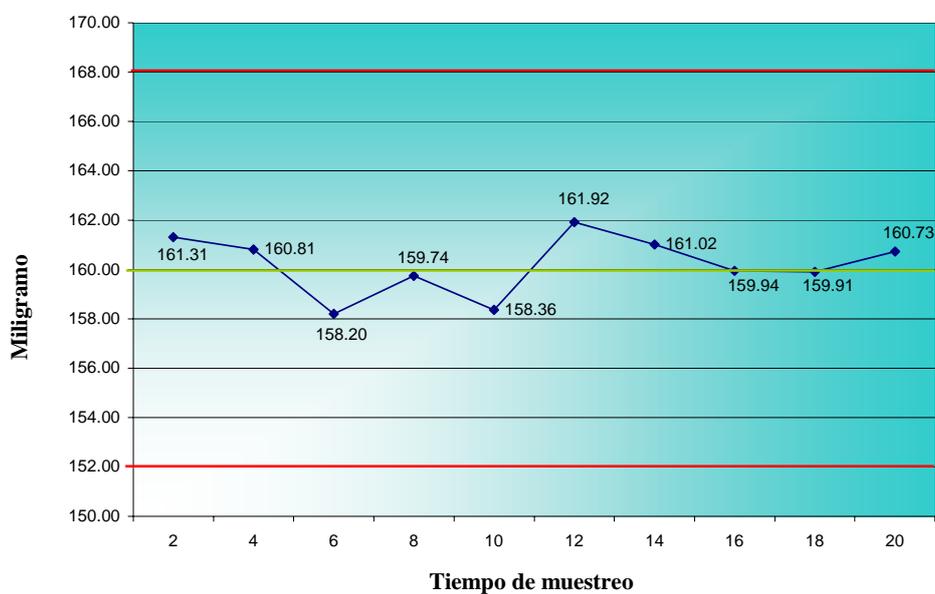


Gráfico N° 2 Carta Control del Proceso de Compresión.  
Lote N° 22736

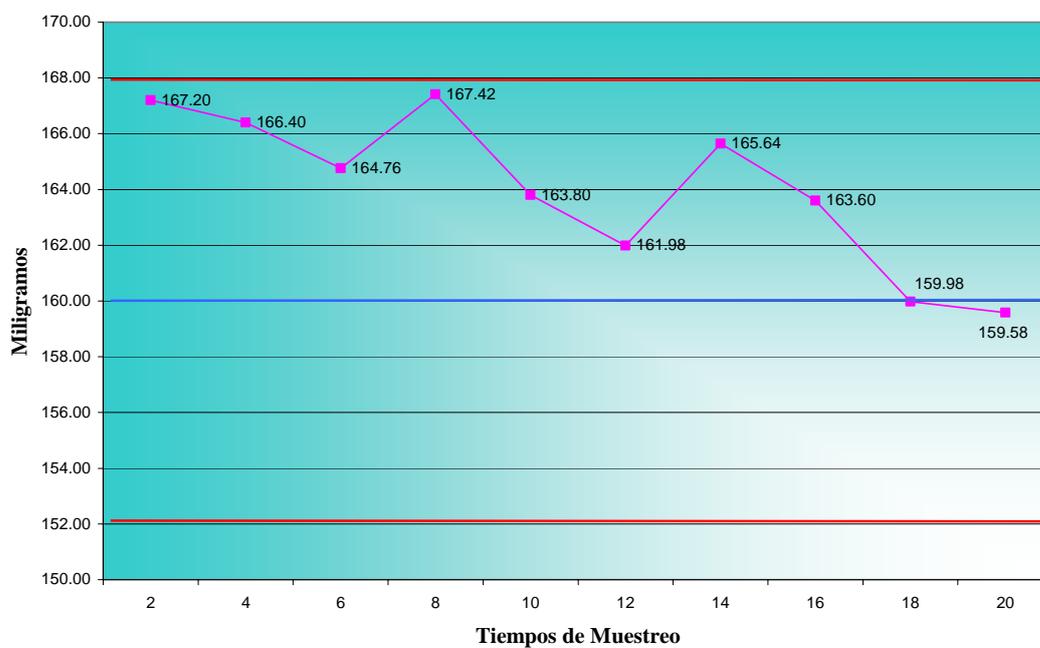
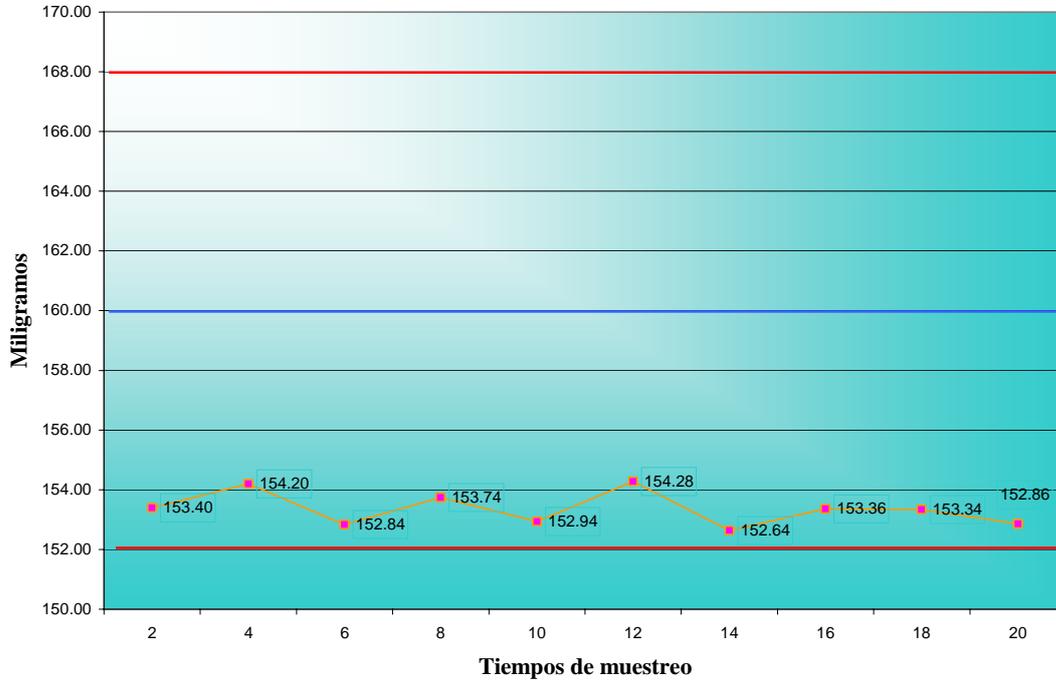




