



*UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO..*

---

---

*FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA."*

FORMULACIÓN Y ESTUDIO DE  
ESTABILIDAD ACELERADA PARA  
TABLETAS DE 300 mg DE  
PARACETAMOL Y 250 mg DE NAPROXEN  
PARA EL REGISTRO ANTE SECRETARÍA  
DE SALUD

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

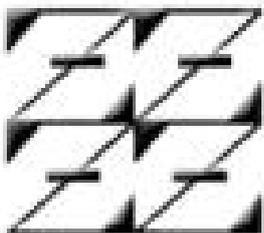
BEATRIZ BAEZ BENITEZ

ORIENTACION: FARMACIA

ASESOR: M. C. VICENTE, J. HERNÁNDEZ ABAD

MÉXICO, D.F.

2005





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ***AGRADESCO A:***

### **A DIOS**

Por todo lo que ha creado, por mandar a Jesús, por darme el aliento de la vida, y la oportunidad de vivirla, por conocer, estando con las personas que amo y me aman.

Agradezco a dios también por haberme dado la fuerza y esperanza suficientes para seguir adelante mostrándome el camino, dando me fe para seguir, en especial con este proyecto que marca una etapa en mi vida y que con este trabajo lo veo concluido.

### **A LA UNAM -FEZ ZARAGOZA**

Gracias por haberme educado y facultado como QFB en su seno, brindándonos esa alma que nos llena, abriéndonos los ojos al conocimiento de un mundo que nos era desconocido, y por darnos las armas para enfrentarlo.

Por heredarnos una tradición, formarnos un carácter de servicio y convicción, expresándonos libremente, y desarrollando así cada una de las etapas de nuestra vida.

### **A MI MADRE.**

Gracias por brindarme la confianza y el apoyo necesarios para poder llegar en este punto, por toda la paciencia y comprensión que he recibido. por haber compartido conmigo mis derrotas y fracasos disfrutando por igual mis triunfos y alegrías. lo cual ha sido un nuevo aliciente para emprender hoy un nuevo camino.

Por darme el ejemplo, por hacer todo lo que has hecho por mí, te agradezco por amarme y respetar siempre en todas mis decisiones pero sobre todo gracias por brindarme la oportunidad de vivir esta vida siendo mi madre.

### **A MIS HERMANAS AMALIA, OLIVIA, GRISELDA, Y MARISOL.**

Por estar conmigo, soportándome y apoyándome incondicionalmente, por quererme, por ayudarme y estar siempre unidas dando me animo y fe para seguir adelante en esta meta que me he propuesto, viviendo así cosas juntas en todo este tiempo.

### **A MI HERMANO ELFEGO EUNO.**

Por estar conmigo apoyándome incondicional mente, preocupándose por mi todo el tiempo y vivir cosas juntos compartiendo diferentes ideas y respetando siempre mis decisiones



A MIS AMIGOS.

Gracias por formar parte de mi grupo, con el que he vivido y vivo parte de mi vida, con el cual comparto momentos de enojos, fracasos y desesperaciones, con el que hago relajó, y críticas constructivas dando la pauta para tenernos confianza mutua esperando que siga siendo así como ha sido hasta hora.

AMIS SOBRINOS DANIEL Y EDUARDO

Gracias por permitirme conocerlos y aprender de ustedes cada día, por permitirme quererlos y aceptarlos tal como son, por formar parte de mi vida, de mi tiempo, por no molestarme cuando estaba realizando este proyecto, aunque tuvieran necesidad de hacerlo, aceptándome tal como soy.

A TODOS.

Gracias por el cariño y la confianza brindada, por las enseñanzas, el empeño y la dedicación que tienen por estar juntos y enseñarme muchas cosas , por los consejos y por brindarme siempre su tiempo compartiendo así los momentos especiales y difíciles que quedan en mí memoria.



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	2
1.1. DISEÑO Y FORMULACIÓN DE TABLETAS.....	2
1. 2. PREFORMULACIÓN.....	3
1.3. TABLETAS.....	4
1.3.1. COMPONENTES DE LAS TABLETAS.....	5
1.3.1.1.DILUENTES.....	5
1.3.1.2.AGUTINANTES Y ADHESIVOS.....	5
1.3.1.3.DESINTEGRANTES.....	6
1.3.1.4.LUBRICANTES, ANTIADHERENTES Y DESLIZANTES.....	6
1.3.1.5.COLORES, SABORES Y EDULCORANTE.....	7
1.3.2. MÉTODOS DE FABRICACIÓN.....	8
1.3.2.1.GRUANULACIÓN HUMEDA:.....	8
1.3.3.2.GRANULACIÓN SECA:.....	9
1.3.2.3.COMPRESIÓN DIRECTA.....	11
1.3.3. TIPOS Y CLASES DE TABLETAS.....	12
1.3.3.1.TABLETAS COMPRIMIDAS.....	13
1.3.3.2.TABLETAS AZUCARADAS.....	13
1.3.3.3.TABLETAS REVESTIDAS DE PELÍCULA.....	13
1.3.3.4.TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA.....	13
1.3.3.5.TABLETAS EFERVESCENTES.....	13

1.3.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS.....	14
1.3.4.1. DIÁMETRO Y FORMA.....	14
1.3.4.2. DUREZA.....	14
1.3.4.3. FRIABILIDAD.....	14
1.3.4.4. DESINTEGRACIÓN.....	15
1.3.4.5. DISOLUCIÓN.....	15
1.4. ESTABILIDAD.....	16
1.4.1. PARÁMETROS A CONSIDERAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD.....	17
1.4.1.1. pH.....	17
1.4.1.2. LUZ.....	17
1.4.1.3. HUMEDAD.....	17
1.4.1.4. TEMPERATURA.....	17
1.4.2. FACTORES QUE INCIDEN EN UNA ESTABILIDAD.....	18
1.4.2.1. SOLVOLISIS.....	18
1.4.2.2. OXIDACIÓN.....	18
1.4.2.3. RACEMIZACIÓN.....	19
1.4.2.4. INCOMPATIBILIDADES.....	19
1.4.2.5. FOTOLISIS.....	19
1.4.2.6. DESHIDRATACIÓN.....	19
1.4.3. RUTAS DE DEGRADACIÓN FÍSICA.....	20
1.4.3.1. POLIMORFISMO.....	20
1.4.3.2. ABSORCIÓN.....	20
1.4.3.3. VAPORIZACIÓN.....	20

1.4.3.4.ENVEJECIMIENTO.....	20
1.5. TIPOS DE ESTABILIDAD.....	21
1.5.1.1.ESTABILIDAD A LARGO PLAZO (TIEMPO REAL).....	21
1.5.1.2.ESTABILIDAD DE ANAQUEL.....	21
1.5.1.3.ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.....	21
1.5.2. PRUEBAS A REALIZAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE UNA TABLETA.....	23
1.6. SECUENCIA PARA REGISTRO Y COMERCIALIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO.....	23
1.7. NORMATIVIDADES.....	24
1.7.1. GENERACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD.....	25
1.8. PARACETAMOL , NAPROXEN.....	26
1.8.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE PARACETAMOL.....	26
1.8.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA .....	26
1.8.3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS .....	27
1.8.4. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE NAPROXEN.....	27
1.8.5. FARMACOCÍNÉTICA Y FARMACODINAMIA .....	28
1.8.6. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.....	28
1.9. REGISTRO SANITARIO.....	29
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
3. OBJETIVOS.....	32
4. HIPÓTESIS.....	33
5. MATERIAL Y EQUIPO.....	34
6. METODOLOGÍA.....	36

7.	RESULTADO.....	49
8.	ANALISIS DE RESULTADOS.....	70
9.	CONCLUSIONES .....	71
10.	SUGERENCIAS.....	72
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	73

## INTRODUCCIÓN

La misión principal de toda industria farmacéutica, es proveer a la sociedad los productos y servicios de calidad, desarrollando las innovaciones y las soluciones que mejoren la calidad de vida para todas aquellas personas que padezcan de alguna enfermedad, sin embargo, los elevados costos de los medicamentos impiden que este objetivo se lleve a cabo. Los medicamentos líderes, cuentan con precios elevados, lo que provoca que las personas de bajos recursos, que en países como el nuestro son la mayoría de la población, no tengan acceso a ellos.

Por esta razón, en muchos laboratorios se trabaja en el desarrollo de formas farmacéuticas que garantice la adquisición de un producto genérico a un precio más accesible.

El Paracetamol y Naproxen son principios activos que se usan como agentes antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos. El medicamento que contiene estos principios activos, se encuentra dentro de la lista de medicamentos con más demanda dentro del mercado farmacéutico, su principal desventaja, es que actualmente el laboratorio que los fabrica lo vende a un elevado costo.

Por ello, el objetivo principal de este trabajo, consistió en desarrollar una formulación con Naproxen y Paracetamol que permitirá la obtención de un medicamento genérico a bajo costo, que cumpla con los requerimientos químicos farmacéuticos establecidos para la forma farmacéutica seleccionada (tabletas).

# FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

## **1.1. DISEÑO Y FORMULACIÓN DE TABLETAS**

La formulación de formas farmacéuticas sólidas orales, en particular de tabletas, ha tendido un rápido cambio y desarrollo en las últimas décadas, con la introducción de sistemas automatizados de control de peso y disponibilidad de nuevos materiales para compresión directa. Algunos de los nuevos procesos de tabletas, tienen relación con sistemas que son operados por una computadora. Únicamente requieren un operador para organizar el proceso.

Recientemente, nuevos conceptos y regulaciones federales relacionados con la biodisponibilidad y bioequivalencia, así como la validación están impactando la formulación, diseño y manufactura de tabletas.

El diseño de una tableta, usualmente involucra una serie de compromisos en la parte del formulador, desde producir las propiedades deseadas como: resistencia a la abrasión mecánica o friabilidad, rápida desintegración y disolución. La correcta selección y balance de los excipientes o aditivos para cada principio activo ó fármaco; o combinación de fármacos, en una formulación de tabletas, pueden lograr la respuesta deseada como la producción de un producto seguro efectivo y estable. Esto en la práctica, no es tan simple de llevarse a cabo.

Agregando a esto la necesidad para desarrollar formulaciones con procesos validados, la complejidad del diseño de productos está aumentando en el desarrollo farmacéutico contemporáneo. Esto incrementa la competencia entre fabricantes (marca contra genérico, genérico contra genérico y marca contra marca), los cuales necesitan que los productos, sean contables y efectivos.

La formulación y diseño de tabletas puede ser descrita como, el proceso por el cual el formulador asegura que la cantidad correcta de fármaco es liberado a un tiempo y velocidad apropiados en el sitio adecuado para ejercer el efecto terapéutico.

A continuación se muestra una serie de criterios a considerar para la selección de excipientes en el desarrollo de una formulación:

1. No deben ser tóxicos.
2. Deben ser comercialmente disponibles.
3. El costo debe ser aceptablemente bajo.
4. No deben ser contraindicados para la mayoría de la población.
5. Deben ser fisiológicamente inertes.
6. Deben ser física y químicamente estables en combinación con el principio activo.

7. No deben alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto.
8. Proveedores disponibles.<sup>(2)</sup>

## **1. 2. PREFORMULACIÓN:**

Los estudios de preformulación, son el primer paso para el desarrollo de una forma farmacéutica, y se pueden definir como el proceso de caracterización de un principio activo, así como de los posibles excipientes mediante la determinación de sus propiedades fisicoquímicas, consideradas importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable y efectiva.<sup>(2,3)</sup>

Antiguamente, los estudios de preformulación consistían en pruebas organolépticas tales como olor y sabor. Como resultado de estos estudios, fue necesario realizar recubrimientos de azúcar para proteger las formas farmacéuticas obtenidas, dando origen al concepto de estabilidad. La evaluación de la estabilidad física y química de un fármaco, así como su interacción con posibles excipientes, son algunos de los aspectos más importantes a evaluar en un estudio de preformulación, ya que de esto dependerá la estabilidad del medicamento por periodos prolongados de tiempo.<sup>(4)</sup>

La información requerida para un estudio de preformulación, dependerá en gran medida de la forma farmacéutica deseada, a continuación se presentan algunos parámetros a considerar en la etapa de preformulación para una forma farmacéutica sólida:

1. Perfil organoléptico, como color, olor y sabor.
2. Pureza, ésta se puede determinar mediante cromatografía en capa fina o de líquidos de alta resolución.
3. Solubilidad del producto en diferentes disolventes.
4. Tamaño de partícula, las técnicas generales para esta determinación son: microscopía y tamizado.
5. Velocidad de Disolución
6. Parámetros que afectan la absorción, como coeficiente de partición y constante de ionización.
7. Propiedades del cristal polimorfismo; estas características influyen directamente en la biodisponibilidad, estabilidad fisicoquímica y comportamiento del principio activo y excipientes durante la compresión.
8. Estabilidad del principio activo en estado sólido y en solución, estudios de compatibilidad, tipos y mecanismo de degradación.
9. Propiedades reológicas como densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo, velocidad de flujo, índice de compactación, índice de Hausner e higroscopicidad.<sup>(5)</sup>

Para la formulación de tabletas, la información más importante de los estudios de preformulación es el estudio de estabilidad fármaco-excipiente, así como la

reología y caracterización del principio activo; esto para seleccionar los excipientes que pueden ser química y fisicoquímicamente compatibles con el fármaco.<sup>(2)</sup>

### **1.3 TABLETAS**

Son preparados sólidos que se obtienen por compresión o moldeado, que contienen él o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que cuando sea necesario pueden ser cubiertas por un película que no modifica la forma original. Existen variedades de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables. Para uso oral, sublingual y vaginal.<sup>(1)</sup>

#### ***VENTAJAS DE LA FORMA FARMACÉUTICA:***

- Gran versatilidad en cuanto a formas, tamaño, posología.
- Fácil administración.
- Dosificación exacta.
- Estables física, química, y microbiológicamente.
- Fácil transporte.
- Económicamente accesible.

#### ***DESVENTAJAS DE LA FORMA FARMACÉUTICA:***

- No adecuadas para personas con problemas de deglución.
- No adecuadas para principios activos que se degradan por enzimas digestivas.
- Pueden causar irritación de la mucosa digestiva.
- Menor biodisponibilidad que una suspensión.

## 1.3.1 COMPONENTES DE LAS TABLETAS

### 1.3.1.1 DILUENTES

Son denominados “rellenos”, sirven para dar volumen a la tableta, cuando el principio activo se encuentra en una cantidad muy pequeña, es decir, cuando el principio activo por si mismo es inadecuado para producir este volumen y no posee un tamaño practico para la compresión. La dosis de algunos activos es suficientemente alta, por lo que no requieren diluyente o relleno.

Los diluentes más comúnmente usados son lactosa, celulosas, fosfato de calcio, manitol, almidón seco y azúcar en polvo.

La lactosa es el diluyente más ampliamente usado en la formulación de tabletas, es un excipiente que no presenta reacción con la mayoría de los fármacos. La forma anhidra absorbe humedad cuando se expone en ambiente con humedad alta; las tabletas tienen que ser cuidadosamente empacadas para prevenir la exposición a la humedad. En los procesos de granulación húmeda generalmente se utiliza la lactosa hidratada.

La celulosa macrocristalina, es un excipiente que se utiliza para las formulaciones de compresión directa, tiene una doble función ya que actúa como agente desintegrante y diluyente. <sup>(3,6)</sup>

### 1.3.1.2 AGLUTINANTES Y ADHESIVOS

Estos materiales son adicionados secos o en forma líquida durante la granulación húmeda para formar gránulos o para promover la compactación de tabletas durante los procesos de compresión directa.

Acacia y tragacanto son gomas naturales que se emplean en soluciones en una concentración del 10 al 25% solas o en combinación, son más efectivos cuando son adicionados en seco a las formulaciones por compresión directa. Las gomas de origen natural tienen la desventaja de variar en su composición y son fáciles de sufrir contaminación por bacterias. La pasta de almidón es uno de los agentes aglutinantes más comúnmente usados en granulación.

Los polímeros modificados de origen natural, como los alginatos y los derivados de las celulosas (metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) son comúnmente aglutinantes y adhesivos. Usados en seco, para compresión directa tienen capacidad aglutinante, aunque en solución acuosa tienen propiedades adhesivas. La Hidroxipropilmetilcelulosa también puede ser usada en una solución de alcohol para proporcionar un adhesivo anhidro. PVP (Polivinilpirrolidona) es un polímero sintético que puede ser usado como un adhesivo en solución acuosa o alcohol, también tiene capacidad como aglutinante en seco. <sup>(2)</sup>

### 1.3.1.3 DESINTEGRANTES

El propósito de un desintegrante es facilitar la disgregación o separación de la tableta cuando ésta entra en el tracto gastrointestinal después de la administración oral.

Los desintegrantes pueden funcionar por la atracción de agua dentro de la tableta, hinchamiento, y explosión de la tableta. Así la fragmentación de la tableta puede ser crítica para la subsecuente disolución del fármaco y la obtención de una biodisponibilidad satisfactoria del principio activo.

Los desintegrantes pueden adicionarse antes de la granulación, durante la lubricación, antes de la compresión o en ambas etapas del proceso. La efectividad de algunos desintegrantes es afectada por su posición dentro de la tableta. Existen diferentes tipos como: almidones, celulosa, alginatos, arcillas y gomas. Los almidones y derivados de los almidones son los agentes desintegrantes más comúnmente usados, presentan bajo costo y se utilizan en concentración de 5 al 20 %. Dentro de las celulosas se encuentran las celulosas purificadas, metilcelulosas y carboximetilcelulosas, el Ac-Di-Sol es clasificado como un superdesintegrante, es muy efectivo en concentraciones bajas. <sup>(2,3)</sup>

### 1.3.1.4 LUBRICANTES, ANTIADHERENTES Y DESLIZANTES

Estas tres clases de materiales, se describen juntos porque coinciden en algunas funciones. Un material que principalmente se describe como un antiadherente es también un lubricante, con algunas propiedades de deslizante. La diferenciación entre estos términos es la siguiente:

**LUBRICANTES:** Reducen la fricción entre las paredes de la tableta y las paredes de la cavidad en la cual se forma la tableta, durante la expulsión de la misma.

**ANTIADHERENTES:** Tienen la función de reducir el pegado o adhesión de los polvos o granulados a las caras o paredes de los punzones.

**DESLIZANTES:** Promueven el flujo de los polvos o granulados para reducir la fricción entre las partículas.

Los lubricantes son generalmente adicionados en seco, cuando los otros componentes de la mezcla se encuentran en estado homogéneo. El lubricante es adicionado y mezclado por un periodo de 2 a 5 minutos únicamente. El sobre mezclado puede llegar a disminuir las características de desintegración, disolución y pérdida de unión en la matriz de la tableta.

Los lubricantes más ampliamente usados son: el ácido esteárico, varias sales de ácido esteárico y sus derivados. Los estearatos de calcio y magnesio son las sales más comúnmente empleadas (en concentraciones del 0.5 al 1.0% y del 0.5 al 2.0% respectivamente). El ácido esteárico es un lubricante menos efectivo que estas sales y además tiene un punto de fusión bajo. El talco es el segundo lubricante más empleado en tabletas. La mayoría de las muestras de talco contienen trazas de hierro y por lo tanto deben manejarse cuidadosamente en cualquier formulación que contenga activos, cuya descomposición puede ser catalizada por la presencia del hierro.

El estearato de magnesio, almidón y algunos derivados del almidón poseen propiedades antiadherentes. Varias sílicas coloidales pueden ser usadas como antiadherentes. Los materiales usados como deslizantes, o promotores de flujo, son el talco en concentraciones del 5%, almidón de maíz del 5 al 10% o sílicas coloidales como Cab-O-sil, o aerosil en concentraciones de 0.25 al 3%.<sup>(2,3)</sup>

#### *1.3.1.5 COLORES, SABORES Y EDULCORANTES*

El uso de colorantes y tinturas en la fabricación de tabletas, ha servido para los siguientes propósitos en los tres últimos años: disfrazar los activos con color, identificación de producto y producción de productos más elegantes. La disponibilidad de colores vegetales naturales es limitada y estos colores son frecuentemente inestables. Dos formas de colores son típicamente usados en la preparación de tabletas. Estos son los FD&C (Food, Drug and Cosmetic) y D&C. (Drug and Cosmetic) Las lacas son tinturas que pueden absorberse en un óxido anhidro y usualmente son empleados como polvos secos para colorear.

Cuando se usan tinturas solubles en agua de tonos pastel, usualmente muestran moteado desigual en el tableteado final.

Los sabores están limitados a las tabletas masticables o a otros tipos de tabletas destinadas a disolverse en la boca. Los sabores que son solubles en agua, tienen poca aceptación en la fabricación de tabletas porque son poco estables.

El uso de edulcorantes está limitado a tabletas masticables, para excluir o disminuir el uso de azúcar en las tabletas. Los más comunes son el manitol y la sacarosa. La sacarina es un edulcorante artificial, que es aproximadamente 500 veces más dulce que la sacarosa, su principal desventaja es que tiene un sabor amargo después de probarlo y ha sido reportado como carcinogénico. Un nuevo edulcorante artificial para remplazar a la sacarina es el aspartame, su principal desventaja es su falta de estabilidad en presencia de humedad.<sup>(3)</sup>

## 1.3.2 MÉTODOS DE FABRICACIÓN

### 1.3.2.1 GRANULACIÓN HÚMEDA

El método más ampliamente usado en la preparación de tabletas, es el método de granulación húmeda, se emplea una solución o dispersión que generalmente contiene un aglutinante, esta solución se adiciona a la mezcla de polvos para formar una masa, que se tamiza a través de una malla, posteriormente se seca, se vuelve a tamizar y finalmente se mezcla con un lubricante para comprimir.

Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros lo que implicará una mayor presión para formar las tabletas. Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente, los gránulos serán demasiado blandos, éstos pueden disgregarse durante la lubricación.<sup>(6)</sup>

#### VENTAJAS.

- Mejora la fluidez de los polvos al incrementar el tamaño y forma de las partículas.
- Pueden ser procesados sólidos con una gran variedad de tamaño de partícula.
- Incrementa y mejora la uniformidad con respecto a la densidad de los polvos.
- Pueden procesarse gran variedad de excipientes y principios activos.

#### DESVENTAJAS:

- Mayor número de operaciones unitarias en el proceso.
- La disolución de gránulos se puede retardar por la presencia del aglutinante.

- No pueden emplearse fármacos sensibles a la humedad y al calor.
- Proceso de fabricación costoso.
- Pérdida de materiales durante el proceso.

En la siguiente figura se muestran las etapas a seguir para la fabricación del comprimido por granulación húmeda.

**Pasos del método:**

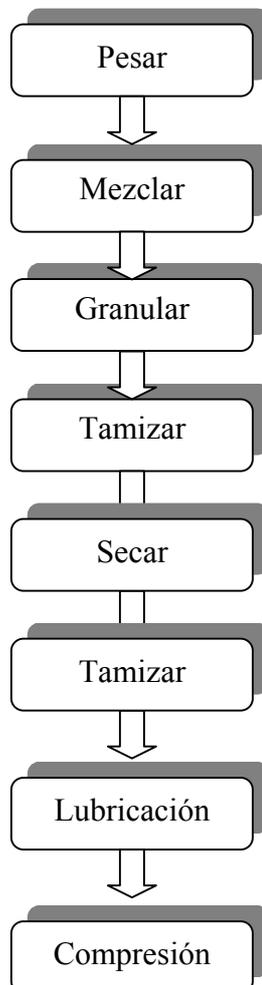


Fig.1. PASOS DE LA GRANULACIÓN HUMEDA

### 1.3.3.2 GRANULACIÓN SECA

Cuando los componentes de la tableta son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas elevadas durante el secado, o cuando poseen propiedades cohesivas o aglutinantes, puede usarse el baleado para formar gránulos. A este método se le denomina granulación seca, precompresión o doble compresión.

Con este método se realizan menos pasos que con el método de granulación húmeda.<sup>(6)</sup>

#### *VENTAJAS.*

- Se puede emplear para fármacos sensibles al calor y a la humedad.
- El principio activo se puede compactar con menor cantidad de excipientes.
- Menor cantidad de equipos.
- Se evitan procesos de secado.
- Mas económica que la vía húmeda (horas hombre, energía).

#### *DESVANTAJAS.*

- Se pueden presentar problemas de laminación y /o friabilidad.
- Se requiere equipo especial para la compresión.
- La validación del proceso es de mayor costo.

En la siguiente figura se muestran las etapas a seguir para la fabricación del comprimido por granulación seca.

### Pasos del método:

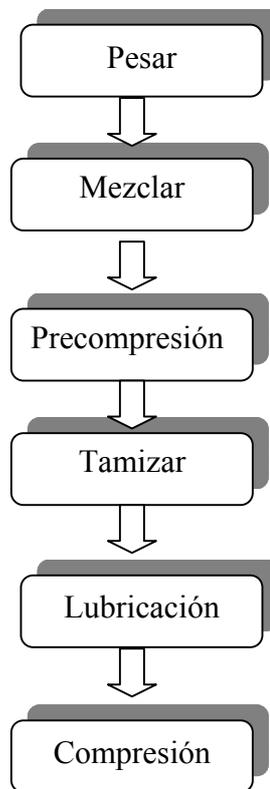


Fig. 2. ETAPAS DE LA GRANULACIÓN SECA

### 1.3.2.3 COMPRESIÓN DIRECTA

Consiste en comprimir las tabletas de manera directa, a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física. Originalmente el método se reserva para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que poseían todas las características físicas necesarias para la elaboración de una buena tableta, como fluidez y compresibilidad. Actualmente, existe un gran número de excipientes y activos que poseen las características mencionadas anteriormente y pueden ser utilizados para compresión directa.<sup>(5,6)</sup>

#### VENTAJAS:

- Menor costo.
- Involucra menos operaciones unitarias que los otros procesos.
- Mayor estabilidad física /química.
- Ahorro en tiempo y mano de obra.

### DESVENTAJAS:

- En dosis grandes de principio activo, se pueden presentar problemas durante la compresión si el fármaco no se comprime fácilmente por sí solo.
- Las diferencias en el tamaño de partícula y densidad aparente entre el principio activo y el diluyente pueden causar una pobre uniformidad de contenido, principalmente cuando el mezclado no es adecuado.
- Puede existir formación de cargas electrostáticas durante el proceso de tamizado y mezclado.

En la siguiente figura se muestran las etapas a seguir para la fabricación de tabletas por compresión directa.

### Pasos del método:

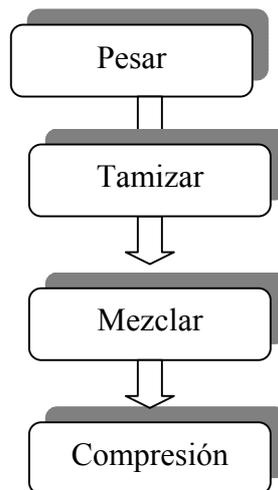


Fig. 3. ETAPAS DE GRANULACION DIRECTA.

### 1.3.3 TIPOS Y CLASES DE TABLETAS

Las tabletas son clasificadas por su ruta de administración o su función, por el tipo de liberación del activo y por su forma y método de manufactura.

A continuación, se describen algunos tipos de tabletas de acuerdo a su función y tipo de liberación.

### *1.3.3.1 TABLETAS COMPRIMIDAS*

Estas tabletas, se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales consistentes en materiales en polvo, cristalino o granulares solos o en combinación con cohesivos, desintegrantes, lubricantes, diluentes y en muchos casos colorantes.

### *1.3.3.2 TABLETAS AZUCARADAS*

Son tabletas comprimidas, que contienen una cubierta de azúcar. Estas cubiertas pueden ser coloreadas y son útiles para enmascarar los sabores u olores de los principios activos, así como para proteger los materiales sensibles a la oxidación.

### *1.3.3.3 TABLETAS REVESTIDAS DE PELÍCULA*

Son tabletas comprimidas, cubiertas por una fina capa de película o material hidrosoluble. Se pueden usar sustancias poliméricas que forman películas, éstas imparten las mismas características que la cubierta de azúcar, con la ventaja adicional de que el recubrimiento es mucho más breve.

### *1.3.3.4 TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA*

Son tabletas comprimidas, cubiertas con sustancias que resisten la disolución en el líquido gástrico pero se desintegran en el intestino.

Las cubiertas entéricas, se pueden emplear para tabletas que contienen principios activos que se inactivan o se destruyen en el estómago, para las que irritan la mucosa o como medio para obtener la liberación tardía de la medicación.

### *1.3.3.5 TABLETAS EFERVESCENTES*

Además del principio activo, contiene bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua estos aditivos reaccionan y liberan bióxido de carbono, el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia. Con excepción de la presencia de pequeñas cantidades de lubricantes, las tabletas efervescente son solubles. <sup>(6)</sup>

### 1.3.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS

Las tabletas comprimidas pueden caracterizarse o describirse con una cantidad de especificaciones como: diámetro, forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración y características de disolución. <sup>(6)</sup>

#### 1.3.4.1 DIÁMETRO Y FORMA

El diámetro y la forma dependen de la matriz y los punzones elegidos para comprimir una tableta. Por lo general, las tabletas son discoideas, aunque pueden ser ovales, oblongas, redondas, cilíndricas o triangulares. Sus superficies superior e inferior pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas en diversos grados.

Las tabletas pueden rasurarse en mitades o cuadrantes. La superficie superior o inferior puede ser resaltada o tallada con un símbolo o letras que sirven de medio adicional para identificar la procedencia de las tabletas. Estas características, junto con el color, tienden a hacer que las tabletas sean distintivas e identificables con el componente activo que contienen. <sup>(3,6)</sup>

#### 1.3.4.2 DUREZA

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de su dureza.

Durante el tableteado, se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión de la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no se desintegre en el lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución: si es demasiado blanda, no soportará la manipulación. <sup>(6)</sup>

#### 1.3.4.3 FRIABILIDAD

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta. Los instrumentos que se utilizan para determinar la friabilidad, en vez de medir la fuerza requerida para aplastar la tableta, están diseñados para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se colocan en el aparato, donde están expuestas a rodadas y a choques por medio de caídas libres dentro de una cámara de plástico que gira a 25 r.p.m., dejando caer las tabletas a una distancia de seis pulgadas en cada revolución. Las tabletas se

pesan y se colocan en el friabilizador, el cual después es operado por 10 minutos. Posteriormente, a las tabletas se les limpia el polvo que desprendieron durante la prueba y se vuelven a pesar. Las tabletas no deben perder más del 1.0% de su peso para ser consideradas como aceptables. <sup>(3,6)</sup>

#### 1.3.4.4 DESINTEGRACIÓN

Para la mayoría de las tabletas, el primer paso para que la tableta se encuentre en solución es la descomposición de la tableta en pequeñas partículas o gránulos, este proceso es conocido como desintegración. <sup>(5,6)</sup>

#### 1.3.4.5 DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por el cual un soluto sólido entra en solución. En la Industria Farmacéutica, esto puede ser definido como la cantidad de principio activo que se encuentra en solución por unidad de tiempo, bajo condiciones estándar de interfase sólido/líquido, temperatura y composición del disolvente. La USP/NF tiene un límite de disolución en monografías de la mayoría de tabletas y cápsulas.

La prueba de disolución, se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

Las velocidades de disolución pueden ser afectadas por varios factores: desintegrantes, tamaño de partícula y concentración de aglutinantes, lubricantes, método de granulación fuerza de compresión, pH y temperatura del medio de disolución, así como el tamaño de partículas del principio activo.

La disolución está considerada dentro de las pruebas más importantes de control de calidad para las formas farmacéuticas sólidas (tabletas y cápsulas).

Las pruebas de disolución *in Vitro* para las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata, como las tabletas y las cápsulas, se usan para:

- 1) Evaluar lote por lote la calidad de un producto farmacéutico.
- 2) Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y,

- 3) Garantizar la continuidad del desempeño y la calidad del producto después de ciertos cambios como: modificaciones a la formulación, al proceso de fabricación, al sitio de manufactura y escalamiento del proceso de fabricación.

Las especificaciones *in Vitro* para productos genéricos, deben establecerse con base en un perfil de disolución. Para registros de nuevos medicamentos así como registros de medicamentos genéricos, las especificaciones de disolución deben basarse en lotes con estudios clínicos de biodisponibilidad y/o bioequivalencia aceptables. <sup>(7)</sup>

#### 1.4. ESTABILIDAD

La estabilidad de un producto farmacéutico, es la capacidad de una formulación particular en un contenedor determinado de conservar sus especificaciones, físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

La finalidad principal de todo programa destinado a asegurar la calidad, es idear y poner en práctica sistemas y procedimientos que provean una gran probabilidad de cada dosis o envase de un producto farmacéutico tenga características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonables aceptables) para asegurar la eficacia clínica e inocuidad de la formulación.

La seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en un lapso de almacenamiento que se le anticipa, debe provenir de una acumulación de datos verdaderos sobre el fármaco en su envase comercial.

A la estabilidad de un fármaco, también se le puede definir como el tiempo transcurrido desde la fabricación y envasado de la formulación hasta que su actividad química o biológica no desciende por debajo de un nivel de potencia determinado de antemano y sus características físicas no se han modificado de manera nociva. Aunque existen excepciones, por lo general se reconoce que el nivel de potencia aceptable mínimo es de 90% de la potencia rotulada. <sup>(6)</sup>

*Los objetivos de la realización de un estudio de estabilidad son:*

Obtener resultados que se utilizarán para determinar las condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de vencimiento.

Indicar las características de la metodología analítica aplicada a un estudio de estabilidad.

Calcular la fecha de caducidad de un medicamento basado en un estudio de estabilidad.

Que los productos lanzados al mercado se mantengan en óptimas condiciones durante su vida útil.

Asegurar que el producto no presentará reacciones de degradación que traerán como consecuencia el peligro de formación de sustancias tóxicas.<sup>(8)</sup>

#### **1.4.1 PARÁMETROS A CONSIDERAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

Entre estos parámetros se encuentran el pH, luz, humedad y temperatura principalmente.

##### *1.4.1.1 pH*

Ocupa un lugar muy importante en los estudios de estabilidad, ya que muchos fármacos sólo son estables dentro de un margen estrecho de pH, debiendo ser estudiada la relación pH estabilidad para cada sistema medicinal, usando soluciones amortiguadoras adecuadas que permitan conservarla.

##### *1.4.1.2 LUZ*

Es otro parámetro que debe ser considerado, ya que la energía luminosa es capaz de proporcionar la activación necesaria para que se produzca una reacción química, siendo numerosos los casos de medicamentos cuya estabilidad va a depender del efecto de la luz.

##### *1.4.1.3 HUMEDAD*

La influencia de este parámetro en la estabilidad de medicamentos, ocupa un lugar muy importante, ya que un gran número de alteraciones en los fármacos ocurre por hidrólisis.

##### *1.4.1.4 TEMPERATURA*

El grupo más grande de casos de inestabilidad de medicamentos, se debe al efecto de la temperatura, ya que hoy en día la mayoría de los medicamentos son preparados y empacados en un determinado laboratorio, y de ahí enviados a lugares con muy diversos climas, que si no han sido consideradas las diferentes temperaturas que en ellos se registran, los medicamentos estarán expuestos a inestabilidad, por lo cual es conveniente considerar las temperaturas de las diferentes regiones.<sup>(9)</sup>

## 1.4.2 FACTORES QUE INCIDEN EN UNA ESTABILIDAD

*Tipos de degradación de un principio activo:*

➤ Tipos de degradación química:

- 1) SOLVÓLISIS
- 2) RACEMIZACIÓN
- 3) OXIDACIÓN
- 4) FOTÓLISIS
- 5) DESHIDRATACIÓN

### 1.4.2.1 SOLVÓLISIS

Es un tipo de degradación que involucra al principio activo por una reacción con el disolvente presente. En muchos casos, el disolvente es agua, pero pueden estar presentes cosolventes como el alcohol etílico o el propilenglicol. Estos disolventes, actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos en la molécula del principio activo.

Las reacciones comunes de solvólisis incluyen compuestos carbonílicos inestables como los ésteres, lactonas, y lactamas. Las velocidades de reacción son muy variadas dependiendo del grupo funcional y complejidad de la molécula, en donde los grupos sustituyentes pueden causar efectos estéricos, resonancia inductiva y formación de puentes de hidrógeno. La reacción de inestabilidad más frecuente se da con los ésteres, sobre todo cuando están presente grupos con propiedades ácido-base.

### 1.4.2.2 OXIDACIÓN

Generalmente el oxígeno atmosférico, es el responsable de las reacciones conocidas como autooxidación. Los mecanismos de reacción son algo complejos, involucrando reacciones de propagación, descomposición y terminación de los radicales libres.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en las apariencias, como el color, son indicios de la degradación de medicamentos.

**TABLA I: MECANISMO DE LAS REACCIONES DE OXIDACIÓN.**

<i>ETAPAS</i>	<i>REACCIÓN</i>
INICIACIÓN	$RH \rightarrow R. + H.$
PROPAGACIÓN	$R. + O_2 \rightarrow ROO. + RH \rightarrow R. + ROOH$
DESCOMPOSICIÓN	$ROOH \rightarrow RO. + OH. (R.-ROO)$
TERMINACIÓN	$ROO. + X \rightarrow \text{COMPUESTOS ESTABLES}$

#### 1.4.2.3 RACEMIZACIÓN

Los cambios en la actividad óptica de un principio activo, pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran aparentemente, un ion Carbonilo intermediario que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto.