Grafico N° 3 Carta Control del Pceso de Compresión.  
Lote N° 32746



**ANEXO N° 4.**  
**Gráficos de ensayos aplicados a lotes pilotos.**

Gráfico N° 1 Uniformidad de Peso.

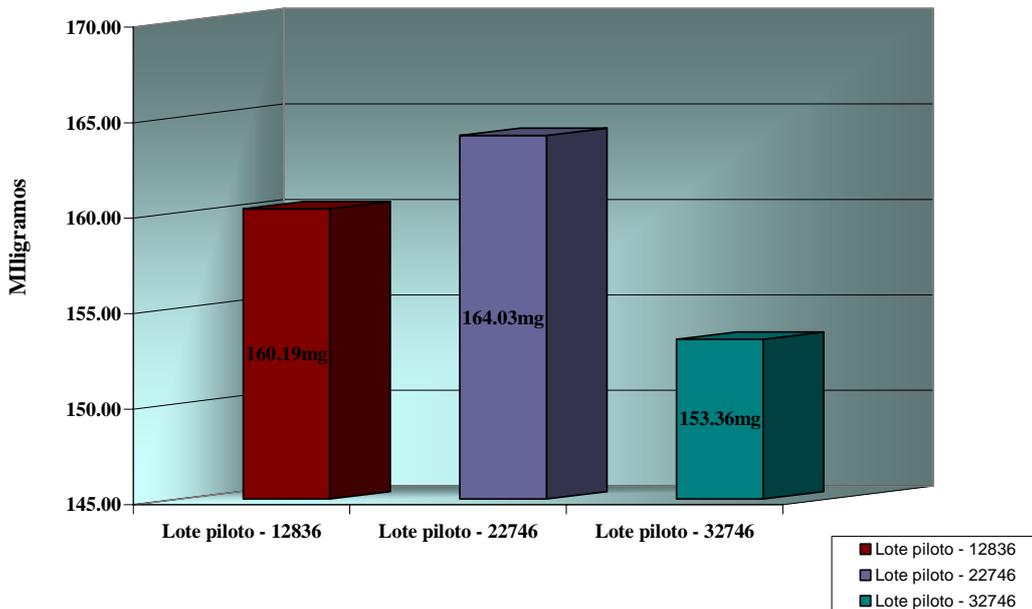




Gráfico N° 2 Dureza.

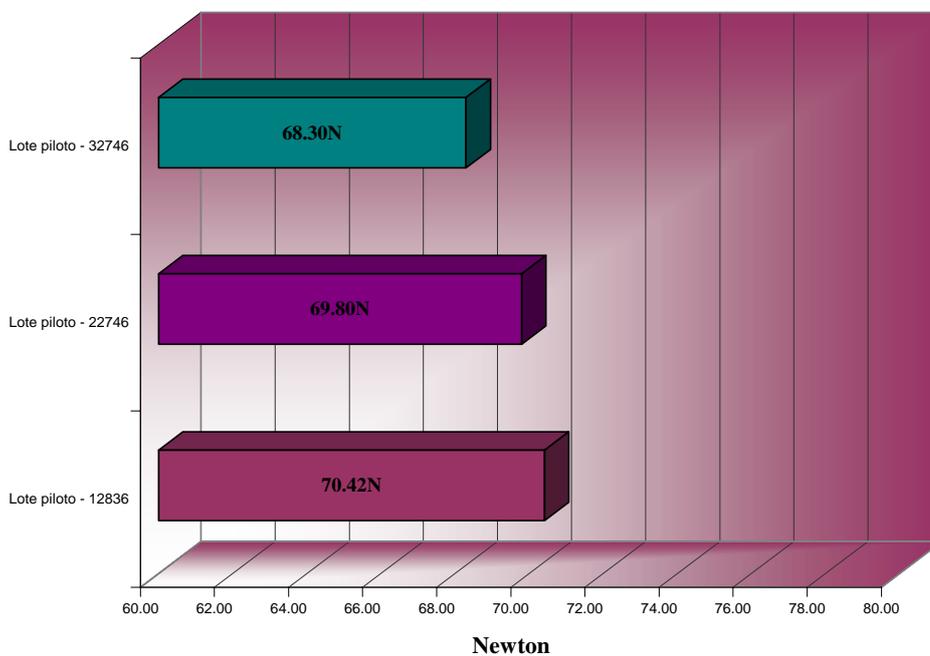


Gráfico N° 3 Porcentaje de Friabilidad.

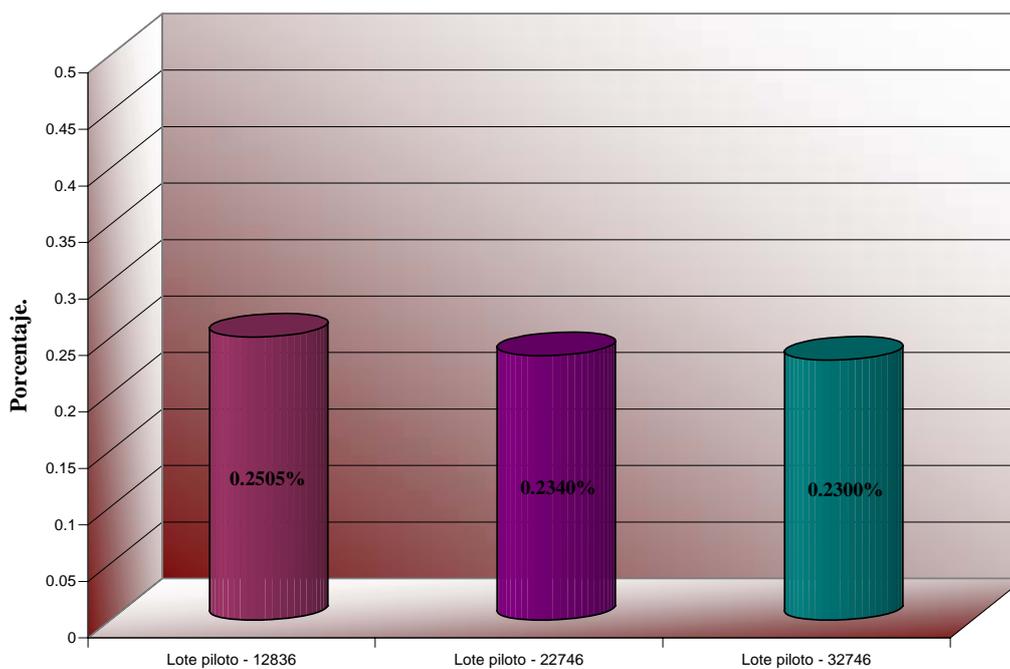




Gráfico N° 4 Desintegración.