#### 1.4.2.4 INCOMPATIBILIDADES

Las interacciones químicas, se dan frecuentemente entre dos o más componentes de los medicamentos en la misma forma dosificada o entre ingredientes activos y un coadyuvante farmacéutico. Muchas de estas incompatibilidades entre medicamentos, tienen mucho que ver con el grupo funcional.

#### 1.4.2.5 FOTÓLISIS

La luz normal del sol o de la iluminación de interiores, puede ser responsable de la degradación de algunas de las moléculas de los fármacos. Estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador, aunque las funciones de fotólisis no se restringen solo a las de oxidación.

#### *1.4.2.6 DESHIDRATACIÓN*

La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular incluye agua de cristalización, que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas.

### **1.4.3 RUTAS DE DEGRADACIÓN FÍSICA**

#### *1.4.3.1 POLIMORFISMO*

Muchas sustancias existen en una sola forma sólida cristalina, pero otras se presentan en más de una sola modificación o efectúan cambios por calentamiento o bajo presión, la existencia de una sustancia en más de una modificación se conoce como polimorfismo. La importancia, radica en que las diferentes formas tienen propiedades físicas distintas, tales como densidad índice de refracción, conductividad térmica y eléctrica, solubilidad e inclusive color.

#### *1.4.3.2 ABSORCIÓN*

Las interacciones farmacoplásticas, pueden representar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo.

#### *1.4.3.3 VAPORIZACIÓN*

Algunos principios activos y coadyuvantes farmacéuticos, poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente, como para su volatilización a través de los constituyentes de su envase.

#### *1.4.3.4 ENVEJECIMIENTO*

Este es un proceso en que los cambios por desintegración o disolución de las formas dosificadas, alteran las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes inertes o el principio activo. Estos cambios, son en función de la edad del medicamento, trayendo consigo cambios en la biodisponibilidad. <sup>(10)</sup>

## 1.5 TIPOS DE ESTABILIDAD

Existen tres tipos de estabilidad.

### 1.5.1.1 ESTABILIDAD A LARGO PLAZO (TIEMPO REAL).

Las pruebas se deben llevar a cabo, en tres lotes piloto o tres lotes de producción almacenados a 30°C +/- 2 °C a las condiciones particulares especificadas, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo con el fin de confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente. En este tipo de estudio, se evalúan características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas.

### 1.5.1.2 ESTABILIDAD DE ANAQUEL

Son estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento, a partir de lotes de producción almacenados en las condiciones normales o particulares establecidas

TABLA II: ESTABILIDAD DE ANAQUEL <sup>(12)</sup>

<b>NÚMERO DE LOTES FABRICADOS POR AÑO</b>	<b>NÚMERO DE LOTES ANALIZADOS POR AÑO</b>
1-20	1
MÁS DE 20	2

### 1.5.1.3 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Estos estudios están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica, o el cambio físico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Los estudios de estabilidad acelerada se realizan principalmente para la obtención de un registro en el caso de un medicamento nuevo o por modificaran a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de

producción con la formulación y material de empaque sometidos a registro, de acuerdo a las siguientes tablas III y IV.

**TABLA III: MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS NUEVOS <sup>(12)</sup>**

TIEMPO:180 días

<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:</b>	<b>ANÁLISIS</b>
40°C + 2°C con 75% de humedad relativa ± 5 POR CIENTO PARA, FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	30,60,90, y 180 días
40°C + 2°C con 75% de humedad relativa ± 5 POR CIENTO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS, LÍQUIDAS Y SEMISÓLIDAS	30,60,90, y 180 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	INICIAL, 90 y 180 días

**TABLA IV: MEDICAMENTOS CON FARMÁCOS CONOCIDOS <sup>(12)</sup>**

TIEMPO:90 DIAS :

<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:</b>	<b>ANALISIS</b>
40°C + 2°C con 75% de humedad relativa ± 5 % PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	30,60 y 90 días.
40°C + 2°C con 75% de humedad relativa ± 5 % PARA FORMAS FARMACÉUTICAS, LÍQUIDAS Y SEMISÓLIDAS	30,60, y 90 días.
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	INICIAL y 90 días.

### 1.5.2 PRUEBAS A REALIZAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA DE UNA TABLETA

Las siguientes características deben examinarse en un periodo de muestreo para el caso de formas farmacéuticas sólidas:

- 1) Concentración del fármaco.
- 2) Características organolépticas.
- 3) Desintegración y/o disolución.
- 4) Humedad cuando proceda <sup>(6.9,11)</sup>.

### 1.6 SECUENCIA PARA REGISTRO Y COMERCIALIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO.

- 1) Investigar incompatibilidades con los excipientes y envases primarios.
- 2) Investigar dosis y presentaciones.
- 3) Selección del empaque primario.
- 4) Requerimientos a compras de la materia prima que será el principio activo.
- 5) Elaborar Técnicas de la nueva materia prima, realizar análisis y aprobar.

#### *Proponer formulaciones.*

Estas formulaciones se hacen para establecer en parámetro de comportamiento de la forma farmacéutica:

- a) Líquidos: 1000 mL.
- b) Sólidos: entre 600 y 1000 gramos.

#### *Lotes pilotos pequeños:*

Ya que se estableció una fórmula tentativa, se procede a fabricar los 3 lotes piloto para efectuar pruebas de estabilidad acelerada.

Probar la técnica analítica desarrollada para el producto terminado.

Resultados y conclusiones.

Con los resultados de análisis se elaboran los reportes y se dan conclusiones.

Preparación de Protocolo para someter a dictamen de la Secretaria de Salud. Ya con los resultados y las conclusiones de las pruebas de estabilidad y la investigación bibliográfica obtenida, el responsable Sanitario prepara el protocolo que se presenta ante la S.S.A.

Otorgamiento del registro de la Secretaria de Salud.

Comercialización.

- a) Una vez otorgado el registro se procede a mandar a hacer los dibujos y/o negativos de los impresos.
- b) Se solicita a compras la cantidad de principio activo.

*FABRICACIÓN:*

- a) Primer escalamiento: se fabricará entre una tercera y una cuarta parte de la cantidad, que se hará determinado como lote estándar para establecer condiciones de fabricación.
- b) Segundo escalamiento: se fabricará la mitad del lote estándar.
- c) Lote estándar: se fabricará el lote estándar.

Quedando entendido que estos lotes serán comercializados.

Estabilidad NATURAL “Anaquel”

A partir del primer lote estándar, se guardarán muestras para seguir la estabilidad del medicamento.<sup>(14)</sup>

### **1.7.1 NORMATIVIDADES**

En la actualidad, se acepta en el mundo entero la realización de estudios cinéticos y predictivos para establecer fechas de expiración fehacientes para los productos farmacéuticos, pero antes de 1950 sólo se realizaban métodos y procedimientos cualitativos o semicualitativos de estudios farmacéuticos. Éstos han sido sustituidos por estudios rigurosos, planeados científicamente, en que se usan ensayos confiables, coherentes y específicos que indican la estabilidad con conceptos estadísticos apropiados.

A la estabilidad, de un producto farmacéutico, se le puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa, debe provenir de una acumulación de datos válidos sobre el fármaco en su envase comercial.

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad de el o los componentes activos, la interacción entre los

componentes activos e inactivos, el proceso de elaboración, la forma posológica, esquema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

La prueba de estabilidad, asegura que una sustancia farmacéutica sea segura y efectiva durante la vida de anaquel del producto. Cumplir con los perfiles de potencia y pureza establecidos puede constituir un reto.

### *1.7.1 GENERACIÓN DE DATOS DE ESTABILIDAD*

El primer paso en la generación de datos, es la documentación de un protocolo de estabilidades es decir, un plan de prueba detallado y fundamentado. El protocolo depende en buena medida del tipo de sustancia o producto farmacéutico ya que las condiciones de prueba varían con base en la estabilidad inherente del compuesto, el tipo de forma de dosificación y el sistema de contenedor cierre propuesto. Además, el protocolo puede depender de si el fármaco es nuevo o ya está en el mercado.

El mercado es otro factor por considerar cuando se establece el protocolo de prueba, porque las condiciones de la temperatura ambiente varían de lugar a lugar, lo cual finalmente afecta la decisión sobre las condiciones de almacenamiento y otros parámetros de prueba.

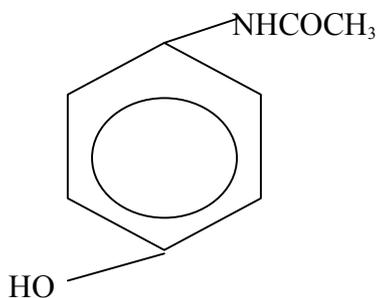
En general, un protocolo de prueba adecuadamente diseñado contiene la siguiente información:

- Tipo, tamaño y número de lotes.
- Tipo, tamaño y fuente de contenedores y cierres.
- Orientación del almacenamiento de contenedores.
- Puntos en el tiempo de prueba.
- Plan de muestreo.
- Condiciones de almacenamiento de prueba.
- Parámetros de prueba.
- Métodos de prueba y criterios de aceptación.

## 1.8 PARACETAMOL, NAPROXEN

### 1.8.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE PARACETAMOL.

El Paracetamol es uno de los analgésicos –antipiréticos no narcóticos utilizado con más frecuencia. Es un inhibidor débil de las prostaglandinas en los tejidos periféricos, cuya fórmula condensada es  $C_8H_9NO_2$  y su nombre químico es p-Acetilaminofenol. Con un peso molecular 151.16g. Su fórmula se presenta a continuación:



El Paracetamol, es un polvo blanco cristalino, inodoro, fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1N; poco soluble en cloroformo. Funde entre 169°C y 170.5°C.

### 1.8.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### ABSORCIÓN

El Paracetamol, se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal su concentración plasmática alcanza un máximo de 30 a 60 minutos y la vida media plasmática es de alrededor de 2 horas después de dosis terapéuticas.

#### DISTRIBUCIÓN:

La distribución del Paracetamol es bastante uniforme en la mayoría de los líquidos orgánicos, la unión del Paracetamol con las proteínas es variable, sólo un 20% a 50%.

## ELIMINACIÓN

Puede recuperarse de un 90-100% de la droga en la orina en el primer día, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucoránico (cerca del 60%), ácido sulfúrico (alrededor del 35%) o cisteína (cerca del 3%), también se detectaron pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados de desacilados. Los niños tienen menor capacidad que los adultos para la glucoronidación del Paracetamol.

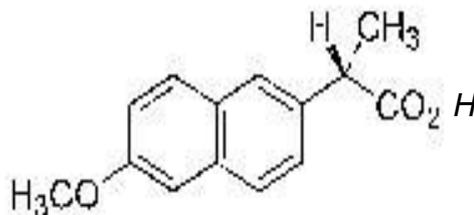
La asociación de Naproxeno con Paracetamol han demostrado tener un efecto analgésico y antipirético más rápido y prolongado.

### 1.8.3 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Aun cuando es un equivalente de la aspirina como analgésico y antipirético eficaz, el Paracetamol difiere en su falta de propiedades antiinflamatorias. No afecta las concentraciones de ácido úrico y carece de propiedades inhibitoras de las plaquetas. Es útil en dolores leves a moderados como cefalea, mialgia, dolor posparto y otros trastornos. El Paracetamol solo, es un tratamiento inadecuado para los padecimientos inflamatorios, como artritis reumatoide, aunque puede utilizarse como un analgésico coadyuvante del tratamiento antiinflamatorio.

### 1.8.4 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE NAPROXEN

El Naproxen es un ácido naftil propiónico, Es el único AINE (Antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido propiónico) comercializado, como un isomero único y es un inhibidor no selectivo cuya fórmula condensada es  $C_{14}H_{14}O_3$ , su nombre químico es Ácido (5)-2-(6 -metoxi-2 naftil) propionico. Con un peso molecular 230.26 g/mol. Su fórmula se muestra a continuación:



El naproxen es un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro, soluble en cloroformo, alcohol y metanol; poco soluble en éter; casi insoluble en agua, funde alrededor de 154°C y 158°C.

### *1.8.5 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*

El Naproxen es un compuesto no esteroide, posee acción analgésica, antiinflamatoria, y antipirética, puede ofrecer ventajas significativas sobre la aspirina, la indometacina y los derivados pirazolónicos para muchos pacientes, ya suelen ser mejor tolerados.

#### *ABSORCIÓN*

El Naproxen se absorbe completamente, cuando se administra por vía oral. La presencia de alimentos en el estómago influye sobre la rapidez de la absorción, pero no sobre el grado de absorción. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 4 horas. También, se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con más lentitud. La vida media plasmática es alrededor de 14 horas. Este valor, casi se duplica en los ancianos pudiendo necesitarse un ajuste de dosis.

#### *DISTRIBUCIÓN*

El Naproxeno se une casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas, atraviesa la placenta y aparece en la leche de mujeres que amamanta en alrededor del 1% de la concentración plasmática materna.

### *1.8.6 INDICACIONES TERAPÉUTICAS*

#### *DOLOR Y FIEBRE*

En el tratamiento sintomático del dolor y de la fiebre, como complemento de terapia con antibiótico en infecciones de las vías respiratorias.

## DOLORES

Osteomuculares moderados, otalgias, cefalea, y en postoperatorio y posparto, en la cirugía orofaríngea, procesos dentales y traumáticos y como un analgésico en la dismenorrea. <sup>(1,21,22,23,24,20)</sup>

### 1.9 REGISTRO SANITARIO

La Secretaria de Salud es el organismo que en nuestro país regula la venta y adquisición de un medicamento, su legislación establece algunos requisitos con los que debe contar una forma farmacéutica antes de su venta al público, estos parámetros se mencionan a continuación:

- 1) Establecer programas para determinar la estabilidad de los medicamentos.
- 2) Los estudios de programas de estabilidad bien planeados y ejecutados en un número suficiente de lotes y perfectamente documentados, deben establecer fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento.
- 3) Los estudios acelerados de estabilidad se deben combinar con la estabilidad básica de los componentes de la formulación así como el sistema de cierre-envase, esto apoyará las estimaciones realizadas.
- 4) Con algunas excepciones, todos los productos farmacéuticos deberán indicar una fecha de expiración en la etiqueta del contenedor primario y del secundario.

En la actualidad, existe un acuerdo total entre compañías farmacéuticas y agencias gubernamentales, en el sentido de que la evaluación de la estabilidad de un medicamento es un medio necesario válido para asegurar que las formas farmacéuticas mantendrán su integridad durante la vida de anaquel prolongada.

El establecimiento de la vida de anaquel, con la seguridad de que un producto va a permanecer establece durante ese tiempo, parte de la acumulación de resultados experimentales y análisis adecuados del producto en su material de envase primario, bajo diversas condiciones preestablecidas, tanto normales como extremas de temperatura, luz y humedad ambiental.

Cuando una compañía farmacéutica conjunta todos estos resultados, los envía a la Secretaría de Salud mediante su representante legal, para iniciar los trámites de obtención de registro sanitario. De acuerdo a la Ley General de Salud los medicamentos y otros insumos para la salud, los estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan así como plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, para su venta o suministro, deberán contar con autorización sanitaria, en términos de esa Ley y además disposiciones aplicables. <sup>(18)</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El desarrollo y formulación de un medicamento ha ido en aumento cada vez más, no sólo en los laboratorios internacionales; actualmente los Laboratorios nacionales se han dado a la tarea de desarrollar productos que sean más competitivos en el mercado y que tengan la misma calidad, que el producto innovador (líder) pero que sean más económicos y con ello mas accesibles a la población de bajos recursos.

Es por ello, la necesidad de los laboratorios nacionales de incorporar a su lista de medicamentos un nuevo producto con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética cuya forma farmacéutica son tabletas, proporcionando una nueva opción de compra, con la misma calidad, pero más económico que el medicamento innovador.

Por lo anterior, se debe demostrar que la nueva formulación posee la estabilidad requerida, evaluando su comportamiento mediante un estudio de estabilidad acelerada, que permita establecer su periodo de caducidad, durante el cual el medicamento conservará las características adecuadas para el consumo.

### 3. OBJETIVOS

#### *OBJETIVO GENERAL*

Diseñar una formulación para tabletas de Naproxen y Paracetamol, que satisfaga las normas de calidad correspondientes y a partir de los resultados obtener su registro ante la Secretaría de Salud.

#### *OBJETIVOS PARTICULARES:*

- Evaluar la caracterización del principio activo.
- Establecer la compatibilidad de los excipientes y material de empaque con el principio activo para obtener una formulación, la cual será sometida a un estudio de estabilidad acelerada.
- Implementar y validar un método analítico de cromatografía de líquidos de alta resolución que será empleado como indicativo de estabilidad y se utilizará como método de rutina para la liberación de los siguientes lotes por el departamento de calidad.
- Someter a estabilidad acelerada tres lotes piloto, fabricados con la fórmula propuesta de acuerdo con las especificaciones que marca la NOM-073-SSA 1 1993, Estabilidad de Medicamentos.