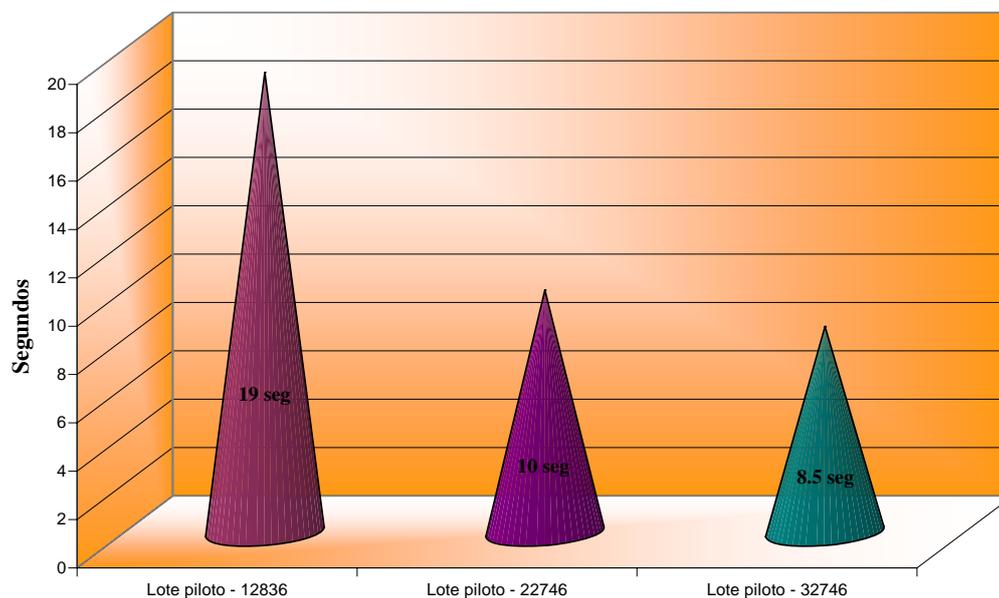


Gráfico N° 5 - Ensayo de Disolución

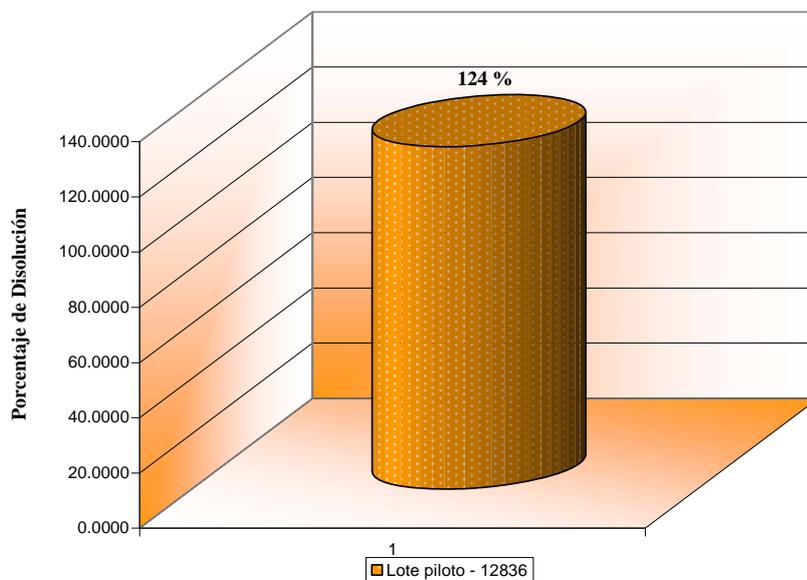
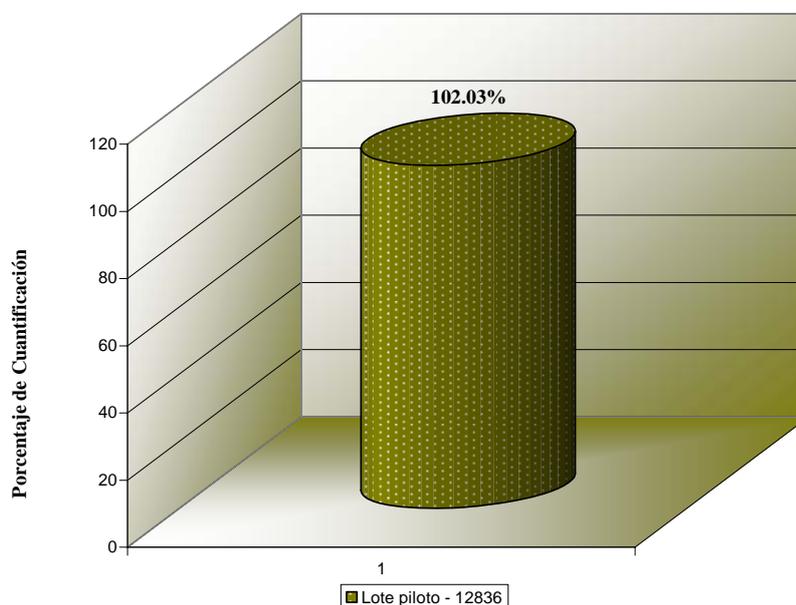