#### **4. HIPOTESIS.**

Mediante un estudio de preformulación, formulación y estabilidad acelerada se obtendrá una formulación de tabletas de 300 mg de Paracetamol y 250 mg de Naproxen que cumplan con las características físicas, químicas y biológicas requeridas para su uso y así obtener su registro ante la Secretaria de Salud

## 5. MATERIALES Y EQUIPO.

### REACTIVOS.

- Acetonitrilo (HPLC)
- Agua (HPLC)
- Agua Destilada
- Ácido acético
- Fosfatos monobásico de sodio
- Fosfatos bibásico de sodio
- Hidróxido de sodio
- Ácido fosfórico
- Metanol
- Nitroferricianuro de sodio
- Carbonato de Sodio
- Cloroformo
- Alcohol
- Éter
- Silica GF 254.
- Tolueno
- Tetrahidrofurano
- Sulfato de sodio anhidro
- Hexano
- Dicromato de Potasio
- Acetona

### MATERIAL DE LABORATORIO.

- ❖ Soporte para embudos de separación
- ❖ Barras de agitación
- ❖ Matraz Erlenmeyer de 125 y 250 mL Marca Pyrex
- ❖ Soporte Universal
- ❖ Placas de silica gel 60F254 20x20 cm. Marca Merck
- ❖ Pipetas graduadas de 1, 2, 4, 5, y 10 mL. Marca Pyrex
- ❖ Pipetas volumétricas 2, 5, 10 mL. Marca Pyrex
- ❖ Matraces volumétricos de 10, 25, 50 y 100 mL Marca Pyrex
- ❖ Embudos de separación de 125 mL. Marca Pyrex
- ❖ Embudos de tallo corto. Marca Pyrex
- ❖ Espátula de acero inoxidable
- ❖ Vasos de precipitado de 50, 100, 250 mL Marca Pyrex
- ❖ Triángulo de porcelana
- ❖ Tripie
- ❖ Crisoles de porcelana
- ❖ Pesafiltros
- ❖ Cámara de Elusión
- ❖ Microjeringa de 100 Microlitros . Marca Hamilton
- ❖ Frascos PAD blancos secuntainer corana 24 tapa PAD 24/729

❖ Mortero con Pistilo

*INSTRUMENTOS.*

- Balanza analítica. Marca Mettler. Modelo AM100
- Balanza granataria de un platino. Marca Ohaus
- Fisher Johns. Marca Mazal Electroterma
- Cromatógrafo de líquidos Marca Waters 2690
- Espectrofotómetro UV/VIS. Perkin Elmer Lamda 20
- Potenciómetro Beckman.
- Disolutor Sotax
- Cronómetro. Marca Scientifica Quartz. Modelo 810019
- Desintegrador
- Fragilizador Marca Mayasa Serie 0606

*EQUIPOS.*

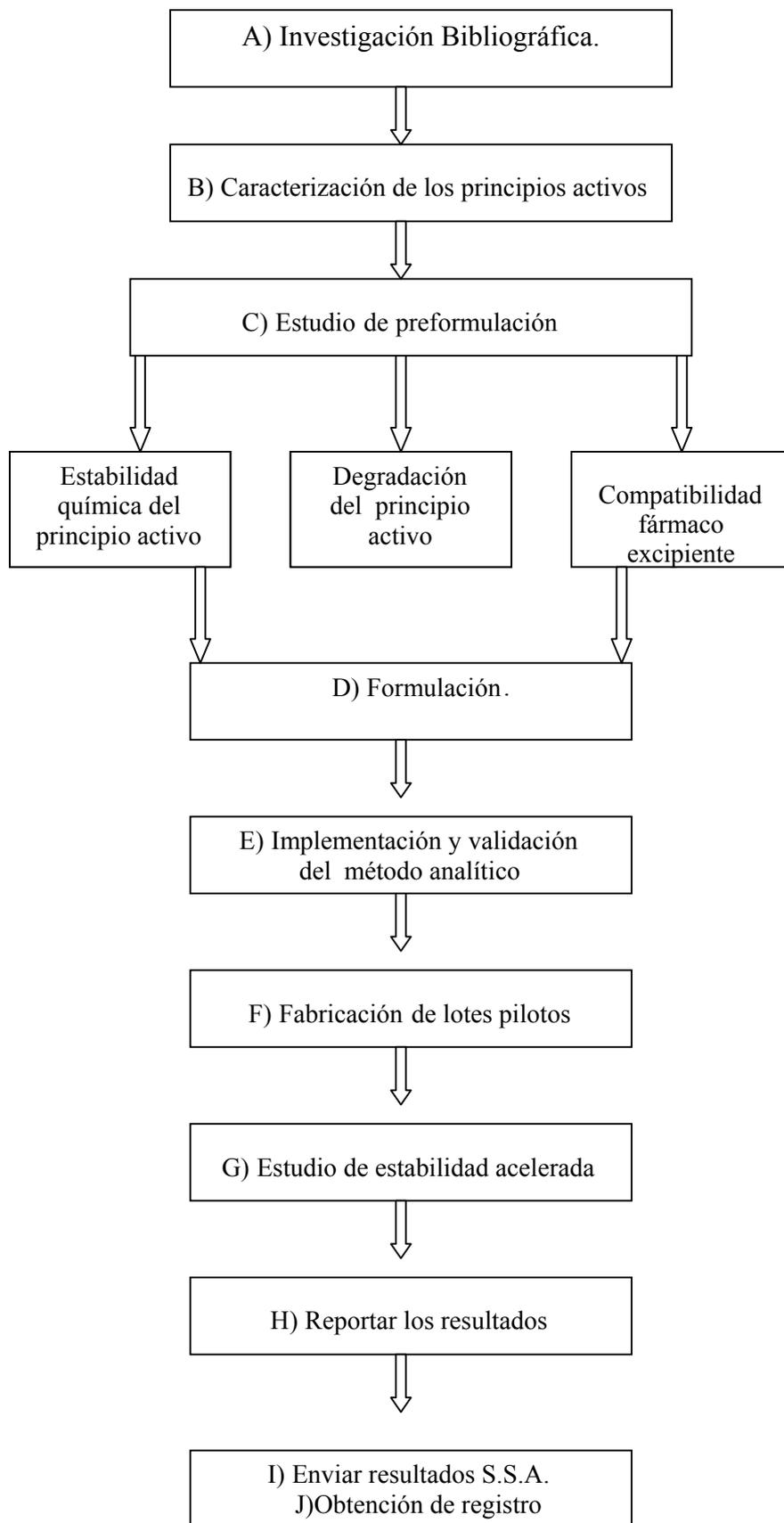
- Cámara climática (40°C) Marca Blue M. Modelo POM7570C
- Cámara climática (30°C) Marca Riossa, Modelo EC-33
- Cámara climática (60°C) Marca Riossa, Modelo EC-33
- Estufa, Marca Vaccum Ovens
- Lámpara de luz ultravioleta. Marca Mineralight 115 volts 60 HZ  
Modelo UVG-II
- Parrilla de agitación y calentamiento. Marca Ohaus
- Mufla. Marca Felisa
- Vortex. Marca Sybron Thermolune
- Sonicador. Marca Cavitator ultrasonic. Modelo ME-21
- Cámara equipada con lámpara de luz blanca

*MATERIAS PRIMAS.*

- ◆ Lactosa DCL-II
- ◆ Avicel PH 102
- ◆ Estearato de Magnesio
- ◆ Hidroximetil propil celulosa
- ◆ Lactosa Monohidratada
- ◆ Glicolato sódico
- ◆ Talco
- ◆ Aerosil
- ◆ Ac-Di-sol

## 6. METODOLOGIA

### DIAGRAMA DE FLUJO:



## A) REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una recopilación completa de todos los datos necesarios para el desarrollo de la formulación, implementación del método analítico, se investigó todo lo referente al principio activo, a la forma farmacéutica deseada (Tabletas), así como su actividad farmacológica.

## B) CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

La caracterización de los principios activos, se realizó siguiendo las pruebas que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima edición 2000.

TABLA V: ESPECIFICACIÓN DE NAPROXEN SEGÚN LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

<b>PRUEBAS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi blanco
Solubilidad	Fácilmente soluble en cloroformo y etanol; soluble en alcohol poco soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua.
Identidad de Naproxen, infrarrojo:	El espectro en la región del infrarrojo de la muestra presenta máximos a las mismas longitud de onda, que la de una preparación de la sustancia de referencia.
Identidad de Naproxen. U. V.	El espectro de absorción en la región ultravioleta de la preparación de la muestra debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.
Temperatura de Fusión	Funde ente 154°C y 158°C
Rotación específica	Entre +63,0 y +68,5°
Sustancias relacionadas	Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida con la solución uno, independiente de la mancha principal no es más intensa que la mancha en el cromatograma obtenida con la solución dos.
Bases Orgánicas Residuales.	La absorbancia no es mayor de 0,45
Pérdida por secado	No más de 0.5%
Residuo de la Ignición	No más de 0.1%
Metales pesados:	No más de 20 ppm.
Valoración	No menos del 98. % y no más de 102.0% calculado en base seca.

TABLA VI: ESPECIFICACIÓN DE PARACETAMOL SEGÚN LA FARMACOEPA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

<b>PRUEBAS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
Descripción	Polvo blanco cristalino, inodoro
Solubilidad	Fácilmente soluble en etanol y metanol, soluble en acetona, agua caliente, y solución de Hidróxido de Sodio 1N , poco soluble en Cloroformo
Identidad de Paracetamol Infrarrojo:	El Espectro en la región del Infrarrojo de la muestra presenta máximos a las mismas longitud de onda, que la de una preparación de la sustancia de Referencia
Identidad de Paracetamol, U. V.	El espectro de absorción en la región ultravioleta de la preparación de la muestra debe exhibir máximo y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia
Temperatura de Fusión	Entre 168° -172°
Residuo de Ignición	No más del 0.1 %
pH	Entre 5.1 a 6.5
Agua	No más del 0.5%
Metales Pesados	No más del 0.001%
Sulfatos	No más 200ppm.
Sulfuros	No debe producir coloración o mancha en la tira de papel reactivo
Cloruros	No más de 140%
Sustancias fácilmente carbonizables	No presenta más color que el que corresponde a las solución colorimétrica A.
P-Aminofenol libre	No más del 0.005%
P-Cloroacetanilida	No más del 0.001%
Valoración:	No menos del 98.0% y no más de 101.0% calculado en base Anhidra.

### *C) ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN*

El estudio de preformulación se dividió en tres puntos:

- ▲ Degradación del principio activo.
- ▲ Estabilidad del principio activo.
- ▲ Compatibilidad principio activo/excipientes.

#### *DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO*

Estabilidad del principio activo. Como fase estacionaria se usa silica gel 60 F254 Marca Merck, y como fase móvil para Naproxen fue una mezcla de tolueno –tetrahidrofurano solución de ácido acético 6M (88.23-8.823-2.941%), y para el Paracetamol la fase móvil fue hexano-acetona (75-25%). Las placas se sacan y dejan secar al aire y se examinan bajo una lámpara de luz ultravioleta de onda corta.

#### *ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO*

El estudio de estabilidad, se realizó sometiendo a los principios activos en diferentes condiciones (Temperatura ambiente, luz blanca, y 60°C) durante un mes se introduce a frascos PAD blancos. La evaluación de la degradación del principio activo se realiza visualmente por cromatografía en capa fina cada semana, comparando la muestra con un estándar de principio activo preparada el día de la prueba, como fase estacionaria se usa silica gel 60 F254 y como fase móvil para Naproxen fue una mezcla de tolueno–tetrahidrofurano-solución de ácido acético 6 µg (88.23-8.823-2.941%), para el Paracetamol la fase móvil fue hexano-acetona (75-25%). La placas se sacan y dejan secar al aire y se examinan bajo una lámpara de luz ultravioleta de onda corta.

#### *COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE*

Se prepararon mezclas del principio activo con cada uno de los excipientes seleccionados (Tabla XVII) en proporción 1:1, se colocaron en frascos PAD blancos se taparon y se colocaron en estufas en las siguientes condiciones.

- 1 30° y 60° C con humedad ambiente.
- 2 40° C con 75% de humedad relativa.

Se evaluó la compatibilidad fármaco-excipientes cada semana durante un mes, observando el aspecto físico del polvo y por cromatografía en capa fina.

Las muestras se solubilizaron en metanol y se aplicaron 10 µL de cada una en cromatoplacas de silica gel. Como fase móvil se utilizó una mezcla de hexano-acetona (75-25)

#### D) FORMULACIÓN

De acuerdo con los datos que se obtienen del estudio de preformulación, se prepararon tres fórmulas tentativas seleccionando los excipientes que resultaron compatibles con los principios activos.

Los excipientes se utilizan dentro de un rango de especificaciones recomendado por la bibliografía para una tableta, la concentración que se maneja para los principios activos es de 300 mg para Paracetamol y 250 mg. para Naproxen.

TABLA VII: Formulaciones propuestas para la fabricación de Naproxen 250 mg y de Paracetamol de 300 mg

<i>Fórmula 1</i>	%	<i>Fórmula 2</i>	%	<i>Fórmula 3</i>	%
Naproxen	36.76	Naproxen	36.76	Naproxen	36.764 %
Paracetamol	49.07	Paracetamol	49.019	Paracetamol	49.019%
Celulosa microcristalina	4.51	Celulosa microcristalina Ph 102	6.25	ac -di -sol	0.8823%
Lactosa spray dry	6.61	Almidón 1500	5.88	Lactosa dcl-11	5.882%
Estearato de magnesio	0.88	Estearato de magnesio	0.80	Celulosa microcristalina ph 102	6.45 %
Ac-di-sol	2.20	Alcohol etílico	12.00	Plasdone k-30	1.0%
		Plasdone K-30	1.5	Alcohol Etílico	12.00%

Se fabricaron lotes piloto de 1.0 kg de las fórmulas propuestas, a las tabletas se le realizaron pruebas físicas, disolución y valoración (Tabla XVIII). Con base en estos parámetros se eligió la fórmula que cumpliera con las especificaciones internas del laboratorio.

### *E) IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO*

El método analítico fue implementado por CLAR, evaluando la respuesta de Naproxen y Paracetamol en diferentes fases móviles, longitudes de onda, columnas, cantidad de flujo entre otras de acuerdo a la solubilidad y características de estos compuestos quedando como a continuación se describe:

#### **VALORACIÓN DE PARACETAMOL Y NAPROXEN, HPLC**

**90.0% - 110.0%, C.V menor o igual a 2.0%:**

270–330 mg de Paracetamol, por cada tableta.

**90.0% - 110.0%, C.V menor o igual a 2.0%:**

225.0-275 mg de Naproxen, por cada tableta.

Preparación de la Fase Móvil:

Preparar una mezcla de acetonitrilo, agua, y ácido acético (70-30-1)

**Preparación de referencia de Paracetamol y Naproxen:** Pesar 30 mg de Paracetamol y 25 mg. de Naproxen adicionarlo a un matraz aforado de 100 mL disolver con fase diluyente y llevar al aforo con el mismo disolvente. Tomar una alícuota de 10 mL de la solución anterior y adicionarlo a un matraz aforado de 50 mL aforar con fase móvil. Esta solución contiene 50µg/mL de Naproxen y Paracetamol 60µg/mL aproximadamente.

**Preparación de la muestra.** (realizar el análisis por duplicado) Pesar 20 tabletas, calcular su peso promedio y pulverizarlas finamente, transferir el equivalente a 300 mg. de Paracetamol (pesar aproximadamente 680 mg del polvo) y pasarlo a una matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de fase diluyente agitar por 10 minutos con una barra magnética y sonicar por 15 minutos. Diluir y aforar con fase diluyente.

Transferir 2mL de la solución anterior y adicionar a un matraz aforado de 100mL y aforar con la fase móvil. Esta solución contiene (60µg/mL) de Paracetamol, (50µg/mL). Naproxen.

FASE DILUYENTE: (Preparar una mezcla de acetonitrilo y agua (90-10))

Condiciones cromatográficas:

COLUMNA	YMC-PACK C18 Tamaño de Partícula 5µm, Diámetro 4.6mm, 15 mm de longitud
TEMPERATURA DEL HORNO	25°C
LONGITUD DE ONDA	280 nm (Paracetamol y Naproxen)
VOLUMEN DE INYECCIÓN	20µL
TIEMPO DE CORRIDA	5.0 minutos aproximadamente por inyección
TIEMPO DE RETENCIÓN	1.8 min. aproximadamente para Paracetamol
	2.8 min. aproximadamente para Naproxen.

Una vez implementado el método de análisis, se realizó la validación evaluando los siguientes parámetros:

- 1) Adecuabilidad del sistema
- 2) Linealidad del sistema
- 3) Precisión del sistema
- 4) Linealidad del Método
- 5) Exactitud y Repetibilidad al 100%
- 6) Especificidad.  
Especificidad para Métodos de control de calidad.  
Especificidad para Métodos indicadores de estabilidad

#### *ADECUABILIDAD DEL SISTEMA*

#### PROPÓSITO

Determinar que las características de reproducibilidad, permitan asegurar la confiabilidad en el sistema cromatográfico y la certeza en los resultados obtenidos.

Usar el HPLC, con las condiciones descritas en la técnica analítica  
Inyectar 3 estándares iniciales y 2 finales, después de cada inyección de muestras, para verificar el sistema.

## INFORMACIÓN DEL REPORTE Y CÁLCULOS

Reportar la señal analítica y determinar el coeficiente de variación del área de la 5 inyecciones del pico de Paracetamol y Naproxen en tabletas.

Documentar los resultados en el reporte.

### CRITERIO DE ACEPTACIÓN

El coeficiente de variación de las áreas de los picos de Paracetamol y Naproxen  $\leq 2.0\%$ , el factor de colección  $\leq 2.0$ , el coeficiente de variación para el tiempo de retención  $\leq 2.0\%$

### LINEALIDAD DEL SISTEMA

Construir una curva de calibración en los siguientes niveles 60, 80, 100, 120 y 140% a partir de una sola solución patrón, cada concentración se analizó por triplicado.

Pesar el equivalente a 60 mg de Paracetamol y 50 mg de Naproxen en un matraz aforado de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución diluyente, mezclar. Agitar mecánicamente por 15 minutos, tomar las siguientes alícuotas y llevar al aforo a 50 mL.

TABLA VIII: CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL SISTEMA

<b>% NIVELES ANALIZADOS</b>	<b>VOLUMEN ALÍCUOTA en/ML</b>	<b>CONCENTRACIÓN en mg/ mL DE PARACETAMOL</b>	<b>CONCENTRACIÓN en mg/mL DE NAPROXEN</b>	<b>No. DE RÉPLICAS</b>
60	3	0.036	0.02994	3
80	4	0.048	0.03992	3
100	5	0.060	0.04999	3
120	6	0.072	0.05980	3
140	7	0.084	0.06980	3

### *PRECISIÓN DEL SISTEMA*

Determinar si existe concordancia entre mínimo 6 resultados analíticos individuales a una concentración de analito al 100%.

Preparación de la solución estándar al 100% (Realizar por sextuplicado el análisis).

### *LINEALIDAD DEL MÉTODO*

Construir una curva de calibración de cantidad adicionada y contra cantidad recuperada a las siguientes concentraciones: 80, 100, 120 adicionando la cantidad correspondiente de principio activo a un placebo.

*TABLA IX: CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL MÉTODO*

<i>% NIVELES ANALIZADOS</i>	<i>mg ADICIONADOS DE PARACETAMOL</i>	<i>CONCENTRACIÓN en mcg/mL DE PARACETAMOL</i>	<i>mg. ADICIONADOS DE NAPROXEN</i>	<i>CONCENTRACIÓN en mcg/mL DE NAPROXEN</i>	<i>No RÉPLICAS</i>
80	240.133	48	200.500	40	3
100	300.233	60	249.730	50	3
120	360.533	72	299.800	60	3

### *EXACTITUD*

Se prepararon 10 placebos cargados al 100% de principio activo y se analizaron por un solo analista en un solo día.

### *REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO*

Se llevó a cabo de una misma muestra de placebo cargado al 100% de principio activo, tres recuperaciones de manera independiente, por dos analistas en dos días diferentes.