Gráfico N° 5 - Ensayo de Cuantificación



### ANEXO N° 5.

- **Costos de Producción de Enalapril Maleato Lote de 0.5Kg.**

<b>-Producto:</b>	Enalapril Maleato 10mg.
<b>-Presentación:</b>	Caja de 120 Tabletas.
<b>-Tamaño de lote:</b>	0.5Kg.
<b>-Producción Teórica:</b>	3125 Unidades (tabletas).
<b>-Producción real:</b>	3100 Unidades (tabletas).
<b>-Unidades por lote:</b>	26 cajas.



<b>Excipientes</b>	<b>Peso en gramos</b>	<b>Costos</b>
<b>-Enalapril Maleato.</b>	31.250g	C\$ 75.8000
<b>-Celulosa microcristalina pH 102.</b>	448.750g	C\$ 74.3300
<b>-Almidón glicolato.</b>	13.125g	C\$ 2.5100
<b>-Aerosil 200.</b>	2.500g	C\$ 0.0190
<b>-Estearato de Magnesio.</b>	4.375	C\$ 0.2400
<b>-Sub-Total.</b>		C\$ 152.8990

<b>Envase</b>	<b>Unidades</b>	<b>Costos</b>	<b>Total</b>
<b>-Lámina rígida.</b>	3125	C\$ 0.0147	C\$ 46.2144
<b>-Papel de aluminio.</b>	3125	C\$ 0.0087	C\$ 27.1875
<b>-Servicio de blisteo.</b>	3125	C\$ 0.0200	C\$ 62.5000
<b>-Sub-Total.</b>			C\$ 135.9019

<b>Empaque</b>	<b>Unidades</b>	<b>Costos</b>	<b>Total</b>
<b>-Caja de empaque.</b>	<b>26</b>	C\$ 2.40	C\$ 62.40
<b>-Caja de cartón.</b>	<b>1</b>	C\$ 11.65	C\$ 11.65
<b>-Cinta de lote.</b>	<b>26</b>	C\$ 0.35	C\$ 9.10
<b>-Cinta de precio.</b>	<b>26</b>	C\$ 0.21	C\$ 5.46
<b>-Sub-Total.</b>			C\$ 88.61

<b>Mano de Obra</b>	<b>Unidades</b>	<b>Costos</b>	<b>Total</b>
<b>-Horas hombres.</b>	6	C\$ 23.2804	C\$ 139.6826
<b>-Prestaciones Sociales.</b>		C\$ 44.2505	C\$ 44.2505
<b>-Sub-Total.</b>			C\$ 183.9331



	<b>Costos</b>
-CIF	C\$ 101.0496
-Costo total de producción.	C\$ 662.3936
-Costo de cada tableta.	C\$ 0.2119
-Costo del blister	C\$ 1.2714

**ANEXO N° 6.**

- **Cálculos Teóricos de Costos de producción para Lote de 0.5Kg de Enalapril Maleato 10mg.**

- **Envase:**

- Lámina rígida:

a)

1 tableta → 160mg.