## *ESTABILIDAD DE LA MUESTRA*

Se determinó la estabilidad de la muestra analítica analizando dos placebos cargados al 100%, las soluciones restantes se guardaron a 24 y 72 horas bajo refrigeración y temperatura ambiente, al cabo del tiempo de almacenamiento las muestras se volvieron a leer, comparándolas contra un estándar recientemente preparado, las determinaciones se hicieron por un solo analista.

## *ESPECIFICIDAD*

Se prepararon de manera independiente placebos de tabletas Paracetamol y Naproxen y cada uno de sus excipientes (Almidón, Avicel pH 102, P.V.P k-30) además de la fase móvil, se trataron de acuerdo al método de análisis, para determinar la recuperación de este resultado final.

## *ESPECIFICIDAD PARA MÉTODOS INDICADORES DE ESTABILIDAD*

### *Degradación del Placebo:*

Colocar placebo en una caja Petri de vidrio y meterla a una estufa a 40°C por 30 días.

Colocar placebo en una caja Petri de vidrio y someterla a la acción de la luz ultravioleta de 15 a 30 días.

### *Degradación de la Muestra*

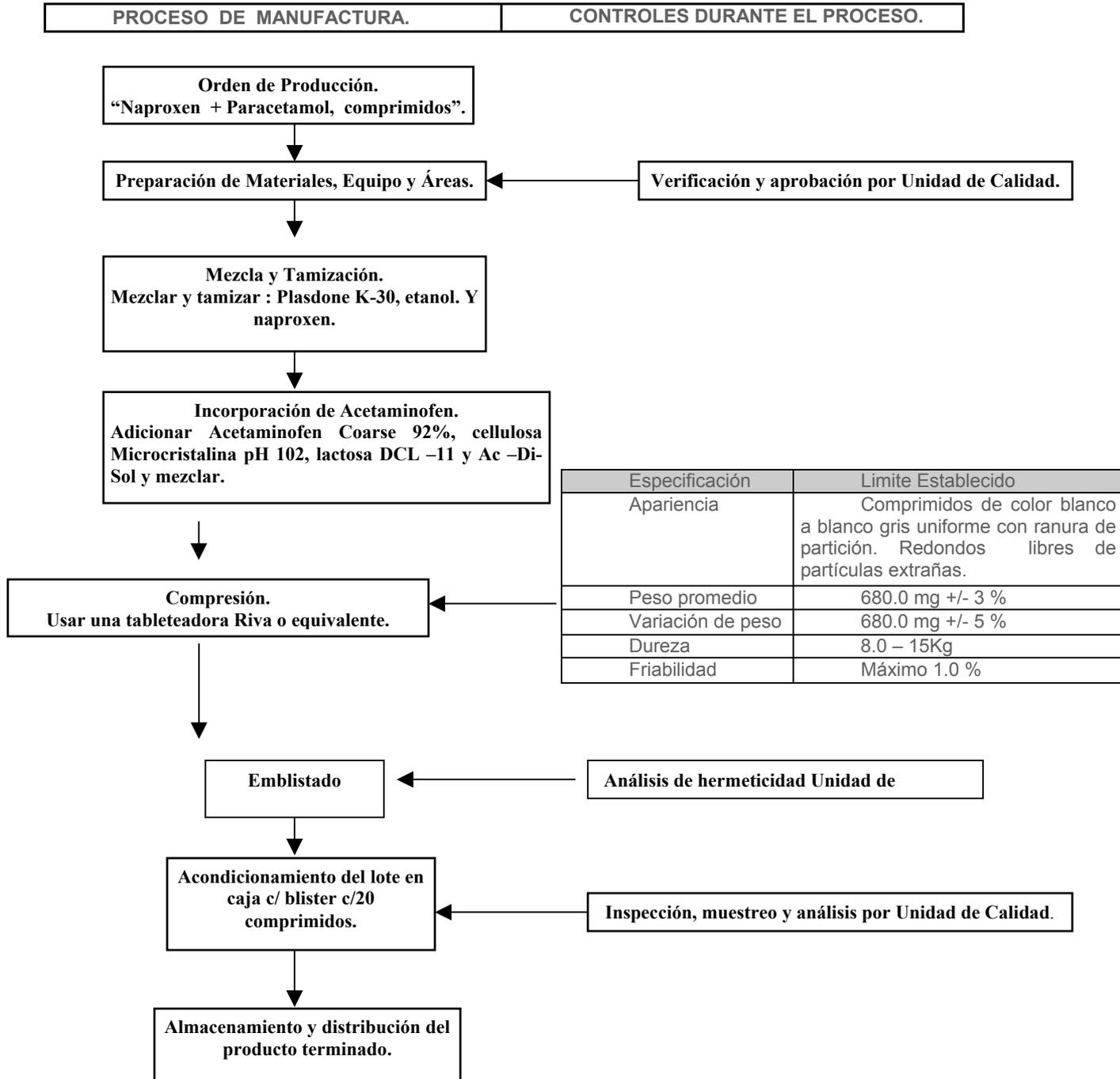
Seleccionar un lote homogéneo de Tabletado de Paracetamol y Naproxen conteniendo el 100%, triturar y colocar en una caja Petri de vidrio y meterla en una estufa a 40°C de 15 a 30 días.

Colocar el polvo en una caja Petri de vidrio y someterla a la acción de luz ultravioleta de 15 a 30 días. Proceder el análisis conforme al método planteado.

F) FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO

El método general de fabricación se describe a continuación:

**Diagrama de Proceso Productivo  
Naproxen y Paracetamol Comprimidos**



### G) ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se fabricaron, y acondicionaron tres lotes piloto de Naproxen y Paracetamol tabletas, se les codificó de la siguiente manera:

- LP-040719a
- LP-040719b
- LP-040719c

Estos lotes se sometieron a pruebas de estabilidad acelerada durante tres meses a temperatura ambiente, 30, 60 y 90 días a 40 grados +/- 2 grados 75% y 90 días a 30 grados +/- 2 grados. En cada muestreo se analizaron los siguientes parámetros:

- ✓ Presentación.
- ✓ Descripción.
- ✓ Identidad de Naproxen y Paracetamol HPLC.
- ✓ Valoración de Paracetamol.
- ✓ Valoración de Naproxen.
- ✓ P-aminofenol libre.
- ✓ Uniformidad de contenido Paracetamol y Naproxen.
- ✓ Peso promedio.
- ✓ Variación de Peso.
- ✓ Disolución de Paracetamol y Naproxen.

Las pruebas de estabilidad acelerada se realizaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993

TABLA X: CÉDULA DE ESTABILIDAD

Departamento: Unidad de Calidad	Número de proyecto: PC-EAC-110-04	Fecha de emisión: 19/07/04
Nombre de producto: TABLETAS DE PARACETAMOL Y NAPROXEN EN BLISTER	Sustituye a: N/A	Página: 1de 1
Lotes en estudio: LP-040719a, LP-040719b Y LP-040719c		Tipo de estabilidad: Acelerada

**N/A = No Aplica**

## CARACTERÍSTICAS DE LA CÉDULA DE ESTABILIDAD

<i><b>DETERMINACIONES</b></i>	<i><b>ESPECIFICACIONES</b></i>	<i><b>FRECUENCIA DE ANALISIS</b></i>
Descripción.	Comprimido de color blanco grisáceo homogéneo libre de partículas extrañas y con una ranura en una de sus caras	Inicial, 30 , 60 y 90 días a 40°C 75% HR y 30°C
Identidad de Naproxen y Paracetamol HPLC.	Los tiempos de retención de Naproxen y Paracetamol corresponden a los tiempos de retención del estándar de Naproxen y Paracetamol obtenidos en los cromatogramas	Inicial, 30 , 60 y 90 días a 40°C 75% HR y 30°C.
Valoración de Naproxen. Valoración de Paracetamol.	90.0 - 110.0% 90.0 – 110.0%	Inicial, 30 , 60 y 90 días a 40 °C 75% HR y 30°C
Disolución de Naproxen y Paracetamol.	1era. fase en 6 unidades Q mayor al 80% 2da. fase el promedio de 12 unidades Q mayor al 80% y ninguna unidad menor a Q – 15% 3era. fase el promedio de 24 unidades mayor o igual a Q no más de 2 unidades menores a Q-15% y ninguna menor a Q-25%	Inicial, 30 , 60 y 90 días a 40°C 75% HR y 30°C
Uniformidad de contenido de Naproxen y Paracetamol.	1er. criterio en 10 unidades el límite es 85.0 – 115.0% y el CV menor o igual a 6.0% 2do. criterio en 30 unidades solo una fuera de 85.0 – 115.0% y ninguna debe estar fuera de 75.0 – 125.0% y el CV menor o igual a 7.8%	Inicial, y 90 días a 40°C 75% HR y 30°C
P-aminofenol Libre.  Peso promedio.	No más de 0.005%  100.0mg ± 5%	Inicial, y 90 días a 40°C 75% HR y 30°C
Variación de peso.	100 ± 5%	Inicial, y 90 días a 40°C 75% HR y 30°C
Hermeticidad.	No debe presentar indicios de color azul dentro del empaque primario	Inicial, y 90 días a 40°C 75%HRy 30°C

HR= HUMEDAD RELATIVA  
Q= PORCIENTO DISUELTO

## 7. RESULTADOS

(A) Se realizó una recopilación de todos los datos concernientes a los principios activos de Naproxen y Paracetamol y la forma farmacéutica deseada; así como, métodos de cuantificación y actividad farmacológica; se investigó desde el año 1990 hasta 2002.

(B) A continuación se muestra en la tabla XI y XII en el cual se observan los resultados obtenidos en la caracterización (análisis) de los principios activos así como en la figura 4, 5, 6, 7, los espectros de U.V. y Infrarrojo de Naproxen y Paracetamol.

TABLA XI: RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO (NAPROXEN) MATERIA PRIMA.

<i>Pruebas</i>	<i>Especificaciones</i>	<i>Resultados</i>
Descripción.	Polvo cristalina blanco o casi blanco	Cumple
Solubilidad.	Fácilmente soluble en cloroformo y etanol; soluble en alcohol poco soluble en éter dietílico, casi insoluble en agua	Cumple
Identidad de Naproxen infrarrojo.	El espectro en la región del infrarrojo de la muestra presenta máximos a las mismas longitudes de onda, que la de una preparación de la sustancia de referencia	Cumple
Identidad de Naproxen U. V.	El espectro de absorción en la región ultravioleta de la preparación de la muestra debe exhibir máximo y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.	Cumple
Temperatura de fusión.	Funde entre 154 °C – 158 °C	155 °C
Rotación específica.	entre +63.0°C y +68.5°C	+65.0 °C
Sustancias relacionadas.	Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida con la solución uno, independiente de la mancha principal no es más intensa que la mancha en el cromatograma obtenida con la solución dos.	Cumple
Pérdida por secado.	No más de 0.5%	0.1%
Metales pesados.	No más de 20 ppm.	Menos de 20 ppm.
Valoración.	No menos del 98. % y no más de 102.0% calculado en base seca.	99.12%

TABLA XII: RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO (PARACETAMOL) MATERIA PRIMA.

<i>Pruebas</i>	<i>Especificaciones</i>	<i>Resultados</i>
Descripción.	Polvo blanco cristalino, inodoro	Cumple
Solubilidad.	Fácilmente soluble en etanol y metanol, soluble en acetona, agua caliente, y solución de hidróxido de sodio 1N; poco soluble en cloroformo.	Cumple
Identidad de paracetamol infrarrojo.	El espectro en la región del infrarrojo de la muestra presenta máximos a las mismas longitud de onda, que la de una preparación de la sustancia de referencia	Cumple
Identidad de Paracetamol U. V.	El espectro de absorción en la región ultravioleta de la preparación de la muestra debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.	Cumple
Temperatura de fusión.	Entre 168° -172°C	170 °C
Residuo de ignición.	No más del 0.1 %	0.001%
pH.	Entre 5.1 a 6.5	6.0
Agua.	No más del 0.5%	0.05%
Metales pesados.	No más del 0.001%	Menos del 0.001%
Sulfatos.	No más 200 ppm	Menos de 200ppm
Sulfuros.	No debe producir coloración o mancha en la tira de papel reactivo.	Cumple
Cloruros.	No más de 140ppm	Menos de 140ppm
Sustancias fácilmente carbonizables.	No presenta más color que el que corresponde a la solución calorimétrica A.	Cumple
P-aminofenol libre.	No más del 0.005%	Menos del 0.005%
P-cloroacetanilida.	No más del 0.001%	Menos del 0.001%
Valoración.	No menos del 98.0% y no más de 101.0% calculado en base anhidra.	100.01%

Date: 30/06/5

Time: 3:10:30 PM

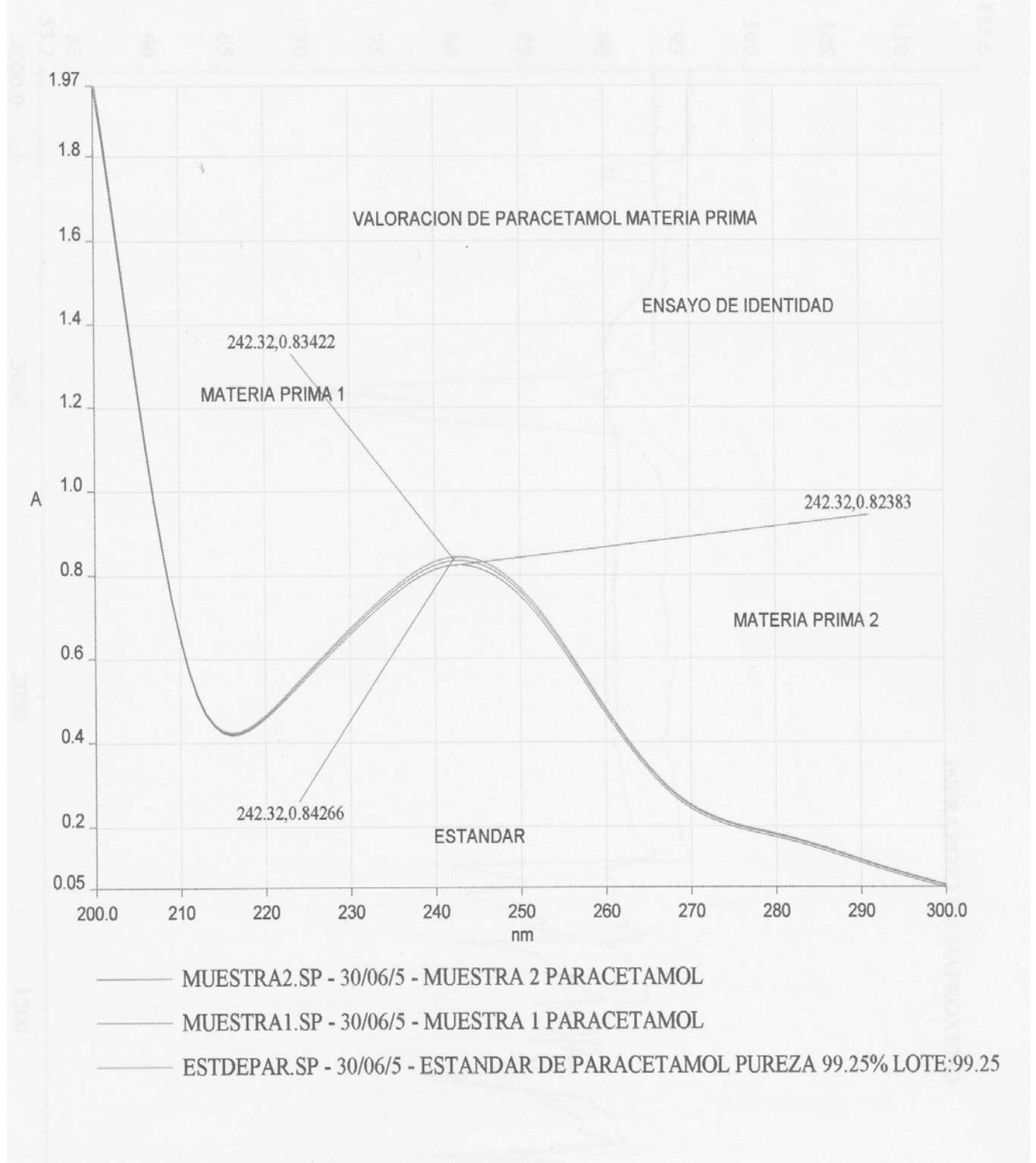


Fig. 4. ENSAYO DE IDENTIDAD DE PARACETAMOL (U.V.)

Date: 30/06/4

Time: 2:24:36 PM

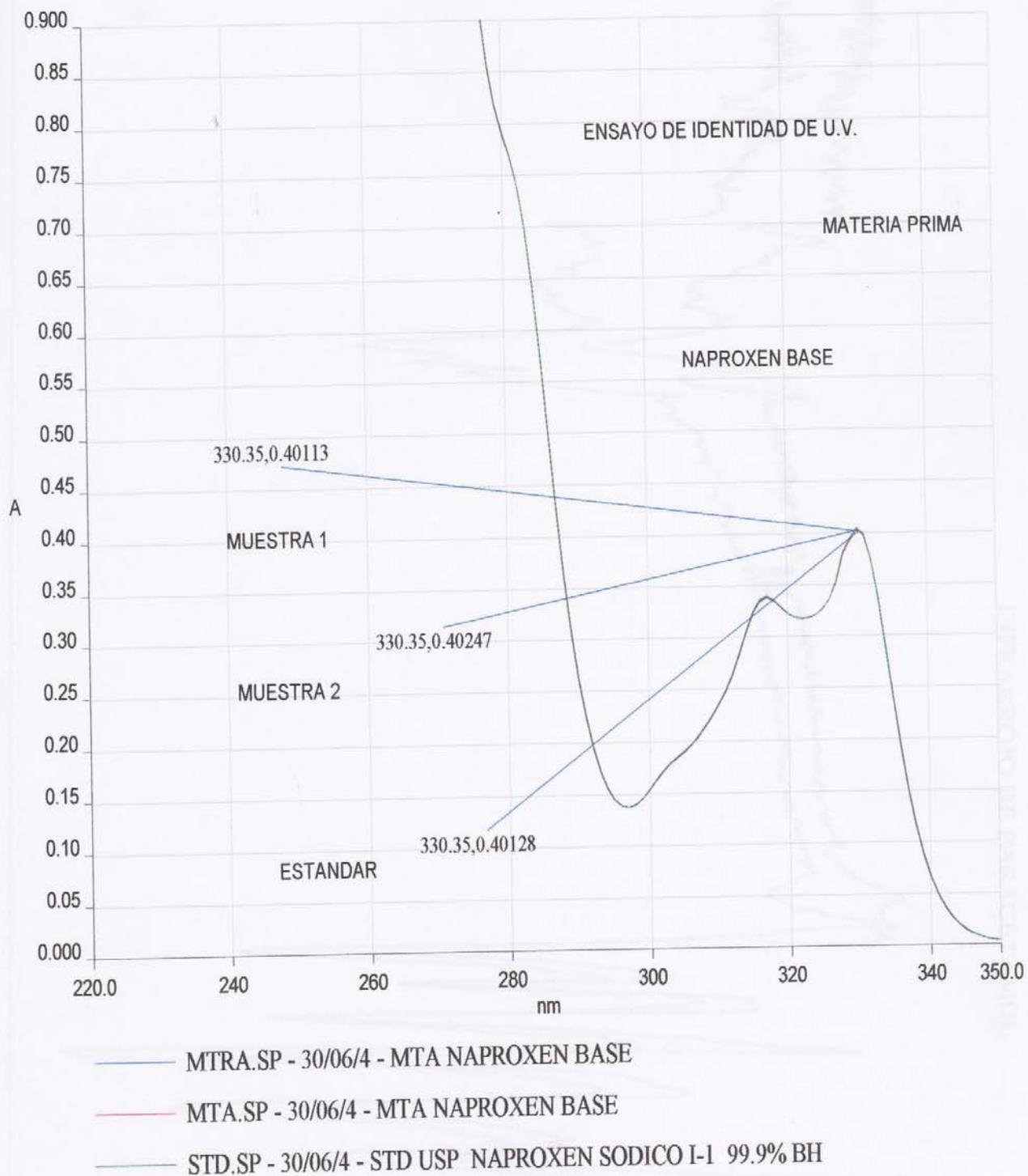


Fig. 5. ENSAYO DE IDENTIDAD DE NAPROXEN (U.V.)