X ← 500000mg

X = 3125 Unidades (tabletas)

b)

17Kg de PVC → 100000 Unidades

X ← 3125 Unidades

X = 0.5312Kg de PVC

c)

1Kg PVC → \$5.00

0.5312Kg → X

**X = \$2.6560**

**X = C\$ 46.2144**



**Nota: Tipo de cambio: US \$1 = C\$ 17.40**

- Papel de Aluminio:

a)

$$\begin{array}{l} 1 \text{ tableta} \longrightarrow 160\text{mg.} \\ X \longleftarrow 500000\text{mg} \\ X = 3125 \text{ Unidades (tabletas)} \end{array}$$

b)

$$\begin{array}{l} 4\text{Kg de Aluminio} \longrightarrow 100000 \text{ Unidades} \\ X \longleftarrow 3125 \text{ Unidades} \\ X = 0.1250\text{Kg de Aluminio} \end{array}$$

c)

$$\begin{array}{l} 1\text{Kg de Aluminio} \longrightarrow \$12.50 \\ 0.1250\text{Kg} \longrightarrow X \\ X = \$1.5625 \\ X = \text{C\$ } 27.1875 \end{array}$$

**Nota: Tipo de cambio: US \$1 = C\$ 17.40**

d) Servicio de blisteo:

$$3125\text{Tabletas} \times \text{C\$ } 0.0200 = \text{C\$ } 62.5000$$

**Sub-total = C\$ 135.9019**



– **Empaque:**

	Unidades	Costo	Total
– Caja de Empaque	26 cajas	C\$ 2.40	C\$ 62.40
– Cinta de Lote	26 cajas	C\$ 0.35	C\$ 9.10
– Caja de Cartón	1 caja	C\$ 11.65	C\$ 11.65
– Cinta de Precio	26 cajas	C\$ 0.21	C\$ 5.46
<b>Sub-Total</b>			<b>C\$ 88.61</b>

– **Mano de Obra Directa:**

a)

1 Hrs hombre      —————> C\$ 23.2804

6Hrs hombre      —————> X

$$X = \text{C\$ } 139.6826$$

b) Prestaciones Sociales

C\$ 535.04500      —————> C\$169.6300

C\$ 139.6826      —————> X

$$X = \text{C\$}44.2505$$

**Sub-total de MOD = C\$ 183.9331**

– **Costos Indirectos de Fabricación(CIF)**

a) Costo de materia prima + Costos de MOD = **Costo Primo**

$$\text{C\$ } 152.8990 + \text{C\$ } 183.9331 = \text{C\$ } 336.8321 \text{ Costo Primo}$$



$$\begin{array}{rcl} \text{b) C\$ 336.8321} & \longrightarrow & 100\% \\ \text{X} & \longleftarrow & 30\% \\ \text{X} & & = 101.0496 \text{ de CIF} \end{array}$$

– **Costo Total de Producción**

a) Materia prima + Envase + Empaque + MOD + CIF = **Costo total de Producción**

$$\text{C\$ 152.8990} + \text{C\$ 135.9019} + \text{C\$ 88.6100} + \text{C\$ 183.9331} + \text{C\$ 101.0496} = \text{C\$ 662.3936}$$

b) Precio Unitario del Blister

– 1 blister  $\longrightarrow$  6 tabletas.

$$\text{C\$ 662.3936} \longrightarrow 3125 \text{ Tabletetas}$$

$$\text{X} \longleftarrow 1 \text{ tableta}$$

$$\text{X} = \text{C\$ 0.2119} \text{ cada tableta}$$

$$1 \text{ blister} = \text{C\$ 1.2717}$$



ANEXO N° 7.

Gráficos de Ensayos Químicos.