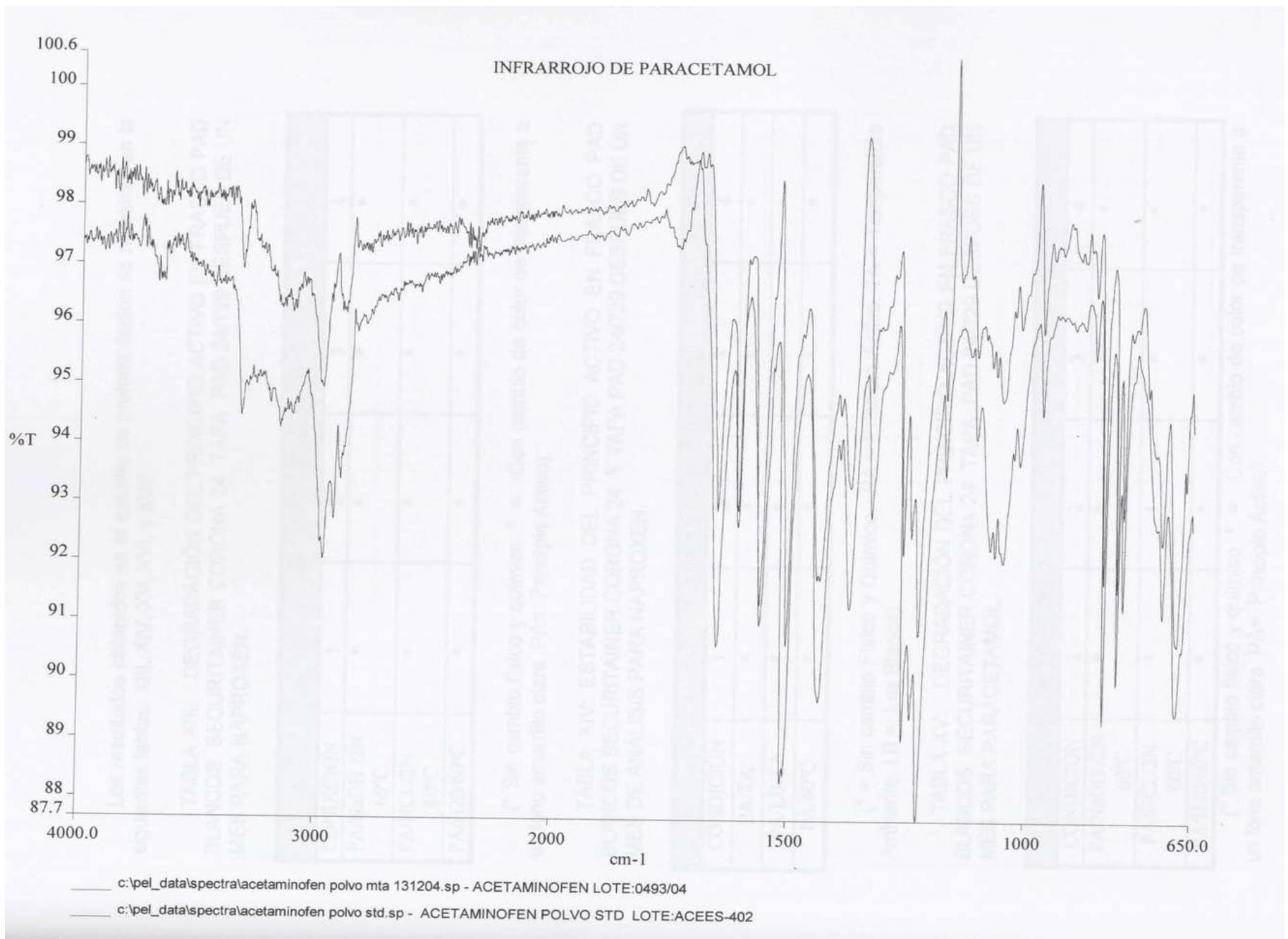


Fig. 6. ENSAYO DE IDENTIDAD DE PARACETAMOL INFRARROJO

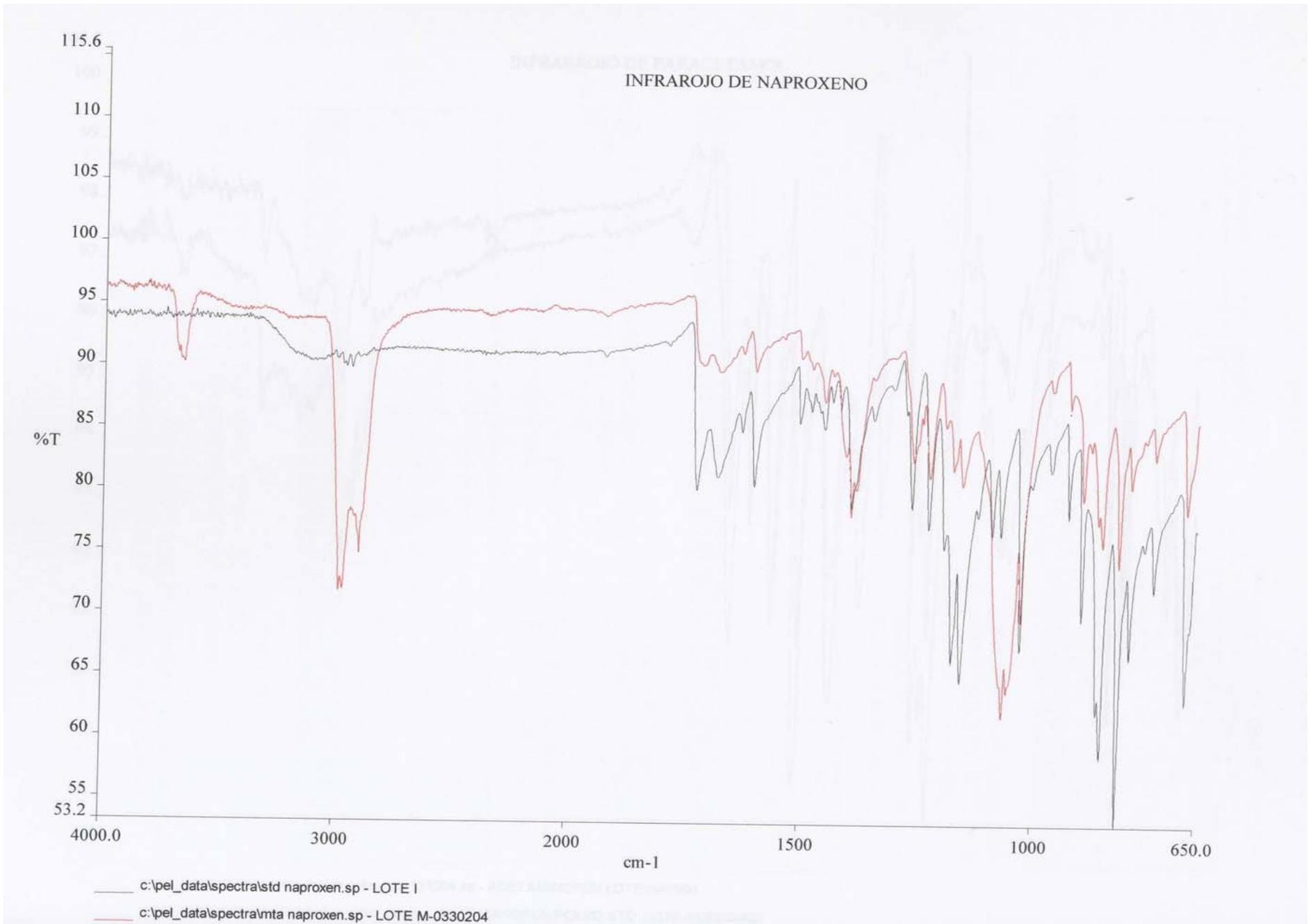


Fig. 7. ENSAYO DE IDENTIDAD DE NAPROXEN INFRARROJO

(C) Los resultados obtenidos en el estudio de preformulación se muestran en la siguientes tablas: XIII, XIV, XV, XVI, y XVII.

**TABLA XIII: DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FRASCO PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 TAPA PAD 24/729 DESPUÉS DE UN MES PARA NAPROXEN.**

<b>SEMANAS DE MUESTREO</b>				
CONDICIÓN	1	2	3	4
PA/NaOH /2N 60°C	*	*	*	*
PA/HCL/2N 60°C	*	*	*	*
PA/H <sub>2</sub> O/60°C	*	*	*	*

(\* = Sin cambio físico y químico, PA = Principio Activo).

**TABLA XIV: ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FRASCO PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS PARA NAPROXEN.**

<b>SEMANAS DE MUESTREO</b>				
CONDICIÓN	1	2	3	4
PA/TA	*	*	*	*
PA/LB/TA	*	*	*	*
PA/60°C	*	*	*	*

(\* = Sin cambio físico y químico, PA = Principio Activo, TA = Temperatura Ambiente, LB = Luz Blanca).

**TABLA XV: DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FRASCO PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 TAPA PAD 24/729 DESPUÉS DE UN MES PARA PARACETAMOL.**

<b>SEMANAS DE MUESTREO</b>				
CONDICIÓN	1	2	3	4
PA/NaOH /2N 60°C	*	*	*	*
PA/HCL/2N 60°C	*	*	*	°
PA/H <sub>2</sub> O/60°C	*	*	*	*

(\* = Sin cambio físico y químico, ° = Con cambio de color de transparente a un tono amarillo claro, PA = Principio Activo).

TABLA XVI: ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FRASCO PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS PARA PARACETAMOL.

<i>SEMANAS DE MUESTREO</i>				
CONDICIÓN	1	2	3	4
PA/TA	*	*	*	*
PA/LB/TA	*	*	*	*
PA/60°C	*	*	*	*

(\* = Sin cambio físico y químico, PA = Principio Activo, TA = Temperatura Ambiente, LB = Luz Blanca).

A continuación se muestran los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad del principio activo con cada uno de los excipientes utilizados.

TABLA XVII: Resultados de Compatibilidad fármaco-excipiente.

Excipiente	Condición											
	30° Humedad Ambiente Semanas				60° Humedad Ambiente Semanas				45° C 75% R.H. Semanas			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Diluyente 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinante 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinante 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinante 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) = No presenta cambios

(D) FORMULACIONES

TABLA XVIII: Pruebas de control de calidad para las Formulaciones Propuestas:

	<i>FÓRMULA 1</i>	<i>FÓRMULA 2</i>	<i>FÓRMULA 3</i>
Descripción	*	*	*
Friabilidad (%) 0.6 y 1.0 %	6.0	1.2%	0.09%
Dureza (kg) 8.0-15kg		7.5	12.21
Desintegración	10.0	15.0	15.0
Disolución Q mayor al 80%	Paracetamol: 73.5% Naproxen: 60.4%	Paracetamol: 85.2% Naproxen: 90.12%	Paracetamol: 101.12% Naproxen: 98.12%
Valoración de Paracetamol y Naproxen (90-110 %)	Paracetamol: 100.12% Naproxen: 101.24%	Paracetamol: 99.85% Naproxen: 100.12%	Paracetamol: 101.185% Naproxen: 99.85%

\* = Comprimido de color blanco a blanco grisáceo homogéneo, libre de partículas extrañas y con una ranura en una de sus caras.

(E) Los resultados de la validación e implementación del método se muestran a continuación:

El área de los cuatro placebos y materias primas preparadas para verificar la especificidad del método se describen en el siguiente cuadro:

TABLA XIX ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO DE CONTROL DE CALIDAD

<i>COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN NAPROXEN/PARACETAMOL %</i>	
PLACEBO 1	0.00020
PLACEBO 2	0.00050
PLACEBO 3	0.00100
ALMIDON 1500	0.00020
AVICEL PH 102	0.00006
P.V.P. K-30	0.00005
FASE MÓVIL	0.00035

ÁREA DEL ESTÁNDAR DE PARACETAMOL: 429965

ÁREA DEL ESTÁNDAR DE NAPROXEN: 444904

Los resultados obtenidos en la linealidad y precisión de sistema para la validación se muestran en las siguientes Tablas: XX, XXI, XXII Y XXIII

**TABLA XX. CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA PARACETAMOL**

<b>CONCENTRACION</b>	<b>No.</b>	<b>TR</b>	<b>CONC. (mg/ml)</b>	<b>AREA (A)</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>CV%</b>	<b>FC</b>
60%	1	1.71	0.036	460832.59	461030.4	A=0.6 TR=0.0	1.24
	2	1.71		463822.21			1.23
	3	1.71		458436.44			1.23
80%	1	1.71	0.048	602366.67	602008.9	A=0.1 TR=0.0	1.23
	2	1.71		601270.43			1.23
	3	1.71		602389.58			1.22
100%	1	1.71	0.060	732332.07	734543.1	A=0.4 TR=0.0	1.22
	2	1.71		733602.52			1.23
	3	1.71		737694.60			1.22
120%	1	1.71	0.072	871022.86	865503.9	A=0.6 TR=0.0	1.22
	2	1.71		860778.74			1.21
	3	1.71		864710.03			1.24
140%	1	1.71	0.084	988922.53	9889712.7	A=0.3 TR=0.0	1.24
	2	1.71		992689.79			1.25
	3	1.71		987525.90			1.23

FC = FACTOR COLEO TR= TIEMPO DE RETENCIÓN

**TABLA XXI. CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA NAPROXEN**

<b>Concentración</b>	<b>No</b>	<b>TR</b>	<b>CONC. (mg/ml)</b>	<b>AREA (A)</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>CV%</b>	<b>FC</b>
60%	1	3.04	0.0994	473645.04	473423.6	A=0.3 TR=0.0	1.13
	2	3.04		474821.72			1.13
	3	3.04		471804.01			1.13
80%	1	3.04	0.03992	623128.34	620344.5	A=0.4 TR=0.0	1.13
	2	3.04		619181.22			1.13
	3	3.04		618723.80			1.14
100%	1	3.04	0.0499	768852.64	771216.9	A=0.3 TR=0.0	1.16
	2	3.04		772078.46			1.13
	3	3.04		772719.59			1.16
120%	1	3.04	0.0598	913529.35	906803.1	A=0.6 TR=0.0	1.14
	2	3.04		902912.80			1.16
	3	3.04		903967.22			1.13
140%	1	3.04	0.0698	1040725.95	1038912.	A=0.2 TR=0.0	1.13
	2	3.04		1036757.09			1.12
	3	3.04		1039255.00			1.12

FC= FACTOR COLEO TR= TIEMPO DE RETENCIÓN

TABLA XXII. RESULTADOS DE PRECISIÓN DEL SISTEMA PARACETAMOL

<i>SOLUCIÓN</i>	<i>No.</i>	<i>CONC. (MG/ml)</i>	<i>ÁREA</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>CV. %</i>
100%	1	0.060	732332.07	733128.2	0.4
	2		733602.52		
	3		737694.60		
	4		730555.47		
	5		734666.21		
	6		729918.49		

TABLA XXIII. RESULTADOS DE PRECISIÓN DEL SISTEMA NAPROXEN

<i>SOLUCIÓN</i>	<i>NO.</i>	<i>CONC. (mg/ml)</i>	<i>ÁREA</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>CV. %</i>
100%	1	0.0499	768852.64	7690033.7	0.5
	2		772078.46		
	3		772719.59		
	4		763046.12		
	5		770306.14		
	6		767199.01		

TABLA XXIV. RESULTADOS DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL MÉTODO. PARACETAMOL

<i>Mg ADICIONADOS</i>	<i>mg RECUPERADOS</i>	<i>MEDIA</i>	<i>% RECUPERADO</i>	<i>% RELATIVO</i>
240.3	242.25	240.3800	80.75	100.811
239.5	239.43		79.81	99.9707
240.6	239.46		79.82	99.5261
300.4	297.75	299.37	99.25	99.1178
300.5	298.05		99.35	99.1846
299.8	302.31		100.77	100.8372
360.5	356.28	355.27	118.76	98.8290
360.6	355.26		118.42	98.1913
360.5	354.27		118.09	98.2718

TABLA XXV. RESULTADOS DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL MÉTODO NAPROXEN

<i>mg Adicionados</i>	<i>mg Recuperados</i>	<i>MEDIA</i>	<i>% RECUPERADO</i>	<i>% RELATIVO</i>
200.4	202.1284	201.8902	80.69	100.8629
200.7	200.8003		80.04	100.0499
200.4	202.7421		80.81	101.1687
249.4	252.1250	252.2000	100.85	101.0920
249.9	249.4750		99.79	99.8299
249.9	255.0000		102.00	102.040
298.6	302.3500	303.1583	120.94	101.2550
300.7	303.0000		121.20	100.7648
300.1	304.1250		121.65	101.3412

Los resultados obtenidos en la prueba de exactitud del método, se realizaron por un mismo analista en un solo día, el análisis se efectuó con diez placebos cargados al 100%.