Gráfico N° 1

Curva de calibración de las concentraciones

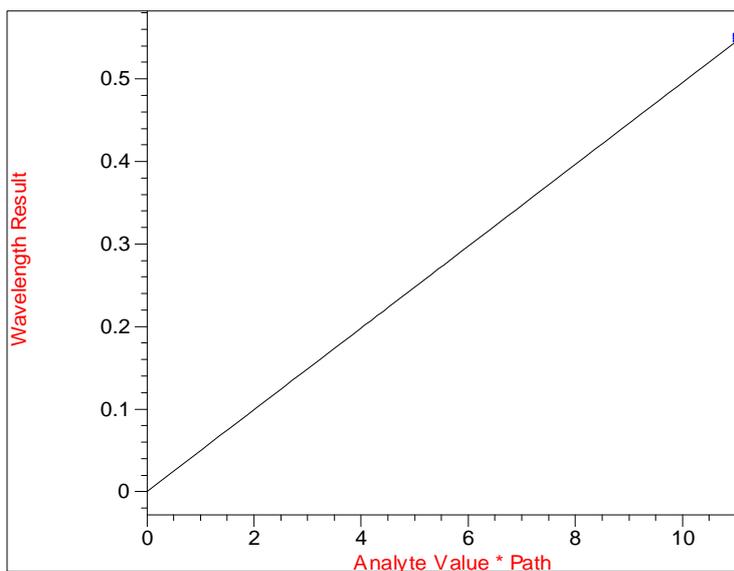


Gráfico N° 2

Lectura del Estándar por UV-Visible

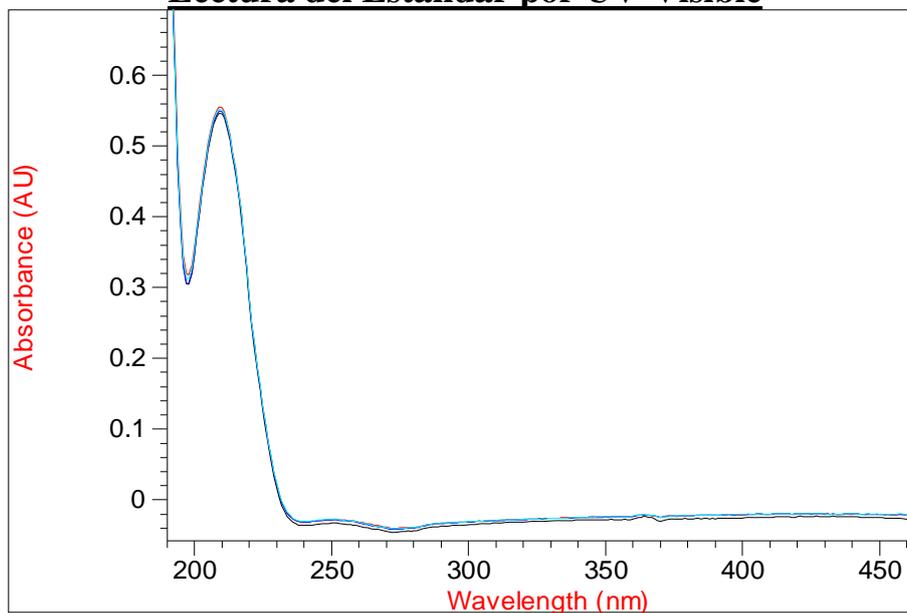




Gráfico N° 3

Lectura del Ensayo de Disolución por UV-Visible