TABLA XXVI. RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO PARACETAMOL

<i>MUESTRA</i>	<i>mg Adicionados</i>	<i>mg Recuperados</i>	<i>AREA</i>	<i>% RECOBRO</i>
1	300.4	297.15	728811	99.25
2	300.5	298.05	729886	99.35
3	299.8	302.31	739109	100.77
4	299.9	302.82	740666	100.94
5	300.9	300.27	736087	100.09
6	301.1	300.90	737848	100.30
7	299.5	300.12	728811	99.25
8	301.2	299.18	729886	99.35
9	299.4	301.12	739109	100.77
10	298.1	299.12	731208	99.14

TABLA XXVII. RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO NAPROXEN

<i>MUESTRA</i>	<i>mg Adicionados</i>	<i>mg Recuperados</i>	<i>AREA</i>	<i>% RECOBRÓ</i>
1	249.4	252.125	740673	100.85
2	249.9	249.470	733267	99.79
3	249.9	255.052	748308	102.01
4	249.9	253.400	743886	101.36
5	249.9	251.025	738584	100.41
6	249.9	249.100	733071	99.64
7	252.1	252.125	740673	100.85
8	249.4	249.475	733267	99.79
9	255.0	255.025	748308	102.01
10	252.0	252.550	741286	101.02

TABLA XXVIII. RESULTADOS DE REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARACETAMOL

	<i>ANALISTA 1</i>			<i>ANALISTA 2</i>		
	<i>MUESTRA</i>	<i>% ADICIONADO</i>	<i>% RECOBRÓ</i>	<i>MUESTRA</i>	<i>% ADICIONADO</i>	<i>% RECOBRÓ</i>
DÍA	1	100	100.12	7	100	99.12
	2	100	100.19	8	100	99.53
UNO	3	100	101.15	9	100	100.12
DÍA	4	100	100.18	10	100	99.99
	5	100	100.12	11	100	99.01
DOS	6	100	99.12	12	100	100.99

TABLA XXIX. RESULTADOS DE REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO NAPROXEN

<i>ANALISTA 1</i>			<i>ANALISTA 2</i>		
MUESTRA	% ADICIONADO	% RECOBRÓ	MUESTRA	% ADICIONADO	% RECOBRÓ
1	100	101.12	7	100	100.12
2	100	100.14	8	100	99.18
3	100	101.52	9	100	101.12
4	100	99.14	10	100	99.56
5	100	100.15	11	100	100.89
6	100	101.16	12	100	101.02

TABLA XXX. RESULTADOS DE ESTABILIDAD DE LA MUESTRA PARACETAMOL

CONDICIÓN TIEMPO

S	MUESTRA	L	INICIA	% TEMPERATURA AMBIENTE (24HRS)	A	% TEMPERATURA AMBIENTE (72 HRS)	N	% REFRIGERACIÓN (24 HRS)	N	% REFRIGERACIÓN (24 HRS)
	1		99.34	102.42		105.12		104.12		109.12
	2		97.38	96.34		95.12		108.12		105.16
	3		98.67	98.39		102.14		104.13		102.12

(HRS.= HORAS)

TABLA XXXI. RESULTADOS DE ESTABILIDAD DE LA MUESTRA NAPROXEN

CONDICIÓN TIEMPO

MUESTRAS	INICIAL	% TEMPERATURA AMBIENTE (24HRS)	% TEMPERATURA AMBIENTE (72 HRS)	% REFRIGERACIÓN (24 HRS)	% REFRIGERACIÓN (24 HRS)
1	105.02	110.34	112.12	98.12	95.12
2	104.47	105.85	108.16	97.14	96.12
3	105.17	106.60	109.12	112.18	113.18

(HRS.= HORAS)

TABLA XXXII. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO ASÍ COMO FIGURAS 8,9 Y 10 SUS RESPECTIVOS CROMATOGRAMAS E IDENTIDADES.

RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS  
PARACETAMOL Y NAPROXEN TABLETAS

<b>PRUEBA</b>		<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>
Adecuación del sistema	del sistema	CV de áreas $\leq 2.0\%$ CV de tiempo de retención $\leq 2.0\%$	Todos los parámetros analíticos evaluados cumplieron con el criterio de aceptación
Linealidad del sistema	del sistema	$R^2 \geq 0.98$ $Ic(\beta_1)$ no debe incluir el cero	Acetaminofen $R^2 = 0.9993$ $Ic(\beta_1) = 11007163.6$ a $70129.98$ Naproxen $r^2 = 0.9989$ $Ic(\beta_1) = 14192156.1$ a $53948.70$
Precisión del sistema		CV $\leq 2.0\%$	Acetaminofen CV = 0.39% Naproxen CV = 0.46%
Linealidad del método	del método	$r^2 \geq 0.98$ $Ic(\beta_1)$ debe incluir la unidad o el promedio aritmético de recobro. $Ic(\beta_0)$ debe incluir el cero. Promedio aritmético de recobro (y) 98-102% $Ic(\mu)$ debe incluir el 100% o el promedio aritmético de recobro. CV del % de recobro $< 2.0\%$	Acetaminofen $r^2 = 0.9985$ $Ic(\beta_1) = 0.9221$ a $0.9877$ $Ic(\beta_0) = 0.5668$ a $7.7285$ CV y/x = 0.68% Y = 99.48% $Ic(\mu) = 100.19\%$ a $98.77\%$ CV = 0.92% Naproxen $r^2 = 0.9986$ $Ic(\beta_1) = 0.9934$ a $1.06$ $Ic(\beta_0) = -5.229$ a $1.5981$ CV y/x = 0.68%

		$Y = 100.84\%$ $I_c (\mu) = 101.42\%$ a100.26% $CV = 0.74\%$
Exactitud y repetibilidad al 100%	Promedio aritmético de recobro (y) 97-103% $I_c (\mu)$ debe incluir el 100% o el promedio aritmético de recobro y CV no mayor de 3.0%	Acetaminofen $Y = 100.0008\%$ $I_c (\mu) = 100.5409\%$ a 99.4606% $CV = 0.51\%$ Naproxen $Y = 100.7928\%$ $I_c (\mu) = 101.4256\%$ a 100.1599% $CV = 0.60\%$
Especificidad (métodos de control de calidad)	Confirmar que el método es capaz de identificar la sustancia de interés sin interferencia de otros sustancias.	El método es capaz de identificar paracetamol y naproxen sin interferencia.
Especificidad (métodos indicadores de estabilidad)	Muestras a 70° c, 20 días Muestras con luz UV, 20 días. Placebo a 70° C, 20 días placebo con luz UV, 20 días.	Sin degradación. Sin degradación. No hay respuesta. No hay respuesta.
Reproducibilidad entre analistas	$Cv \leq 3.0\%$	Acetaminofen $CV = 1.43\%$ Naproxen $CV = 1.16$
Estabilidad de la muestra analítica	$ d_i  \leq 3.0\%$	$D_i = 5.32\%$ La muestra no es estable por un día a temperatura ambiente debe leerse el mismo día que se prepara.

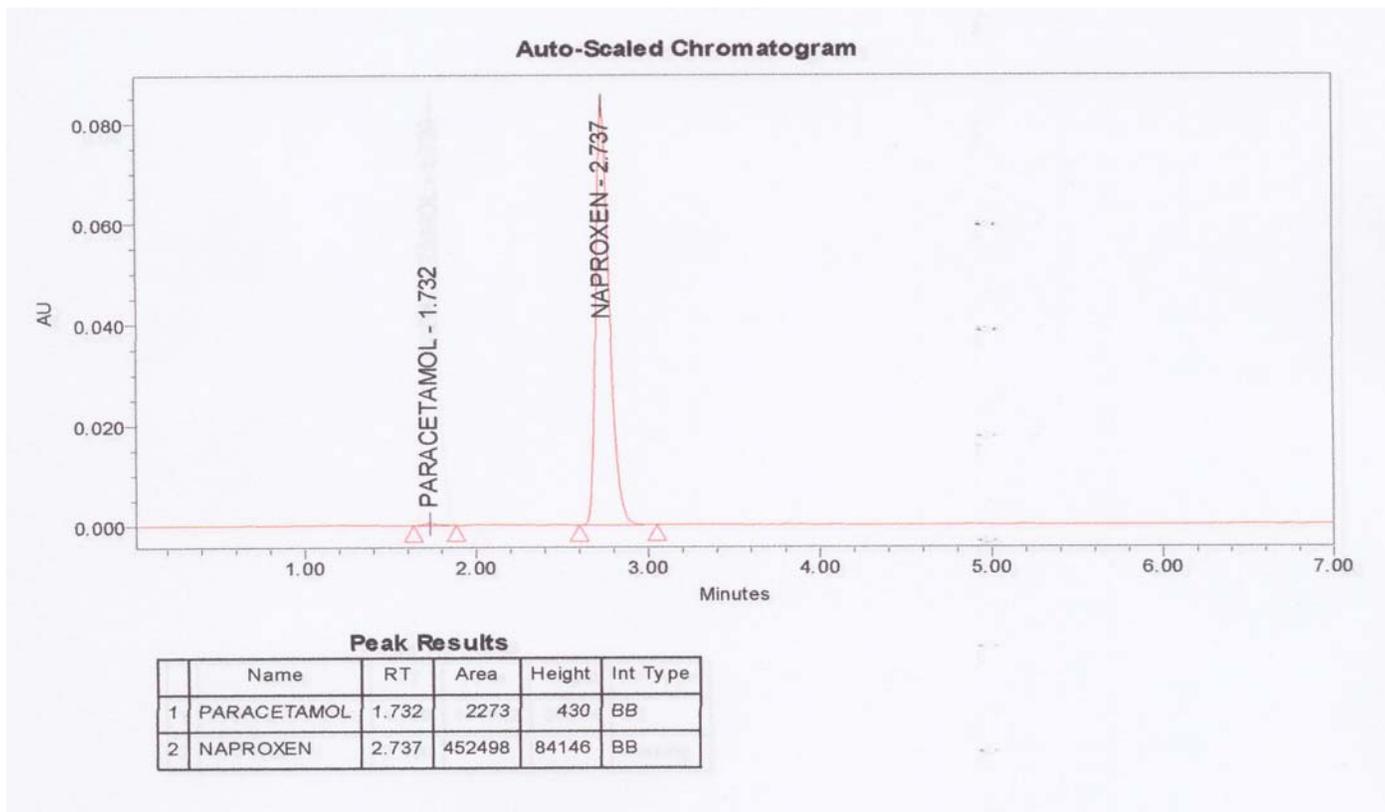


Fig. 8. CROMATOGRAMA DE NAPROXEN

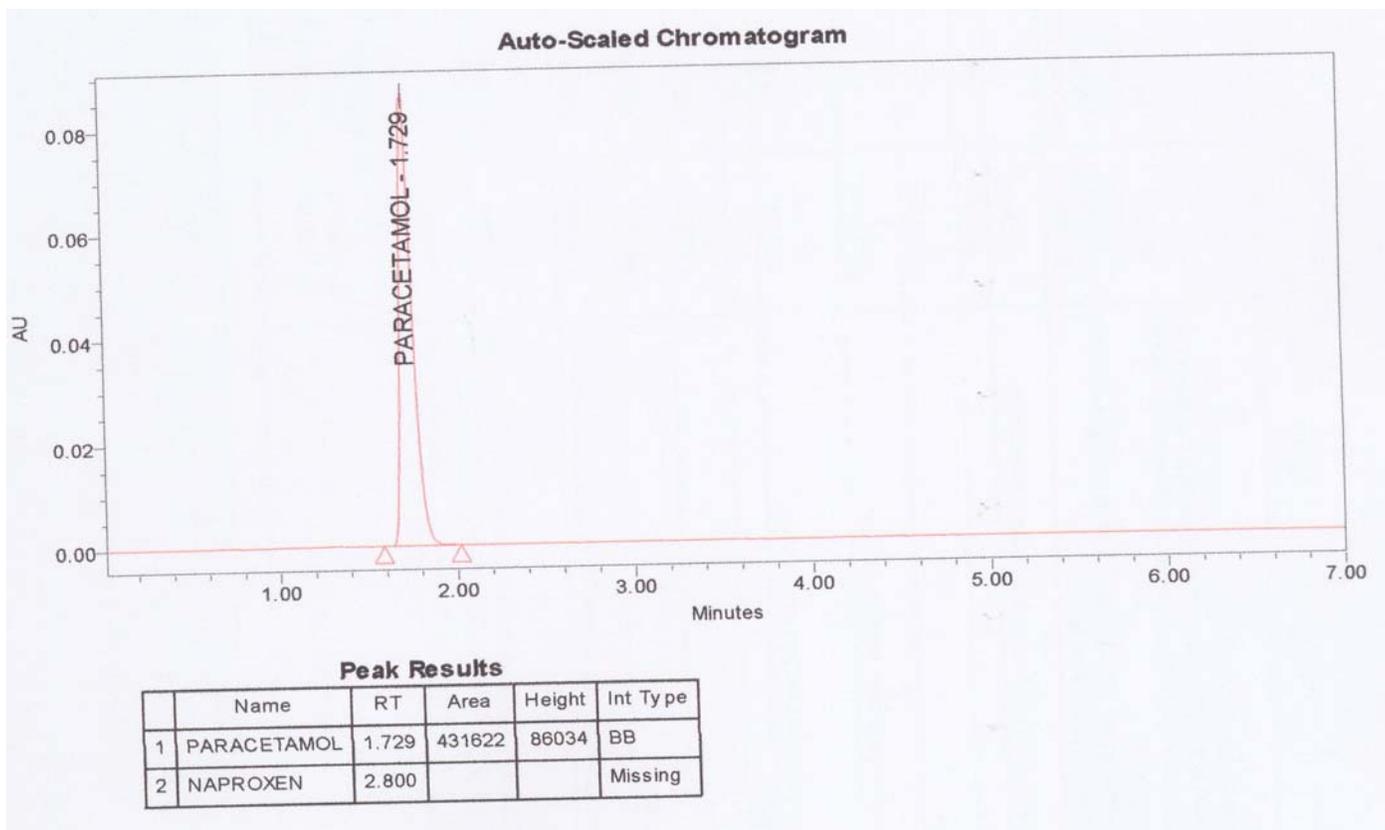


Fig. 9. CROMATOGRAMA DE PARACETAMOL

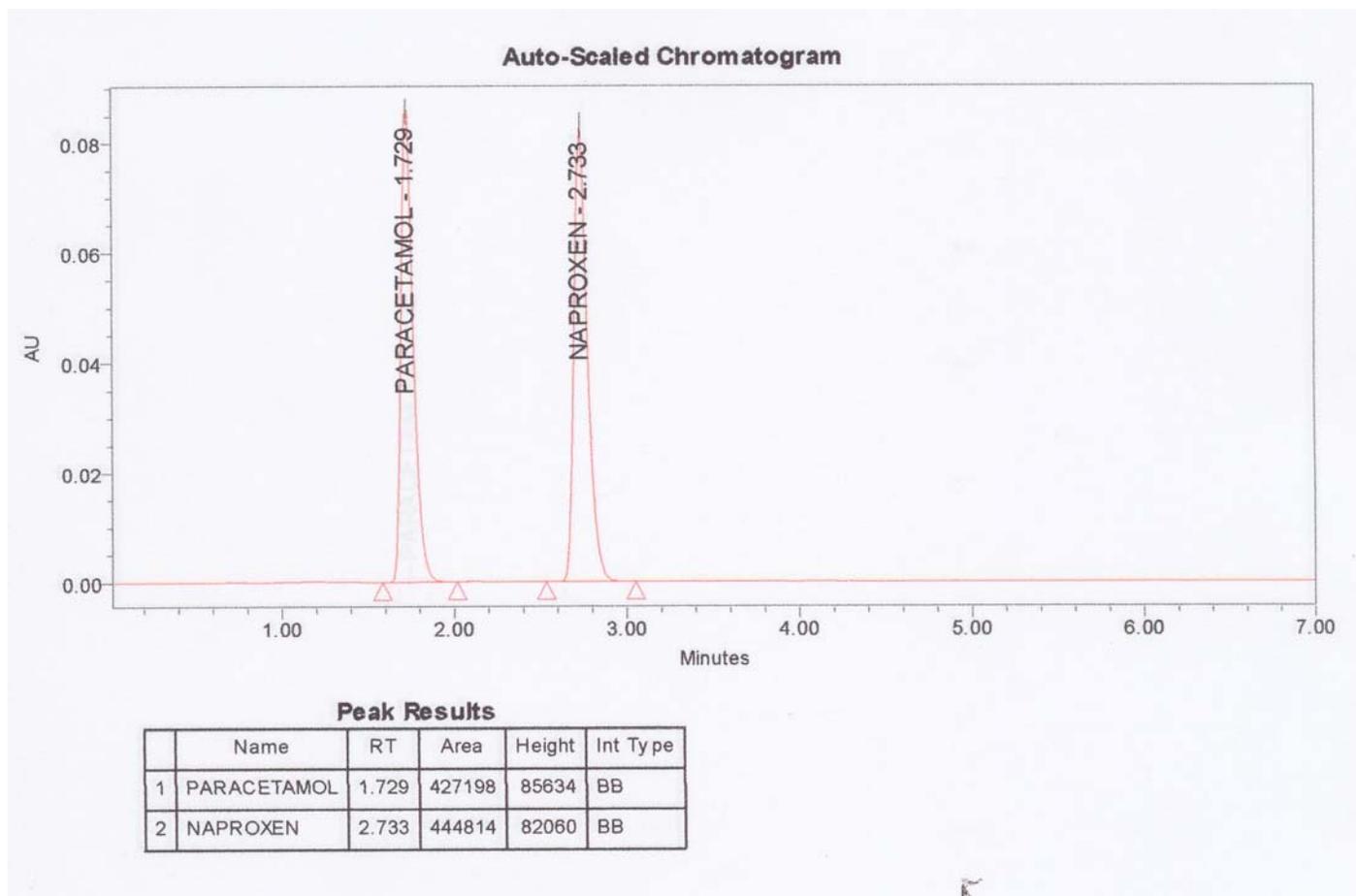


Fig. 10. CROMATOGRAMA DE PARACETAMOL Y NAPROXEN

(F) La formulación seleccionada para el estudio de estabilidad acelerada fue la numero tres. Se fabricaron tres lotes piloto.