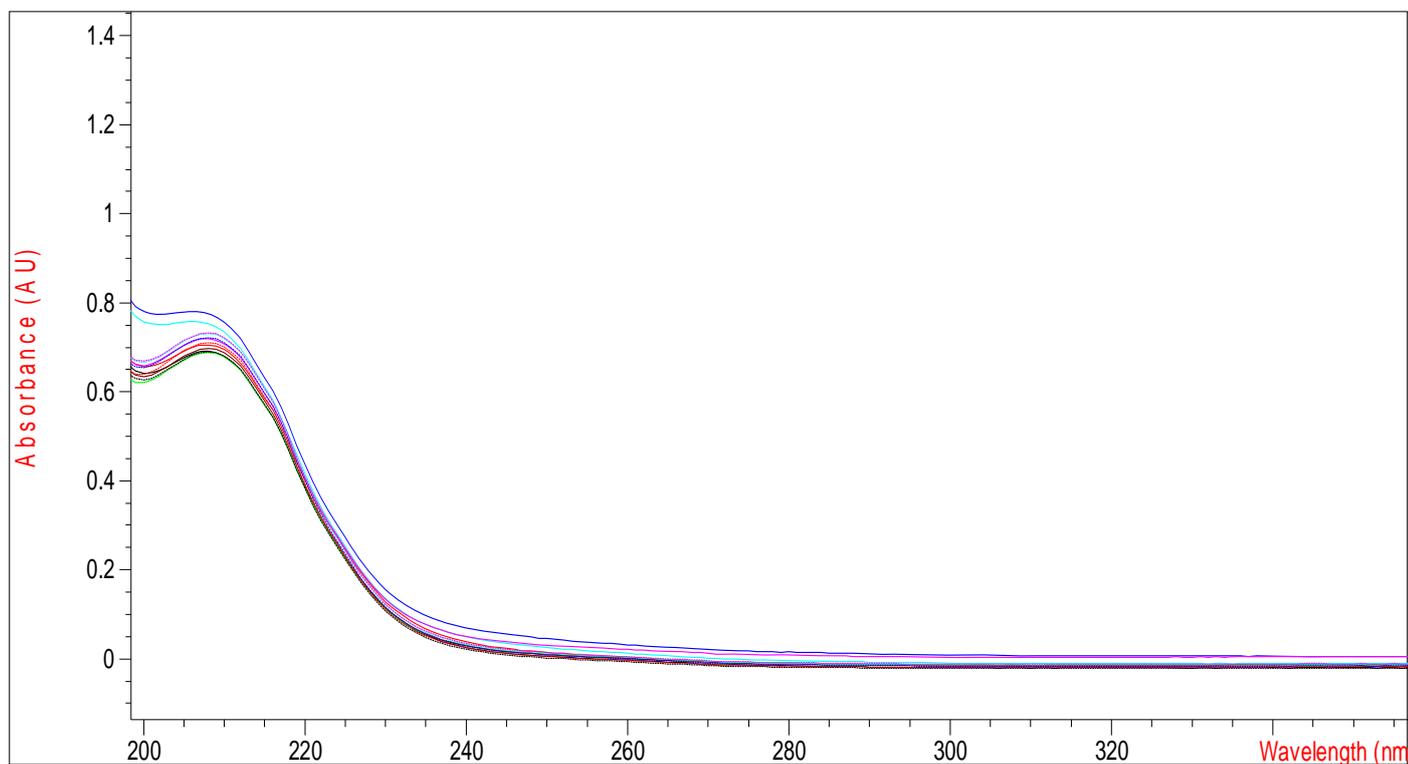


Gráfico N° 4

Lectura de Cuantificación del Estándar por HPLC

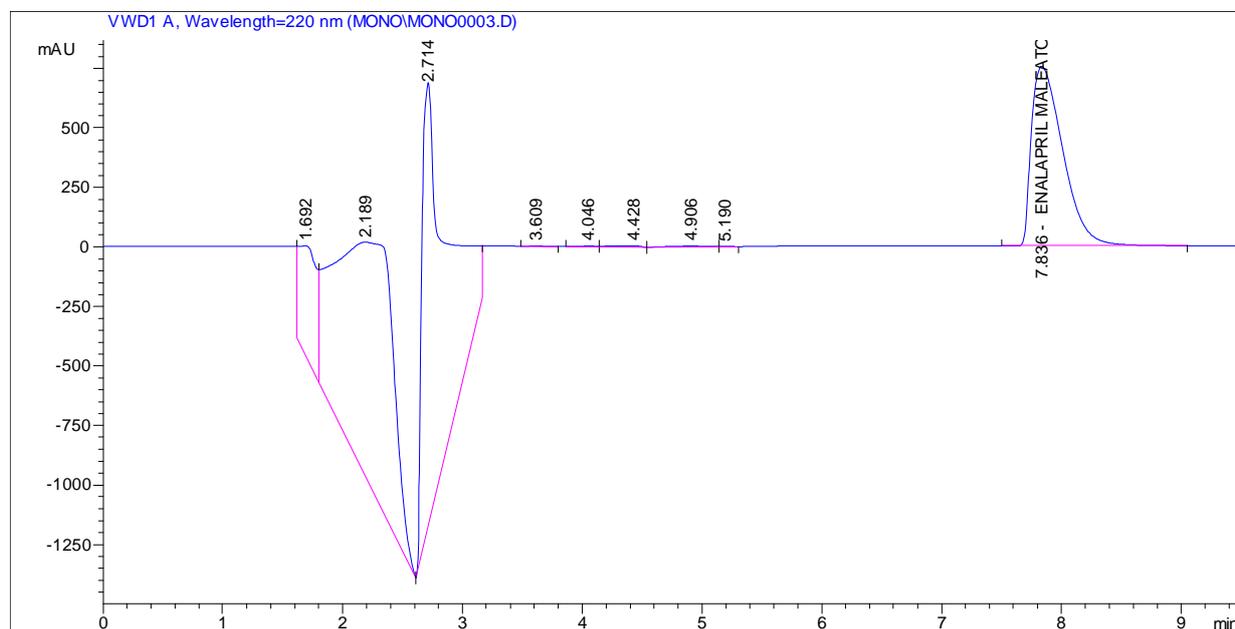




Gráfico N° 5.

Lectura de Cuantificación de la Muestra por HPLC.