(G) Los resultados de los lotes sometidos a estudio de estabilidad acelerada se muestran a continuación:

<b>PROYECTO NO: PC-EAC-109-04</b>		<b>REPORTE NO: RP-EAC-109-04</b>	
<b>NOMBRE: TABLETAS DE NAPROXEN Y PARACETAMOL</b>		<b>FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN:</b> <i>Tabletas con 300mg de Paracetamol y 250 mg de Naproxen</i>	
<b>LOTE: LP-040719 a</b>	<b>PRESENTACIÓN : Blister con 8 tabletas</b>	<b>FECHA DE FABRICACIÓN : 19/07/04</b>	
<b>TIPO DE ESTABILIDAD: ACELERADA</b>	<b>FECHA INICIO DE ESTABILIDAD : 16/08/04</b>	<b>FECHA DE TÉRMINO DE ESTABILIDAD: 16/11/04</b>	
<b>CONDICIONES: INICIAL, 30, 60, 90, días a 40 grados +/- 2 grados 75% HR y 90 días a 30 grados +/- 2 grados</b>			
<b>INFORMACIÓN GENERAL: Este medicamento es un antiinflamatorio.</b>			

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>A) 16/08/04 B) INICIAL</b>	<b>A) 23/09/04 B) 30 DÍAS 40 GRADOS 75% HR</b>	<b>A) 19/10/04 B) 30 DÍAS 40 GRADOS 75 % HR</b>	<b>A) 24/11/04 B) 90 DÍAS 30 GRADOS</b>	<b>A) 24/11/04 B)90 DÍAS 40 GRADOS 75% HR</b>
Descripción	Comprimido de color blanco a blanco grisáceo homogéneo libre de partículas extrañas y con una ranura en una de sus caras.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de Naproxen hplc	El tiempo de retención de naproxen en la muestra correspondiente al del estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de Paracetamol hplc	El tiempo de retención de paracetamol en la muestra corresponde al estándar	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración de Paracetamol	90.0% a 110.0%	98.36%	99.47%	99.21%	101.89%	103.55%
Valoración del Naproxen	90.0% a 110.0%	102.20%	103.87%	100.73%	107.68%	108.66%
P-aminofenol libre	No mas de 0.005%	0. %	0. %	0. %	0. %	0. %
Uniconformidad de contenido de Paracetamol	Cumple con variación de peso 85.0% a 115.0%	98.9% Cv: 1.8	N/A	N/A	102.0% Cv: 1.75	102.9% Cv: 1.61
Uniformidad de contenido de Naproxen	Cumple con variación de peso 85.0% a 115.0%	102.8% cv: 1.8	N/A	N/A	107.7% Cv: 1.72	108.04% Cv: 1.64
Peso promedio	680 mg. +/- %	669.16 mg.	N/A	N/A	671.98 mg.	675.07 mg.
Variación de peso	100 +/- 5%	98.4%	N/A	N/A	98.8%	99.2%
Hermeticidad	No debe presentar indicios de color azul dentro de empaque	Cumple	N/A	N/A	Cumple	Cumple
Disolución de Paracetamol y Naproxen.	1ra fase en 6 unidades Q mayor al 80% . 2a fase e promedio de 12 unidades Q mayor al 80% y ninguna unidad menor a q-15%. 3ra fase e promedio de 24 unidades mayor o igual a Q no más de 24 unidades mayor o igual a Q no mas de 2 unidades menores a Q-15% y ninguna menor a Q-25%.	Paracetamol: 93.71% Naproxen: 99.66%	Paracetamol: 91.88% Naproxen: 98.13%	Paracetamol: 105.95% Naproxen: 92.48%	Paracetamol: 99.42% Naproxen: 97.82%	Paracetamol: 98.58% Naproxen: 98.89%

N/A=NO APLICA, Q=% DISUELTO, HR=HUMEDAD

<b>PROYECTO NO: PC-EAC-109-04</b>		<b>REPORTE NO: RP-EAC-109-04</b>	
<b>Nombre: tabletas de Naproxen y Paracetamol</b>		<b>Forma farmacéutica y concentración: Tabletas con 300mg de Paracetamol y 250 mg de Naproxen</b>	
<b>Lote: lp-040719 b</b>	<b>Presentación : blíster con 8 tabletas</b>	<b>Fecha de fabricación : 19/07/04</b>	
<b>Tipo de estabilidad: acelerada</b>	<b>Fecha inicio de estabilidad : 16/08/04</b>	<b>Fecha término de estabilidad: 16/11/04</b>	
<b>Condiciones: inicial, 30, 60, 90, días a 40 grados +/- 2 grados 75% hr y 90 días a 30 grados +/- 2 grados</b>			
<b>Información general: este medicamento es un antiinflamatorio.</b>			

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>A) 16/08/04 B) INICIAL</b>	<b>A) 23/09/04 B) 30 DÍAS 40 GRADOS 75% HR</b>	<b>A) 19/10/04 B) 30 DÍAS 40 GRADOS 75 % HR</b>	<b>A) 24/11/04 B) 90 DÍAS 30 GRADOS</b>	<b>A) 24/11/04 B)90 DÍAS 40 GRADOS 75% HR</b>
Descripción	Comprimido de color blanco a blanco grisáceo homogéneo libre de partículas extrañas y con una ranura en una de sus caras.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de Naproxen hplc	El tiempo de retención de naproxen en la muestra correspondiente al del estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de Paracetamol hplc	El tiempo de retención de paracetamol en la muestra corresponde al del estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración de Paracetamol	90.0% a 110.0%	101.16%	100.30%	97.84%	103.86%	98.81%
Valoración del Naproxen	90.0% a 110.0%	104.89%	103.72%	100.73%	108.91%	109.93%
P-aminofenol libre	No más de 0.005%	0. %	0. %	0. %	0. %	0. %
Uniconformidad de contenido de Paracetamol	Cumple con variación de peso 85.0% a 115.0%	100.7% Cv: 1.49	N/A	N/A	103.9% Cv: 1.89	99.2% Cv: 1.38
Uniformidad de contenido d Naproxen	Cumple con variación de peso 85.0% a 115.0%	104.4% Cv: 1.49	N/A	N/A	109.0% Cv: 1.89	110.3% Cv: 1.37
Peso promedio	680 mg. +/- %	663.69 mg.	N/A	N/A	676.34 mg.	667.63 mg.
Variación de peso	100 +/- 5%	97.6%	N/A	N/A	99.4%	98.1%
Hermeticidad	No debe presentar indicios de color azul dentro de empaque	Cumple	N/A	N/A	Cumple	Cumple
Disolución de Paracetamol y Naproxen.	1era fase en 6 unidades Q mayor al 80%. 2 da fase e promedio de 12 unidades Q mayor al 80% y ninguna unidad menor a Q-15%. 3era fase e promedio de 24 unidades mayor o igual a Q no más de 24 unidades mayor o igual a Q no mas de 2 unidades menores a Q-15% y ninguna menor a Q-25%.	Paracetamol: 98.24% Naproxen: 103.91%	Paracetamol: 95.67% Naproxen: 94.96%	Paracetamol: 104.91% Naproxen: 98.63%	Paracetamol: 99.45% naproxen: 97.85%	Paracetamol: 98.98% Naproxen: 97.26%
						68

N/A=NO APLICA, Q=% DISUELTO, HR=HUMEDAD RELATIVA

PROYECTO NO: PC-EAC-109-04		REPORTE NO: RP-EAC-109-04	
NOMBRE: TABLETAS DE NAPROXEN Y PARACETAMOL		FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN: Tabletas con 300mg de Paracetamol y 250 mg de Naproxen	
LOTE: LP-040719 c	PRESENTACIÓN : Blister con 16 tabletas	FECHA DE TABRICACIÓN : 19/07/04	
TIPO DE ESTABILIDAD: ACELERADA	FECHA INICIO DE ESTABILIDAD : 16/08/04	FECHA TÉRMINO DE ESTABILIDAD: 16/11/04	
CONDICIONES: INICIAL, 30, 60, 90, días a 40 grados +/- 2 grados 75% HR y 90 días a 30 grados +/- 2 grados			
INFORMACIÓN GENERAL: Este medicamento es un antiinflamatorio.			

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	A) 16/08/04 B) INICIAL	A) 23/09/04 B) 30 DÍAS 40 GRADOS 75% HR	A) 19/10/04 B) 30 DÍAS 40 GRADOS 75 % HR	A) 24/11/04 B) 90 DÍAS 30 GRADOS	A) 24/11/04 B) 90 DÍAS 40 GRADOS 75% HR
DESCRIPCIÓN	Comprimido de color blanco a blanco grisáceo homogéneo libre de partículas extrañas y con una ranura en una de sus caras.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
IDENTIDAD DE NAPROXIN HPLC	El tiempo de retención de Naproxen en la muestra correspondiente al del estándar.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
IDENTIDAD DE PARACETAMOL HPLC	El tiempo de retención de Paracetamol en la muestra corresponde al estándar.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
VALORACIÓN DE PARACETAMOL	90.0% a 110.0%	99.12%	100.45%	98.55%	96.45%	98.27%
VALORACIÓN DEL NAPROXEN	90.0% a 110.0%	101.30%	105.96%	101.92%	109.33%	103.55%
P-AMINOFENOL LIBRE	No mas de 0.005%	0. %	0. %	0. %	0. %	0. %
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE PARACETAMOL	Cumple con variación de peso 85.0% a 115.0%	99.6% cv: 1.09	N/A	N/A	96.5% cv: 1.54	98.2% cv: 1.63
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO D NAPROXEN	Cumple con variación de peso 85.0% a 115.0%	101.75% cv: 1.08	N/A	N/A	109.4% cv: 1.5	103.5% cv: 1.64
PESO PROMEDIO	680 mg. +/- %	675.86 mg.	N/A	N/A	670.80 mg.	675.40 mg.
VARIACIÓN DE PESO	100 +/- 5%	99.3%	N/A	N/A	98.6%	98.5%
DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL Y NAPROXEN.	1era FASE EN 6 UNIDADES Q MAYOR AL 80%. 2 da FASE E PROMEDIO DE 12 UNIDADES Q MAYOR AL 80% Y NINGUNA UNIDAD MENOR A Q-15%. 3era FASE E PROMEDIO DE 24 UNIDADES MAYOR O IGUAL A Q NO MAS DE 24 UNIDADES MAYOR O IGUAL A Q NO MAS DE 2 UNIDADES MENORES A Q-15% Y NINGUNA MENOR A Q-25%.	Paracetamol: 93.88% Naproxen: 98.01%	Paracetamol: 96.85% Naproxen: 105.51%	Paracetamol: 98.96% Naproxen: 92.50%	Paracetamol: 102.18% Naproxen: 97.82%	Paracetamol: 99.68% Naproxen: 98.22%

N/A= NO APLICA, Q=% DISUELTO, HR=HUMEDAD RELATIVA

(H, I Y J) Los datos presentados en, esta sección de resultados fueron enviados, a la SSA de acuerdo al formato numero SSA-03-004-A para iniciar los trámites correspondiente a la obtención de registro

## **8. ANÁLISIS DE RESULTADOS:**

Durante el análisis de Paracetamol y Naproxen como materia prima se demostró que los principios activos cumplen con las especificaciones establecidas en la FEUM 7<sup>a</sup> ed. 2000 por medio de pruebas tales como: descripción, solubilidad, punto de fusión, pureza, cromatografía y valoración. Se confirmó la identidad de los principios activos, por lo que se consideró que éstos eran aptos y seguros para la fabricación de lotes pilotos.

Por lo que se refiere, a las pruebas de estabilidad y degradación del principio activo, se observó un ligero cambio en el Acetaminofen de un color blanco transparente a un tono amarillo ligero, sin embargo al realizar la evaluación cualitativa por cromatografía en capa fina no se observaron manchas que pudieran corresponder a impurezas, además los R<sub>f</sub> de las sustancias de referencia y la muestras problemas fueron similares. En medio ácido y básico el principio activo es totalmente estable a 60 °C. En la evaluación de Naproxen, éste fue estable en medio ácido, básico, y de oxidación, es estable a 60 °C. Esta degradación se realizó con la finalidad de conocer los posibles productos de degradación que en determinado momento se pudieran presentar durante el análisis de estudios de estabilidad acelerada.

La primera formulación presentó apariencia uniforme pero con problemas con el flujo, el peso del comprimido fue de 680, además la friabilidad salió de los límites especificados por el laboratorio ya que fue de 6.0. Por estas razones se modificó la formulación de algunos de los excipientes y la vía de fabricación ya que esta se realizó por base seca. Se realizará en base húmeda cambiando la proporción de los excipientes.

Para la segunda formulación, la mezcla mejora su flujo y la apariencia es uniforme, los comprimidos presentan un color blanco a grisáceo uniforme plano y con una ranuradura en una de sus caras. La dureza y la desintegración de los comprimidos está dentro de las especificaciones, en el caso los comprimido se laminan, y es por ello que se tiene que volver a reformular. En la reformulación se hicieron modificaciones iniciales ya que era un proceso en base seca y fue cambiado a base húmeda, esto debido a que el Naproxen no tenía un buen flujo.

En caso de los excipientes, se cambiaron por STARCH 1500, Plasdone K-30 y alcohol se utilizaron estos excipientes para no modificar su desintegración.

En la tercera formulación la mezcla de polvos presentó buen flujo y apariencia uniforme. En cuanto a la apariencia de los comprimidos fue de color blanco a grisáceo uniforme plano y con una ranura en una de sus caras y no presentaron laminación, la dureza se elevó un poco pero está dentro de especificaciones, la desintegración, y la friabilidad también. En el caso de la formulación, se estableció que sería más adecuado eliminar el estearato de magnesio, sustituirlo por Ac-Di-Sol y lactosa DCL-11. Estas tienen

propiedades de desintegración con mayor facilidad y así como la diferencia de la primera formulación que tenía lactosa Spray dried este tipo de lactosa DCL-11 tiene la partícula más pequeña y contiene celulosa, y con una adherencia adecuada y a la vez buena compactación. Se seleccionó la fórmula número tres por presentar mejores características para el estudio de estabilidad acelerada.

El método analítico para la cuantificación del principio activo, cumplió con todos los parámetros de validación como linealidad, precisión, exactitud etc., para ser utilizado como método indicativo de estabilidad. Además, puede utilizarse como técnica de laboratorio para la liberación de lotes comerciales, sin embargo la muestra no resultó ser estable a refrigeración ni a temperatura ambiente.

Los parámetros de control que se utilizaron para evaluar la estabilidad de los lotes piloto, fueron establecidos con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, los resultados del estudio de estabilidad acelerada demuestran que la fórmula es estable en blister ya que no hay variación significativa en los parámetros examinados.

Las muestras que se mantuvieron bajo la acción de temperatura 30°C , 40°C a 75% de humedad relativa no presentaron desviaciones significativas en ninguna de sus características fisicoquímicas, por lo que podemos decir que el blister conserva bien los comprimidos de Naproxen y Paracetamol.

## 9. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos durante el estudio experimental se concluye:

- La fórmula propuesta conserva sus características físicas y químicas satisfactoriamente.
- Los resultados del estudio de estabilidad acelerada demostraron que los lotes de comprimidos de Naproxen y Paracetamol fabricados se encuentran dentro de las especificaciones indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7<sup>o</sup> Edición 2000, por lo que se considera estable física y químicamente asignándole 24 meses como periodo de caducidad.
- El método analítico, cumple con los criterios establecidos, por lo que puede ser utilizado en análisis rutinario de la valoración de Paracetamol y Naproxen tabletas.

## **10. SUGERENCIAS.**

❖ Someter el producto a estabilidad a largo plazo para poder confirmar y extender el periodo de caducidad otorgada por SSA.

❖ Evaluar otros materiales de empaque como frasco o celopolial y someterlos a un estudio de estabilidad acelerada con el fin de obtener el material de empaque primario en donde el producto tenga una mayor estabilidad.

❖ Realizar el escalamiento del producto.

❖ Realizar estudios de Bioequivalencia.

## 11.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7<sup>a</sup> Edición. Ed. Talleres gráficos de Publicaciones e Impresiones, México 2000.
- 2.- A. Lieberman, Lachman León, "Pharmaceutical Dosage Forms", Second Edition ed. Marcel Dekker Inc. New York 1989 pp. 75-79, 93-94, 105-116.
- 3.- A. Lieberman, Lachman León, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. " Third edition. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1986 pp. 66-75, 171-193, 293-302.
- 4.- People J., "Preformulation" Mc Neil Consumer, Products. FMC Corporation 1982. pp 1-12
- 5.- Muñiz G. A., "Preformulation de formas Farmacéuticas Sólidas" Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México A. C. Julio 1993 pp. 1-43
- 6.- Rémington "Farmacia Practica" 19<sup>a</sup> Edición, Ed. Medica Panamericana Buenos Aires 1999 pp. 2470-2478, 2505-2509.
- 7.- Guidance for Industry "Dissolution Testing of immediate Release Solid Oral Dosage Forms" Food and Drug Administration august 1997.
- 8.- Carstesen D. "Drug stability Principles and Practices" Revised and expanded, 2 ed., USA 2002 pp1785-1896
- 9.- Secretaria de Salud "Conclusiones de las mesas redondas sobre requisitos mínimos para las puebas de estabilidad de medicamentos "Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, pp. 26-28.
- 10.- Fernández, V. G. "Manejo de Medicamentos y Fármacos Caducos" Cenapred, Mexico, 1997.
- 11.- Macek T. Remington's " Pharmaceutical Science" 15 ed. 1999 pp 2004-2006
- 12.- Secretaria de Salud " NORMA OFICIAL MEXICANA NOM 073-SSA1- 1993 ". Estabilidad de Medicamentos pp. 59,66
- 13.- Saranjit Singh, Prueba de Estabilidad de Fármacos y determinación de la vida de Anaquel Conforme a los lineamientos internacionales. Pharmaceutical Techology 3(5) 1999 pp. 35-47.

- 14.- Secuencia para registro y Comercialización de un medicamento PPC-PGL-33-98/07. 2001.
- 15.- Métodos Analíticos Validación, Comisión de Validación de Métodos Analíticos, Edición 2002 .
- 16.- Diseño Desarrollo y Validación de Métodos Analítico, M. en C. Juárez A. Beckman, México, D. F. 1990.
- 17.- Clarke's "Isolation and Identification of Drugs" J. V. Jackson pp. 471 1986.
- 18.- Ley General de Salud, Sista. México, 1992 pp. 47-48.
- 19.- Hoyd R. Zinder, Joseph J. Kirkland, "Practical HPLC Metohod Developme", Secon Edition pp 1-59
- 20.- Thomson, Diccionario de Especialidades Farmaceutica, 50 ed. 2004.
- 21.-Euopean, Pharmacopeia, Volumen 2, 5 edicion, pp 2084,2085.
- 22.- Victor Uriarte Bonilla, Trejo Flores Sergio "Farmacología Clínica", Editorial Trillas, 2003 pp 871,79
- 23.- Betram A. Katzung, "Farmacología Básica y Clínica" Ed, Manual Moderno, Octava edicion, 2002. pp 682,648,649.
- 24.- Smith, Reynord, "FARMACOLOGIA", Ed. Panamericana 1993, La impresión pp. 410,411.
- 25.- Rang, Dale, "Farmacología", Ed. Elsevier Science, 4ª Edicion, 2000, pp 243,251.
- 26.- Velásquez, "Farmacología Básica Clínica", Velásquez, 17ª Edicion, Editorial. Medica Panamericana. Pp 513-537.
- 27.- George Lunn and Norman Schmuff., HPLC Methods for Pharmaceutical pp. 929-950.0